

NSCLC: Einfluss von Nivolumab plus Ipilimumab auf das Langzeit-Gesamtüberleben

Hellman MD et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2020–2031

Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) profitieren von entscheidenden Fortschritten in der Erstlinientherapie. Doch das Langzeitüberleben konnte bisher nur für wenige Patienten verbessert werden. In der Studie CheckMate 227 wurde u. a. untersucht, wie sich die Therapie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab plus dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab auf das Gesamtüberleben auswirkt.

An dieser offenen, randomisierten Phase-3-Studie konnten Patienten mit Stadium-IV- oder rezidivierendem NSCLC teilnehmen, die gleichzeitig einen Performance-Status entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0–1 aufwiesen. Teilnehmer mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Gruppe A) erhielten entweder

- Nivolumab (3 mg/Kg Körpergewicht alle 2 Wochen) plus Ipilimumab (1 mg/Kg Körpergewicht alle 6 Wochen),
- Nivolumab-Monotherapie (240 mg alle 2 Wochen)
- oder platinbasierte Chemotherapie (alle 3 Wochen, bis zu 4 Zyklen)

Für Patienten, deren PD-L1-Expression $< 1\%$ betrug (Gruppe B), war eine gleich dosierte Nivolumab-Ipilimumab-Kombination vorgesehen. Die Nivolumab-Monotherapie (360 mg alle 3 Wochen) wurde hier mit platinbasierter Chemotherapie kombiniert, und eine Teilgruppe erhielt wieder eine platinbasierte Monotherapie.

Deutlich längeres Gesamtüberleben

In Gruppe A wurden von insgesamt 1189 Patienten jeweils 396 mit der Nivolumab-Ipilimumab-Kombination bzw. der Nivolumab-Monotherapie sowie 397 mit Chemotherapie behandelt. In Gruppe B waren von 550 Patienten 187 unter Nivolumab-Ipilimumab-Kombination, 177 erhielten die Nivolumab-Chemo-Kombination und 186 die alleinige Chemotherapie. Die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben lag bei mindestens 29,3 Monaten.

Während in Gruppe A das Gesamtüberleben mit Chemo-Monotherapie median 14,9 Monate erreichte, lag es unter der Nivolumab-Ipilimumab-Kombination bei median 17,1 Monaten ($p=0,007$). Der Vergleich des Gesamtüberlebens nach 1 und nach 2 Jahren ergab folgende Rate:

- Nivolumab-Ipilimumab-Kombination: 62,6% (1 Jahr), 40,0% (2 Jahre)
- platinbasierte Chemotherapie: 56,2% (1 Jahr), 32,8% (2 Jahre)

Das mediane Ansprechen hielt in Gruppe A unter Nivolumab plus Ipilimumab über 23,2 Monate an, unter platinbasierter Chemotherapie waren es 6,2 Monate.

Auch in Gruppe B wurde ein Vorteil beim Gesamtüberleben durch die kombinierte Anti-PD-1-/Anti-CTLA-4-Antikörper-Therapie beobachtet: 17,2 Monate vs. 12,2 Monate (Chemotherapie). Die Gesamtüberlebensraten nach 2 Jahren erreichten in dieser Gruppe 40,4% (Nivolumab-Ipilimumab-Kombination) bzw. 23,0% (Chemotherapie). Bei allen an der Studie teilnehmenden Patienten betrug das Gesamtüberleben unter der Nivolumab-Ipilimumab-Kombination 17,1 Monaten und unter Chemotherapie 13,9 Monate. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse traten bei Patienten unter der Nivolumab-Ipilimumab-Kombinationsbehandlung mit 32,8% etwas weniger häufig auf als unter Chemotherapie (36,0%).

FAZIT

In der CheckMate-227-Studie profitierten Patienten mit Stadium-IV- oder rezidivierendem NSCLC durch die kombinierte Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab von einem deutlich verlängerten Gesamtüberleben im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie. Der Vorteil war unabhängig vom Grad der PD-L1-Expression.

Matthias Manych, Berlin