

Krebsimmuntherapie weiter auf dem Vormarsch

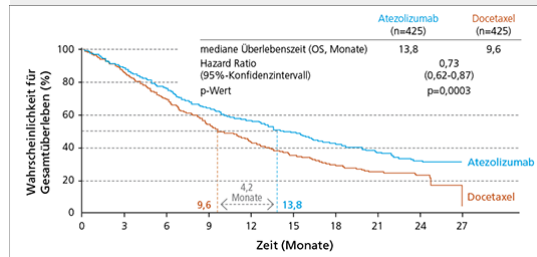
Schwerpunkte der ASCO-Jahrestagung waren die molekulare Diagnostik, neue Studienergebnisse mit mutations-gerichteten Therapien sowie das Potential von Krebsimmuntherapien. Das Unternehmen Roche war auf der Mega-Veranstaltung, die mehr als 35.000 Teilnehmer hatte, mit fast 200 Abstracts vertreten.

Als Late-Breaker wurden erstmals Resultate der Phase-III-Studie APHINITY (1) vorgestellt. Die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (n=4.805) untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit der doppelten Antikörper-Blockade mit Pertuzumab (Alecensa®) und Trastuzumab (Herceptin®) + Chemotherapie im adjuvanten Setting des HER2-positiven Mammakarzinoms. Die zusätzliche Behandlung mit Pertuzumab reduzierte bereits nach 3 Jahren (medianes Follow-up: 45,4 Monate) das Rezidivrisiko gegenüber der alleinigen Behandlung mit Trastuzumab + Chemotherapie signifikant um 19% (HR=0,81; p=0,045). So lag das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) nach 3 Jahren unter dem Pertuzumab-haltigen Regime bei 94,1% gegenüber 93,2% unter Trastuzumab + Chemotherapie. Am deutlichsten zeigten sich zu diesem frühen Auswertungszeitpunkt die Vorteile der doppelten Antikörper-Blockade bei Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung (92,0% vs. 90,2%; HR=0,77; p=0,019) und solchen mit negativem Hormonrezeptor-Status (92,8% vs. 91,2%; HR=0,76; p=0,085); bei ihnen betrug die relative Risikoreduktion 23% bzw. 24%. „Diese Risiko-Patientinnen sollten als adjuvante Therapie nun vorzugsweise die beiden Antikörper plus Chemotherapie erhalten“, sagte Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach.

Aus dem Bereich der Krebsimmuntherapien standen neue Daten zum PD-L1-Inhibitor Atezolizumab im Focus. Die randomisierte Phase-III-Studie OAK (2) hatte ergeben, dass bereits vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC einen signifikanten Überlebensvorteil von median 4,2 Monaten erreichten, wenn sie Atezolizumab anstelle von Docetaxel erhielten (Abb. 1). Gemäß Studienprotokoll war eine Behandlung mit Atezolizumab über die Tumorprogression hinaus möglich. Dies führte bei fast der Hälfte der weiterbehandelten Patienten (n=168) zu einer Krankheitsstabilisierung. 7% der Patienten zeigten bei der Fortführung der Therapie sogar eine Reduktion der Tumorlast um mindestens 30%. Von den Patienten, die über die Progression hinaus mit Atezolizumab behandelt wurden, waren 37% zum als Cut-off gewählten Zeitpunkt nach 1,5 Jahren noch am Leben, im Vergleich zu 20% der Patienten mit anderen Postprogressionstherapien sowie 9% der Patienten ohne Anschlusstherapie (3). Laut Prof. Dr. Martin Schuler, Essen, bestätigt dies die Praxis, bei Patienten mit geringgradigem radiologischen Progress unter weiterhin guter klinischer Symptomkontrolle und Lebensqualität die Immuntherapie fortzuführen, bis sich ein klinischer Progress entwickelt.

Abb. 1: Atezolizumab beim fortgeschrittenen NSCLC - Phase-III-Studie OAK,

Gesamtüberleben (ITT-Population) ©Roche
(mod. nach (2)).



Von Kombinationen profitieren noch mehr Patienten

Mit immunmodulatorischen Antikörpern erreichen nach Angaben von Schuler etwa 20% der Krebspatienten eine langfristige Krankheitskontrolle. Dabei sei die Mutationslast ein Prädiktor des Therapieansprechens und erlaube die gezielte Auswahl von Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Immuntherapie ansprechen. Diese Gruppe von Patienten lasse sich noch erweitern, so Schuler, wenn rationale Kombinationstherapien zum Einsatz kommen. Im Rahmen der ASCO-Tagung wurden erste Daten zu möglichen Atezolizumab-Kombinationen vorgestellt. So untermauert beispielsweise ein Abstract zur Phase-II-Studie IMmotion150 das Potential der synergistischen Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab (Avastin®) beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Gemäß der vorgestellten Auswertung erreichte über ein Viertel der Patienten (26%), deren Erkrankung unter einer Monotherapie mit Atezolizumab oder Sunitinib fortgeschritten war, unter der Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab ein objektives Ansprechen (4). Eine weitere Studie bestätigt das Potential von Atezolizumab mit synergistischen Partnern: In Kombination mit verschiedenen Platin-basierten Chemotherapien erwies sich der PD-L1-Antikörper bei NSCLC-Patienten als wirksam bei gleichzeitig guter Verträglichkeit (5). Eine Neuentwicklung in der Krebsimmuntherapie stellen zudem die ersten Daten zu Atezolizumab in Kombination mit dem ersten T-Zell-bi-spezifischen Antikörper CEA-CD3-TCB dar: Bei stark vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zeigte die Kombination ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil – insbesondere in der Mikrosatelliten-stabilen Population (MSS), die einen Großteil der Patientenpopulation beim Kolorektalkarzinom darstellt und bisher üblicherweise kein Ansprechen auf Krebsimmuntherapien gezeigt hatte (6). „Die Daten vom ASCO zur Kombination mit Atezolizumab sind äußerst vielversprechend“, so Dr. Andreas Chlistalla, Roche Pharma AG. „Die Ergebnisse stimmen uns positiv, dass durch Kombination mit Chemotherapien, zielgerichteten Therapien und anderen Immuntherapien künftig noch mehr Patienten von Atezolizumab profitieren werden.“

Alectinib beim ALK-positiven Lungenkarzinom

In der von Prof. Dr. Jürgen Wolf, Köln, vorgestellten randomisierten Phase-III-Studie ALEX wurde Alectinib im direkten Vergleich gegen Crizotinib als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC getestet (7). Die Ergebnisse zeigen: Gegenüber Crizotinib reduzierte Alectinib das Progressionsrisiko der Patienten signifikant um mehr als die Hälfte (HR=0,47; p<0,0001). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Auswertung durch die Prüfarzte (primärer Endpunkt) lag unter Crizotinib bei 11,1 Monaten und war unter Alectinib zum Zeitpunkt der Analyse (medianes Follow-up: 18,6 Monate) noch offen. Im Urteil unabhängiger Experten

(sekundärer Endpunkt) verlängerte Alectinib das mediane PFS gegenüber Crizotinib von 10,4 auf 25,7 Monate (HR=0,50; p<0,0001). Ferner reduzierte Alectinib das 1-Jahres-Risiko für neue ZNS-Metastasen gegenüber Crizotinib um 84% (9,4% vs. 41,4%; HR=0,16; p<0,0001). Schwerere unerwünschte Ereignisse traten unter Alectinib trotz deutlich längerer Behandlungsdauer seltener auf als unter Crizotinib (Grad 3-5: 41% vs. 50%). Wolf berichtete, dass bereits etwa die Hälfte der Patienten mit Lungenkrebs primär nicht mehr chemotherapiert werden. „Die zunehmende Zahl therapierbarer Mutationen erfordert den Einsatz von Hochdurchsatz-Technologien für die genomische Diagnostik – vorzugsweise zentralisiert an akademischen Zentren“, so Wolf. Die Digitalisierung sei der Motor der onkologischen Forschung: Das Thema heißt „Big Data“, womit auf die enormen Herausforderungen bei der Kanalisierung und Aufbereitung der Datenflut angespielt wird.

NGS: Riesige Datenmengen

Moderne Analyseverfahren wie das Next Generation Sequencing (NGS) generieren große Datenmengen, die ein molekulares Tumor-Profilieren ermöglichen und damit den Weg zur personalisierten Therapie weisen, wie Dr. Marlene Thomas, Roche Pharma AG, erläuterte. Der Pharmahersteller kooperiert seit 2015 mit dem US-amerikanischen Unternehmen Foundation Medicine Inc. Die Zusammenarbeit ermögliche es, die Vorteile von Big Data für die Behandlung von Krebspatienten und die onkologische Forschung optimal zu nutzen, so Thomas. So bietet Roche in Deutschland den Service FoundationOne[®] an, der Tumorproben auf über 300 onkologisch relevante Genmutationen testet. Im nächsten Schritt interpretieren Bioinformatiker die gefundenen Genmutationen basierend auf der Erfahrung von mehr als 100.000 untersuchten Proben. Die ermittelten genetischen Veränderungen werden mit den vorhandenen zielgerichteten Therapien, deren Evidenz sowie den laufenden Studienprogrammen abgeglichen und führen zu den entsprechenden Therapieempfehlungen. Einen wichtigen Beitrag zur individualisierten Therapie liefert auch die Liquid Biopsy. Mit diesem Verfahren können genetische Veränderungen im Blut durch die Analyse zirkulierender Tumor-Einzelzellen und/oder von Tumorzellen freigesetzter Nukleinsäuren (DNA, RNA) aufgespürt werden. Wie Dr. Peter Langkafel, Healthcubator, Berlin, erläuterte, wird das digitale Zeitalter auch das öffentliche Gesundheitswesen grundlegend verändern. Die nötigen Technologien seien vorhanden, jedoch fehle es an Investitionen, so Langkafel. Noch immer werde in Krankenhäusern mit teils völlig veralteten Betriebssystemen gearbeitet, die auch unter Aspekten des Datenschutzes nicht mehr akzeptabel seien.

Dr. Beate Grübler

Quelle: ASCO 2017

Literatur:

- (1) Von Minckwitz G et al. *N Engl J Med* 2017; Epub ahead of print: June 5, 2017; doi:10.1056/NEJMoa1703643.
- (2) Rittmeyer A et al. *Lancet* 2017;389 (10066): 255-56.
- (3) Gandara DR et al. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9001).
- (4) Atkins MB et al. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 4505).
- (5) Liu SV et al. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9092).
- (6) Tabanero J et al. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 3002).
- (7) Shaw AT et al. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr LBA9008).