

ESMO Symposium - Fortschritte in der Krebs-Immuntherapie

Von Vakzinen zu Antikörpern und Zelltherapien

Nach einer ersten erfolgreichen Ausgabe des ESMO Symposiums zu Immunonkologie 2013, fand 2014 wieder eine ebenso interessante und informative zweite Ausgabe in Genf statt. Anschliessend finden Sie als kleinen Auszug aus der Fülle interessanter Vorträge zwei Berichte der Präsentationen Schweizer Onkologen.

Klinische Studien zur Melanombehandlung

Verfolgt man die Überlebensdaten der letzten Jahre von Krebspatienten in klinischen Studien, so **Prof. Dr. med. Olivier Michielin**, Lausanne, zeigen diese eine sehr erfreuliche Tendenz. Die Behandlungen mit IL-2, BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie den Checkpoint Inhibitoren CTLA-4 und PD-1 führten bezüglich der 1- und 2-Jahres Überlebensraten zu ermutigenden Ergebnissen. Die Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren und besonders der Checkpoint Inhibitoren CTLA-4 und PD-1 erhöhten das Langzeitüberleben.

Die CTLA-4 Blockade und ihr „traditioneller“ Wirkmechanismus sind wohl bekannt. Neu sind Wirkmechanismen der CTLA-4 Blockade, die durch ADCC zur Fc- γ abhängigen T_{reg} Depletion und damit verbundener Erhöhung des T_{eff}/T_{reg} Verhältnisses führen (1, 2) oder Ipilimumab vermittelte ADCC von Mäuse-Melanomzellen, die CTLA-4 an ihrer Zelloberfläche exprimieren (3).

Die **BMS 020 Studie** (ipi/gp 100/combo^{2nd}) zeigte ein charakteristisches OS Plateau nach zwei bis drei Jahren (4). Unerwünschte Grad 3 und 4 Ereignisse, die bei 80-90% der Patienten auftraten und sich v.a. als Diarrhö, Nausea und Hautreaktionen äusserten, konnten bei frühzeitiger Behandlung gut therapiert werden. Nimmt man alle Phase-I-III (inkl. BMS EAP) klinische Studien zusammen, d.h. fast 5000 Patienten mit unterschiedlichen Behandlungsregimen, so zeigt sich auch hier konstant ein OS Plateau nach drei Jahren. Interessant wäre es, die prädiktiven Biomarker für ein Ansprechen auf Ipilimumab zu kennen. Snyder et al. zeigten erste interessante Ansätze einer Neoantigensignatur mit Langzeitvorteil durch Ipilimumab (5). Eine holländische Arbeitsgruppe wies nach, dass bereits vor einer



Prof. Dr. med. Olivier Michielin

Ipilimumab-Therapie vorhandene Immunantworten bestehen bleiben und, dass durch die Ipilimumab-Behandlung neue Antigenantworten hinzukamen (6). Ein weiterer interessanter Ansatz ist die Kombination einer multispezifischen Expansion der Immunantwort durch CTLA-4 Vorbehandlung

mit einer TIL basierten ACT. Rosenberg et al. konnten eine Verlängerung der OS durch diese Behandlung nachweisen, was von Besser et al. jedoch nicht bestätigt werden konnte (7, 8).

Die Anwendung von Ipilimumab im adjuvanten Setting (**EORTC 18071 Studie**) zeigte im Vergleich zu Placebo die ermutigende HR (95% CI) von 0,75 (0,64-0,90).

Die hohe Ipilimumab Dosis (10 mg/kg) ist jedoch von Toxizität begleitet mit einer Rate an unerwünschten Ereignissen aller Stufen von 90%. Ferner traten Grad 3-4 Ereignisse bei 42% der behandelten Patienten auf (9). Es ist in prospektiven Studien zu prüfen, ob 10 mg die korrekte Dosierung ist.

Die PD-L1 Expression auf Tumorzellen, die onkogenen Ursprungs sein oder durch chronische Entzündung induziert werden kann, führt zu Herabregulierung der CD8⁺ Zellen. Die PD-1 Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab zeigten in Phase-I Studien mOS von 20-25 Monaten und ORR von 32-34% (10, 11). Die **Keynote-001 Studie** zeigte für die ORR keine grossen Unterschiede zwischen Ipilimumab vorbehandelten oder naiven Patienten (12). Die meisten Patienten sprachen bereits innerhalb von 12 Wochen nach Therapiebeginn auf die Behandlung mit PD-1 an und profitierten ferner von einem „longterm benefit“. Das 1-Jahresüberleben lag dosisabhängig zwischen 58% und 63% (11). Die unerwünschten Ereignisse der PD-1 Behandlung entsprachen denen einer CTLA-4 Hemmung, jedoch traten seltener Grad 3 und 4 Ereignisse auf (13).

Die **CA-209-003 Studie** (10) zeigte, wie für Pembrolizumab, ein frühes und über die Therapiedauer hinaus anhaltendes Therapieansprechen. Die OS-Plateaubildung ist beeindruckend mit 41% der Studienpopulation, die nach 3 Jahren noch am Leben war.

Versuche, PD-L1 als prädiktiven Biomarker für eine Behandlung zu nutzen, zeigten, dass ein hoher Prozentsatz an PD-L1 negativen Patienten ebenfalls auf eine PD-1 Inhibitor Behandlung anspricht (14-16).

Der ORR Wert von 32%, ermittelt in der **CA209-037 Studie**, ist beruhigend, denn er zeigt, dass Nivolumab auch als Zweitlinientherapie wirksam ist.

Die **CA-209-066 Studie** (17), die Nivolumab vs. Dacarbazin als Erstlinientherapie einsetzte, zeigte vorläufige sehr ermutigende Ergebnisse für das OS als primären Endpunkt. Die HR betrug 0,42 (99,79% CI: 0,25-0,73; P < 0,0001) und die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 73% vs. 42%.



Die Kombination der beiden Checkpoint Inhibitoren CTLA-4 und PD-1 ermöglicht die synergistische Ergänzung von Priming und Erhöhung der Effektivität der Zelle. Dies wurde durch die **CA209-004 Studie** bestätigt. Es lag ein hoher Prozentsatz an „deep responders“ (>80% Tumorregression) verbunden mit „longterm benefits“ vor. 1- und 2-Jahresüberlebensraten betragen beeindruckende fast 80%. Die Toxizität dieser Kombinationstherapie war ebenfalls hoch mit 64% Grad 3-4 Ereignissen (in erster Linie veränderte Laborwerte). Erste Ergebnisse der **Checkmate 067 Studie**, die das OS gegen die Toxizität der Kombinationstherapie untersucht, werden für Oktober 2016 erwartet.

Update: Immun-Checkpoint Inhibitoren bei NSCLC

Mit den Worten „Tumoren einer Melanomerkrankung oder Lungenkrebses weisen eine wesentlich höhere Anzahl an Mutationen auf als Tumoren anderer Krebserkrankungen“, führte **Prof. Dr. med. Solange Peters**, Lausanne, in das Thema der NSCLC Behandlung ein. In dieser höheren Anzahl an Mutationen spiegelt sich die Beteiligung potenter Mutagene wider. So weisen Lungenkrebstumoren von Rauchern 10-mal mehr somatische Mutationen auf als Lungentumoren von Nichtrauchern (18). NSCLC ist ein immunabhängiger Tumor und die Präsenz von TILs ist prognostisch wichtig. Selten zeigen NSCLC Patienten eine immunabhängige Spontanremission (19, 20). Ein kleiner Prozentsatz der NSCLC Patienten hat nie geraucht und bei diesen Fällen scheint ein anderer Krankheitsmechanismus vorzuliegen.

Zwischenzeitlich gibt es verschiedene Checkpoint Inhibitoren, die auch bei NSCLC Patienten eingesetzt werden können. Hierzu werden nachfolgend aktuelle Studienergebnisse vorgestellt:

Ipilimumab

Die Resultate einer Phase-II Studie, die Ipilimumab kombiniert mit Chemotherapie einsetzte (**CA184-041**) (21), waren ein wenig enttäuschend mit etwas besseren Ergebnissen für den Einsatz von Ipilimumab nach Chemotherapie und statistisch signifikanten irPFS Werten von 5,68 Monaten (vs. 4,63 Monaten für den Kontrollarm; HR 0,72 bei CI 95% und P = 0,05).

Die Ergebnisse einer Phase-III Studie (**CA184-104**) werden im Laufe des Jahres erwartet.

Kenntnisse zu anti-PD-1 und anti-PDL-1 bei NSCLC sind noch weit von den Erfahrungen und dem Wissensstand bei Melanomen entfernt. Die PD-1/PDL-1 Behandlung bei NSCLC befindet sich in der späten klinischen Entwicklung. Daher liegen nur Ergebnisse von Phase-I und -II Studien vor und noch keine Vergleichsstudien. Anti-PD1 und anti-PDL1 wurden hierbei v.a. als Zweit- oder spätere Linie oder auch als Erhaltungstherapie eingesetzt.

Nivolumab

Für Nivolumab liegen Phase-I Studiendaten in Zweit- und späteren Linien vor mit einer 3-jährigen Follow-up Zeit (22, 23). Diese zeigten für NSCLC Patienten, die oft (54% der Patienten) intensiv mit drei und mehr Therapien vorbehandelt waren, eine mOS von 15 Monaten (im Durchschnitt beträgt die Überlebenszeit 1 Jahr). Die Hälfte der Patienten sprach frühzeitig auf die Therapie an und bei 41% noch anhaltend. Nur 5% der Patienten sprachen in einer unkonventionellen d.h. „immunvermittelten“ Art auf die Therapie an. Der histologische Subtyp des NSCLC sollte nicht zum Therapieentscheid herangezogen werden. Patienten, die mehr als 5 Ziga-

rettenpäckchen pro Tag rauchten, erreichten eine ORR von 30% (vs. 0% für diejenigen, die weniger rauchten; 95% CI).

In der **CA209-003 Studie** sprachen auf die Nivolumab-Therapie neben den wt- auch Patienten mit EGFR Mutationen an. Die Studienpopulation war klein, aber dennoch sollten EGFR M⁺ Patienten nicht von einer Nivolumab Therapie ausgeschlossen werden.

In der Erstlinie zeigte Nivolumab gute OS Ergebnisse (73 Wochen) für NSCLC mit Plattenepithelkarzinom und verdient es, weiter untersucht zu werden (24, 25). Eine Diskrepanz besteht zwischen relativ kurzer PFS und einem Langzeitvorteil in Form der OS. Zusätzlich zeigten PD-L1⁺ Patienten bessere Therapieergebnisse als PD-L1⁻ Patienten.

Die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab bei NSCLC ergab sehr gute 1-Jahres Überlebensraten von 65% bzw. 44%, abhängig von der eingesetzten Dosis; jedoch war auch die Toxizität sehr hoch und veranlasste über ein Drittel der Studienteilnehmer, die Therapie abzubrechen. Diese zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignisse traten in der Regel in der Initialphase der Therapie auf.

Die Kombination von Nivolumab mit verschiedenen Chemotherapeutika in der Erstlinie führte zu vergleichbaren Ergebnissen wie die Chemotherapie alleine.

Nivolumab kombiniert mit Erlotinib bei EGFR M⁺ Patienten wies in einer Phase-II Studie ermutigende 18-Monats-OS-Raten von 64% auf. Vermutlich ist die Kombination von zielgerichteter Therapie mit Nivolumab die richtige Behandlungsrichtung.

Daten einer Zweit- oder späteren Linienbehandlung mit Nivolumab einer Phase-II Studie bei NSCLC Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigten eine mOS von 8,2 Monaten und eine 1-Jahres OS Rate von 41%.

Pembrolizumab

Die Monotherapie mit Pembrolizumab zeigte im Einsatz in der Erst- und späteren Linien bei NSCLC Patienten Wirksamkeit (26), wenn auch etwas schwächer als bei Melanompatienten, und langanhaltende Aktivität. In dieser Analyse mit behandlungsnaiven und vorbehandelten Patienten zeigte sich, dass behandlungsnaive Patienten mit einer mPFS von 27 Wochen besser ansprechen als vorbehandelte Patienten (mPFS 10 Wochen). Mögliche Erklärungen hierfür sind, dass immunsuppressive Therapien mit zytotoxischen Wirkstoffen zu einer Lymphozyten Depletion führten. Eventuell wirken die als Antiemetikum eingesetzten Steroide ebenfalls auf das Immunsystem. Diskutiert werden ferner eine fortschreitende T-Zell Erschöpfung während der Tumorevolution und eine stärkere PD-L1 Exprimierung im Laufe der Erkrankung. Daneben wiesen PD-L1 positive Pembrolizumab behandelte Patienten län-



Prof. Dr. med. Solange Peters

gere PFS und OS auf als Patienten, die negativ oder schwach positiv für PD-L1 waren.

MPLD3280A, in Zweit- und späteren Therapielinien eingesetzt, zeigte in einer Phase-I Studie (27, 28) eine Abhängigkeit vom PD-L1 ICH Status. Ferner schloss der EGFR wt Status ein Ansprechen nicht aus (29). Nichtraucher mit NSCLC sprechen schlechter auf anti-PD-L1 an.

Der histologische Typ des NSCLC hatte keinen prädiktiven Aussagewert für das Ansprechen, weder auf Pembrolizumab noch auf Nivolumab (27, 28).

Der prädiktive Wert von PD-L1 als Biomarker

Da es keine einheitlichen PD-L1 Analysetests gibt, sind die Unterschiede in der Beurteilung und Interpretation der Analysewerte gross. Da zusätzlich die PD-L1 Expression dynamisch und heterogen für verschiedene Gewebe ist, muss neben der Festlegung eines Schwellenwertes genau definiert werden, welches Tumormaterial, welcher monoklonale Antikörper, welche Technik und welche Art der Probenentnahme verwendet werden. Es darf auch nicht vergessen werden, darauf zu achten, ob TILs präsent sind, um überhaupt eine Wirkung erzielen zu können.

Zusammenfassend lässt sich sagen:

- Es besteht klare Evidenz der PD1/PD-L1 Aktivität bei NSCLC. Jedoch ist noch zu wenig bekannt (optimale Dosis, Therapiefolgen,

Kombinationstherapie mit Chemotherapie, anderen Checkpoint Inhibitoren oder gezielter Therapie mit TKI), um Toxizitäten zu vermindern und die Aktivität zu erhöhen.

- Da die Lunge schwer biopsierbar ist, wären „flüssige Analysen“ pharmakodynamischer Aktivitätsbiomarker optimal.
- PD-L1 Expression erhöht die RR, aber auch PD-L1 negative Patienten sprechen auf diese Therapie an.
- Noch gibt es keine verbindlichen Definitionen für PD-L1 Positivität oder Negativität und die zeitliche Entwicklung der Expression von PD-L1 ist ungeklärt.
- Über die Ursachen, weshalb manche Patienten PD-L1 sehr stark exprimieren, wird ebenfalls nur spekuliert.
- Verschiedene Phase-III Studien sind am Laufen oder am Starten und werden hoffentlich mehr Licht in dieses Fragedunkel bringen.

▼ Dr. Heidrun Ding

Quelle: ESMO Symposium on Immuno-Oncology - Advances in cancer immuno-therapy; from vaccines to antibodies and cell therapies, 21.-22. November 2014, Genf

+ **Literatur**

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Kongresszeitungen vom Aerzteverlag medinfo AG

Mit unserer Fachzeitschrift «info@onkologie» – erfahren Sie mehr von **ASCO**, **ESMO** und **ASH** in unseren Kongresszeitungen.



Literatur:

1. Simpson TR et al. J Exp Med 2013;210(9):1695-710
2. Buillard et al. J Exp Med 2013
3. Laurent S et al. J Transl Med 2013;11:108
4. Hodi FS et al. N Engl J Med 2010;363 :711-23
5. Snyder A et al. N Engl J Med 2014;371(23):2189-99
6. Kvistborg P et al. Science Transl Med 2014;6(254):254ra128
7. Rosenberg SA et al. Clin Cancer Res 2011;17(13):4550-7
8. Besser MJ et al. CCR 2013
9. Eggermont A. ASCO 2014
10. Topalian SL et al. JCO 2014
11. Robert C. Lancet Oncol 2014;15(3):323-32
12. SMR 2014
13. Daten von ASCO 2014, ESMO 2014 und SMR 2014
14. Daud A et al. AACR 2014
15. Weber SJ. JCO 2013
16. Kluger H. ESMO 2014
17. Robert C et al. N Engl J Med 2014;Nov 16 (Epub ahead of print)
18. Vogelstein B et al. Science 2013;339(6127):1546-58
19. Hiraoka K et al. Br J Cancer 2006;94:275-80
20. Nakamura Y et al. Lung Cancer 2009;65(1):119-22
21. Lynch TJ et al. J Clin Oncol 2012;30(17):2046-54
22. Gettinger et al. ASCO 2014
23. Gettinger et al. CMSTO 2014
24. Rizvi et al. CMSTO 2014
25. Antonia et al. CMSTO 2014
26. Garon et al. ESMO 2014
27. Soria et al. WCLC 2013
28. Brahmer JR et al. Eur J Cancer 2014;50(2):302-8
29. Horne et al. WLCC 2013 (abstract MO18.1)