

Fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Weitere Nachweise für ein Langzeitüberleben unter Immuntherapie

In einer der bisher längsten randomisierten Studien über 3 Jahre zur Immuntherapie bei vorbehandelten NSCLC-Patienten zeigte sich unter dem PD-L1-Hemmer Atezolimumab ein fast verdoppeltes 2- und 3-Jahres-Überleben gegenüber der Chemotherapie. Das Resultat bestätigt Studien, wonach durch die PD-L1-Hemmung auch bei fortgeschrittenem NSCLC ein Langzeitüberleben ermöglicht wird.

POPLAR-Studie mit Atezolimumab

Die Phase-II-Studie POPLAR (1) verglich randomisiert die Therapie mit Atezolimumab (Tecentriq®) mit Docetaxel in der Zweitlinientherapie bei NSCLC-Patienten und hatte bereits bei ihrer ersten Analyse (Lancet 2016; 387: 1837–1846) ein überlegenes Gesamtüberleben gezeigt. In der Folgestudie OAK wurde der Überlebensvorteil erneut bestätigt (Lancet 2017, 389: 255–265). Auf dem diesjährigen ELCC im April 2018 präsentierte Julien Mazière, Toulouse/Frankreich, nun die 3-Jahres-OS-Daten.

Überlebensvorteil unabhängig von Histologie und PD-L1-Expression

Die Studie hatte 287 vorbehandelte NSCLC-Patienten an 61 Zentren in 13 Ländern weltweit randomisiert zu Atezolimumab oder Docetaxel. Die Tumoren wurden prospektiv untersucht nach Ausmass der PD-L1-Expression (Tumorzell- oder tumorinfiltrierende Immunzellexpression). Das Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methode mit Daten-Cut-off am 7. April 2017 bestimmt, dies bei einer mittleren Beobachtung über 3 Jahre.

In dieser Analyse wurde ein signifikant verlängertes Überleben nach 2 und nach 3 Jahren unter Atezolimumab ermittelt, bei der fast ein Drittel der Patienten nach 2 Jahren lebte (32,2% vs. 16,6%). Auch nach 3 Jahren lebten etwa noch doppelt so viele Patienten in der Atezolimumab-Gruppe (18,7% vs. 10,0%). Der Vorteil bestand sowohl bei squamösen und nicht squamösen Tumoren und auch unabhängig von der Höhe der PD-L1-Expression (selbst wenn diese in weniger als 1% der Tumorzellen respektive in weniger als 1% der Immunzellen bestand) (Tabelle). Trotz etwa gleicher objektiver Ansprechrate

war die Ansprechdauer unter der Immuntherapie etwa 3-mal länger (22,3 vs. 7,2 Monate). Zudem war das Nebenwirkungsprofil unter dem PD-L1-Inhibitor günstiger als unter der Chemotherapie. Dr. Julien Mazière folgerte aus den Resultaten: «Die Tatsache, dass Atezolimumab in allen Subgruppen dieses verlängerte Gesamtüberleben in der Zweitlinie brachte, bedeutet, dass es bei allen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC angewendet werden kann. Allerdings wissen wir nicht, welche Patienten am wahrscheinlichsten 3 Jahre überleben. Wir müssen Biomarker finden, die uns helfen, Langzeitüberlebende unter dieser Therapie frühzeitig identifizieren zu können.» Prof. Solange Peters, Chefärztin Medizinische Onkologie am CHUV in Lausanne und ESMO-Präsidentin, ergänzte: «Vor Einsatz der Immuntherapie war das Langzeitüberleben von Lungenkrebspatienten fast gleich null. Die POPLAR-Studie unterstützt das Konzept, wonach ein Langzeitüberleben unter Immuntherapie möglich ist. Zudem stimmt dieses 3-Jahres-OS unter Atezolimumab überein mit Resultaten zum 3- und 5-Jahres-OS unter Pembrolizumab respektive Nivolumab, welche sich in Phase-I-Studien gezeigt haben.» (2)

KEYNOTE 024 – verdoppeltes OS nach Switch zu Pembrolizumab

Martin Reck, Grosshansdorf/Deutschland, präsentierte die Daten zum Gesamtüberleben unter der Erstlinientherapie mit Pembrolizumab (Keytruda®) versus Chemotherapie (als Teil der KEYNOTE-024-Studie; NEJM 2016; 375: 1823–1833), in der die Patienten in der Chemotherapiegruppe zur Immuntherapie wechseln konnten (3). Die Patienten hatten einen

PD-L1-Tumorproportionscore (TPS) von $\geq 50\%$.

Nach medianem Follow-up von 25,2 Monaten wurde das adjustierte OS bei den 82 (54%) Patienten ermittelt, die protokollgemäss auf Pembrolizumab wechselten. Dabei bestätigte sich der Überlebensvorteil unter der Immuntherapie mit einem mehr als verdoppelten OS (ITT-Analyse: 30,0 vs. 14,2 Monate; HR: 0,63) in der Erstlinientherapie.

Nivolumab: Immunvermittelte Begleitwirkungen sind prädiktiv für das Ansprechen

Da bekannt wurde, dass die Wirkung des PD-1-Checkpoint-Hemmers Nivolumab (Opdivo®) bei Melanompatienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen korreliert ist, wollten Jacobo Rogado, Madrid, und Kollegen diese prädiktive Assoziation auch bei NSCLC-Patienten überprüfen (4). Sie untersuchten dazu die Therapieberichte von 40 NSCLC-Patienten, welche zwischen 2015 und 2017 in der Universitätsklinik Madrid mit Nivolumab behandelt wurden. Deren Wirksamkeit wurde mittels Kriterien des objektiven Ansprechens (nach iRECIST), des PFS und des OS bewertet, die Beziehung zwischen immunvermittelten Begleitwirkungen und dem Ansprechen mittels Odds-Ratio-Untersuchung.

Die Ärzte fanden bei 25% (n = 10 von 40) der Patienten unter Nivolumab immunbezogene Nebenwirkungen (in 6 der 10 Fälle Hypothyroidismus, daneben Toxizitäten wie leichte bis mittelschwere Hepatitis, Kolitis und Nephritis). 6 von 10 Patienten mit entsprechenden Nebenwirkungen sprachen auf die Nivolumab-Therapie an (aber nur 8 von 30, die keine immunvermittelten Nebenwirkungen hatten). Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen hatten ein ähnliches PFS (6 vs. 5,5 Monate; HR: 1,59) und OS (28 vs. 21 Monate; HR: 1,80).

Die Studienärzte folgern, dass die Entwicklung von immunvermittelten Nebenwirkungen mit dem Therapieansprechen von Nivolumab klar korreliert: Die Wahrscheinlichkeit für ein objektives Anspre-

Tabelle:

**Gesamtüberleben (OS) nach 2 und 3 Jahren (adaptiert nach [1])
 POPLAR-Studie in der Zweitlinientherapie mit Atezolizumab versus Docetaxel**

Population (n, Atezo vs. Doc)	2-Jahres-OS-Rate (%)			3-Jahres-OS-Rate (%)		
	Atezolizumab	Docetaxel	p-Wert*	Atezolizumab	Docetaxel	p-Wert*
ITT (n = 144 vs. 143)	32,2%	16,6%	0,0027	18,7%	10,0%	0,0419
PD-L1-Expression: Subgruppen						
TC3 oder IC3 (24 vs. 23)	41,7%	19,9%	0,1003	37,5%	14,9%	0,0724
TC2/3 oder IC2/3 (50 vs. 55)	36,1%	13,8%	0,0082	21,2%	9,9%	0,1166
TC1/2/3 oder IC1/2/3 (93 vs. 102)	36,0%	19,8%	0,0124	18,0%	11,0%	0,1759
TC0 und IC0 (51 vs. 41)	25,0%	6,8%	0,0202	20,5%	6,8%	0,0693
Histologische Subgruppen						
nicht squamös (95 vs. 95)	32,2%	21,1%	0,0960	23,3%	12,4%	0,0585
squamös (49 vs 48)	32,7%	7,8%	0,0020	9,4%	5,2%	0,4603

*TC3 oder IC3 = PD-L1 ≥ 50% TC oder 10% IC; TC2/3 oder IC2/3 = PD-L1 ≥ 5% TC oder IC; TC1/2/3 oder IC1/2/3 = PD-L1 ≥ 1% TC oder IC; TC0 und IC0 = PD-L1 < 1% TC und IC.

Tabelle: POPLAR-Studie mit Atezolizumab (Atezo) versus Docetaxel (Doc): Das Gesamtüberleben (OS) in der ITT-Analyse ist – unabhängig von der Höhe der PD-L1-Expression und der histologischen Subgruppen – unter Atezolizumab nach 2 und 3 Jahren quasi verdoppelt.

chen auf den PD1-Hemmer ist nach ihren Berechnungen 4-mal höher bei Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen. ■

Bärbel Hirrlé

Quellen:

1. Mazières J et al.: 3-year survival and duration of response in randomized phase II study of atezolizumab (atezo) vs docetaxel (doc) in 2L+ NSCLC (POPLAR). ELCC 2018; abstract 136PD_PR.
2. Medieninformation der ESMO (ELCC-2018 Press Release).
3. Reck M et al.: Treatment switching-adjusted overall survival (OS) in KEYNOTE-024: First-line pembrolizumab versus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ELCC 2018; Abstract 188P.
4. Rogado J et al.: Nivolumab-related immune-related adverse events in advanced NSCLC predict therapeutic objective response. ELCC 2018; Abstract 187P.