

## NSCLC: Mutationslast ist ein wichtiger Biomarker für die Immuntherapie

Hellmann MD et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018; 378: 2093 – 2104

**In einer Phase-I-Studie war die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab zur Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) wirksam. Schon in dieser Studie zeigte sich, dass die Mutationslast ein Biomarker für das Ansprechen sein könnte. Das bestätigte sich jetzt für eine Mutationslast von  $\geq 10$  Mutationen pro Megabasenpaaren in einer offenen Phase-III-Studie mit Patienten mit einem Stadium-4-NSCLC oder einem NSCLC-Rezidiv.**

Die nicht mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die folgenden Gruppen randomisiert:

- Nivolumab (3 mg/kg Körpergewicht [KG] alle 2 Wochen) plus Ipilimumab (1 mg/kg alle 6 Wochen, Nivo + Ipi),
- Nivolumab-Monotherapie (Dosierung bei PD-L1  $\geq 1\%$ : 240 mg alle 2 Wochen, bei PD-L1  $< 1\%$ : 360 mg alle 2 Wochen, Nivo) oder
- Chemotherapie alleine (platinhaltige Dublette nach Histologie, Chemo).

Parallel wurde die Tumormutationslast nach dem FoundationOne CDx-Assay als ein möglicher Biomarker mit untersucht. Ein koprimärer Endpunkt der Studie ist das *progressionsfreie Überleben (PFS)*.

### Ergebnisse

Wie Matthiew D. Hellmann vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center Hospital, New York, und Kollegen berichteten, war das PFS von Patienten mit einer hohen Tumormutlast ( $\geq 10$  Mutationen pro Megabasenpaaren) unter der kombinierten Checkpointblockade mit Nivo + Ipi signifikant länger als mit Chemo. Die Ein-Jahres-PFS-Rate betrug 42,6% unter Nivo + Ipi gegenüber 13% unter Chemo, das mediane PFS in den beiden Studienarmen lag bei 7,2 Monaten (95% Konfi-

denzintervall [KI] 5,5–13,2) versus 5,5 Monaten (95% KI 4,4–5,8). Das entspricht einer Reduktion des Risikos für Progress oder Tod von 42% (Hazard Ratio 0,58; 97,5% KI 0,41–0,81;  $p < 0,001$ ). Die objektive Ansprechrates (ORR) lag mit 45,3% unter Nivo + Ipi ebenfalls signifikant höher als bei Chemo (26,9%). Das Ansprechen war zudem im kombinierten Immuntherapie-Arm bei 68% der Patienten mit Ansprechen auch über ein Jahr anhaltend, bei Chemotherapie galt das nur für 25% der so behandelten Patienten. Grad-3/4-Nebenwirkungen betrafen 31,2% im kombinierten Immuntherapie- und 36,1% im Chemo-Arm.

Patienten mit einer hohen Mutationslast profitierten von Nivo + Ipi unabhängig von PD-L1-Expressionsniveau oder histologischem Subtyp. Patienten mit einer niedrigeren Mutationslast profitierten dagegen nicht von der Immuntherapie – es zeigten sich keine PFS-Unterschiede zwischen Nivo-Ipi und Chemotherapie-Arm.

### FAZIT

Die Studie weist daraufhin, dass Patienten mit einer hohen Mutationslast von einer kombinierten Checkpointblockade als Erstlinientherapie profitieren können. Damit ist die Mutationslast ein wichtiger und unabhängiger Biomarker beim fortgeschrittenen NSCLC. In der Studie war allerdings mangels adäquatem Material nur bei 58% der Patienten die Mutationslast bestimmbar. In der Praxis sollte daher von Beginn an daran gedacht werden, ausreichend Material für die Mutationsanalyse zu gewinnen.

Friederike Klein, München