

# BEST OF 2016

«Best of» Onkologie-Hämatologie 2016 – Teil 1:

## Immuntherapie mit sogenannten «Check Point Inhibitoren»

Das Jahr 2016 wird ein besonders bedeutsames Jahr sein in der Rückschau der Onkologie-Hämatologie. Wir befinden uns in einem beginnenden Umbruch des ganzen Fachgebietes mit der breiten Anwendung der Immuntherapien insbesondere durch die sog. «Check Point Inhibitoren». Noch ist es eine Minderheit der Patienten die davon profitiert, aber es gibt nun Patienten mit sehr fortgeschrittenen Erkrankungen bei immer mehr Tumorerkrankungen die viele Jahre überleben werden mit guter Lebensqualität und in einigen Fällen auch der Chance geheilt zu werden.

Im Folgenden wollen wir zuerst einen Blick auf die häufigsten Tumorerkrankungen werfen und dann einige spezielle Situationen ergänzend anführen.

Dass sich hier eine grosse Kostenspirale dreht, soll nicht davon ablenken, dass viele dieser neuen Therapien ein sehr grosses Potential aufweisen was wir in den letzten Jahrzehnten so noch nicht erlebt haben.

Es ist für die Praxis wichtig festzuhalten, dass die meisten dieser Medikamente wegen der eindrucklichen Wirksamkeit sehr früh auf den Markt kommen und insbesondere die Sicherheitsaspekte mit neuen noch kaum vertrauten Nebenwirkungen als doch kritisch zu betrachten sind. Es braucht hier eine enge Zusammenar-

beit des behandelnden Teams und eine sorgfältige Beobachtung, Dokumentation und gegenseitige Meldung von unerwarteten Beobachtungen welche vorwiegend durch unspezifische Immunstimulation verschiedenster Organe kommen können. Dabei sind die Lunge (Pneumonitis) und der Darm (Kolitis), das Integument, die Leber (Hepatitis) sowie die endokrinen Organe besonders betroffen. Auch die Patienten und die beteiligten niedergelassenen Kollegen müssen entsprechend gut informiert und vorbereitet sein damit diese Nebeneffekte rasch erkannt und entsprechend behandelt werden können. Auch die Interpretation der häufig initial auftretenden Pseudoprogression braucht entsprechende Erfahrung.

Da die Dynamik der Zulassungssituation sich sehr rasch ändert muss in jedem Fall zuerst abgeklärt werden welche Indikationen unter

welchen Ein- und Ausschlusskriterien zugelassen und kostenpflichtig sind. Auch gibt es viele offene klinische Studien welche Patienten einen frühen Zugang zu den Innovationen ermöglichen und dies sollte jeweils vor Ort mit den entsprechenden Zentren geklärt werden.

Die Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten aktuellen klinischen Indikationen der sog. Check Point Inhibitoren.

### Lungenkrebs

Dass gerade auch die Raucher/Exraucher mit fortgeschrittenem Lungenkrebs von

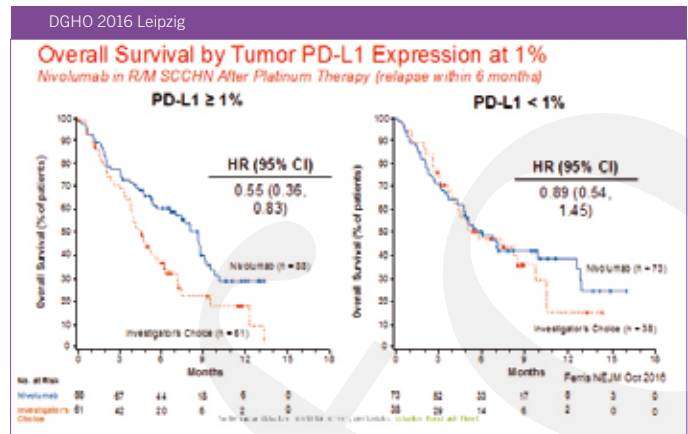
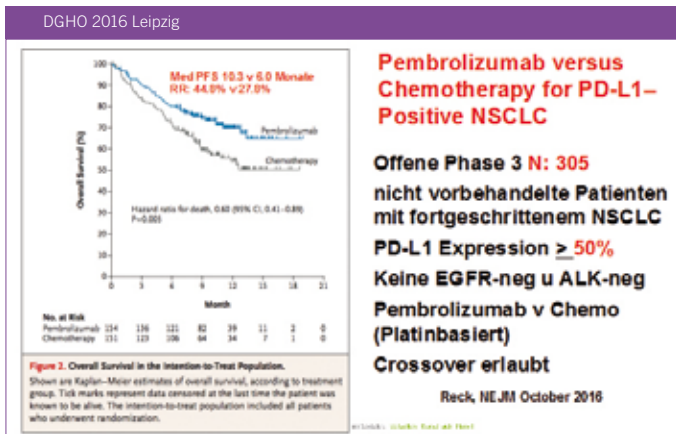


Prof. Dr. med. Thomas Cerny  
St. Gallen

TAB. 1 Indikationen für Check Point Inhibitoren

Tumortypen/ Check Point Inhibitoren	Ipilimumab	Nivolumab	Pembroli- zumab	Atezoli- zumab	Avelumab
Melanom	1. Linie und Kombination mit Nivolumab*	1.+2. Linie und Kombination mit Ipilimumab*	1.+ 2. Linie		
Melanom adjuvant	+				
Lungenkarzinom (NSCLC)		2. Linie	1.+2. Linie	2.+ 3. Linie	
Halse-Rachen-Karzinome (HNC)		2. Linie	2. Linie		
Nierenzellkarzinom		2. Linie			
Urothelkarzinom				2. Linie	
Hodgkin		Nach Hochdosis- und Brentuximab Vedotin Versagen			
Merkelzellkarzinom			1. Linie		2. Linie

\*mit Beschluss vom 15.12.2016 sieht der Gemeinsame Bundesausschuss aktuell noch keine Zusatznutzen der Kombination im Gegensatz zum IQWiG



den Immuntherapeutika besonders profitieren ist bemerkenswert und der Tatsache geschuldet, dass sie viele erworbene Mutationen aufweisen und die malignen Zellen dadurch immunologisch besser angreifbar sind. Pembrolizumab (Keytruda) hat als **Erstlinientherapie** für Patienten mit fortgeschrittenem und PD-L1 positivem ( $>50\%$  Expression) NSCLC bereits die FDA Zulassung erhalten. In einer offenen randomisierten Phase 3 Studie mit 305 Patienten wurde eine platinbasierte Chemotherapie verglichen mit Pembrolizumab alleine, wobei ein «cross over» erlaubt war (Reck, NEJM 2016). Der Unterschied im PFS (Progressionsfreies Überleben) und OS (Gesamtüberleben) ist bereits jetzt eindrücklich, wesentlich besser als alle bisherigen Erstlinientherapien und es wird besonders wichtig sein wie die OS Daten nach 2–3 Jahren Verlauf aussehen werden. Zudem war bei Patienten im Pembrolizumab Arm die Zeit bis zur Verschlechterung der durch den Lungenkrebs verursachten Symptome signifikant länger (Brahmer, World Lung Cancer Conference 2016). Die Zulassung für die Schweiz in dieser Indikation wird für Anfang 2017 erwartet.

In der **Zweit-Drittlinien Therapie** (auch mehrfache Vorbehandlung war möglich) hat Atezolizumab (Tecentriq) in einer randomisierten grossen Phase 3 Studie bei NSCLC Patienten gegenüber Taxotere (Docetaxel) bei 1225 Patienten mit NSCLC eine eindrückliche Überlegenheit im PFS und OS gezeigt und bereits die FDA Zulassung erhalten (Rittmeyer, Lancet, 2016). Auch Patienten mit Versagen nach EGFR- oder ALK-spezifischer Therapie waren dabei eingeschlossen. Die Patienten lebten median 13,8 versus 9,6 Monate und damit 4,2 Monate länger als die mit Docetaxel-Chemotherapie behandelten Patienten. Ein Überlebensvorteil waren unabhängig von der Höhe der Expression des Biomarkers PD-L1 zu beobachten und sowohl Patienten mit Adenokarzinomen wie Plattenepithelkarzinomen wurden eingeschlossen. Damit ist zu den bereits in der Zweitlinientherapie zugelassenen Opdivo (Nivolumab) und Keytruda (Pembrolizumab; zugelassen bei PD-L1 Positivität, nun auch kassenpflichtig in der CH) bald eine 3. Substanz verfügbar.

Bei Patienten mit vorbehandeltem **kleinzelligem Lungenkarzinom** (SCLC) zeigte insbesondere die Kombination Nivolumab (Opdivo) mit Ipilimumab (Yervoy) besonders gute erste Daten mit Ansprechraten von 20% und es darf erwartet werden, dass auch hier bald zulassungsrelevante Resultate von grösseren Studien vorliegen werden (Antonia, Lancet Oncol 2016)

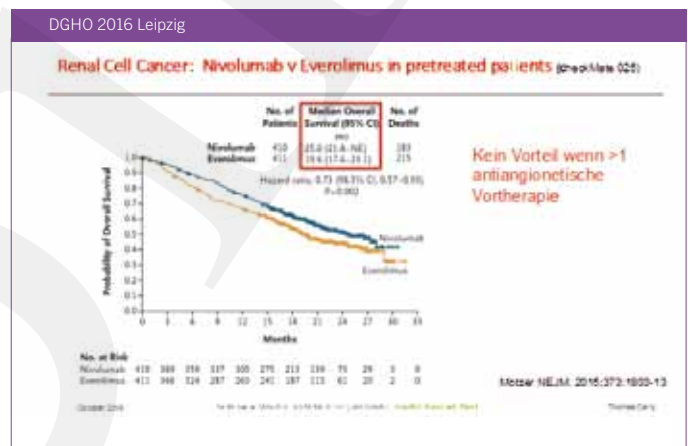
**HNO-Karzinome**

In Analogie zu den NSCLC Patienten zeigen auch die mit Platin vorbehandelten Patienten mit einer Nivolumab (Opdivo) Therapie gegenüber einer 2. Linien Systemtherapie (MTX, Taxotere oder Cetuximab) einen signifikanten OS Vorteil. Nivolumab erhielt in

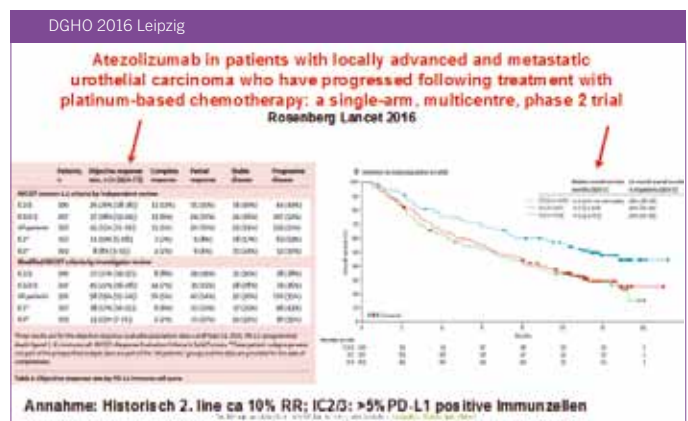
dieser Indikation neu die Zulassung der FDA für Patienten mit einer PD-L1 Expression von  $>1\%$  (Ferris, MEJM 2016). Das Gleiche galt bereits für Pembrolizumab (Keytruda), welches aufgrund einer Phase Ib Extensionskohorte ein klinisch signifikantes und dauerhaftes Ansprechen zeigen konnte.

**Nieren- und Blasenkrebs**

Für Patienten mit metastasiertem und vorbehandeltem Nierenzellkarzinom gibt es ebenso positive Daten für die Zweitlinientherapie mit Nivolumab (Opdivo) mit einem eindrücklichen Überlebensvorteil von fast einem halben Jahr gegenüber Everolimus (Motzer, NEJM 2015).



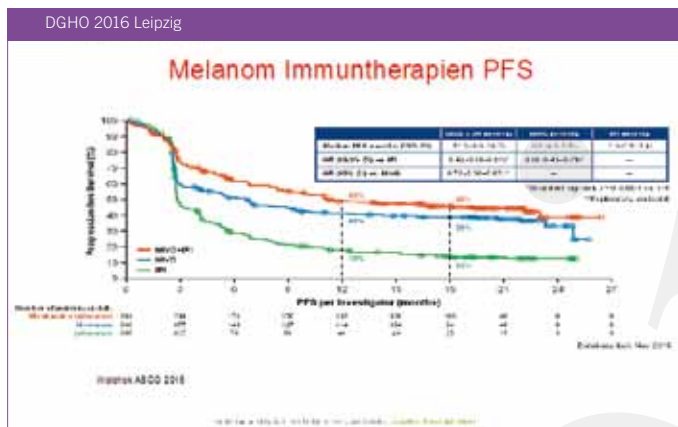
Der PD-L1 Antikörper Atezolizumab (Tecentriq) ist das bisher erste und einzige Krebsimmuntherapeutikum gegen PD-L1, das von der FDA zugelassen ist für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem **Urothelkarzinom** welche während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie progredient sind oder innerhalb von zwölf Monaten nach platinbasierter Chemotherapie vor



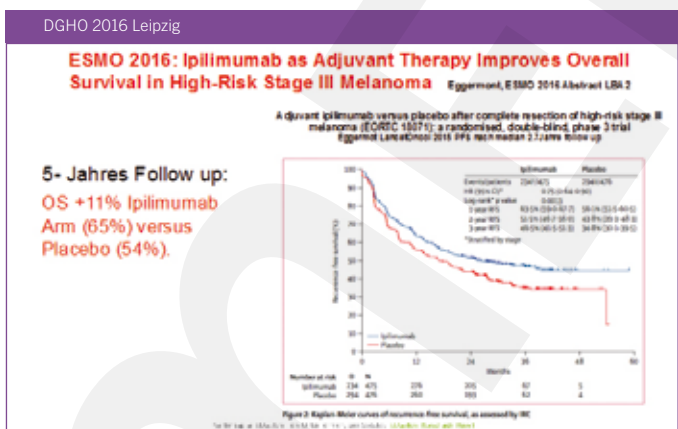
(neoadjuvant) oder nach chirurgischer Therapie (adjuvant) fortgeschritten (Rosenberg, Lancet 2016). Diese Indikation wurde auf der Grundlage von positiven Phase 2 Daten bezüglich Ansprechrate und Ansprechdauer vorerst von der FDA zugelassen und ist nun von weiteren Bestätigungsstudien abhängig.

**Malignes Melanom**

Die Optimierung der bereits etablierten Immuntherapeutika beim Malignen Melanom geht nun rasch und paradigmatisch weiter. Es zeigt sich, dass Nivolumab dem Ipilimumab klar überlegen ist und dass die Kombination der beiden die bisher besten Resultate ergibt. Allerdings ist der Zugewinn mit 49% PFS nach einem Jahr gegenüber 42% PFS mit Nivolumab alleine gering, aber in beiden Situationen der Monotherapie mit Ipilimumab mit 18% deutlich überlegen. Die Kombinationstherapie hat auch erheblich mehr Nebenwirkungspotential und sollte deshalb nur in speziell indizierten Situationen angewendet werden (Wolchok, ASCO 2016 update).



Dass diese Medikamente auch in der adjuvanten Hochrisiko Situation bei operierten Patienten mit lokal befallenen Lymphknoten nun ihren Platz finden mit einem eindrücklichen OS Vorteil nach 5 Jahren von 11% (66% v 54%) konnte für Ipilimumab in einer Placebo kontrollierten Studie mit >500 Patienten gezeigt werden (Eggermont ESMO 2016, LBA2).

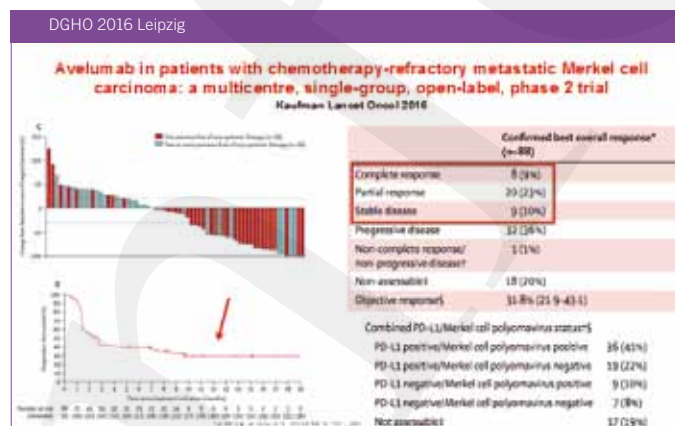


**Einige seltene Indikationen für Check-Point Inhibitoren:**

Bei Patienten mit Morbus Hodgkin, der zu 100% PD-L1 exprimiert und nicht mehr anspricht auf die Standardtherapien inklusive Hochdosischemotherapie sowie Brentuximab Vedotin Einsatz ist

Nivolumab (Opdivo) in einem sehr hohem Prozentsatz wirksam und hat bereits die FDA und EMA-Zulassung erhalten (Ansell, NEJM 2015)

Auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Merkelzellkarzinom ist Pemrolizumab in der Erstlinientherapie hochwirksam bei 26 Patienten mit einer Ansprechrate von 56% und 4 kompletten und 10 partiellen Remissionen (Nghiem, NEJM 2016). Für chemotherapeutisch vorbehandelte rezidierte Patienten hat sich der neue «check point Inhibitor» Avelumab als wirksam erwiesen.



Weitere erst positive Daten zeigen sich beim Patienten mit Mesotheliom, Thymuskarzinom und Peniskarzinom um nur einige der Tumoren zu erwähnen für die wir weiterhin dringend wirksame Therapien suchen. Auch für diverse gastrointestinale Tumore kommen bereits erste positive präliminäre Hinweise für ein Ansprechen in noch sehr kleinen Patientengruppen.

**Ausblick**

Die Optimierung bezüglich, Dosis, Therapieintervallen, Behandlungsdauer und Langzeit Therapiekonzepten sowie der Kombinationen und Abfolgen und besserer Patientenselektion der «Check Point» Therapien wird nun Jahre in Anspruch nehmen und insbesondere die freie akademische klinische Forschung fordern. Auch die vielen ungelösten Sicherheitsaspekte dieser so rasch den Markt erwerbenden Therapien sind noch zu lösen und erfordern einen grossen Aufwand an langfristig ausgelegter «Post Marketing» Überwachung. Die Firmen müssen lernen auch hier Mitverantwortung zu übernehmen, eine verträgliche Preisgestaltung zu akzeptieren und auch Indikationsanpassungen an die publizierte Datenlage rechtzeitig vorzunehmen. Viele Patienten werden sonst den Zugang zu diesen Therapien nicht finden und im Dschungel der off-label Streitereien mit den Versicherern den Kürzen ziehen. Die von der Öffentlichkeit getragene Grundlagenforschung welche die Erfolge dieser Medikamente erst ermöglicht hat verbietet eine einseitige Privatisierung dieser Therapieerfolge. Die Problematik harret nun einer dringenden Lösung auch auf der politischen Ebene.

Prof. Dr. med. Thomas Cerny

Dieser Text und die Figuren basieren auf meinem Vortrag gehalten am Kongress der DGHO in Leipzig am 14.10.2016. Teil 2 betreffend weiterer wichtiger therapeutischer Innovationen solider und hämatologischer Malignome wird in der info@onkologie 1/2017 folgen.