

Immuntherapie beim Pleuramesotheliom

Entwicklungen, Studien und Ausblick

Die Behandlungsmöglichkeiten des nicht resezierbaren Pleuramesothelioms haben sich, dank zwei positiver randomisierter Studien, um die Immuntherapie mit sogenannten Checkpointinhibitoren erweitert. Neuere Studien untersuchen die Kombination von Chemotherapie und Immuntherapie und geben für betroffene Patienten Anlass zu weiterer Hoffnung.

ALICIA FENGLER UND OLIVER GAUTSCHI

SZO 2022; 5: 11–13



Alicia Fengler

Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist ein seltener, vom Mesothel ausgehender Tumor. Er ist mit einer Asbestbelastung assoziiert (1). Landesweit beträgt die Inzidenz etwa 200 Fälle pro Jahr und es betrifft zu über 80 Prozent Männer. Das mittlere Manifestationsalter liegt bei 73 Jahren. Die Verteilung gestaltet sich gemäss den industriellen Ballungszentren regional unterschiedlich, mit höheren Fallzahlen in der Deutschschweiz verglichen mit der Westschweiz und dem Tessin (2). Seit 1990 ist das Verwendungs- und Importverbot von Asbest in Kraft. Aufgrund der langen Latenzzeit von der Asbestexposition bis zur Krankheitsmanifestation sowie vermuteter Sekundäreexpositionen korrigierte die Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (SUVA) in ihrer Statistik 2020 ihre Prognose und rechnet erst 2030 mit einem Höhenpunkt der Erkrankungszahlen in der Schweiz (3). Dadurch wird das Krankheitsbild im klinischen Alltag präsent bleiben.

Bei der Mehrheit der Patienten mit MPM ist dieses nicht resezierbar. Einerseits erfolgt die Diagnosestellung aufgrund einer anfänglich geringen Symp-

tomlast oft in höheren Stadien, andererseits breiten sich die Tumorzellen diffus entlang der Pleura aus (4). Die meisten MPM-Patienten erhalten daher eine palliative Systemtherapie. Über ein Jahrzehnt gab es in der Behandlung des MPM keine grossen Fortschritte. Die Standarderstlinientherapie hatte sich mit einer dualen Chemotherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed bis zu 6 Zyklen ohne Erhaltungstherapie bereits 2003 etabliert (5). Darunter blieb die Prognose mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate von 6% für Männer und 10% für Frauen infaust (2). Seit 2016 empfehlen einige internationale Leitlinien, beruhend auf Ergebnissen aus der MAPS-Studie, die Erweiterung der Chemotherapie um den Angiogenesehemmer Bevacizumab. Diese Kombination konnte das mittlere Gesamtüberleben (Median Overall Survival, OS) um 2,7 Monate verlängern (18,8 vs. 16,1 Monate, Hazard Ratio [HR]: 0,77; p = 0,0167) (6). Trotz der positiven Studie beantragte der Hersteller für Bevacizumab keine Zulassungserweiterung bei der Swissmedic, sodass MAPS in der Schweiz nicht breit als Standardtherapie eingesetzt wurde.

Besonders schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie zeigen MPM mit sarkomatoider oder biphasischer Histologie, die ca. 15% aller MPM ausmachen (7). Eine schlechtere Prognose ist ebenfalls mit einer hohen Programmed-Cell-Death-Ligand 1-(PD-L1)-Expression assoziiert, hinweisend auf eine Rolle des Immunsystems beim MPM (4). Dieser Hinweis bestätigte sich 2020 und 2021, als mit CONFIRM und Checkmate-743 zwei randomisierte Studien die Checkpointinhibitoren als neue Behandlungsstrategie beim MPM positionierten. Die CONFIRM-Studie verglich die bis dato nicht zugelassene Zweitli-

ABSTRACT

Immunotherapy for unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM)

MPM accounts for 90% of work-related malignant diseases in Switzerland, its treatment options are limited, and prognosis is poor. Platinum-based chemotherapy in combination with radiotherapy has been the previous standard-of-care for patients in unresectable stages. However, long-term survival with chemotherapy is rare. Two randomized trials have now shown an improvement in the overall survival rate using PD-L1 checkpoint inhibitors, resulting in the approval of Nivolumab and Ipilimumab in Switzerland as frontline therapy for MPM with non-epitheloid histology or PD-L1-Expression of 1% or higher. Ongoing trials study the role of immunotherapy in combination with chemotherapy. In this article, we discuss the current data supporting the use of immunotherapy and its future directions in the treatment of MPM.

Keywords: mesothelioma, PD-L1-checkpoint-inhibitors, immunotherapy, MPM

nientherapie mit dem PD-L1-Hemmer Nivolumab mit einem Placebo. Sie konnte die Überlegenheit von Nivolumab im Hinblick auf das OS (10,2 vs. 6,9 Monate, HR: 0,69; $p = 0,0090$) und das mittlere progressionsfreie Überleben (Median Progression-Free Survival, PFS; 3 vs. 1,8 Monate, HR: 0,67; $p = 0,0012$) demonstrieren (8).

Die Checkmate-743-Studie prüfte die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab, einem Inhibitor des Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein 4 (CTLA-4) Checkpoints, als neue Erstlinientherapie (9). Es wurden insgesamt 605 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder einer Behandlung mit Nivolumab und Ipilimumab für maximal 2 Jahre ($n = 303$) oder einer Chemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin für maximal 6 Zyklen ($n = 302$) zugeführt. Die Randomisierung erfolgte

stratifiziert nach Tumorhistologie (rein epitheloid versus nicht ausschliesslich epitheloid). Der primäre Endpunkt war das OS, sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Es konnte ein Überlebensvorteil zugunsten der kombinierten Immuntherapie, verglichen mit der Standardchemotherapie, gezeigt werden, das mittlere OS betrug 18,1 versus 14,1 Monate. Neuere Ergebnisse der Checkmate-Studie bestätigen den OS-Benefit zugunsten der kombinierten Immuntherapie. Besonders profitierten die Patienten mit nicht ausschliesslich epitheloider Histologie (sarkomatoide oder biphasische MPM). Hier zeigte sich im 3-Jahres-Update ein OS-Unterschied von 9 Monaten (18 versus 9 Monate nach Diagnosestellung) (10). Bei rein epitheloider Histologie war der OS-Unterschied zwar auch statistisch signifikant,

FALLBEISPIEL: 66-JÄHRIGER PATIENT MIT MPM

Einige unserer Patienten mit MPM haben bereits ein gutes Ansprechen auf die Immuntherapie gezeigt (Abbildung 1). Bei dem hier vorgestellten 66-jährigen Patienten liess sich anamnestisch eine berufliche Asbestexposition erheben. Er präsentierte sich mit einem rechtsseitigen MPM des epitheloiden Typs mit einer PD-L1-Expression von 60%. Die SUVA beurteilte das MPM als Berufserkrankung und übernahm die Behandlungskosten. Initial sprach das MPM nicht auf eine kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin und Pemetrexed an. Im Anschluss folgte aufgrund der hohen PD-L1-Expression eine auf der CONFIRM-Studie basierende und von der SUVA bewilligte off-label Therapie mit Nivolumab, unter der sich die Tumorlast dramatisch reduzierte. Der Patient tolerierte die Immuntherapie mit Ausnahme von einer Onycholyse sowie einer Dermatitis Grad 1, die auf topische Kortikosteroidgabe ansprach, problemlos. Sein Allgemeinzustand verbesserte sich deutlich und das MPM blieb 10 Monate stabil, bis sich nach dem 23. Zyklus Nivolumab klinisch und radiologisch ein deutlicher Progress nachweisen liess. Der Patient verstarb im Anschluss innerhalb von wenigen Wochen am MPM.

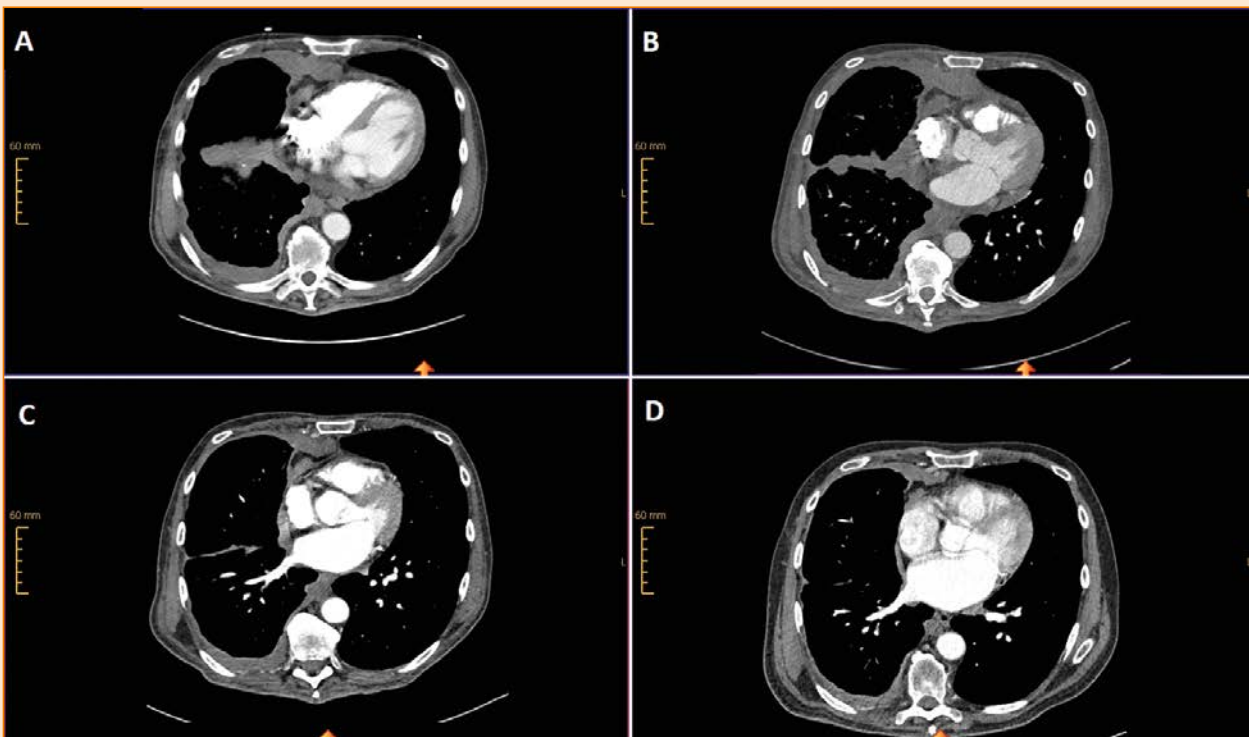


Abbildung 1: Pleuramesotheliom rechts unter Therapie mit Nivolumab analog zur CONFIRM-Studie.
 A: Erkrankung bei Diagnosestellung: ausgedehnter Primärtumor rechts mit fokalen Zeichen der Infiltration von Thoraxwand und Mediastinum mit massivem ipsilateralem Pleuraerguss und Teilatelektase der rechten Lunge
 B: Erste Zeichen einer Tumorregression während des zweiten Therapiezyklus mit Nivolumab
 C: Weitere Regression des Tumors nach Abschluss des fünften Zyklus mit Nivolumab
 D: Sehr gutes Ansprechen aller Tumormanifestationen nach Abschluss des zwölften Zyklus mit Nivolumab

betrug aber nur 1,3 Monate (18,2 versus 16,9 Monate), was klinisch nicht relevant ist.

Internationale Zulassungen und prädiktive Marker

Nach Veröffentlichung dieser Resultate erfolgte im August 2021 die Swissmedic-Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren MPM mit nicht epitheloider Histologie oder PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (11). Im Gegensatz hierzu stehen die ESMO-Guidelines aus dem gleichen Jahr (12), die Zulassungen durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) (13), die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) (14) sowie das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (15). Sie empfehlen die kombinierte Immuntherapie unabhängig von Histologie und PD-L1-Expression als Erstlinientherapie. Das Deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (16) sieht den Zusatznutzen von Nivolumab und Ipilimumab ausschliesslich bei Patienten mit nicht epitheloider Histologie. Somit stimmen IQWiG und Swissmedic in Teilen in ihrer Beurteilung überein.

Durch die Swissmedic-Zulassung wurde die Bestimmung der PD-L1-Expression bei Mesotheliompatienten in der Schweiz obligat. Die Checkmate-Studie zeigte diesbezüglich eine relevante Differenz im medianen Gesamtüberleben bei PD-L1 $\geq 1\%$ (18 Monate in der Immuntherapiekohorte vs. 13,3 Monate in der Chemotherapiekohorte). Allerdings war die Studie statistisch weder für PD-L1 noch für die histologischen Subtypen für Subgruppenanalysen ausgelegt (15). Vermutlich aus diesem Grund wurde die Immuntherapie von FDA und EMA unabhängig von der Histologie und PD-L1 zugelassen.

Fazit und Ausblick

Wegen der unterschiedlichen Auslegungen durch Swissmedic und ESMO befinden sich Schweizer Onkologen momentan in einem Dilemma. Aus unserer Sicht ist die Swissmedic-Zulassung sowohl klinisch als auch wirtschaftlich sinnvoll. Die Chemotherapie bleibt bei rein epitheloiden und PD-L1-negativen MPM eine Option, auch wegen der guten Verträglichkeit und der zeitlichen Begrenzung auf 4–6 Zyklen Carboplatin und Pemetrexed. Ferner besteht die Hoffnung, dass bei epitheloiden MPM eine Kombination aus Chemotherapie und Immuntherapie zukünftig ein Standard werden könnte. Gespannt sind wir vor allem auf die Ergebnisse der BEAT-MESO-Studie, an der unser Zentrum teilnahm, die Carboplatin, Pemetrexed, Bevacizumab und Atezolizumab untersucht (17). Ebenso wichtig ist die

Merkmale

- Das MPM ist ein seltener Tumor; Patienten sollten deswegen an einem Thoraxzentrum beurteilt und behandelt werden.
- Die histologische Subtypisierung und PD-L1-Immunhistochemie ist beim MPM obligat und therapeutisch relevant.
- Für die Erstlinientherapie von MPM mit nicht epitheloider Histologie (sarkomatoid oder biphasisch) oder PD-L1 $\geq 1\%$ hat Swissmedic die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab zugelassen.
- Bei Progress unter oder nach Erstlinienchemotherapie gibt es noch keine zugelassene Immuntherapie. Basierend auf der CONFIRM-Studie ist ein Off-Label-Use von Nivolumab eine Möglichkeit.
- Laufende Studien untersuchen Kombinationen aus Chemotherapie und Immuntherapie.

DREAM3R-Studie, die Carboplatin, Pemetrexed und Durvalumab erforscht (17).

Neue Studien sollten so angelegt werden, dass Resultate von Subgruppen (Histologie und PD-L1) abschliessend und international einheitlich beurteilt werden können. International unterschiedliche Auslegungen und aufwändige Gesuche für Off-Label-Use könnten so vermieden werden. Weiterführend müsste auch beim MPM ein international standardisierter PD-L1-Test mit Schwellenwert in weiteren Forschungsarbeiten erarbeitet werden.

Alicia Fengler

(Erstautorin; Korrespondenzadresse)
E-Mail: alicia.fengler@hirslanden.ch
Hirslanden Klinik St. Anna
St. Anna-Strasse 32
CH-6006 Luzern

Prof. Dr. med. Oliver Gautschi

Medizinische Onkologie und Tumorzentrum
Departement Medizin
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16

Potenzielle Interessenkonflikte: OG hatte 2020–2021 eine Beraterfunktion bei AMGEN Europe.

Danksagung: Wir danken Professor Dr. med. J. Roos (Chefarzt Radiologie, Luzerner Kantonsspital) für die Abbildungen sowie Professor Dr. med. J. Diebold (Chefarzt Pathologie, Luzerner Kantonsspital) für die fachliche Diskussion.

Referenzen:

1. SUVA (2018): Zweite Asbestwelle. <https://www.suva.ch/de-ch/die-suva/100-jahre-suva/asbest/zweite-welle> (01.10.2022).
2. Bundesamt für Statistik (05/2022): Schweizerischer Krebsbericht 2021. Stand und Entwicklungen. S.62ff. <https://dam-api.bfs.admin.ch/hub/api/dam/assets/19305696/master> (01.10.2022).
3. Koordinationsgruppe für die Statistik der Unfallversicherung UVG (2020): Unfallstatistik UVG 2020. S.53ff. <https://www.unfallstatistik.ch/d/publik/unfstat/pdf/Ts20.pdf> (01.10.2022).
4. Blyth KG et al.: Progress and challenges in Mesothelioma: From bench to bedside, *Respiratory Medicine*. 2018;134:31-41.
5. Vogelzang NJ et al.: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-44.
6. Metaxas Y et al.: Pembrolizumab as Palliative Immunotherapy in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1784-1791.
7. Fenell DA et al.: CONFIRM: a double-blind, Placebo-controlled phase III clinical trial investigating the effect of nivolumab in patients with relapsed mesothelioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19:233
8. Zalcmn G et al.: Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405-1414.

9. Baas P et al.: Firstline nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:375-386.
10. Peters S et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol.* 2022;33:488-499.
11. Fachinformation OPDIVO®, Stand 08/2021.
12. Popat S et al.: Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33:129-142.
13. U.S. Food & Drug Administration (10/2020): FDA approves nivolumab and ipilimumab for unresectable malignant pleural mesothelioma. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-and-ipilimumab-unresectable-malignant-pleural-mesothelioma> (01.10.2022).
14. ESMO (04/2021): EMA Recommends Extension of Therapeutic Indications for Nivolumab and Ipilimumab. <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-therapeutic-indications-for-nivolumab-and-ipilimumab> (01.10.2022).
15. Adler AI et al.: NICE guidance on nivolumab plus ipilimumab for untreated, unresectable malignant pleural mesothelioma: *Lancet Respiratory Medicine*; 2022;10(10):92-93.
16. IQWiG (10/2021): Nivolumab + Ipilimumab: Zusatznutzen bei Pleuramesotheliom mit nicht epitheloider Tumorphistologie. https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_49547.html (01.10.2022).
17. Mielgo-Rubio X et al.: Tsunami of immunotherapy reaches mesothelioma. *World J Clin Oncol.* 2022;13(4):267-275.