

# Immuntherapie beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom

## Indikationen und Anwendung beim NSCLC in der Diskussion

Die Immuntherapie hat die Behandlung des fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms seit wenigen Jahren revolutioniert. Aufgrund besserer Wirksamkeit und geringerer Toxizität als in den Standardchemotherapien wurden Prognosen reevaluiert und neue Guidelines etabliert. In diesem Artikel werden neueste Studienresultate in den Erstlinien- und Folgetherapien vorgestellt und im Kontext mit Fragestellungen aus der klinischen Praxis diskutiert.

WOLFGANG HILBE

SZO 2018; 1: 14-18.



Wolfgang Hilbe

Als 2015 die ersten Daten zur Immuntherapie im Vergleich zur Standardchemotherapie beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) am amerikanischen Kongress der ASCO präsentiert wurden, war die Gruppe der Pneumoonkologen mehr als überrascht, eine klinisch relevante verbesserte Wirksamkeit, weniger Toxizität und damit eine bessere Lebensqualität präsentiert zu bekommen. Mehr konnte man nicht erwarten. Insbesondere auch beim Plattenepithelkarzinom eine neue Option zu haben, war erstaunlich. In den folgenden 2 Jahren wurde eine Vielzahl relevanter Studien präsentiert, die ein immer differenzierteres Bild zu dieser neuen Säule der Therapie beim Bronchialkarzinom ergaben. Trotz aller Information, die uns zur Verfügung steht, bleiben einige wichtige Fragen offen, die wir erst durch die Erfahrung und durch weitere wissenschaftliche Erkenntnisse in den kommenden Jahren werden beantworten können:

- Wann sollen wir einen Patienten mit einer dieser Substanzen behandeln, wann sollten wir von einer Behandlung Abstand nehmen?

- Können wir durch Kombinationen mit anderen Substanzen die Therapie wirksamer gestalten?
- Können wir Immuntherapie mit Strahlentherapie kombinieren?
- Kommt es unter Einbeziehung der PD-1/L-1-Inhibitoren zu einem Revival der antitumorösen Impfprotokolle?
- Gibt es valide prädiktive Biomarker, die uns helfen können, den Nutzen dieser Therapie richtig einzuschätzen?

Dieses Gebiet unterliegt derzeit einer unglaublichen Dynamik, allein mit dem Schreiben dieser Zeilen wird bei Veröffentlichung so mancher Aspekt wieder neu zu beurteilen sein. Im Folgenden werden der aktuelle Wissensstand und die Relevanz für die klinische Praxis kritisch beleuchtet.

### NSCLC und das Immunsystem

Je ausgeprägter die Mutationslast einer Tumorerkrankung ist, desto besser können die Tumorzellen vom Immunsystem erkannt werden. Gerade das NSCLC gehört zu den am stärksten mutagenen Tumoren, und es war aus diesem Grund nicht verwunderlich, dass die ersten Testungen bei dieser Erkrankung durchgeführt wurden (1). Das Immunsystem selbst ist sehr komplex reguliert, aktivierende und hemmende Faktoren kontrollieren die Interaktion zwischen Antigen-präsentierenden Zellen, Lymphozyten und Tumorzellen. Beim NSCLC hat vor allem die Interaktion zwischen PD-1 und dem Liganden PD-L1/PD-L2 eine besondere Bedeutung gewonnen, ein System der Checkpointkontrolle, bei dem Lymphozyten gegen Tumorzellen kontrolliert interagieren. Durch die therapeutische Anwendung von Antikörpern gegen PD-1 oder PD-L1 wird die Hemmung der Lymphozytenaktivität gegen den Tumor aufgehoben.

#### ABSTRACT

##### Immunotherapy in Lung Cancer

This review summarizes the recent development of the treatment options with immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). In the second-line setting antibodies targeting PD-1 or PD-L1 have already proven to be more effective and less toxic than standard chemotherapy. In the first-line setting this benefit compared to a platin combination was only proven in preselected patients showing either a very high PD-L1 expression or a high mutational burden. Recently, a special value of these treatments was shown in stage III patients after completing a curative radio-chemotherapy. Numerous clinical trials are ongoing evaluating combinational strategies, either with chemotherapy or with two different checkpoint inhibitors or with antiangiogenic agents.

**Keywords:** advanced NSCLC, immune checkpoint inhibitors, combinational strategies.

### **Die klinische Praxis in der Zweitlinientherapie**

**Eine Monotherapie mit einem PD-/L1-Inhibitor ist in der zweiten Behandlungslinie bei NSCLC-Patienten indiziert und der Standardtherapie mit Docetaxel überlegen.**

Diese Aussage gilt heute bereits als akzeptiertes Wissen und hat in den aktuellen Onkopedia-Leitlinien ihren Niederschlag gefunden.

#### **Nivolumab in Kombination**

Eckpunkte dazu sind die Checkmate-017-Studie (CM17) (2), bei der nach einer Platinkombinationstherapie Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom (ECOG-Status 0–1) randomisiert *Nivolumab* (3 mg/kg alle 2 Wochen) oder Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) appliziert wurde. Der primäre Endpunkt wurde erreicht, und das mediane Gesamtüberleben wurde von 6,0 auf 9,2 Monate verbessert. Beeindruckend hier waren auch die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten von 42% versus 24% und von 23% versus 8%. Im Vergleich zu Docetaxel war mit Nivolumab die Rate der behandlungsassoziierten Therapieabbrüche geringer (3% vs. 10%), die Myelotoxizität sank von 30% auf 2%. Gerade die Pneumonitis als gefürchtete Nebenwirkung trat nur in wenigen Fällen auf und erreichte nie höhere Grade der Toxizität.

Parallel dazu wurde die Checkmate-057-Studie vorgestellt (3), die bei einem fast identischen Protokoll ausschliesslich Patienten mit einem Nichtplattenepithel-NSCLC einschloss. Auch hier wurden die geplanten Endpunkte erreicht, das Gesamtüberleben wurde im Median von 9,4 Monate (Docetaxel) auf 12,2 Monate (Nivolumab) verbessert. Die Daten zu Toxizität bestätigten das sehr günstige Nebenwirkungsprofil aus der CM17-Studie.

#### **Pembrolizumab**

Fast zeitgleich wurde die Keynote-010-Studie (KN10) mit dem PD-1-Inhibitor *Pembrolizumab* präsentiert (4). Diese Studie selektionierte nicht nach dem histologischen Subtyp, forderte jedoch bei den Einschlusskriterien eine minimale immunhistochemische PD-L1-Expression ( $\geq 1\%$ ). Zusätzlich wurden 2 unterschiedliche Dosierungen verwendet (2 mg/kg alle 3 Wochen, 10 mg/kg alle 3 Wochen). Die Ergebnisse waren ebenfalls überzeugend (OS: 12,7 Monate unter Pembrolizumab 10 mg/kg vs. 10,4 Monate unter Pembrolizumab 2 mg/kg vs. 8,5 Monate unter Docetaxel). Es konnte auch gezeigt werden, dass mit höherer Expression von PD-L1 der Nutzen für die Patienten zunahm. Der Umkehrschluss, dass bei Fehlen oder minimaler Expression kein klinischer Nutzen zu erwarten ist, kann jedoch in der Zweitlinienindikation nicht getroffen werden. Interessant an dieser Studie war auch, dass 2222 Tumorproben gescreent werden mussten, bei denen in 66% der Fälle diese gerin-

ge PD-L1-Expression nachgewiesen wurde, 1034 Patienten wurden schliesslich in die Studie eingeschlossen.

#### **Atezolizumab**

2016 wurde dann die dritte Substanz bei derselben Indikation vorgestellt (5), nämlich der PD-L1-Inhibitor *Atezolizumab*. Unabhängig vom Expressionsstatus von PD-L1 war der Nutzen gegenüber der Standardtherapie gegeben (OS: 13,8 vs. 9,6 Monate). Bei dieser Studie wurde auch der Anteil der PD-L1-exprimierenden Immunzellen analysiert und ein kombinierter Bioscore vorgestellt. Letztlich blieb der Nutzen dieser Form der Evaluierung hinter den Erwartungen zurück, da auch in der «negativen» Gruppe die Behandlung mit Atezolizumab derjenigen mit Docetaxel überlegen war. Die Zulassung erfolgte dann unabhängig vom beschriebenen Biomarker.

Grundsätzlich hatte man gehofft, mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als mit den anderen PD-1-Inhibitoren zu haben, da die PD-L1-Blockade spezifischer erschien. Von klinischer Seite war dann jedoch keine Verbesserung zu erkennen.

Für die Indikation in der zweiten Behandlungslinie ist mit Ausnahme von Pembrolizumab keine PD-L1-Testung erforderlich. Bei höherer Expression ist die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens höher als bei fehlender Expression und wäre damit ein Instrument, um die Kosteneffektivität zu verbessern (8). Da jedoch auch 10% der PD-L1-negativen Patienten einen klinischen Nutzen aus der Therapie ziehen und wir derzeit auch keine verlässlichen Prädiktoren haben, um eine Therapie nicht zu geben, ist die Ablehnung einer Therapie, allein basierend auf dem Expressionsstatus, gegenüber den Patienten nicht vertretbar.

### **Die klinische Praxis in der Erstlinientherapie**

**Eine Monotherapie ist bei ausgewählten Patienten in der ersten Behandlungslinie wirksamer als eine platinhaltige Kombinationstherapie.**

Bezüglich Monotherapie in der Erstlinie helfen uns zwei Studien, den Nutzen einzuschätzen:

#### **Pembrolizumab in Monotherapie**

Die *Keynote-024-Studie* (6), die bei Patienten mit einer > 50% PD-L1-Expression unter einer Pembrolizumab-Monotherapie eine klare Verbesserung gegenüber der Standardtherapie (Platinkombination) zeigte: Beim PFS resultierten median 10,3 versus 6,0 Monate; das Gesamtüberleben und die Ansprechrate waren ebenfalls signifikant erhöht. Von den 1653 Gewebeproben zeigten 30,2% diese hohe Expression, 305 Patienten (18%) wurden dann in die Studie eingeschlossen. Neben den exzellenten Effektivitäts-

daten überzeugte auch das deutlich günstigere Nebenwirkungsprofil (behandlungsassoziierte Toxizitäten Grad 3 bis 5: 27% vs. 53%). Dieses Ergebnis hat die Empfehlungen zur Routinetherapie verändert; die Monotherapie wird allgemein empfohlen.

### Nivolumab in Monotherapie

Die *Checkmate-026-Studie* (7) mit *Nivolumab*, bei der Patienten mit einer  $\geq 1\%$  PD-L1-Expression eingeschlossen wurden (in dieser Studie wurde auch ein engagiertes Biomarkerprogramm begleitend durchgeführt): Der primäre Endpunkt (PFS) unter Kalkulation der Gruppe  $\geq 5\%$  PD-L1-Expression konnte nicht erreicht werden, auch das OS blieb unter den Erwartungen zurück. Ein interessantes Detail war, dass auch in der Subgruppe der Patienten mit einer  $\geq 50\%$  PD-L1-Expression kein Vorteil bezüglich PFS und OS nachgewiesen werden konnte.

Von der *Checkmate-026-Studie* wurde in der Folge eine sehr spannende Biomarkeranalyse von Solange Peters gezeigt (9). Hier konnte in 312 Fällen die Mutationslast des Tumors (Tumor Mutational Burden: TMB) analysiert werden. Dabei wurde gezeigt, dass bei Patienten mit einer hohen TMB *Nivolumab* deutlich wirksamer war als in der Gruppe mit einer geringen oder mittleren TMB. Dieses prädiktive Potenzial liess sich für die chemotherapierten Patienten nicht zeigen. Im direkten Vergleich mit der Chemotherapie war bei der Gruppe der «TMB-high» *Nivolumab* deutlich wirksamer (PFS 9,7 vs. 5,8 Monate); in der Gruppe der «TMB low/medium» war stattdessen die Chemotherapie die bessere Wahl (PFS 4,1 vs. 6,9 Monate).

Diese Diskussion soll letztlich zeigen, dass wir die ideale Selektion der Patienten, die mit einer «Monotherapie» eines PD-1/L1-Inhibitors in der ersten Behandlungslinie behandelt werden können, noch besser definieren müssen. Auch wenn in der *Keynote-024-Studie* die PDL-1-Expression stark prädiktiv erscheint, wird von vielen Experten bemängelt, dass in diese Studie aufgrund eines zeitaufwendigen Vorgehens im Rahmen der Rekrutierung möglicherweise biologisch weniger aggressive Tumoren eingeschlossen wurden. Dieses Kapitel ist entsprechend der Meinung des Autors noch nicht geschlossen.

### Wirksamkeit auch im Stadium III (PACIFIC-Studie)

Am Kongress der ESMO 2017 (10) wurde erstmal die *PACIFIC-Studie* vorgestellt. Hier wurde der mögliche Stellenwert einer PD-L1-Therapie mit *Durvalumab* nach einer abgeschlossenen Radiochemotherapie im Stadium III eines NSCLC evaluiert. Da es bis dato keine etablierte wirksame adjuvante Behandlung in diesem Stadium gibt, wurde als Vergleichsarm eine Plazebothherapie gewählt. Das mittlere PFS in dieser sehr grossen Studie ( $n = 713$ ) betrug unter *Durval-*

*umab* 16,8 Monate und unter Plazebo 5,6 Monate bei sehr günstigem Nebenwirkungsprofil. Aufgrund der allgemein sehr schlechten Prognose in diesem Stadium ist diese Option ein sehr hoffnungsvoller Ansatz. Vor einer breiten Umsetzung in der klinischen Routine werden die Daten zum OS noch erwartet.

### Weitere Entwicklungen

Mit der Etablierung der monotherapeutischen Wirksamkeit wurde eine zusätzliche Behandlungssäule beim Lungenkarzinom etabliert, weitere Entwicklungsschritte folgen.

### Kombinationen

In mehreren Studien wird die Kombination mit *Chemotherapie* als eine weitere Option in der ersten Behandlung untersucht: In der *Keynote-021-Studie* (11), einer randomisierten Phase-II-Studie, wurde die Kombination aus Carboplatin/Pemetrexed und *Pembrolizumab* mit der alleinigen Chemotherapie verglichen. Ein ECOG-0/-Status bei 98%, Adenokarzinome bei 97% und PD-L1  $> 50\%$  bei 30% waren die wesentlichen Charakteristika der Patienten. Mit der Dreifachkombination verbesserte sich die Ansprechrate von 29% auf 55% und das mediane PFS von 8,9 auf 13,0 Monate. Jedoch erhöhte sich auch die Rate an behandlungsassoziierten Nebenwirkungen (Grad 3 bis 5: 39% vs. 26%). Grössere Phase-III-Studien werden bereits durchgeführt.

Eine sehr spannende Option wäre eine *Kombination zweier Checkpoint-Inhibitoren*, wie zum Beispiel *Nivolumab* und *Ipilimumab*. Auch hier stehen die Ergebnisse grösserer Studien noch aus. In der *Checkmate-012-Studie* (12), einer Phase-I-Studie, wurde obige Kombination evaluiert. Die Ansprechraten waren auf jeden Fall höher als unter einer *Nivolumab-Monotherapie*, auch bei den PD-L1-negativen Fällen konnte hier eine hohe Wirksamkeit nachgewiesen werden; Toxizitäten waren jedoch sehr viel häufiger zu sehen. Die hohen Kosten und die Nebenwirkun-

## Merkmale

- **Je ausgeprägter die Mutationslast** einer Tumorerkrankung ist, desto besser können die Tumorzellen vom Immunsystem erkannt werden. Das NSCLC gehört zu den am stärksten mutagen Tumoren.
- **Eine Monotherapie mit einem PD/L-1-Inhibitor** ist in der **zweiten Behandlungslinie** bei Patienten mit einem NSCLC indiziert und der Standardtherapie mit Docetaxel überlegen.
- **Eine Monotherapie ist bei ausgewählten Patienten** in der **ersten Behandlungslinie** wirksamer als eine platinhaltige Kombinationstherapie.
- **Auch im NSCLC-Stadium III** hat sich eine Immuntherapie (nach Radiochemotherapie) als wirksam erwiesen (erste Daten, *PACIFIC-Studie*).

gen könnten in der Zukunft einen Einsatz in der klinischen Routine limitieren.

Ob die Kombinationen von PD-1/L1-Inhibitoren mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) bei Patienten mit einer Treibermutation sinnvoll sind, wird sich ebenfalls weisen. Dabei ist insbesondere auf die Sicherheit der Applikation zu achten, da sich möglicherweise gewisse Toxizitäten verstärken könnten.

Einen zumindest aus biologischer Sicht interessanten Ansatz verfolgt die Kombination aus einem VEGF-Inhibitor (antiangiogene Substanz) mit einem Checkpoint-Inhibitor. Durch die VEGFR-Blockade kommt es zu einer besseren Durchblutung des Tumors, T-Zellen können verstärkt in den Tumor wandern, suppressive Zytokine werden reduziert, tumorinfiltrierende regulatorischer T-Zellen werden reduziert. Mit dieser Beeinflussung des Tumor-Micro-Environments (TME) würde das Milieu für eine bessere Wirksamkeit von PD-1/L1-Inhibitoren verbessert werden (13).

Die therapeutischen Optionen der Immuntherapie beim Bronchuskarzinom werden in den nächsten Jahren deutlich zunehmen, und wir werden Langzeitremissionen erleben. Die grossen Herausforderungen liegen darin, klinisch relevante, prädiktive Biomarker zu entdecken, Resistenzmechanismen zu identifizieren und Rescuestrategien zu entwickeln und dazu die richtigen therapeutischen Kombinationen und Sequenzen zu ermitteln. ■

**Prim. Univers.-Prof. Dr. med. Wolfgang Hilbe**  
Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz  
und Palliativstation  
Wilhelminenspital der Stadt Wien  
Montleartstrasse 37  
A-1160 Wien  
E-Mail: wolfgang.hilbe@wienkav.at

Interessenkonflikte: keine.

### Quellen:

1. Chen DS, Irving BA, Hodi FS: Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6580-7688.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639.
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-1550.
5. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al.: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255-265.
6. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al.: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med Overseas Ed* 2016; 375: 1823-1833.
7. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al.: First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2415-2426.
8. Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Aebi S, et al.: A Cost-Effectiveness analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC including PD-L1 testing. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1846-1855.
9. Peters S, Creelan B, Hellmann MD, et al.: Impact of tumor mutation burden on the efficacy of first-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small cell lung cancer: An exploratory analysis of CheckMate 026. 2017 AACR Annual Meeting. Abstract CT082. Presented April 3, 2017.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al., & PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017 Nov 16; 377(20):1919-1929.
11. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al.: Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1497-1508.
12. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al.: Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18(1):31-41.
13. Pircher A, Wolf D, Heidenreich A, et al.: Synergies of Targeting Tumor Angiogenesis and Immune Checkpoints in Non-Small Cell Lung Cancer and Renal Cell Cancer: From Basic Concepts to Clinical Reality. Pircher A, Wolf D, Heidenreich A (Hrsg.). *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2291.