

Metaanalyse: Kombinationstherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren als Erstlinienbehandlung bei nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinom

Datum: 08.02.2023

Original Titel:

A systematic review and network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor combination therapies in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer

Kurz & fundiert

- Metaanalyse: Vergleich von Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren als Erstlinienbehandlung bei nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithelkarzinom
- Kombinationstherapie zeigt größere Überlebensvorteile als Chemotherapie, optimale Kombinationstherapie von PD-L1-Expression abhängig
- Pembrolizumab mit Chemotherapie: mit größtem Gesamtüberlebensvorteil assoziiert
- Atezolizumab mit Bevacizumab und Chemotherapie: Größter Vorteil bezüglich progressionsfreiem Überleben

MedWiss - Nicht-kleinzellige Nicht-Plattenepithelkarzinome umfassen die häufigsten Unterarten des Lungenkarzinoms. In einer Metaanalyse wurden verschiedene Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren als Erstlinienbehandlung für die Behandlung der Erkrankung untersucht. Die Analyse zeigte größere Überlebensvorteile bei der Behandlung mit Kombinationstherapien im Vergleich zur Chemotherapie. Die optimale Kombinationstherapie hing dabei von der PD-L1-Expression ab.

Die Immunantwort des Körpers wird durch verschiedene Signalwege kontrolliert. Manche Tumore haben Eigenschaften, die ihnen erlauben, wichtige Punkte in den Signalwegen der Immunantwort zu aktivieren, die eine hemmende Wirkung zur Folge haben. So können sie einer Erkennung und Bekämpfung durch das Immunsystem entgehen. Eine solche Hemmung kann z. B. durch PD-L1 Proteine (Programmed cell death 1 ligand 1) auf der Tumoroberfläche erfolgen. Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) werden eingesetzt, um einer solchen Hemmung des Immunsystems entgegenzuwirken, sodass die Tumore angegriffen werden können. Der Einsatz von ICI hat die Landschaft der Krebstherapien enorm verändert und bietet auch beim nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinom neue Optionen.

In einer Metaanalyse wurde der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit anderen Behandlungsarten untersucht. Für die Analyse wurden 11 Studien mit 12 unterschiedlichen Kombinationstherapien und insgesamt 6 130 Patienten inkludiert. Ergebnisse wurden mittels der durchschnittlichen Überlebenszeit (Restricted mean survival time, RMST) nach 12 und 18 Monaten verglichen. Langzeitergebnisse wurden durch die Modellierung der gewonnenen Lebenszeit über

einen bestimmten Zeitraum verglichen

Größere Überlebensvorteile durch Kombinationstherapie mit ICI im Vergleich zur Chemotherapie

Die Analyse zeigte, dass eine Kombinationstherapie mit ICI im Vergleich zu einer Chemotherapie allein mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Gesamtüberlebensvorteil assoziiert war. Die besten Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) wurden hier sowohl nach 18 als auch nach 60 Monaten durch die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie erzielt. Alle untersuchten Kombinationstherapien zeigten ein besseres progressionsfreies Überleben (PFS) als eine Chemotherapie allein. Hier wurden die besten Ergebnisse nach 12 Monaten durch Nivolumab mit Bevacizumab und Chemotherapie und nach 36 Monaten mit der Kombination aus Atezolizumab, Bevacizumab und Chemotherapie erzielt.

- Pembrolizumab und Chemotherapie: OS nach 18 und 60 Monaten: RMST: 2,95; 95 % KI: 1,96 - 3,97; gewonnene Lebensjahre über einen Zeitraum von 5 Jahren: 2,18 Jahre
- Nivolumab mit Bevacizumab: PFS nach 12 Monaten: RMST: 3,02; 95 % KI: 2,11 - 3,91
- Atezolizumab, Bevacizumab und Chemotherapie: PFS nach 36 Monaten: gewonnene Lebensjahre über 3 Jahre: 1,22 Jahre

Optimale Kombinationstherapie hängt von PD-L1 Expression ab

Eine Untergruppenanalyse zeigte zudem, dass die optimale Kombinationstherapie davon abhing, wie stark die Produktion des PD-L1 Proteins ausgeprägt war. Lag die PD-L1 Expression bei 50 % oder höher, waren Atezolizumab mit Chemotherapie nach 18 Monaten und Nivolumab mit Chemotherapie nach 60 Monaten die besten Optionen für einen Gesamtüberlebensvorteil. Für das PFS erzielten in diesem Fall Tislelizumab mit Chemotherapie nach 12 Monaten und Sintilimab mit Chemotherapie nach 36 Monaten die besten Ergebnisse. Lag die PD-L1 Expression hingegen bei unter 1 % wurden mit Pembrolizumab und Chemotherapie nach 18 und 60 Monaten die größten Gesamtüberlebensvorteile erzielt. Bei einer sehr geringen PD-L1 Expression hatte nur die Kombinationstherapie aus Atezolizumab mit Chemotherapie eine signifikante Verbesserung der PFS im Vergleich zu Chemotherapie allein zur Folge.

Die Kombinationstherapien war bis auf zwei Ausnahmen (Sintilimab mit Chemotherapie, Nivolumab mit Bevacizumab und Chemotherapie) im Vergleich zur Chemotherapie allein mit mehr unerwünschten Ereignissen verbunden. Wurden in der Therapie Medikamente für die Antiangiogenese in Kombination mit ICI eingesetzt, zeigte die Therapie ein besseres Sicherheitsprofil.

Die Autoren schlussfolgerten, dass durch die Kombinationstherapien mit ICI als Erstlinienbehandlung größere Überlebensvorteile erzielt worden seien als durch eine Chemotherapie allein. Die optimale Kombinationstherapie hänge dabei von der PD-L1 Expression ab.

Referenzen:

Shao T, Zhao M, Liang L, Tang W. A systematic review and network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor combination therapies in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Front Immunol.* 2022 Oct 26;13:948597. doi: 10.3389/fimmu.2022.948597 . PMID: 36389713 ; PMCID: PMC9645411.