

Zweitlinientherapie des Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Pembrolizumab im klinischen Alltag

Der Einsatz von Pembrolizumab in der Zweitlinientherapie des NSCLC zeigte gerade bei Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression ein gutes Ansprechen im Vergleich zur Standardchemotherapie und die Expression kann daher auch als positiver Prädiktor für eine Therapie herangezogen werden. PD Dr. med. U. Petrausch und Prof. Dr. med. O. Gautschi berichten im Interview über ihre Erfahrungen mit Keytruda®.



Im Gespräch mit PD Dr. med. Ulf Petrausch, OnkoZentrum Zürich, Swiss Tumor Immunology Institute

Hoher Stellenwert in der zweiten Behandlungslinie

? Welchen Stellenwert hat die Immuntherapie im 2nd-Line-Setting des NSCLC?

Im Allgemeinen bin ich sehr froh, dass wir nun beim metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums erleben können. Durch die Immuntherapie haben wir neben der Chemotherapie nun durch die Checkpoint-Inhibitoren einen wirklich anderen und neuen Mode of Action mit einer besseren Verträglichkeit im Vergleich zur Chemotherapie zur Verfügung (1). Die zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, die die PD-1/PD-L1 Achse blockieren, und somit verhindern, dass aktivierte T-Zellen im Tumorgewebe in ihrer zytotoxischen Wirkung behindert werden. Diese PD-1 Inhibitoren sind in der 2. Behandlungslinie zugelassen (1), besitzen aber in dieser Indikation einen hohen Stellenwert. Bisher war die Behandlung mit Taxotere nach dem Versagen einer platinhaltigen Therapie ein etablierter Standard. Somit konnte zwar ein weiteres Chemotherapeutikum eingesetzt werden, aber prinzipiell war das kein neuer Mode of Action. Mit den nun zugelassenen PD-1 Inhibitoren liegt eine Substanzklasse vor, die durch eine Immunmodulation ein besseres Gesamtüberleben als die Chemotherapie erreichen kann (Checkmate-057 (2): median OS 12.2 Monate (M) (Nivolumab) vs. 9.4 M (Docetaxel); Checkmate-017 (3): median OS 9.2 M (Nivolumab) vs. 6 M (Docetaxel); Keynote-010 (4): median OS PD-L1 $\geq 1\%$ 10.4 M; PD-L1 $\geq 50\%$ 14.9 M (Pembrolizumab 2mg/kg) vs. 8.5 M (Docetaxel)). Dies ist eine sehr ermutigende Entwicklung, auch wenn leider nur eine Subgruppe – die wir noch nicht ganz genau molekular cha-

rakterisieren konnten – unserer Patienten mit Bronchialkarzinom von einer PD-1-Inhibition profitiert.

? Wie bewerten Sie die Korrelation der Expression von PD-L1 mit der Wirksamkeit der Anti-PD-1 Therapien und welche Auswirkung hat dies auf die Therapieplanung und die Interaktion mit dem Patienten?

Man kann in allen Studien beim Bronchialkarzinom ablesen, dass mit steigender PD-L1-Expression im Tumor die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens deutlich steigt (Checkmate-057 (2): Nivolumab PD-L1 $\geq 10\%$: 37% Ansprechrate; Checkmate-017 (3): Nivolumab PD-L1 $\geq 10\%$: 19% Ansprechrate; Keynote-010 (4): Pembrolizumab PD-L1 $\geq 1\%$: 18% bzw. PD-L1 $\geq 50\%$: 30% Ansprechrate). Da die Zulassung von Pembrolizumab an eine 1%ige Expression von PD-L1 gekoppelt ist, muss nun eine vorherige Bestimmung durchgeführt werden (1). Somit hat man als Behandlungsteam einen Prädiktor für das Ansprechen vorliegen, den man auch dem Patienten kommunizieren kann. Diese Kommunikation ist aber nicht immer ganz einfach, da wir auch wissen, dass es Patienten mit niedriger oder fehlender PD-L1-Expression gibt, die von Nivolumab profitieren können. Ich denke, im Falle einer hohen Expression von PD-L1 kann man einen Patienten sicherlich zur Therapie motivieren, aber man sollte auch realistisch die dahinterstehenden Zahlen vermitteln, da die in Studien gesehene Ansprechrate bei hoher PD-L1 Expression bei ca. 35% liegt. Ich würde keinen Patienten nur wegen der Expression von PD-L1 länger behandeln (treatment beyond progression). Wenn es einen Progress nach 2 Bildgebungen jeweils im Abstand von 6–8 Wochen ge-

geben hat und der Patient klinisch progredient ist, dann strebe ich einen Wechsel auf eine Drittlinientherapie an. Ich erwarte dann auch bei hoher PD-L1-Expression kein verspätetes Ansprechen mehr. Ausserdem besteht die Gefahr, dass eine weitere Therapielinie aufgrund der klinischen Progression nicht mehr möglich ist, wenn der PD-1-Inhibitor bei klinischer und bildgebender Progression weiterhin gegeben wurde.

? Wie bewerten Sie die Daten der KEYNOTE-010-Studie in der Gruppe der Patienten, die $\geq 50\%$ PD-L1 exprimierende Tumorzellen aufwiesen?

Diese Studie zielte in ihrem Design darauf ab, neben den Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ auch jene mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ zu evaluieren (4). Zunächst ist die Beobachtung wichtig, dass 28% der in die Studie eingeschlossenen Patienten in den Tumoren eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ zeigten. In dieser Gruppe zeigte sich numerisch auch der grösste Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab (jeweils 2mg/kg)* PD-L1 $\geq 50\%$: OS 14.9 Monate und PD-L1 $\geq 1\%$: OS 10.4 Monate (4). Somit konnte prospektiv gezeigt werden, dass eine hohe PD-L1-Expression als positiver Prädiktor für das Ansprechen auf Pembrolizumab genutzt werden kann. Diese Beobachtung löst aber nicht das Problem, dass wir Patienten haben, die auch bei fehlender PD-L1-Expression von einer Nivolumab-Behandlung profitieren. Ein anderer interessanter und wichtiger Punkt ist, dass die PD-L1-Bestimmung auch aus archiviertem Tumormaterial erstellt wurde. Schon ab einer PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ eignet sich das Gewebe zur Bestimmung von PD-L1 als positiver Prädiktor (4).

? Welche Bedeutung haben die OS-Daten und die QoL-Evaluierung der KEYNOTE-010-Studie, die vor kurzem am ESMO 2016 präsentiert wurden?

Diese Analysen sind aus meiner Sicht immer wichtiger, da mit den PD-1 Inhibitoren Medikamente bei einigen Patienten über einen langen Zeitraum verabreicht werden und somit die Wirkungen und unerwünschte Wirkungen für den Patienten sehr intensiv im Positiven aber auch Negativen erfahrbar werden können. Die gezeigten Daten beruhen auf Angaben, die die Patienten selbst getätigt haben. Hierfür wurden die von der

European Organisation for Research and Treatment of Cancer herausgegebenen Fragebögen zur Lebensqualität Core 30 (EORTC QLQ-C30), EORTC Lung Cancer 13 sowie EuroQoL-5D-3L zur Anwendung gebracht. Somit konnten Parameter aus den Bereichen der körperlichen, emotionalen, kognitiven und sozialen Funktionalität sowie Lungenkarzinom- und Therapie-bezogene Symptome erfasst werden. Erfreulicherweise zeigte sich bei Patienten unter Pembrolizumab für den Zeitraum von Beginn der Behandlung bis zur Beurteilung nach 12 Wochen eine numerische und teilweise sogar eine signifikante Verbes-

serung der Lebensqualität. Zusätzlich konnte eine Verlängerung des Zeitraums bis zur Verschlechterung der Lungenkarzinom-Symptome (definiert als kombinierter Endpunkt aus Husten, Dyspnoe und Schmerzen im Brustraum) verglichen mit Docetaxel erreicht werden (5). Meiner Meinung nach unterstreicht dies, dass die Anwendung von Pembrolizumab nicht nur in weniger unerwünschten Wirkungen als die Standardchemotherapie resultiert, sondern dem Patienten im Falle eines Ansprechens auch ein Symptom-freieres und weniger krankheitsgeprägtes Leben ermöglicht.



Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Oliver Gautschi, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Wachsende Bedeutung der PD-L1-Immunhistochemie

? Welchen Stellenwert hat die Immuntherapie im 2nd-Line-Setting des NSCLC?

Bei Fehlen von Kontraindikationen und behandelbaren Tumormutationen (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E) ist sie heute ein Standard (6). Randomisierte Studien zeigten für verschiedene anti-PD-1-Antikörper einen deutlichen Überlebensvorteil der Patienten bei besserer Verträglichkeit im Vergleich zu Docetaxel (2,3,4). Die raschen Markteinführungen in der Schweiz haben mich, wie viele andere Kliniker dazu bewegen, Immuntherapien unmittelbar in der Praxis einzusetzen. Die Patienten begrüßen diese neuen Möglichkeiten ebenfalls sehr.

? Wie bewerten Sie die Korrelation der Expression von PD-L1 mit der Wirksamkeit der Anti-PD1 Therapien und welche Auswirkung hat dies auf die Therapieplanung und die Interaktion mit dem Patienten?

Für die Indikationsstellung von Keytruda®* bei vorbehandeltem NSCLC wird eine PD-L1-

Expression von $\geq 1\%$ gefordert. Inzwischen ist die PD-L1-Immunhistochemie so gut validiert, dass ich diesen Test bereits bei der Erst-diagnose bestelle.

Zudem kann mir der Test bei der Entscheidung helfen, ob ich die Immuntherapie bei unerwünschten Wirkungen abbreche oder fortsetze. Die Diskussion, in welchem Ausmass Patienten mit PD-L1- negativen NSCLC von Nivolumab profitieren, ist auch eine Frage der Kosten. Wir haben dazu Schweizer Daten veröffentlicht (7).

? Wie bewerten Sie die Daten der KEYNOTE-010-Studie in der Gruppe der Patienten, die $\geq 50\%$ PD-L1 exprimierende Tumorzellen aufwiesen?

Folgende Aspekte sind interessant: a) neben dem OS ist auch das PFS mit Keytruda® signifikant länger als mit Docetaxel, b) die Ansprechrate (ORR) ist sehr hoch im Vergleich zu Docetaxel (4). Damit sind frühere Annah-

men, wonach ORR und PFS bei Immuntherapien eine untergeordnete Rolle spielen sollen, widerlegt. Der PD-L1-Test wird also beim NSCLC immer wichtiger.

? Welche Bedeutung haben die OS-Daten und die QoL-Evaluierung der KEYNOTE-010-Studie, die vor kurzem am ESMO 2016 präsentiert wurden?

Die Resultate, die in der initialen Publikation berichtet wurden, konnten auch nach längerer Beobachtung bestätigt werden (8). Solche Follow-up-Daten sind wichtig, denn es gab in der Vergangenheit immer wieder Studien, bei denen initiale Resultate nicht bestätigt werden konnten.

Die QoL ist bei Dauertherapien, wie wir sie hier diskutieren, zentral. Wichtig ist die Früherkennung und Behandlung von immunvermittelten unerwünschten Wirkungen. Entsprechende Empfehlungen haben wir kürzlich publiziert (9).

*Keytruda® (Pembrolizumab) 2 mg/kg ist indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 exprimieren. Patienten mit genomischen Tumoraberrationen vom EGFR oder ALK Typ sollten zudem eine für diese Aberrationen zugelassene Therapie erhalten haben, bevor sie mit Keytruda behandelt werden.

Literatur:

1. <http://www.swissmedicinfo.ch>, für Keytruda: Stand der Information September 2016; für Opdivo: Stand der Information Dezember 2016
2. Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2015;373:1627-39
3. Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2015;373:123-35
4. Herbst RS et al. Lancet. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. 2016;387:1540-50
5. Barlesi F et al. Assessment health-related quality of life in KEYNOTE-010: a phase 2/3 study of pembrolizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC. ESMO 2016; Poster 1219
6. Novello S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27:v1-v27
7. Matter-Walstra K et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing. J thorac oncol. 2016;11:1846-55
8. Herbst RS et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-Expressing NSCLC: Updated outcomes of KEYNOTE-010.ESMO 2016; Poster LBA48
9. Gautschi O et al. Immunvermittelte Nebenwirkungen von onkologischen Immuntherapien. Schweiz Med Forum 2016;16:836-41

IMPRESSUM

Interviews und Redaktion: Dr. Ines Böhm

Dieser Bericht und dessen Inhalt konnte durch die finanzielle Unterstützung von **MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern** realisiert werden. Die Interviewfragen wurden in Abstimmung mit der Firma erstellt. Die restlichen Inhalte entsprechen den subjektiven Meinungen und Erfahrungen der Interviewpartner.

© Aerzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach