NSCLC: PD-L1-Inhibition nach Radiochemotherapie von Nutzen

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium III gibt es endlich wieder einen Fortschritt: In der PACIFIC-Studie führte die Erhaltungstherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab nach Radiochemotherapie (RCT) zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um mehr als elf Monate [Paz-Ares L et al. ESMO. 2017;Abstr LBA1_PR]. „PACIFIC ist die erste randomisierte Phase-III-Studie, in der die Checkpointblockade beim inoperablen NSCLC im Stadium III geprüft wird", informierte Luis Paz-Ares, Madrid, Spanien auf dem ESMO 2017 Congress. In der Studie wurden 713 Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Tumor im Stadium IIIA (53 %) und IIIB (45 %), die nach platinbasierter kombinierter RCT keinen Progress erlitten hatten, randomisiert einer Erhaltungstherapie über bis zu zwölf Monate mit Durvalumab oder Placebo zugeteilt. Nach einer ersten Interimsanalyse mit einem medianen Follow-up von 14,5 Monaten war das PFS unter Durvalumab im Vergleich zum Placeboarm mehr als verdreifacht (16,8 vs. 5,6 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,52; $p < 0{,}0001$). Nach einem Jahr hatten 55,9 % der mit Durvalumab behandelten Patienten, aber nur 35,3 % der Placebopatienten noch keinen Progress erlitten. Die 18-Monats-Raten des PFS betrugen 44,2 % bzw. 27,0 %. Paz-Ares betonte, dass die Ereigniskurven während der gesamten Studie anhaltend getrennt verliefen. Von der Checkpointblockade profitierten alle analysierten Subgruppen gleichermaßen. Die Stärke der PD-L1-Expression war für das Ausmaß des PFS-Benefits unerheblich.
Die Ansprechrate stieg von nur 16 % im Placeboarm auf 28,4 % unter Durvalumab-Therapie. Nach 18 Monaten sind weiterhin 72,8 % der Verumpatienten in anhaltender Remission. Auch entwickelten sich unter der Checkpointblockade im Studienverlauf erheblich weniger neue Metastasen als unter Placebo. Entsprechend wurde die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen durch Durvalumab signifikant verlängert (23,2 vs. 14,6 Monate; $p = 0{,}0001$).
Auch die Sicherheit der Durvalumab-Therapie entspricht dem bekannten Profil anderer Checkpointblocker und der Durvalumab-Monotherapie. Paz-Ares betrachtet Durvalumab daher bei Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III nach RCT als vielversprechende neue Therapieoption. *Katharina Arnheim*

Bericht vom ESMO 2017 Congress vom 8. bis 12. September 2017 in Madrid, Spanien

Pembrolizumab-Therapie (200 mg q3w für 24 Monate) um 19 % reduziert. Allerdings erreichte der Unterschied im Gesamtüberleben (OS) in der Intention-to-Treat-Population nach einem Follow-up von 7,3 Monaten keine statistische Signifikanz (8,4 vs. 7,1 Monate; HR 0,81; 95 %-KI 0,66–0,99; $p = 0{,}0204$), da die Signifikanzgrenze vorab mit einem Wert von $p = 0{,}0175$ definiert worden war.

„Auch wenn die Studie damit ihren primären Endpunkt verfehlt hat, sollte ihr Ergebnis dennoch positiv gewertet werden", erklärte Ezra Cohen, La Jolla, CA/USA, bei der Präsentation der Daten. Für Patienten mit dieser schwerwiegenden Erkrankung sei der Unterschied in der Überlebenszeit durchaus relevant. „Deshalb sollte Pembrolizumab Patienten in dieser Behandlungssituation als eine wichtige Therapieoption angeboten werden", riet der Onkologe.

Eine erhebliche Verbesserung ergab sich jedoch für die Untergruppe der Patienten, deren Tumoren PD-L1 exprimieren: So überlebten Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % median 8,7 Monate unter Pembrolizumab gegenüber 7,1 Monate unter der Standardtherapie (HR 0,75; 95 %-KI 0,59–0,95; $p = 0{,}0078$) und Patienten mit einer PD-L1-Expression > 50 % sogar median 11,6 gegenüber 7,9 Monaten (HR 0,54; 95 %-KI 0,35–0,82; $p = 0{,}0017$). Und dies bei vergleichsweise guter Verträglichkeit. Die Rate unerwünschter Ereignisse (Grade 3–5) war im Pembrolizumab-Arm substanziell niedriger als im Standardtherapiearm (13,4 vs. 36,3 %). Lediglich die Hypothyreose-Rate war unter Pembrolizumab höher (13 vs. 1 %).

Langsames Ansprechen typisch

Insgesamt sind die Ergebnisse der KEYNOTE-040-Studie konsistent zu denen anderer Studien mit PD-1- und PD-L1-Inhibitoren, und sie unterstützen den Einsatz dieser Wirkstoffe bei Patienten mit SCCHN, deren Erkrankung unter platinhaltige Therapie fortschreitet. Erfahrungen aus der Behandlungspraxis mit PD-1-Inhibitoren zeigen, dass das Ansprechen auf die Therapie mit einem Checkpointinhibitor erst langsam einsetzt – manchmal sogar erst nach einem radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression. Dies zeigen Daten der CheckMate-141-Studie. In dieser Studie wurde Nivolumab bei Patienten mit rezidiviertem/metastasiertem SCCHN auch über die Progression hinaus eingesetzt und war mit einer Reduktion der Tumorgröße assoziiert [Haddad R et al. ESMO. 2017;Abstr 1043-O]. Das mediane OS der Patienten, die über die Progression hinaus behandelt wurden, betrug 12,7 Monate (95%-KI 9,7–14,6). Nach der initialen Progression wiesen 24 % (n = 15) der so behandelten Patienten eine Reduktion in der Größe der Zielläsion auf, bei drei Patienten erreichte diese mehr als 30 %. *Silke Wedekind*

Bericht von der Jahrestagung der European Society for Clinical Oncology (ESMO Congress 2017) vom 8. bis 12. September 2017 in Madrid, Spanien

Vormerken: Onkologie Update 2018

Geballtes Fachwissen an zwei Tagen: Das 13. Onkologie-Update-Seminar findet am 2. und 3. Februar 2018 in Berlin, Maritim, und am 16. und 17. Februar 2018 in Mainz, Rheingoldhalle, statt.

Unter der Leitung von Prof. Lothar Kanz, Tübingen, Prof. Carsten Bokemeyer, Hamburg, und Prof. Andreas Neubauer, Marburg, selektieren, referieren und kommentieren Experten die wichtigsten im letzten Jahr in nationalen und internationalen wissenschaftlichen Zeitschriften publizierten Ergebnisse klinischer Studien. Die Inhalte des Updates stehen den Teilnehmern im ausführlichen Handbuch oder als eBook zur Verfügung, im Nachgang des Seminars sind als ideale Ergänzung auch alle Vortragspräsentationen als pdf-Download zugänglich.

Weitere Informationen finden Sie unter: https://onko-update.com.