

Metastasiertes Bronchialkarzinom/NSCLC

Immun- und zielgerichtete Therapien im Aufwind

Während beim metastasierten, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) die traditionelle Chemotherapie ein Plateau hinsichtlich Lebensverlängerung erreicht, kommen mit neueren Tyrosinkinasehemmern und insbesondere mit PD-1-Immuntherapien neue vielversprechende Optionen auf. Dabei stehen häufig speziell Plattenepithelkarzinome im Fokus der Studien.

Nivolumab versus Docetaxel in der Zweitlinie

Als eines der von der ASCO proklamierten Highlights wurde die Studie CheckMate 057 mit Nivolumab (1) auf einer der ASCO-Presskonferenzen bezeichnet. Noch vor wenigen Jahren wurde eine Immuntherapie bei Bronchialkarzinomen als unmöglich betrachtet, inzwischen übertrifft sie die Standardtherapie in der Wirksamkeit und in der erbrachten Lebensqualität.

Die Behandlung mit dem PD-1-Blocker (= IgG4 programmed death-1 immune checkpoint inhibitor) wurde in der randomisierten Phase-III-Studie bei fortgeschrittenem, nicht squamösem NSCLC (histologisch: «Nicht-Plattenepithel»/«non-squamous» non-SQ-NSCLC) gegenüber Standardchemotherapie untersucht. Der Studienleiter Prof. Luis Paz-Ares, Madrid, präsentierte die Resultate: Die Studie randomisierte 582 Patienten zu Nivolumab oder Docetaxel. Die Ansprechraten waren in der Nivolumab-Gruppe höher mit 19,2% (vs. 12,4%), die Ansprechdauer war hochsignifikant länger mit median 17,1 (vs. 5,6) Monaten. Das mediane Gesamtüberleben betrug unter Nivolumab 12,2 Monate, unter Docetaxel dagegen nur 9,4 Monate.

Median bis zu 8 Monate Überlebensgewinn

Sehr bemerkenswert war, dass in der Subgruppe mit hohen PD-L1-Spiegeln im Tumor ($\geq 1\%$ Zellen) das mittlere Überleben unter der Immuntherapie 17 Monate überstieg und unter Docetaxel gerade 9 Monate betrug. Gesamthaft hatten die Patienten der Nivolumab-Gruppe ein um 27% niedrigeres Mortalitätsrisiko; diejenigen mit den hohen PD-L1-Spiegeln als Biomarker sogar ein um 41% bis 60% erniedrigtes Risiko.

Die Verträglichkeit unter Nivolumab war gut, nur 10,5% (n = 30/287) erlitten schwere Grad-3- und -4-Nebenwirkungen (vs. 53,7%; n = 144/268 unter Chemotherapie). Therapieabbrüche aufgrund der Toxizität waren bei 4,9% im Nivolumab-Arm und bei 14,9% im Docetaxel-Arm begründet (Tabelle).

Auch bei vorbehandelten Plattenepithelkarzinomen (SQ-NSCLC) zeigte sich Nivolumab der Chemotherapie deutlich überlegen (2): In der CheckMate-017-Studie zeigten sich auch bei dieser Histologie ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (OS: HR = 0,59) sowie ein ebensolches PFS (HR = 0,62). Der Tumor-PD-L1-Status war hier jedoch weder prognostisch noch prädiktiv. Die Verträglichkeit war auch markant unterschiedlich mit Grad-3/-4-Nebenwirkungen von 7% (vs. 55%).

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA liess Nivolumab bereits zu Jahresbeginn 2015 als Zweitlinientherapie zu; Paz-Ares geht davon aus, dass die Substanz eine neue Standardtherapie bei NSCLC werden könnte.

PD-L1-Biomarker bedeutsam bei Pembrolizumab in der Erstlinie

Die Untersuchung des Status des Biomarkers PD-L1 auf das Ansprechen der PD-1-Immuntherapie mit Pembrolizumab in der Erstlinie bei PD-L1-positivem NSCLC war auch Untersuchungsgegenstand der erweiterten Studie KEYNOTE-001 (3): Die 101 Patienten erhielten randomisiert Pembrolizumab in zwei Dosierungen: 10 mg/kg Q2W oder Q3W. Obwohl sich keine signifikanten Unterschiede beim PFS, ORR und OS in den Dosierungen zeigten, bestätigte sich, dass Pembrolizumab dauerhafte Überlebensvorteile bei beherrschbarem Toxizitätsprofil in der Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC bei PD-L1-Exprimierung besitzt. Die grösste Wirksamkeit zeigte sich, wenn PD-L1 bei 50% der Tumorzellen exprimiert war.

Die Wirksamkeit der Immuntherapie mit Pembrolizumab in der Erstlinie, auch als Kombinationstherapie, wird derzeit in laufenden Studien weiter untersucht und verspricht spannende Resultate.

Tyrosinkinasehemmer (TKI) im Vergleich nach der Erstlinie

Bei EGFR-Mutations-positivem SQ-NSCLC (Plattenepithelkarzinom) bestätigte sich die überlegende Wirkung des irreversiblen TKI Afatinib (Giotrif®) gegenüber

Tabelle:

Wichtige Resultate der CheckMate-057-Studie mit Nivolumab versus Docetaxel-Standardtherapie bei fortgeschrittenem nicht squamösem NSCLC (adaptiert nach 1)

	Nivolumab (n = 292)	Docetaxel (n = 290)
Medianes Gesamtüberleben (OS)	12,2 (9,7-15,0) Monate	9,4 (8,0-10,7) Monate
1-Jahres-OS	50,5% (44,6-56,1%)	39,0% (33,3-44,6%)
Mediane Ansprechdauer	17,1 Monate (8,4 bis «nicht erreicht»)	5,6 Monate (4,4-7,0)
Medianes progressionsfreies Überleben (PFS)	2,3 (2,2-3,3) Monate	4,2 (3,4-4,9) Monate
1-Jahres-PFS	18,5% (14,1-23,4%)	8,1% (5,1-12,0%)

dem reversiblen TKI Erlotinib (Tarceva®). Die finalen Daten der LUX-Lung-8-Studie (4) zeigen in der Zweitlinie ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben von median 7,9 Monaten unter Afatinib gegenüber median 6,8 Monaten (HR: 0,81) bei diesen Patienten in weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium (vgl. Bericht S. 18).

Eine neue Option in der Zweit- oder Drittlinie entsteht bei *EGFR-Wildtyp-(wt-)* NSCLC mit *Cabozantinib*, einem kleinen Molekülhemmer multipler Rezeptortyrosinkinasen, darunter MET, VEGFR2 und RET. Eine randomisierte Phase-II-Studie untersuchte das PFS bei NSCLC-Patienten in der Zweit-/Drittlinie mit Cabozantinib, Erlotinib und der Kombination beider TKI (5). Primäres Studienziel war das PFS im Vergleich von Erlotinib versus Cabozantinib und von Erlotinib versus die Kombination Erlotinib/Cabozantinib. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das OS, die RECIST-1.1-Ansprechrates und die Verträglichkeit.

Die 115 Patienten (n = 39, 39, 37), deren Daten ausgewertet werden konnten, wurden durchschnittlich 8,5 Monate behandelt. Dabei erwies sich Cabozantinib im PFS als signifikant überlegen: Verglichen mit Erlotinib war bei den stark vorbehandelten Patienten das mediane PFS unter dem Studienmedikament um 2 Monate verlängert (1,9 vs. 3,9 Monate; HR: 0,33; 80%-KI), unter der Kombination Erlotinib/Cabozantinib betrug das PFS 4,1 Monate (HR: 0,31; 80%-KI). Allerdings waren die Nebenwirkungen (Grad 3 und 4: Hypertonie, Mukositis) unter Cabozantinib stärker. Die Therapie wird als sehr vielversprechend bewertet, klinische Studien laufen dazu.

ALK-TKI-Inhibitor Crizotinib in der Erstlinie: verbesserte Lebensqualität

Bei ALK-positiven, fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC erfolgt die Therapie mit dem TKI Crizotinib (Xalkori®) – gemäss Indikation in der Schweiz nach Vorbehandlung. Prof. Enriqueta Felip, Barcelona, stellte Resultate zum allgemeinen Gesundheitsstatus in der randomisierten Phase-III-Studie PROFILE 1014 vor, welche die Erstlinientherapie mit Crizotinib (n = 172) mit der Chemotherapie (n = 171) verglich (6). Die Patienten mit nicht systemisch vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht squa-

Kasten:

Chemotherapieregime: neuere Optionen mit verbesserter Verträglichkeit

PROCLAIM-Studie mit Pemetrexed (Alimta®)

Bei 598 Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht squamösem, nicht resektablem NSCLC im Stadium III wurden in einem multimodalen Radiochemotherapieregime Pemetrexed, Cisplatin oder Etoposid, Cisplatin plus Strahlentherapie, danach eine Konsolidierungstherapie, untersucht. Die PROCLAIM-Studie der Phase III (7) randomisierte im Verhältnis 1:1 die Patienten zu Pemetrexed/Cisplatin plus Strahlentherapie, danach die Pemetrexed-Konsolidierungstherapie versus im Kontrollarm Etoposid/Cisplatin, danach Strahlentherapie, dann 2 Zyklen Konsolidierungstherapie nach Wahl (Cis/Eto, Cis/Vinorelbin oder Paclitaxel/Carboplatin). Das mediane OS, primäres Studienziel, war unter der Pemetrexed-Kombination nicht signifikant erhöht (Pem/Cis vs. Eto/Cis: 26,8 vs. 25,0 Monate; HR = 0,98; 95%-KI). Das mittlere PFS betrug 11,4 (vs. 9,8) Monate (HR = 0,86; 95%-KI). Das Verträglichkeitsprofil war allerdings deutlich besser unter der Pemetrexed-Kombination.

Japanische Studie mit Nedaplatin

Nedaplatin ist ein platinhaltiges Chemotherapeutikum der zweiten Generation, welches mit geringerer Nausea, weniger Erbrechen und geringerer Nephrotoxizität als bei herkömmlichen Chemotherapien einhergeht. In einer Phase-II-Studie bei fortgeschrittenem Plattenepithel-(SQ-)NSCLC hatte Nedaplatin, kombiniert mit Docetaxel, vielversprechende Wirksamkeit bei akzeptierter Toxizität gezeigt. Eine japanische Studie (8) verglich die Therapie mit Nedaplatin/Docetaxel mit Cisplatin/Docetaxel bei Patienten mit SQ-NSCLC im Stadium IIIB/IV, aber mit gutem Allgemeinzustand (PS 0-1). Bei den 349 Patienten zeigte sich unter der Nedaplatin-Kombination ein signifikant besseres medianes Gesamtüberleben von 13,6 (vs. 11,4) Monaten (HR: 0,81; 90%-KI: 0,67-0,98). Das PFS war allerdings nicht signifikant verlängert. Die Grad-3-Nebenwirkungen (v.a. Nausea, Fatigue, Hypoatremie) waren deutlich geringer unter der Studienmedikation.

mösem NSCLC erhielten randomisiert Crizotinib oder Chemotherapie aus Pemetrexed/Cisplatin (oder Pemetrexed/Carboplatin) über 6 Zyklen. Bereits 2014 hatte sich gezeigt, dass die Erstlinientherapie mit Crizotinib der Chemotherapie hinsichtlich PFS und der Remissionsrate überlegen ist. In dieser Erhebung, die 2015 vorgestellt wurde, beurteilten die Patienten jeder Therapiegruppe selbst ihre gesundheitliche Lebensqualität («patient-reported general health status»), und zwar wiederholt anhand standardisierter Fragekataloge zu Studienbeginn, an Tag 1 jedes Zyklus und bei Therapieende.

Die Auswertung ergab, dass die Werte zum Gesundheitsstatus bei Studienbeginn in beiden Therapiegruppen etwa vergleichbar waren (mit Werten auf der visuellen Analogskala von 70,78 vs. 66,64), im weiteren Verlauf aber signifikant besser in der Crizotinib-Gruppe ausfielen ($p = 0,05$), insbesondere bezüglich Beweglichkeit (27 vs. 34%) und Schmerz (56 vs. 68%). Die Referentin folgerte, dass Crizotinib bei der beschriebenen Studienpopulation zu einem gesamthaft signifikant besseren Gesundheitsstatus führt als die Chemotherapie. ■

Bärbel Hirrlé

Quellen/Referenzen:

1. Paz-Ares LG et al.: Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO annual proceedings 2015, abstract #LBA109 – Clinical Science Symposium. Hierzu auch: Medienkonferenz/Press Releases der ASCO «New Immunotherapies for multiple hard-to-treat cancers», 29.5.2015.
2. Spigel DR et al.: A phase III study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO); anti-programmed death-1 (PD-1) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO annual proceedings 2015, abstract #8009 – Clinical Science Symposium.
3. Rizvi NA et al.: Optimizing PD-L1 as a biomarker of response with pembrolizumab (pembro; MK-3475) as first-line therapy for PD-L1-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated data from KEYNOTE-001. ASCO annual proceedings 2015, abstract #8026.
4. Soria JC et al.: Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line therapy of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following platinum-based chemotherapy: Overall survival (OS) analysis from the global phase III trial LUX-Lung 8 (LL8). ASCO Annual Proceedings 2015; Abstract # 8002 (oral abstract session).
5. Neal JW: Cabozantinib (C), erlotinib (E) or the combination (E/C) as second- or third-line therapy in patients with EGFR wild-type (wt) non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase 2 trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1512). ASCO Annual Proceedings 2015, abstract # 8003 – oral abstract session.
6. Felip E et al.: Impact of crizotinib on patient-reported general health status compared with chemotherapy in patients with no prior systemic treatment for advanced non-squamous ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO annual proceedings 2015, abstract #8101.
7. Senan S et al.: Final overall survival (OS) results of the phase III PROCLAIM trial: Pemetrexed (Pem), cisplatin (Cis) or etoposide (Eto), Cis plus thoracic radiation therapy (TRT) followed by consolidation cytotoxic chemotherapy (CTX) in locally advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC). ASCO Annual Proceedings 2015, abstract # 7506 – oral abstract session.
8. Shukuya T et al.: Randomized phase III study of nedaplatin (N) plus docetaxel (D) versus cisplatin (C) plus D for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (SqLC): WJOG5208L. ASCO Annual Proceedings 2015, abstract # 8004 – oral abstract session.