

Atezolizumab verlängert Überleben bei fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom

Horn L et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2220 – 2229

Bei kleinzelligem Bronchialkarzinom in fortgeschrittenem Stadium stellt eine platinbasierte Therapie mit Etoposid die Standardtherapie dar. Wegen der hohen Mutationsrate könnten diese Tumoren auch auf eine Immuntherapie, etwa Checkpoint-Inhibitoren, ansprechen. Bei refraktärem oder metastasiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom erwies sich eine Immuntherapie als effektiv. Erste Ergebnisse im Rahmen einer Erstlinientherapie waren jedoch enttäuschend.

Der humane monoklonale Antikörper Atezolizumab richtet sich gegen PD-L1 (programmed death ligand 1): Er blockiert dadurch den PD-L1-B7-1-Signalweg und verbessert somit die körpereigene tumorspezifische T-Zell-Immunität. In einer Phase-1-Studie mit Patienten mit therapierefraktärem oder rezidiviertem kleinzelligem Bronchialkarzinom erwies Atezolizumab sich in der Monotherapie als recht verträglich und vielversprechend hinsichtlich des Ansprechens. Nun wurde der PD-L1-Antikörper bzw. Checkpoint-Inhibitor in der IMpower133-Studie als Add-on zu einer Therapie mit Carboplatin und Etoposid beim fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinom mit Placebo verglichen. Die Studie entspricht hinsichtlich der Sicherheit einer Phase-1-Studie, hinsichtlich der Effektivität einer Phase-3-Studie. Die Autoren berichten hier über eine Interimsanalyse des Gesamtüberlebens und die finalen Ergebnisse in Bezug auf das progressionsfreie Überleben. Die Studie wurde von Hoffman-LaRoche/Genentech gesponsert.

Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Karzinom (extensive stage), die in Bezug auf dieses Tumorstadium noch nicht systemisch behandelt worden waren, wurden eingeschlossen. Auch

Patienten mit therapierten symptomatischen ZNS-Metastasen konnten teilnehmen. Eine vorherige Therapie mit CD137-Agonisten oder eine begleitende Autoimmunkrankheit stellten jedoch Ausschlusskriterien dar. In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 403 Patienten randomisiert. Alle erhielten während der Induktionsphase 4 Zyklen Carboplatin und Etoposid. 201 wurden in dieser Phase jeweils an Tag 1 mit 1200 mg Atezolizumab i.v. und 202 mit Placebo behandelt. In der anschließenden Erhaltungsphase wurde Atezolizumab bzw. Placebo solange fortgeführt, bis zu starke toxische Wirkungen oder eine Tumorprogression auftraten oder kein Benefit mehr erkennbar war.

Als primäre Endpunkte galten das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in der Intention-to-treat-Population. Nach einem medianen Follow-up von 13,9 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben unter Atezolizumab 12,3 Monate vs. 10,3 Monate in der Placebogruppe (Hazard Ratio für den Tod 0,7; $p = 0,007$). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 5,2 Monaten und 4,3 Monaten (Hazard Ratio 0,77; $p = 0,02$). In Bezug auf unerwünschte Wirkungen ergaben sich durch die Add-on-Therapie keine bisher unbekanntes Beschwerden; die Rate der Grad-3- oder -4-Nebenwirkungen lag in beiden Therapiearmen bei etwa 56%, je 3 Patienten erlebten eine unerwünschte Wirkung Grad 5.

FAZIT

Die Kombination einer zytotoxischen Therapie mit einer Checkpoint-Inhibition als Erstlinientherapie in der Induktionsphase bei fortgeschrittenem kleinzelligem Bronchialkarzinom hat sich hier als effektiv erwiesen. Sie bringt keine zusätzlichen Risiken im Vergleich zur Gabe der Einzelsubstanzen mit sich. Dieser Ansatz führt wahrscheinlich eher zu einem längeren Überleben dieser Patienten als eine alleinige Erhaltungsphase mittels Checkpoint-Inhibitor, schließen die Autoren.

Dr. med. Susanne Meinrenken, Bremen