

Fortschritte mit Atezolizumab und Alectinib

Die Behandlungsmöglichkeiten beim NSCLC haben sich in den letzten Jahren dank Einführung zielgerichteter, molekular-basierter Substanzen wie Alectinib und der Immuntherapeutika nämlich den Checkpoint-Inhibitoren wie dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab wesentlich verbessert. Für beide Substanzen liegen überzeugende Studiendaten vor. Die aktuelle Herausforderung besteht darin, prädiktive Biomarker zu finden, die das Ansprechen auf diese innovativen Substanzen zuverlässig voraussagen.

Das NSCLC ist ein immunogener Tumor, d.h. es bestehen enge Wechselwirkungen zwischen dem Immunsystem, sprich T-Lymphozyten, den Tumorzellen und dem Stroma, welches als Micro-Environment bezeichnet wird. Dies eröffnet die Möglichkeit für eine Therapie, die nicht die Tumorzelle selbst im Blick hat, sondern das Immunsystem befähigt, den Tumor anzugreifen, also das «Immunescape» zu durchbrechen. Ein solches Wirkprinzip ist die Checkpoint-Blockade mit PD-L-, PD-L1- und CTLA-4-Inhibitoren.

Atezolizumab vs. Docetaxel

Im Rahmen einer randomisierten Phase-3-Studie (OAK-Studie) konnte Atezolizumab, ein PD-L1-Inhibitor, bei vorbehandelten Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC im Vergleich zu Docetaxel seine Überlegenheit unter Beweis stellen. Im Vergleich zur Chemotherapie (CT) wurde das OS um 27% verbessert. In der BIRCH-Studie wurde die Substanz auch als First-line-Therapie eingesetzt. Dabei zeigte sich, dass die Wirksamkeit mit dem Ausmass der PD-L1-Expression korreliert, d.h. besonders profitierten Patienten mit einem PD-L1-Level > 50%. Für solche Patienten empfiehlt sich auch der Einsatz von Atezolizumab bereits im Rahmen der First-line-Therapie. Doch auch bei einem niedrigen PD-L1-Level wurde noch eine Überlegenheit gegenüber der CT dokumentiert. Daraus ergibt sich, dass sich, obwohl eine gewisse Korrelation zwischen Wirksamkeit und PD-L1-Expression des Tumors besteht, mit dem PD-L1-Expressionsstatus nicht alle Patienten zuverlässig identifizieren lassen, die auf den PD-L1-Inhibitor ansprechen. Dazu kommen methodische Probleme bei der PD-L1-Quantifizierung, so gibt es eine grosse Inter-Observer-Variabilität. Interessant ist auch, dass die Überlegenheit von Atezolizumab unabhängig davon war, wie stark der Patient auf Atezolizumab ansprach, also auch bei fehlendem Ansprechen erwies sich der PD-L1-Inhibitor der CT überlegen.

TMB: Ein guter prädiktiver Biomarker

Aussagekräftigere prädiktive Biomarker sind der Level an Tumorfiltrierenden Lymphozyten und insbesondere der dMMR/MSI-H-Status. «Dieser eignet sich als immunogener Phänotyp, um das Ansprechen auf die Immuntherapie abschätzen zu können», so Prof. Roy Herbst, Boston. Bei einem gestörten Mismatch Repair (MMR) werden Brüche in der DNA nicht mehr erkannt bzw. repariert mit der Folge einer erhöhten Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H). Bei einem solchen immunogenen Phänotyp ist die Gesamtlast an Mutationen, auch Tumor Mutation Burden (TMB) genannt, sehr hoch und dies signalisiert ein gutes Ansprechen auf eine Immuntherapie. Die Korrelation einer solchen TMB mit dem Ansprechen auf Atezolizumab ist Gegenstand einer aktuellen Studie.

Nebenwirkungen sind gut beherrschbar

Ähnlich anderen Checkpoint-Inhibitoren ist Atezolizumab mit Autoimmunreaktionen assoziiert, die sich in Lunge, Niere, Schilddüse,

Darm, Leber und Hypophyse manifestieren. In der OAK-Studie zeigte sich, dass eine solche Komplikation die Wirkung des PD-L1-Inhibitors nicht beeinträchtigt, sondern das Auftreten einer solchen sogar eine besonders starke Wirkung signalisiert mit verbessertem das OS. Die Komplikationen konnten gut beherrscht werden.

Wohin geht die Reise?

Nachdem sich die Checkpoint-Inhibitoren als Alternative zur CT beim NSCLC etabliert haben, stellt sich die Frage, ob mit Kombinationen das Outcome weiter verbessert werden kann, insbesondere bei Patienten, die kein PD-L1 exprimieren. Auch ist aus experimentellen Untersuchungen bekannt, dass sowohl eine Strahlentherapie als auch Chemotherapeutika und auch Anti-VEGF-Substanzen über unterschiedliche Mechanismen eine immuninduzierende Wirkung entfalten können und somit das Ansprechen auf die Immuntherapeutika verbessern. Mit Atezolizumab wurden bereits entsprechende Studien mit verschiedenen Kombinationspartnern initiiert (IMpower 150 und 130). Auch eine duale Checkpoint-Blockade könnte evtl. die Behandlungsergebnisse verbessern. Darüberhinaus wird auch der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren im Rahmen einer Primärtherapie evtl. in Kombination mit einer CT beim fortgeschrittenen NSCLC untersucht. Und last but not least wird die Wirksamkeit von Atezolizumab auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom evaluiert (IMpower 133).

Intrazerebrale Aktivität von Alectinib

Um die Möglichkeiten der *targeted therapy* nutzen zu können, sollte heute bei jedem NSCLC das Genprofil bestimmt werden. Ca. 8% der Adenokarzinome sind ALK positiv, mit daraus resultierender verstärkter Proliferation der Tumorzellen. Solche Patienten sollten primär mit einem ALK-Inhibitor behandelt werden. Im Moment werden meist zunächst ALK-Inhibitoren der ersten Generation wie Crizotinib oder Ceritinib eingesetzt. Da alle Patienten nach einiger Zeit nicht mehr auf diese Substanzen ansprechen, kommt dann der neue ALK-Inhibitor Alectinib zum Einsatz. In der ALEX-Studie erwies sich Alectinib bei NSCLC-Patienten ohne Vorbehandlung sogar Crizotinib überlegen, so dass auch ein primärer Einsatz sinnvoll erscheint.

Dieser Vorteil zeigt sich insbesondere bei der Inzidenz bzw. Progression von Hirnmetastasen, die bei ca. 70% aller NSCLC-Patienten auftreten. In der ALEX-Studie wurde durch Alectinib im Vergleich zu Crizotinib die kumulative Inzidenz von Hirnmetastasen deutlich gesenkt, (von 58,3% auf 16,0% ($p < 0,0001$)) und auch die intrakranielle ORR war deutlich höher, und unabhängig davon, ob eine ZNS-Bestrahlung durchgeführt wurde. Auch in der ALUR-Studie bei Patienten, die eine Vorbehandlung mit einer Platin-basierten CT plus Crizotinib erhalten hatten, konnte Alectinib die Progression besser kontrollieren als der bisherige Standard, mit ebenfalls stärkerem zerebralen Ansprechen (HR 0,15; $p < 0,001$; 54,2% vs. 0%). Die stärkere systemische und vor allem zentralnervöse Wirksamkeit machen Alectinib zu einer guten Therapieoption sowohl bei Therapie-refraktären als auch Therapie-naiven NSCLC-Patienten.

▼ Dr. med. Peter Stiefelhagen

Quelle: ESMO 2017 Congress; September 8–12.2017, Madrid, Satellitensymposium der Firma Roche «Bringing clarity to immunotherapy in lung cancer: translating data into clinical decisions» und abstracts 2146, 1976, 1986, 12980PR, 12990PR



Fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Nierenzellkarzinom

Duale Checkpoint-Inhibition ist besser als Sunitinib

Sunitinib ist eine der Standardtherapien bei Patienten mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinom. Im direkten Vergleich bei therapienaiven Patienten schnitt die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab jedoch besser ab.

Aufgenommen in diese randomisierte Studie (CheckMate 214) wurden 1096 therapienaive Patienten mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinom. 847 dieser Patienten hatten ein intermediäres oder hohes Risiko. Sie erhielten entweder 3 mg/kg Nivolumab i.v. plus 1 mg/kg Ipilimumab i.v. alle 3 Wochen mit insgesamt 4 Dosen, dann nur noch 3 mg/kg Nivolumab i.v. alle 2 Wochen oder 50 mg Sunitinib oral täglich über 4 Wochen in 6 Wochen-Zyklen. Nach 24 Monaten lag die ORR nach Auswertung der Patienten mit einem intermediären oder hohen Risiko unter der dualen Checkpoint-Inhibition bei 42% im Vergleich zu 27% in der Sunitinib-Gruppe. Die mediane Ansprechdauer war bei den Checkpoint-Inhibitoren noch nicht erreicht, unter Sunitinib betrug sie

18,2 Monate. Nach 24 Monaten waren noch 73% der Patienten in der Nivolumab/Ipilimumab-Gruppe unter dieser Therapie, aber nur 63% in der Sunitinib-Gruppe. Auch beim OS zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der dualen Checkpoint-Inhibition. Während unter Nivo/Ipi das OS noch nicht erreicht war, betrug es bei Sunitinib 26 Monate (HR 0,63; $p < 0,0001$).

Bei der intention-to-treat-Auswertung aller Patienten lag die ORR unter Nivo/Ipi bei 39% im Vergleich zu 32% unter Sunitinib. Auch hier wurde das OS signifikant verlängert. Interessanterweise wurde von den Patienten in der Nivo/Ipi-Gruppe eine bessere Lebensqualität angegeben als unter Sunitinib. «Diese Daten sprechen eindeutig dafür, die duale Checkpoint-Inhibitoren-Therapie als First-line beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinom einzusetzen», so der Studienautor **Prof. Bernard Escudier**, Villejuif.

▼ **Dr. med. Peter Stiefelhagen**

Quelle: ESMO 2017 Congress; September 8–12.2017, Madrid, abstract LBA5

Nutzen von Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC

Optimale Dauer der Therapie mit Nivolumab

CheckMate 153 stellt die ersten Daten einer randomisierten Studie zu den Auswirkungen des Stoppens der Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor dar.

In CheckMate 153, einer laufenden Phase-III/IV-Studie, wurde der klinische Nutzen einer Nivolumab-Behandlung (3 mg/kg IV Q2W) mit fixer Dauer (1 Jahr) (FD) gegenüber einer kontinuierlichen Behandlung (KB) bei Patienten mit zuvor behandeltem fortgeschrittenem NSCLC untersucht. Hierfür wurden 220 Patienten nach einem Jahr Therapie unabhängig vom Ansprechen 1:1 auf einen Studienarm mit Fortsetzung der Nivolumab-Therapie (KB) (bis zur fortschreitenden Erkrankung, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligung) bzw. einen Studienarm ohne weitere Nivolumab-Therapie (FD) (mit der Möglichkeit der Wiederaufnahme der Behandlung bei Fortschreiten der Krankheit) randomisiert. 70% der Patienten im KB-Arm und 56% im FD-Arm zeigten zum Zeitpunkt der Randomisierung CR/PR.

Ziel der Studie war die Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit in beiden Studienarmen. Das mediane PFS im FD-Arm betrug 10,3 Monate und wurde im KB-Arm nicht erreicht. Die 6-Monats- bzw. 1-Jahres-PFS-Rate betrug 69% bzw. 40% im FD-Arm und 80% bzw. 65% im KB-Arm.

Die HR für PFS zeigte bei Stratifizierung nach Therapieantwortstatus bei Randomisierung keinen Unterschied zwischen Patienten mit CR/PR und SD. Bei Patienten mit CR/PR betrug das mediane PFS im FD-Arm 10,6 Monate und wurde im KB-Arm nicht erreicht (HR 0,45; 95% CI 0,24–0,85). Das mediane PFS der Patienten mit SD betrug im FD-Arm 9,6 Monate und wurde im KB-Arm nicht erreicht (HR 0,44; 95% CI 0,17–1,09). Der signifikante PFS-Vorteil der Patienten im KB-Arm in allen untersuchten Subgruppen, einschliesslich der nach PD-L1-Expression stratifizierten Untergruppen, spricht für eine kontinuierliche Therapie. Auch für OS zeigte sich im KB-Arm ein Trend zu einem Therapievorteil, wobei das Follow-up für OS noch nicht abgeschlossen ist. Das mediane OS betrug 23,2 Monate im FD-Arm und wurde im KB-Arm nicht erreicht (HR 0,63; 95% CI, 0,33–1,20). Die OS-Rate nach 1 Jahr betrug im KB-Arm 88% im Vergleich zu 81% im FD-Arm. In den randomisierten Patientengruppen kam es zu keinen Therapie-assoziierten Todesfällen und zu keinen neuen Sicherheitshinweisen. Die Frequenz Therapie-assoziiertes schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad 3–4) im KB-Arm war höher als im FD-Arm (4 Fälle vs. 1 Fall), insgesamt traten jedoch nur wenige neue Ereignisse auf. Die Therapie brachen aufgrund Therapie-assoziiertes Ereignisse 5 Patienten im KB-Arm ab, gegenüber einem im FD-Arm.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter Riesen**

Quelle: ESMO 2017 Congress; September 8–12.2017, Madrid, abstract 12970