

27. Juli 2018

Immuntherapie mit CIs: Wirksamkeit und Sicherheit im Langzeitverlauf bestätigt

ASCO-Jahrestagung - Teil II

Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren (CIs) steht weltweit im Fokus des Interesses klinischer Onkologen, so auch bei der 54. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Anfang Juni in Chicago, USA. Allein zum Anti-PD-1 (Programmed-Death-1)-Rezeptor-Antikörper Pembrolizumab wurden bei der Tagung über 250 Abstracts vorgestellt. Diese umfassten neben Updates zu bereits publizierten Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von CIs im Langzeitverlauf zeigen, auch Ergebnisse zu neuen Tumorentitäten.

Fortgeschrittenes NSCLC: OS-Vorteil durch Pembrolizumab mono schon bei TPS \geq 1%

Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ist Pembrolizumab derzeit zugelassen als Monotherapie bei Tumoren mit PD-L1-Expression (Tumor Proportion Score (TPS) \geq 1%) nach vorheriger Chemotherapie, ferner als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC mit Tumoren mit hoher PD-L1-Expression (TPS \geq 50%) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen (1).

Nun zeigen die Daten einer Interimsanalyse der Phase-III-Studie KEYNOTE-046, die Dr. Gilberto Lopes, Miami, USA, in der Plenary-Session als „Late Breaking Abstract“ vorstellte, dass Pembrolizumab beim fortgeschrittenen NSCLC in der Erstlinie bereits ab einem TPS von \geq 1% als Monotherapie im Vergleich zu einer Platin-basierten Standard-Chemotherapie überlegen wirksam ist (2, 3).

1.274 Patienten mit NSCLC erhielten nach 1:1 Randomisierung entweder Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen für max. 35 Zyklen) oder eine Platin-basierte Chemotherapie nach Wahl des Therapeuten: bei Plattenepithelkarzinomen Carboplatin/Paclitaxel und bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen Carboplatin/Pemetrexed. Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben (OS) bei 3 Patientensubgruppen mit unterschiedlich ausgeprägter PD-L1-Expression (TPS \geq 50%, \geq 20% und \geq 1%). Wie Lopes berichtete, war das OS bei allen Subgruppen signifikant zugunsten der Pembrolizumab-Therapie verbessert (TPS \geq 50%: HR=0,69, p=0,0003; TPS \geq 20%: HR=0,77, p=0,020; TPS \geq 1%: HR=0,81, p=0,0018). Das mediane OS in den 3 Gruppen betrug für Pembrolizumab gegenüber der Chemotherapie 20,0 vs. 12,2 Monate (TPS \geq 50%), 17,7 vs. 13,0 Monate (TPS \geq 20%) und 16,7 vs. 12,1 Monate (TPS \geq 1%). Auch die Dauer des Ansprechens (DoR) war in allen 3 Gruppen unter Pembrolizumab länger als unter der Chemotherapie. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab war konsistent mit früheren Untersuchungen. Die aktuellen Daten könnten laut Lopes dazu beitragen, eine

Pembrolizumab-Monotherapie zukünftig möglicherweise einem noch größeren Anteil von Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren als Standardbehandlung zugänglich zu machen.

Auch die Interimsdaten der Phase-III-Studie KEYNOTE-407 unterstützen den Ansatz, Pembrolizumab in die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC zu integrieren – hier in Kombination mit Carboplatin/(nab-)Paclitaxel und speziell beim NSCLC mit Plattenepithelkarzinom-Histologie. Die Hinzunahme des PD-1-Inhibitors zur Platin-basierten Chemotherapie verlängerte das OS und progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten signifikant, berichtete Prof. Dr. Luis Paz-Ares, Madrid, Spanien, im Rahmen eines Clinical Science Symposiums (4). Die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE-407 vergleicht bei 560 therapienaiven Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom-NSCLC Carboplatin + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel + Pembrolizumab mit alleiniger Chemotherapie (4, 5). Nach einer 1:1 Randomisierung erhalten die Patienten entweder 6 mg/ml/min Carboplatin und 200 mg/m² Paclitaxel alle 3 Wochen oder wöchentlich 100 mg/m² nab-Paclitaxel entweder mit 200 mg Pembrolizumab i.v. alle 3 Wochen oder Placebo über 4 Zyklen gefolgt von Pembrolizumab oder Placebo für max. 31 Zyklen. Koprimäre Endpunkte sind das PFS und OS. Zum Zeitpunkt der Analyse (medianes Follow-up 7,8 Monate) standen 121/278 Patienten der Immuntherapie-Gruppe noch unter Behandlung im Vergleich zu 72/280 Patienten der Vergleichsgruppe.

Unter dem Einfluss von Pembrolizumab lag das mediane OS bei 15,0 Monaten gegenüber 11,3 Monaten mit alleiniger Chemotherapie (HR=0,64; 95%-KI: 0,49-0,85; p=0,0008). Der Überlebensvorteil betraf alle vorher definierten Patientensubgruppen und war unabhängig vom Ausmaß der PD-L1-Expression der Tumoren. Hinsichtlich des medianen PFS zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für die Patienten, die zusätzlich den CI erhalten hatten (6,4 Monate vs. 4,8 Monate; HR=0,56; 95%-KI: 0,45-0,70; p<0,0001). Die objektive Ansprechrates (ORR) betrug 57,9% vs. 38,4% unter alleiniger Chemotherapie (p=0,0004). Unerwünschte Ereignisse ab Grad 3 traten bei 69,8% der Patienten im Kombinations- und 68,2% der Patienten im Chemotherapie-Arm auf, am häufigsten Anämie, Alopezie, Neutropenie, Nausea, Thrombozytopenie und Diarrhoe. In der Pembrolizumab-Gruppe wurden in 10,2% der Fälle immunvermittelte Nebenwirkungen ab Grad 3 dokumentiert, in der Vergleichsgruppe bei 3,2%. Neue Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet.

Die aktuellen Daten bereiten nach Ansicht von Paz-Ares den Weg dafür, die Kombination aus Pembrolizumab mit Carboplatin/(nab-)Paclitaxel zukünftig als einen neuen Erstlinien-Behandlungsstandard für das metastasierte Plattenepithelkarzinom-NSCLC einzusetzen – unabhängig von der PD-L1-Expression (4).

Malignes Melanom: Langanhaltender Überlebensvorteil unter Erstlinien-Immuntherapie

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen etabliert. Beim ASCO wurden Langzeitüberlebensdaten zur Firstline-Monotherapie vorgestellt, die nun eine mittlere Follow-up-Zeit von 45,9 Monaten umfassen. Wie Dr. Georgina V. Long, Sidney, Australien, im Rahmen einer Oral Abstract Session berichtete, bestätigen die Ergebnisse einen -anhaltenden Überlebensvorteil für Pembrolizumab bei Ipilimumab-naiven Patienten gegenüber einer Behandlung mit Ipilimumab

(6). Patienten, die die zweijährige Immuntherapie mit Pembrolizumab protokollmäßig beendet hatten, zeigen ein langanhaltendes Ansprechen auf die Behandlung (6, 7). Erste Daten weisen zudem darauf hin, dass eine erneute Behandlung mit Pembrolizumab nach einem Progress eine zusätzliche Antitumoraktivität entfaltet und sicher anwendbar ist.

834 Patienten mit malignem Melanom Stadium III oder IV, die max. eine systemische Vorbehandlung erhalten hatten, erhielten randomisiert entweder Pembrolizumab 10 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 2 (n=279) bzw. alle 3 Wochen (n=277) oder 4 Zyklen Ipilimumab 3 mg/kg KG alle 2 Wochen (n=278). Die Behandlung wurde im Fall von Pembrolizumab 2 Jahre lang fortgeführt, falls nicht zuvor Progress oder eine nicht tolerierbare Toxizität dokumentiert wurden. Koprimary Studienendpunkte waren das PFS und das OS. Patienten, die nach zweijähriger Behandlung mit dem CI einen Progress erlitten, konnten erneut Pembrolizumab erhalten.

Die 4-Jahres-OS-Rate betrug 41,7% in den gepoolten Pembrolizumab-Armen gegenüber 34,1% im Ipilimumab-Arm mit einem medianen OS von 32,7 vs. 15,9 Monaten (HR=0,73) (Abb. 1). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch für behandlungsnaive Patienten: Hier lagen die 4-Jahres-OS-Raten bei 44,3% vs. 36,4% bei einem medianen OS von 38,7 vs. 17,1 Monaten. Die 4-Jahres-PFS-Rate betrug für die Gesamtpopulation 31,1% vs. 13,3% (HR=0,56) zugunsten von Pembrolizumab, bei den therapienaiven Patienten 36,2% vs. 15,5% (HR=0,54). Die ORR unter Pembrolizumab betrug 42% vs. 17% unter Ipilimumab. Die mediane DoR war für beide Behandlungsarme noch nicht erreicht.

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben unter Pembrolizumab (Behandlungsarm Q2W und Q3W gepoolt) versus Ipilimumab nach einem medianen Follow-up von 45,9 Monaten (KEYNOTE-006) (mod. nach (7)).

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben unter Pembrolizumab v

Image not found or type unknown

Von den 103 Patienten, die die zweijährige Therapie mit Pembrolizumab gemäß dem Studienprotokoll beendet hatten, lebten nach im Mittel 20,3 Monaten nach Ende der Therapie immer noch 86% der Patienten (n=89) progressionsfrei, 14 Patienten hatten einen Progress erlitten. 8 Patienten von ihnen (3 Komplettremissionen (CR), 4 partielle Remissionen (PR), 1 stabile Erkrankung (SD)) erhielten anschließend eine erneute Behandlung mit Pembrolizumab, von denen 5 die Behandlung fortführten. Die mittlere DoR betrug 9,7 Monate. 5 Patienten hatten behandlungsassoziierte Nebenwirkungen, aber es gab keine Grad-3/4-Nebenwirkungen oder Todesfälle.

Auch die beim ASCO präsentierten 5-Jahresdaten der internationalen Phase-Ib-Studie KEYNOTE-001 – die längsten Follow-up-Daten, die jemals für Pembrolizumab bei einer Tumorentität erhoben wurden – belegen einen anhaltenden Überlebensvorteil für Melanom-Patienten durch eine Pembrolizumab-Monotherapie bei akzeptabler Toxizität, der für behandlungsnaive Patienten besonders ausgeprägt ist (8).

Die Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab in verschiedenen

Kohorten von Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, u.a. bei 655 Patienten mit malignem Melanom. Melanom-Patienten, darunter 151 therapienaive, erhielten Pembrolizumab 2 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG alle 3 Wochen oder 10 mg/kg KG alle 2 Wochen bis zum Progress oder Auftreten einer nicht zumutbaren Toxizität.

Nach einer medianen Follow-up-Zeit von 55 Monaten waren 35 Patienten noch immer unter der Immuntherapie. Die geschätzte 5-Jahres-OS-Rate betrug 34% bezogen auf alle Patienten und 41% bezogen auf die behandlungsnaiven, die ORR 41% bzw. 52%. Bei den Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, war die Response meist langanhaltend. 73% der Responder (82% der behandlungsnaiven) lebten noch immer progressionsfrei. Die mittlere DoR war noch nicht erreicht. Bei 4 Patienten, die nach Erreichen einer CR oder PR die Behandlung unterbrochen hatten und nach einer Beobachtungsphase erneut Pembrolizumab erhielten, gab es Hinweise auf eine zusätzliche Antitumoraktivität durch die erneute Behandlung.

Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen traten bei 86% der Patienten auf, davon in 17% der Fälle Grad-3/4-Nebenwirkungen. Doch nur 8% der Patienten brachen die Behandlung nebenwirkungsbedingt ab. Langzeittoxizitäten wurden nicht beobachtet.

Pembrolizumab mono in der Erstlinie: Hohe Ansprechraten beim klarzelligen RCC

Während der klinische Benefit einer PD-1-Inhibitor-basierten Erstlinien-Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinom (RCC) bereits gezeigt werden konnte, gibt es bisher kaum Daten zur klinischen Wirksamkeit einer PD-1-Inhibitor-Monotherapie bei diesem Patientenkollektiv. Dass eine Monotherapie mit Pembrolizumab bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC hochwirksam ist, zeigen die Daten der offenen, einarmigen Phase-II-Studie KEYNOTE-427. Wie Prof. David F. McDermott, Boston, USA, in einer Oral Abstract Session beim ASCO berichtete, lag die ORR unter dieser Erstlinientherapie bei 38% (9). Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (ORR: 42%) und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (ORR: 50%) profitierten besonders (9, 10).

Metastasiertes Urothelkarzinom: langanhaltendes Ansprechen auf Immuntherapie

Aufgrund von Komorbiditäten, Niereninsuffizienz oder Nebenwirkungen primärer Therapien kommen viele Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie in der metastasierten Situation in Frage. Die beim ASCO vorgestellten Langzeitdaten der Phase-II-Studie KEYNOTE-052 mit 370 Patienten zeigten ein klinisch relevantes und langanhaltendes Ansprechen der Patienten auf Pembrolizumab bei guter Verträglichkeit (11).

Nach einem medianen Follow-up von 11,5 Monaten betrug die ORR 28,9% (95%-KI: 24,3-33,8), darunter 30 (8%) Patienten mit CR und 77 (21%) Patienten mit PR. Die mediane DoR war noch nicht erreicht.

Das mediane OS lag bei 11,5 Monaten (95%-KI: 10,0-13,3), 47,5% der Patienten überlebten mehr als ein Jahr. Bei den 110 Patienten mit einer höheren PD-L1-Expression $\geq 10\%$ betrug die ORR 47,3% (95%-KI: 37,7-57,0) und das mediane OS 18,5 Monate (95%-KI: 12,2-NR). Die Bedeutung einer hohen PD-L1-Expression, die in dieser Studie mit einem längeren Überleben einherging,

sollte nach Ansicht der Autoren weiter evaluiert werden (11).

Erfolgversprechende Studiendaten bei weiteren Tumorentitäten

Die laufende Phase-II-Studie Keynote-158 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie bei Patienten mit 11 verschiedenen fortgeschrittenen soliden Tumoren, die nach Standardtherapien einen Progress erlitten haben. Beim ASCO wurde eine aktuelle Analyse der 98 eingeschlossenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom vorgestellt (12). Die ORR lag bei 12,2%, wobei die Frauen, bei denen es zu einer Remission kam, dauerhaft auf den CI ansprachen. Ausschließlich Patientinnen mit PD-L1-positiven Tumoren erreichten eine CR oder PR. Die vorgestellten Daten bestätigen, dass auch bei diesen schwer behandelbaren, mehrfach vorbehandelten Patientinnen durch eine Immuntherapie mit Pembrolizumab noch ein langanhaltendes Ansprechen inklusive CR erreicht werden kann.

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, sehr aggressiver Tumor der Haut, bei dessen Entstehung häufig die Infektion mit dem Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV) eine Rolle spielt. Bis vor kurzem war eine Chemotherapie die einzige Behandlungsoption für betroffene Patienten, doch zunehmend finden Inhibitoren der PD-1-Achse Eingang in die Therapie. Dr. Paul Nghiem, Seattle, USA, stellte die Daten einer erweiterten Phase-II-Studie vor, die Pembrolizumab als Erstlinien-Monotherapie bei 50 Patienten mit fortgeschrittenem Merkelzellkarzinom untersuchte (13, 14). Es zeigten sich erstaunlich hohe objektive Ansprechraten (ORR: 56% mit 24% CR und 32% PR) unabhängig vom Virusstatus und bei generell guter Verträglichkeit. Das mediane OS war noch nicht erreicht. Es handelt sich um die derzeit längsten Nachbeobachtungsdaten von Patienten mit Merkelzellkarzinom, die in der Erstlinie mit einem PD-1-Inhibitor behandelt wurden. Laut Nghiem zeichnet sich für Responder ein Langzeitüberleben ab.

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

Literatur:

- (1) KEYTRUDA® Fachinformation, Stand März 2018.
- (2) Lopes G et al. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA4).
- (3) Lopes G. Vortrag im Rahmen der Plenary Session, ASCO-Meeting 2018, 03. Juni 2018.
- (4) Paz-Ares LG. Vortrag im Rahmen des Clinical Science Symposiums „Compelling Combinations: Raising the Bar With Immunotherapy“, ASCO 2018, 03. Juni 2018.
- (5) Paz-Ares LG et al. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 105).
- (6) Long GV. Vortrag im Rahmen der Oral Abstract Session Melanoma/Skin Cancers, ASCO 2018, 04. Juni 2018.
- (7) Long GV et al. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9503).
- (8) Hamid O et al. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9516).
- (9) McDermott DF Vortrag im Rahmen der Oral Abstract Session „Genitourinary (Nonprostate) Cancer“, ASCO 2018, 03. Juni 2018.
- (10) McDermott DF et al. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 4500).
- (11) Vuky J et al. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 4524).
- (12) Chung HC et al. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5522).
- (13) Nghiem P et al. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9506).
- (14) Nghiem P Vortrag im Rahmen der Oral Abstract Session „Melanoma/Skin Cancers“, ASCO 2018, 04. Juni 2018.