

## Fortgeschrittenes kleinzelliges Bronchialkarzinom/SCLC

### PD-1-Immuntherapien zeigen eindruckliche Ansprechraten

Für Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) im fortgeschrittenen Stadium sind vielversprechende Resultate unter den neuen Immuntherapien – unter Pembrolizumab sowie unter Nivolumab, Letzteres auch kombiniert mit Ipilimumab – erreicht worden. Die Studienleiter fordern randomisierte, kontrollierte Multizenterstudien zur Klärung der wahrscheinlichen Überlebensvorteile.

Seit Jahrzehnten sind die Behandlungsoptionen bei fortgeschrittenem SCLC sehr begrenzt, nach platinbasierten Chemotherapien kommt es rasch zum Fortschreiten der Erkrankung. Die Prognose bei fortgeschrittenem SCLC ist daher entsprechend schlecht.

#### Pembrolizumab

Prof. Patrick A. Ott, Boston, präsentierte erste Resultate zur Verträglichkeit und Wirksamkeit des monoklonalen PD-1-Antikörpers Pembrolizumab\* (1) in der laufenden KEYNOTE-28-Studie (in Phase Ib). Die Substanz blockiert die Interaktion zwischen PD-1 und seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 und zeigte eine Antitumorwirkung bereits bei zahlreichen Tumoren, darunter fortgeschrittenem NSCLC. Die eingeschlossenen, stark chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit weit fortgeschrittenem SCLC waren im ECOG-Performance-Stadium 0 oder 1. Von den initial 137 gescreenten Patienten wurde bei 27% (n = 37) der Nachweis des Biomarkers PD-L1 ihres Tumors («PD-L1-positiv») erbracht; weitere 16 «PD-L1-positive» Patienten mit fortgeschrittenem SCLC wurden im Studienverlauf aufgenommen. Ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung und einer interstitiellen Lungenerkrankung. Primäre Endpunkte waren Sicherheit und Ansprechen, jeweils durch den Prüfarzt gemessen, dies

\* Pembrolizumab ist in den USA unter dem Handelsnamen Keytruda® bei vorbehandeltem fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC bereits zugelassen (ferner bei fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom nach Vorbehandlung. Nach Auskunfts von MSD Schweiz wird die Zulassung in der Schweiz für 2016 erwartet.

\*\* Nivolumab ist in den USA und in Japan unter dem Handelsnamen Opdivo® bei vorbehandeltem SQ-NSCLC seit Anfang 2015 zugelassen, ferner bei inoperablem oder metastasiertem Melanom nach Behandlung mit Ipilimumab und einem BRAF-Inhibitor (falls BRAF-V600-Mutations-positiv). Nach Auskunfts von BMS Schweiz wird die Zulassung in der Schweiz ebenfalls 2016 erwartet.

zunächst alle 8 Wochen in den ersten 6 Monaten, danach alle 12 Wochen.

**Resultate:** Unter der Therapie mit Pembrolizumab (10 mg/kg, i.v. alle 2 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptierter Toxizität) zeigte sich ein günstiges Verträglichkeitsprofil, das dem der bisherigen Erfahrungen bei anderen Malignomen entsprach. 2 Patienten erlitten Grad-3- bis -5-Nebenwirkungen. Eindrücklich war die Gesamtansprechraten (ORR) von 35% (95%-KI: 15–59%) bei diesen stark vorbehandelten Patienten. Zudem war die Ansprechdauer anhaltend mit einer medianen Dauer von 29,1 Wochen. Bei 5 der 7 Patienten mit Response verringerte sich die Tumorgrosse um die Hälfte oder mehr. Die Zeit bis zum Ansprechen betrug im Durchschnitt 8,6 Wochen, dies bei fast allen Patienten (6 von 7), die auf die Therapie ansprachen.

#### Nivolumab

Prof. Scott J. Antonia, Tampa/Florida, stellte Interimsresultate der Phase-I/II-Studie CheckMate-032 mit Nivolumab\*\* mit und ohne Ipilimumab bei Patienten mit rezidiertem SCLC vor (2). Hintergrund war, dass die kombinierte Immuncheckpoint-Blockade von PD-1 und CTLA-4 eine deutliche Antitumorwirkung mit beherrschbarem Verträglichkeitsprofil besitzt. Nivolumab hat bereits einen Überlebensvorteil (verlängertes OS) bei vorbehandeltem metastasiertem SQ-NSCLC (SQ = Plattenepithelkarzinom) gezeigt. Die Studie schloss initial 128 SCLC-Patienten mit Krankheitsprogression nach platinhaltiger Chemotherapie ein, unabhängig vom Tumor-PD-L1-Status und von der Zahl vorheriger Chemotherapie-regime. Die offene Studie hatte 4 Studienarme:

- ▲ Nivolumab (3 mg/kg i.v. alle 2 Wochen
- ▲ Nivolumab (1 mg/kg i.v.) plus Ipili-

mumab (1 mg/kg i.v.) alle 3 Wochen, 4 Zyklen

- ▲ Nivolumab (1 mg/kg i.v.) plus Ipilimumab (3 mg/kg i.v.) alle 3 Wochen, 4 Zyklen, danach Nivolumab (3 mg/kg i.v. alle 2 Wochen)

- ▲ Nivolumab (3 mg/kg i.v.) plus Ipilimumab (1 mg/kg i.v.) alle 3 Wochen, 4 Zyklen.

Primäres Studienziel war die Gesamtansprechraten (ORR), zu den sekundären Zielen gehörten PFS, OS und Biomarkeranalysen.

**Erste Resultate:** Die Daten von 75 Patienten standen zur aktuellen Auswertung (unter Nivolumab n = 40; unter Nivolumab/Ipilimumab n = 35); 59% von diesen hatten mindestens zwei chemotherapeutische Vorbehandlungen.

15% der Patienten im Nivolumab-Monotherapie-Arm hatten Grad-3- bis -4-Nebenwirkungen, 34% waren es im Kombinationstherapiearm (im 3. Arm mit Ipilimumab 3 mg). Nur wenige Patienten brachen die Therapie wegen zu hoher Toxizität ab. Die ORR betrug 18% im Nivolumab-Monotherapie-Arm, 17% betrug sie unter der Kombination; dauerhaftes Ansprechen wurde dabei beobachtet. Die Krankheitskontrollrate betrug 38% respektive 54%. Das mediane OS lag bei 4,4 Monaten (2,9–9,4) beziehungsweise bei 8,2 Monaten (3,7 bis «noch nicht erreicht»).

Gemäss Antonia sprechen die Ansprechraten und die beobachtete Häufigkeit der Tumorschrumpfung für die höhere Wirkung der Kombination. Das Ansprechen erfolgte unabhängig von der PD-L1-Expriemierung, welche nicht in bei allen Tumoren bestimmt worden war. Mit Spannung werden die weiteren Resultate dieser ersten Auswertung erwartet. ■

Bärbel Hirrlé

#### Quellen/Referenzen:

1. Ott PA et al.: Pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC): Preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028. ASCO Annual Proceedings 2015, Abstract #7502 – Oral Abstract Session. Dazu: Bericht in «ASCO Daily News» vom 1. 6.2015.
2. Antonia SJ et al.: Phase I/II study of nivolumab with or without ipilimumab for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC): CA209-032. ASCO Annual Proceedings 2015, Abstract #7503 – Oral Abstract Session. Dazu: Bericht in «ASCO Daily News» vom 1. 6.2015.