

Urothelkarzinom: Atezolizumab in den USA als Zweitlinientherapie zugelassen

Ning Y-M et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab for the Treatment of Patients with Progressive Advanced Urothelial Carcinoma after Platinum-Containing Chemotherapy. The Oncologist 2017; 22: 743 – 748

In einem beschleunigten Verfahren erteilte die Food and Drug Administration (FDA) der USA am 18. Mai 2016 für Atezolizumab die Zulassung als Zweitlinientherapie für Patienten mit progredientem Urothelkarzinom nach oder während einer platinbasierten Chemotherapie. Die Autorengruppe der FDA stellt die Ergebnisse der Studie vor, auf deren Basis die Zulassung erfolgte.

Atezolizumab ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper, der an den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) bindet und seine Interaktion mit dem PD-1 und B7.1 Rezeptor hemmt. In einer Phase-I-Studie wurde bei intravenösen Dosierungen von 0,01 mg/kg bis 20 mg/kg keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Die der Zulassungsentscheidung zugrundeliegende einarmige Open-Label-Studie wurde mit behandlungsnaiven Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom durchgeführt, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kamen (Kohorte 1) sowie Patienten mit Progredienz eines Urothelkarzinoms während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie oder innerhalb von 12 Monaten von neoadjuvanter/adjuvanter Therapie (Kohorte 2). Grundlage für die Entscheidung der FDA waren die Ergebnisse für die Kohorte 2 mit 310 Patienten, von denen 19% eine Progression nach adjuvanter oder neoadjuvanter Therapie aufwiesen.

Die Patienten erhielten Infusionen mit Atezolizumab in einer Dosis von 1200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, Krankheitsprogression oder symptomatischer Progression. Eine Tumor-Response-Beurteilung erfolgte innerhalb der ersten 54 Wochen

alle 9 Wochen, danach alle 12 Wochen. Schlüsselergebnisse für die Wirksamkeit waren die objektive Ansprechrates (ORR – objektiv response rate) und die Dauer des Ansprechens (DoR – duration of response).

Bis zum Stichtag der Datenerfassung wurden noch 19% der Patienten nach dem Studienprotokoll behandelt, die mediane Behandlungsdauer betrug 12,3 (0,1–46) Wochen. Von den 81% Studienabbrüchen erfolgten 86% aufgrund von Krankheitsprogression und 5% aufgrund von unerwünschten Ereignissen, am häufigsten Infektionen. Die ORR aller behandelten Patienten betrug bei einem medianen Follow-up von 14,4 Monaten 14,8% (95% KI 11,1%, 19,3%). Der Median bis zum Beginn des Ansprechens betrug 2,1 (1,6–8,3) Monate. Der Median für die DoR wurde bei den Respondern nicht erreicht, die beobachtete Ansprechdauer betrug von 2,1+ bis 13,8+ Monate. Bei 37 (80%) der insgesamt 46 Responder betrug die Ansprechdauer ≥ 6 Monate, bei 6 (13%) ≥ 12 Monate. Alle Patienten der Kohorte 2 erhielten mindestens 1 Dosis Atezolizumab und wurden in die Sicherheitsanalyse einbezogen. Die mit $\geq 20\%$ häufigsten Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Appetitabnahme, Übelkeit, Harnwegsinfektionen, Fieber und Verstopfung. Ebenso traten Infektionen und unerwünschte immunologische Reaktionen wie Pneumonitis, Sepsis, Hepatitis, Colitis, endokrine Störungen und Hautausschläge auf.

FAZIT

Bei der Prüfung der Studie kam die FDA zu einer Nutzen-Risiko Einschätzung, die die beschleunigte Zulassung von Atezolizumab als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom nach platinbasierter Chemotherapie rechtfertigte. Für eine langfristige Zulassung sollte der klinische Nutzen bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom nachgewiesen werden.

Dr. Gabriele Dobler, Berlin