

Immuntherapie für operierbaren NSCLC im Frühstadium: von klinischen Studiendaten zu Richtlinien

Rechtliche Hinweise

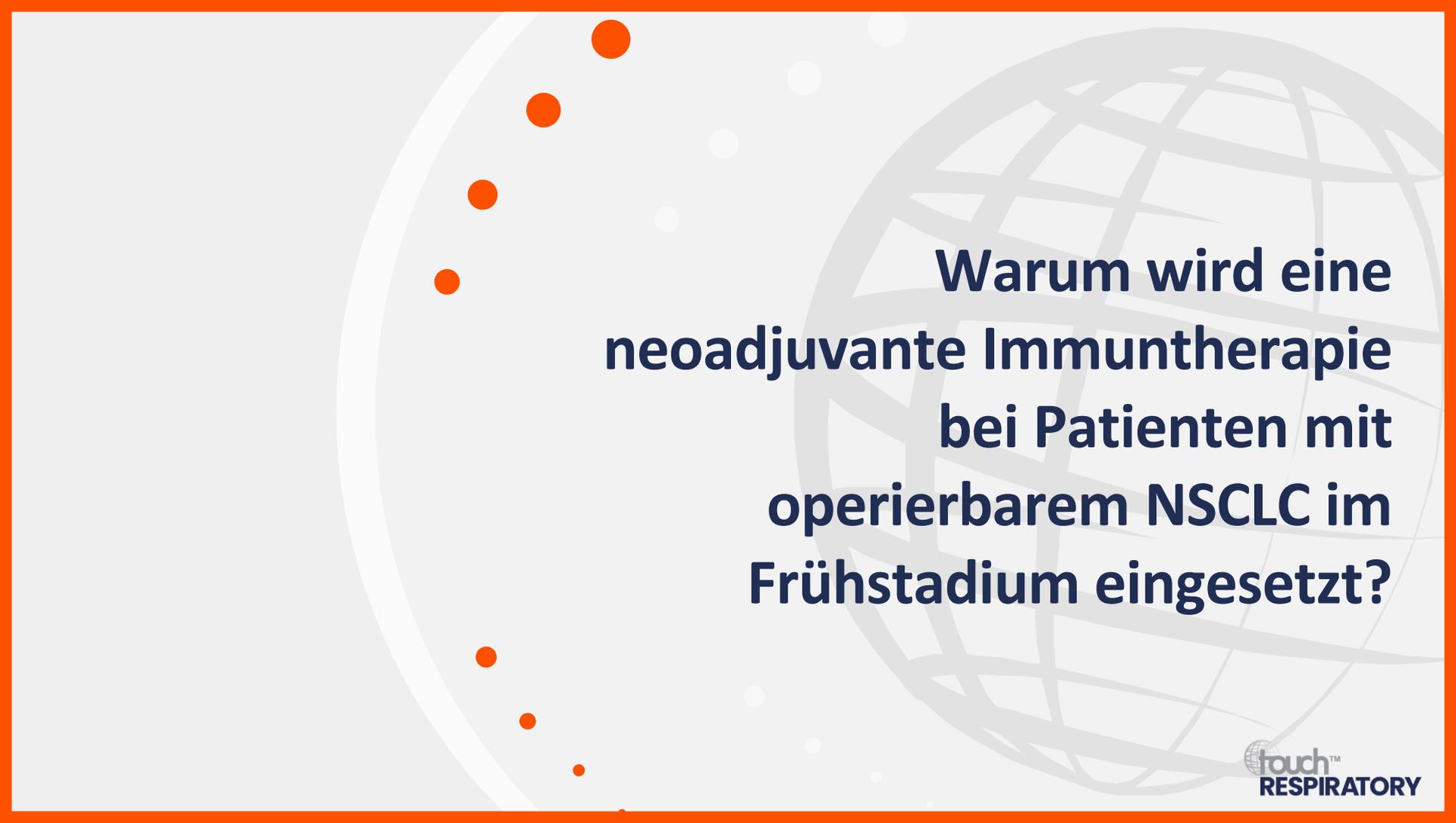
- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln.*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von touchIME und USF Health erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch touchIME und USF Health und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert.*
- *USF Health und touchIME lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab.*

Wichtige und aktuelle Daten zur neoadjuvanten Immuntherapie bei Patienten mit NSCLC: Wie Daten den chirurgischen Ansatz verändern

Dr. Heather Wakelee

Professorin der Medizin,
Medizinische Fakultät der
Stanford University,
Stanford, Kalifornien, USA



The background features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange circles of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

**Warum wird eine
neoadjuvante Immuntherapie
bei Patienten mit
operierbarem NSCLC im
Frühstadium eingesetzt?**

Immuntherapie in der neoadjuvanten Behandlung

Wirkungsweise

Einleitung
umfassender
und
starker T-
Zellen-Antwort

Erneute Ausbreitung von wiedererstarkten zytotoxischen CD8-positiven T-Zellen, die den bestehenden Tumor abtöten, in den Blutkreislauf zurückkehren und sich erneut ausbreiten können

Freisetzung neuer Tumorantigene, die von APZ präsentiert werden, um neue T-Zell-Reaktionen auszulösen

Nach der Entfernung des Primärtumors weisen tumorspezifische CD8-positive T-Zellen ein erhöhtes T-Zellen-Tumor-Verhältnis auf, was zur Zerstörung des verbleibenden Tumorgewebes führen kann

Nach der Tumorentfernung kann ein stabiler Pool tumorspezifischer CD8-positiver T-Zellen verbleiben, möglicherweise für den Rest des Lebens (wie in Mausmodellen gezeigt wurde).

**Welche zentralen Daten
unterstützen den Einsatz einer
neoadjuvanten Immuntherapie
bei Patienten mit operierbarem
NSCLC im Frühstadium?**

Neoadjuvante Immuntherapie: Daten aus Phase III

CheckMate 816 (NCT02998528)

Die Kombination neoadjuvantes Nivolumab plus Chemotherapie verzeichnete einen signifikanten Vorteil gegenüber der Chemotherapie allein in Bezug auf EFS und PCR und hatte keine negativen Auswirkungen auf die Durchführbarkeit von Eingriffen oder die Operationsergebnisse.



Neoadjuvantes Nivolumab plus Chemotherapie bei operierbarem Lungenkrebs



- Operierbarer NSCLC im Stadium IB-III A
- 1:1-Randomisierung
- Nivolumab (360 mg) + Pt-ChT vs. Pt-ChT allein
- Q3W für 3 Wochen vor der Operation
- Adjuvante Pt-ChT

| | Nivolumab + Pt-ChT n = 179 | Pt-ChT allein n = 179 |
|---------------|-------------------------------|--------------------------|
| mEFS (Monate) | 31,6 | 20,8 |
| PCR (%) | 24,0 | 2,2 |



Größenordnung der Vorteile:

- Bei Patienten im Krankheitsstadium IIIA höher als bei Patienten im Krankheitsstadium IB oder II
- Höher bei Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von ≥ 1 % als bei Patienten mit < 1 %

Die Zugabe von Nivolumab zur neoadjuvanten Chemotherapie führte nicht zu einem Anstieg der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse



Stadium 3 oder 4 TRAE:

- **33,5 %** der Patienten in der **Gruppe Nivolumab + Pt-ChT**
- **36,9 %** der Patienten in der **Pt-ChT-Mono** gruppe

Neoadjuvante Immuntherapie: Daten aus Phase III

CheckMate 816 (NCT02998528): 4-Jahres-Update

- Die Kombination neoadjuvantes Nivolumab plus Chemotherapie unterstützte die EFS- und OS-Trennung vs. Chemotherapie über einen längeren Zeitraum und demonstrierte den langfristigen Überlebensvorteil einer PCR bei Patienten mit operierbarem NSCLC
- Ein OS-Vorteil wurde mit Nivolumab plus Chemotherapie beobachtet, unabhängig vom Pt-Backbone oder dem Ausmaß der chirurgischen Resektion
- Die präoperative ctDNA-Clearance war prognostisch für das OS



Neoadjuvantes Nivolumab plus Chemotherapie bei operierbarem NSCLC

| | Nivolumab + Pt-ChT n = 179 | Pt-ChT allein n = 179 |
|--------------------|-------------------------------|--------------------------|
| mEFS (Monate) | 43,8 | 18,4 |
| 4-Jahres-EFS-Quote | 49 % | 38 % |
| mOS (Monate) | Nicht erreicht | Nicht erreicht |
| 4-Jahres-OS-Quote | 71 % | 58 % |

Bei diesem Update wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet

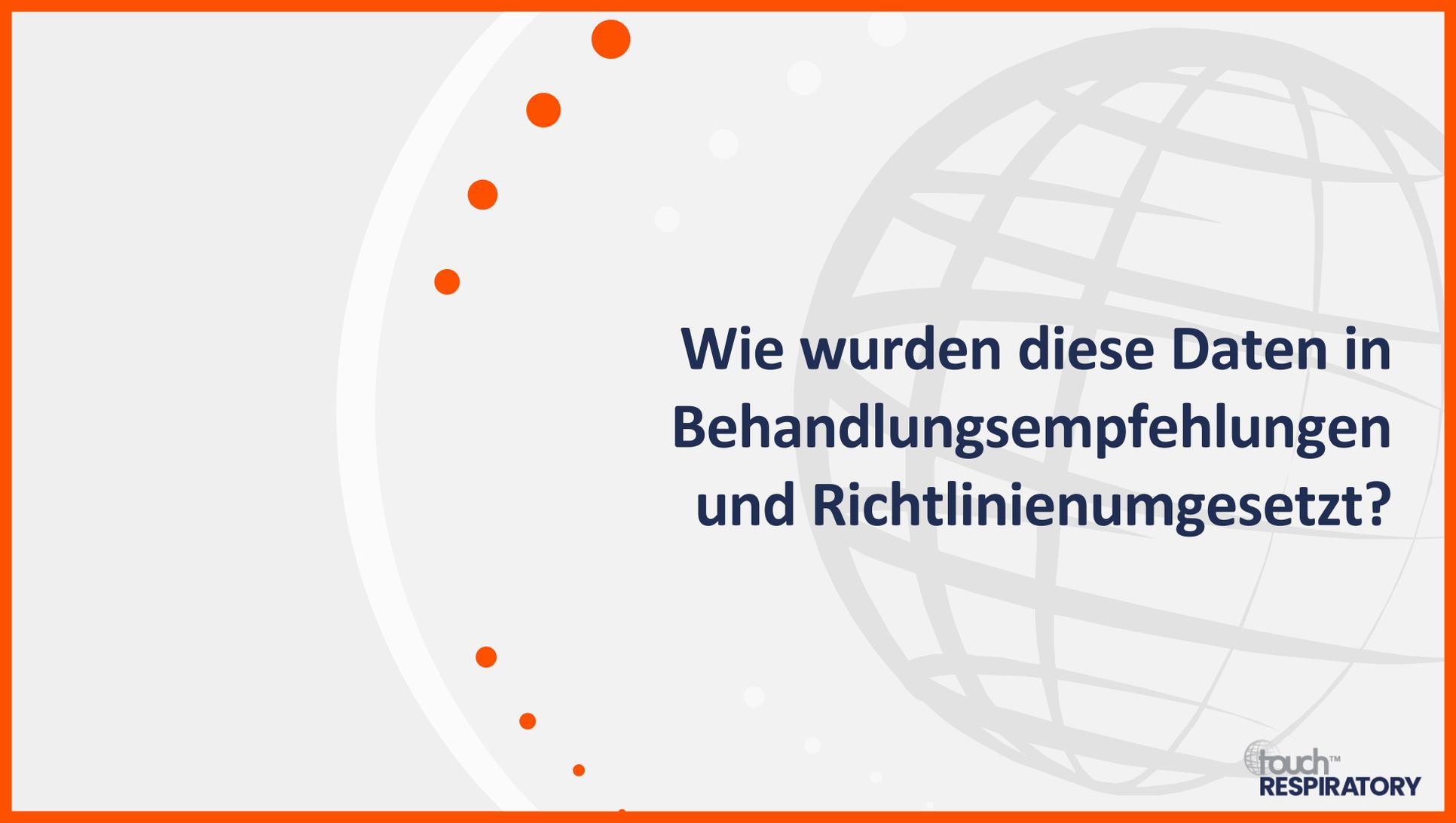


Grad 3 bis 4 TRAE:

- 36 % der Patienten in der Gruppe Nivolumab + Pt-ChT
- 38 % der Patienten in der Pt-ChT-Mono gruppe

ChT, Chemotherapie; ctDNA, zirkulierende Tumor-DNA; EFS, ereignisfreies Überleben; mEFS, mittleres EFS; mOS, mittleres OS; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; OS, Gesamtüberleben; PCR, pathologische Komplettremission; Pt, Platin; TRAE, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis.

Spicer JD et al. Vorgestellt bei: ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA. 31. Mai bis 4. Juni 2024. Abstr. LBA8010.



**Wie wurden diese Daten in
Behandlungsempfehlungen
und Richtlinien umgesetzt?**

Empfehlungen und Richtlinien des NCCN und der ESMO zur neoadjuvanten Immuntherapie



NCCN-Richtlinien (2024)¹

- Alle Patienten sollten für eine präoperative Therapie in Betracht gezogen werden, wobei Nivolumab oder Pembrolizumab + Chemotherapie bei Patienten mit Tumoren von ≥ 4 cm oder lymphknotenpositiven Tumoren, bei denen keine Gegenanzeigen für ICI vorliegen, besonders in Betracht gezogen werden sollten
- Eine neoadjuvante Therapie sollte NICHT eingesetzt werden, um eine operative Entfernbarkeit bei Patienten herbeizuführen, die die Kriterien für eine operative Entfernbarkeit nicht schon bei der Erstuntersuchung erfüllen
- Test auf PD-L1-Status, EGFR-Mutationen und ALK-Umlagerungen (Stadien IB–IIIA, IIIB [T3, N2]). Der PD-L1-Status kann zusammen mit anderen klinischen Faktoren herangezogen werden, um die Patienten zu bestimmen, die von einer Induktionschemotherapie (ChT) und IO profitieren können.

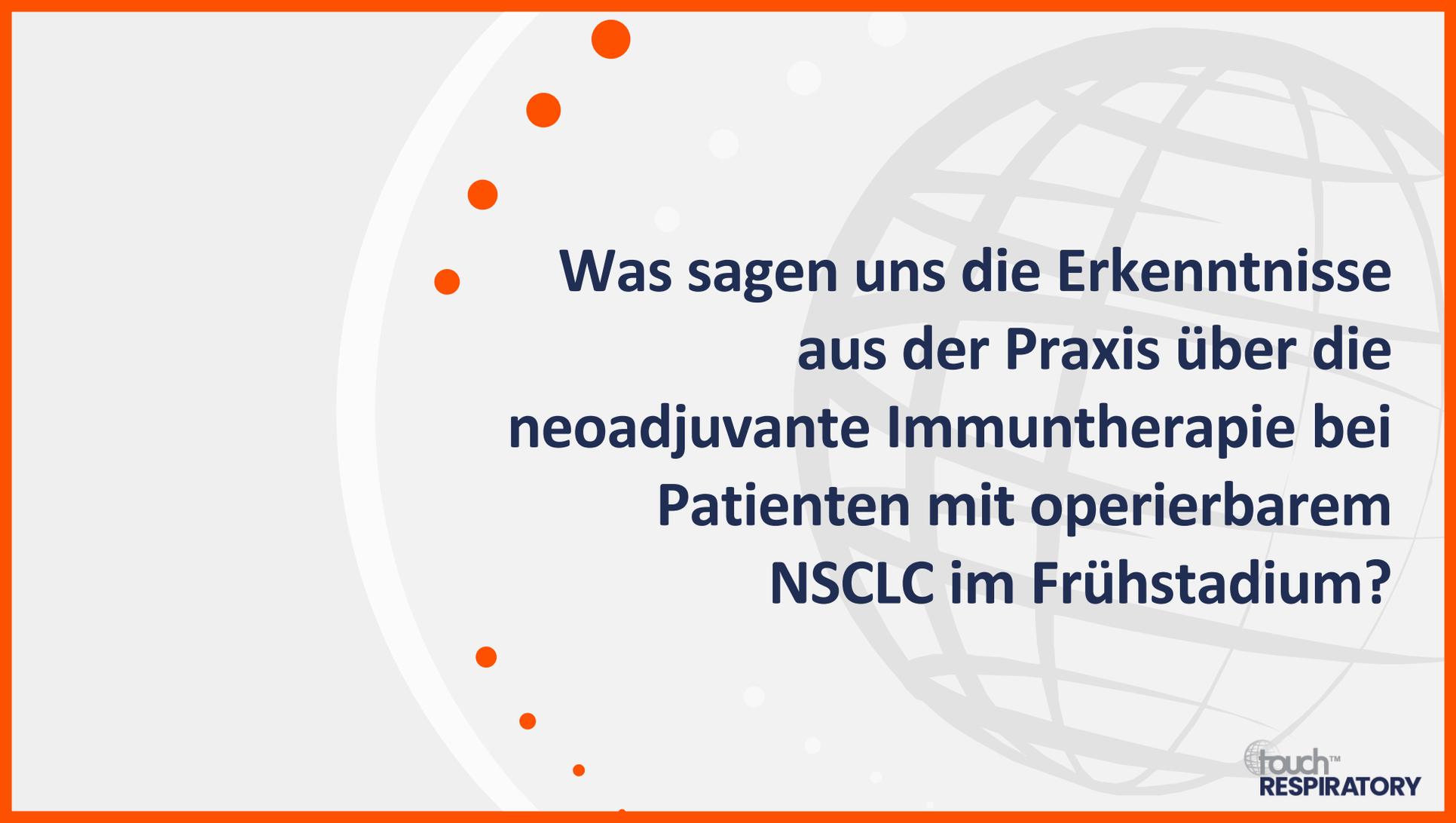


ESMO-Richtlinien (2021)²

- Bei NSCLC im Stadium IB-IIIa ist die Immunstrategie bei der (neo)adjuvanten Behandlung mit ICI \pm ChT noch kein Standard

ChT, Chemotherapie; ESMO, Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; IO, Immuntherapie; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; PD-L1, programmierter Zelltod-Ligand 1.

1. NCCN. Richtlinien für die klinische Praxis in der Onkologie 2024. Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs. Version 6.2024. Verfügbar unter: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (abgerufen am 20. Juni 2024); 2. Remon J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:1637–42.



**Was sagen uns die Erkenntnisse
aus der Praxis über die
neoadjuvante Immuntherapie bei
Patienten mit operierbarem
NSCLC im Frühstadium?**

Praxisnachweise für die neoadjuvante Immuntherapie

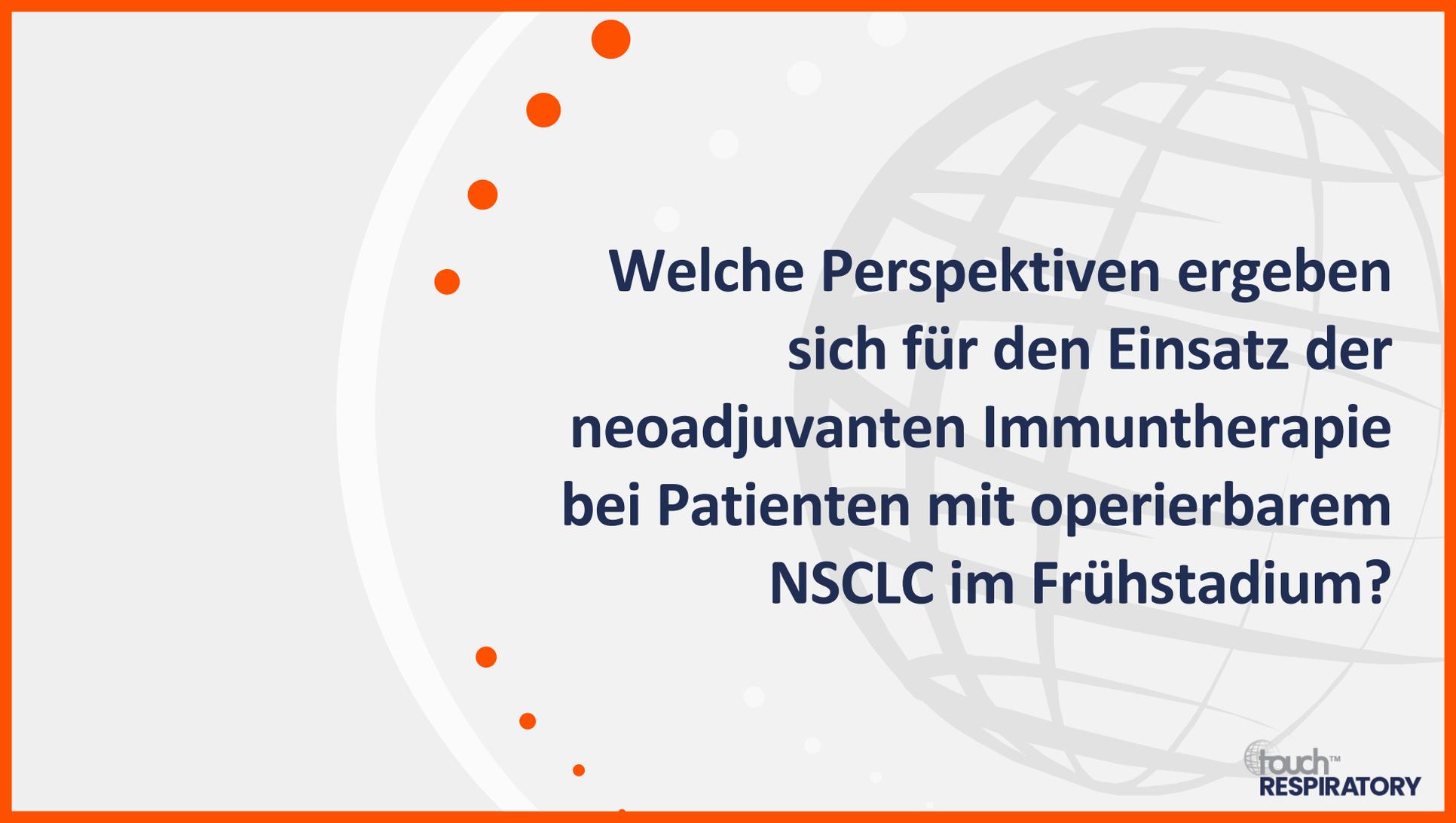
| | | | | |
|---|---|---|---|--|
| Wirkstoff(e)  | PD-1-Inhibitor* ± Chemotherapie ¹ | Pembrolizumab oder Nivolumab + Chemotherapie ² | Nivolumab + Chemotherapie ³ | PD-1-Inhibitor [†] + Chemotherapie ⁴ |
| Komparator(en)  | Chemotherapie allein | Keine | Keine | Chemotherapie allein |
| Studie  | Offene, zweiarmige klinische Beobachtungsstudie | Beobachtungsstudie in der Praxis | Praxisbezogene retrospektive Studie | Praxisbezogene Kohortenstudie |
| Population  | Operierbarer NSCLC im Stadium I–III (N = 51) | Lokal fortgeschrittener NSCLC, einschließlich T3–4 + N2-Erkrankungen im Stadium IIIB (N = 76) | Lokal fortgeschrittener NSCLC im Stadium IIIA–IIIB (N = 46) | Operierbarer NSCLC im Stadium III (N = 59) |
| Wirksamkeit  | Immuntherapie: 41,9 % MPR Chemotherapie allein: 15,0 % MPR | 64 % MPR PEM: 71 % MPR (30/42) NIVO: 56 % MPR (19/34) | 17,4 % MPR (8/46) 52,2 % pCR (24/46) | Immuntherapie: 65,3 % MPR (17/26) Chemotherapie allein: 15,1 % MPR (5/33) |

Aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns sollten keine direkten Vergleiche zwischen den Studien angestellt werden.

*Zu den PD-1-Hemmern gehörten Pembrolizumab, Nivolumab, Sintilimab und Tislelizumab. †Zu den PD-1-Inhibitoren gehörten Pembrolizumab, Tislelizumab, Sintilimab, Camrelizumab und Nivolumab.

NIVO, Nivolumab; MPR, schwere pathologische Reaktion; NSCLC, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PCR, pathologische Komplettremission; PD-1, programmiertes Zelltodprotein 1; PEM, Pembrolizumab.

1. Shen J, et al. *Front Immunol.* 2023;14:1268251; 2. Wu J, et al. *Lung Cancer.* 2022;165:115–23; 3. Zhai H, et al. *Cancer Manag Res.* 2022;14:515–24; 4. Zhou S, et al. *Front Immunol.* 2023;14:1343504.



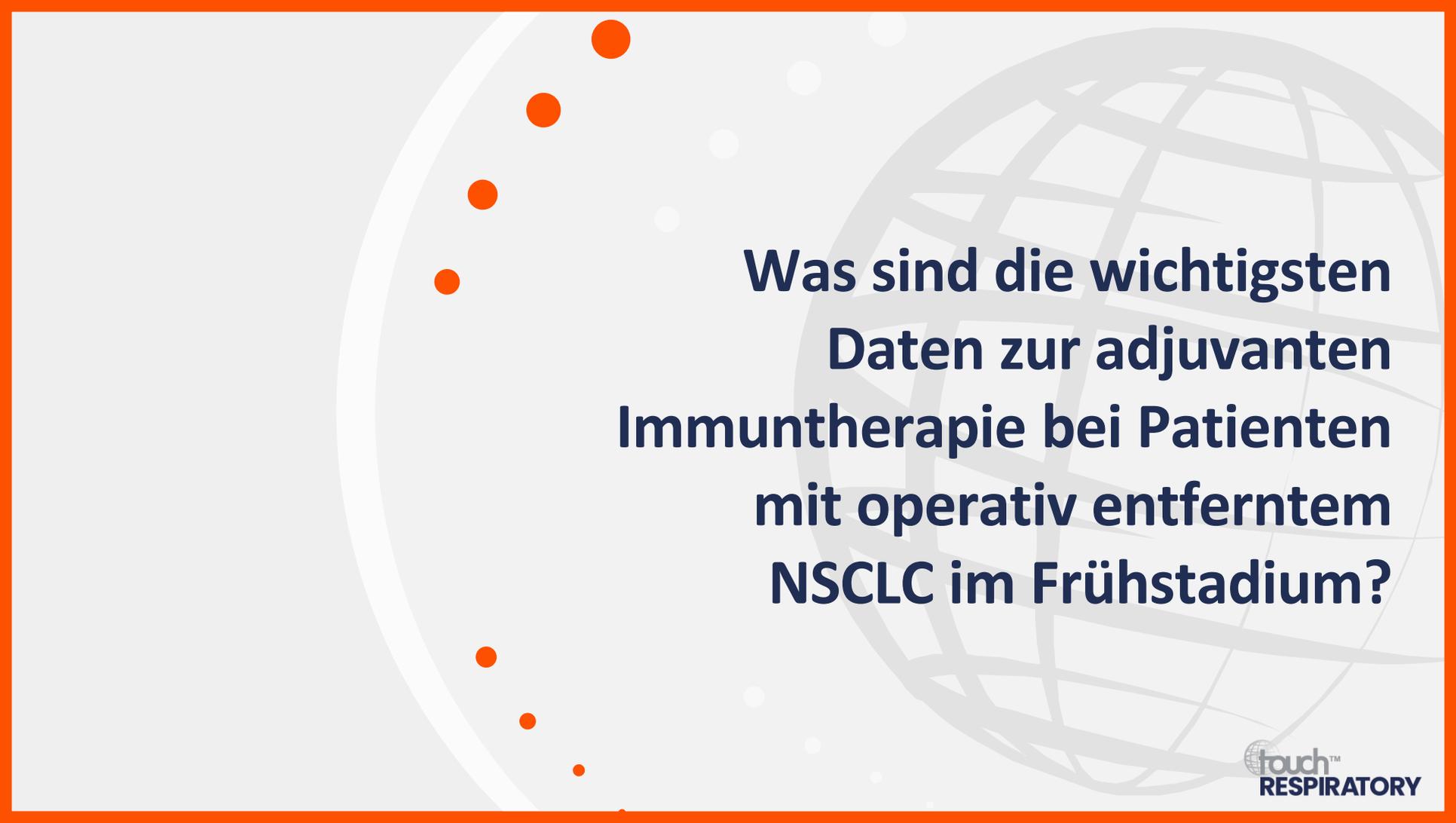
**Welche Perspektiven ergeben
sich für den Einsatz der
neoadjuvanten Immuntherapie
bei Patienten mit operierbarem
NSCLC im Frühstadium?**

Adjuvante Immuntherapie für Patienten mit NSCLC: Wichtige Daten aus klinischen Studien und Erkenntnisse zur postoperativen Behandlung

Dr. Heather Wakelee

Professorin der Medizin,
Medizinische Fakultät der
Stanford University,
Stanford, Kalifornien, USA





**Was sind die wichtigsten
Daten zur adjuvanten
Immuntherapie bei Patienten
mit operativ entferntem
NSCLC im Frühstadium?**

Adjuvante Immuntherapie nach adjuvanter Chemotherapie: Daten aus Phase III

| | | | |
|-----------------------|--|---|--|
| Wirkstoff | Pembrolizumab ¹ | Atezolizumab | |
| Komparator(en) | Placebo | Beste unterstützende Versorgung* | |
| Studie | PEARLS/KEYNOTE-091 NCT02504372 | IMpower010 NCT02486718 | IMpower010 ≥5-Jahres-Follow-up-Daten ³ |
| Population | Operativ entfernter NSCLC im Stadium IB (T≥4 cm), II oder IIIA (N = 1.010) | Operativ entfernter NSCLC im Stadium IB (T≥4 cm), II oder IIIA (N = 1005) | |
| Wirksamkeit | Mittlere Nachbeobachtung: 37,4 Monate Pembrolizumab (n=506) mDFS: 58,7 Monate Placebo (n=504) mDFS: 39,4 Monate | Mittlere Nachbeobachtung: 32,8 Monate Atezolizumab (n=507) mDFS: NA BSC (n=498) mDFS: 35,3 Monate (bei Patienten mit NSCLC im Stadium II–IIIA und PD-L1 ≥1 %) | Mittlere Nachbeobachtung: 65,0 Monate Atezolizumab (n = 248) mDFS: 68,5 Monate BSC (n = 228) mDFS: 37,3 Monate (bei Patienten mit NSCLC im Stadium II–IIIA und PD-L1 ≥1 %) |

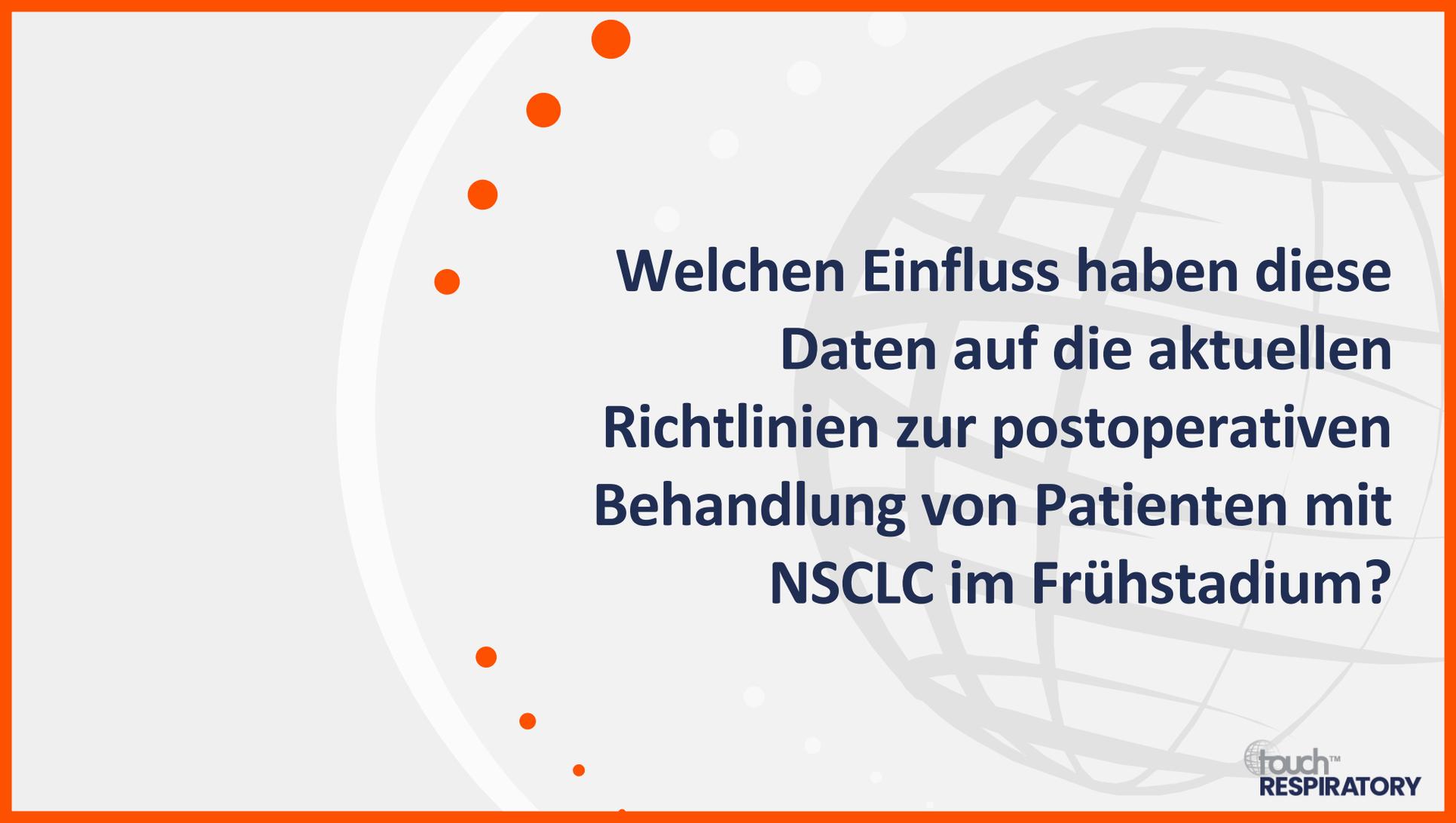
Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

*inklusive Beobachtung und regelmäßiger Scans auf erneutes Auftreten der Erkrankung.

BSC, beste unterstützende Versorgung; DFS, krankheitsfreies Überleben; mDFS, mittleres DFS; NA, nicht abschätzbar; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; PD-L1, programmierter Zelltod-Ligand 1.

1. Oselin K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41;8520; 2. Felip E, et al. *Lancet.* 2021;398:1344–57; 3. Wakelee HA, et al. Vorgestellt: ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA.

31. Mai bis 4. Juni 2024. Abstr. LBA8035.

The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

**Welchen Einfluss haben diese
Daten auf die aktuellen
Richtlinien zur postoperativen
Behandlung von Patienten mit
NSCLC im Frühstadium?**

NCCN- und ESMO-Empfehlungen und Richtlinien zur adjuvanten Immuntherapie (1/2)



NCCN-Richtlinien (2024)

- Atezolizumab als adjuvante Therapieoption für infrage kommende Patienten mit vollständiger operativer Entfernung des Tumors im (R0) Stadium IIB-III A, im Stadium II B (nur T3, N2) oder im Hochrisikostadium IIA des nicht-kleinzelligen Lungenkrebses (NSCLC) und PD-L1 ≥ 1 %, mit negativem Befund für EGFR-Aberrationen oder ALK-Umlagerungen, die zuvor eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben
- Pembrolizumab als adjuvante Therapieoption nach adjuvanter ChT für infrage kommende Patienten mit vollständiger operativer Entfernung des NSCLC im Frühstadium
- Adjuvante ChT (Kategorie 1), gefolgt von Atezolizumab, Pembrolizumab oder Osimertinib für infrage kommende Patienten mit den entsprechenden Biomarkern, negativen chirurgischen Rändern und Erkrankung im Stadium IIB, einschließlich 1) T1abc–T2a, N1; 2) T2b, N1; oder 3) T3, N0-Erkrankung

ChT, Chemotherapie; ESMO, Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; PD-L1, programmierter Zelltod-Ligand 1.

NCCN. Richtlinien für die klinische Praxis in der Onkologie 2024. Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs. Version 6.2024. Verfügbar unter: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (abgerufen am 20. Juni 2024).

NCCN- und ESMO-Empfehlungen und Richtlinien zur adjuvanten Immuntherapie (2/2)



NCCN-Richtlinien (2024)¹

- Bei Tumoren des oberen Sulcus im Stadium IIIA (T4-Ausdehnung, N0–1), die nach einer präoperativen gleichzeitigen Chemo- und Strahlentherapie operierbar werden, wird eine Resektion, gefolgt von einer ChT und dann Atezolizumab, Pembrolizumab oder Osimertinib, je nach Biomarkerstatus, empfohlen

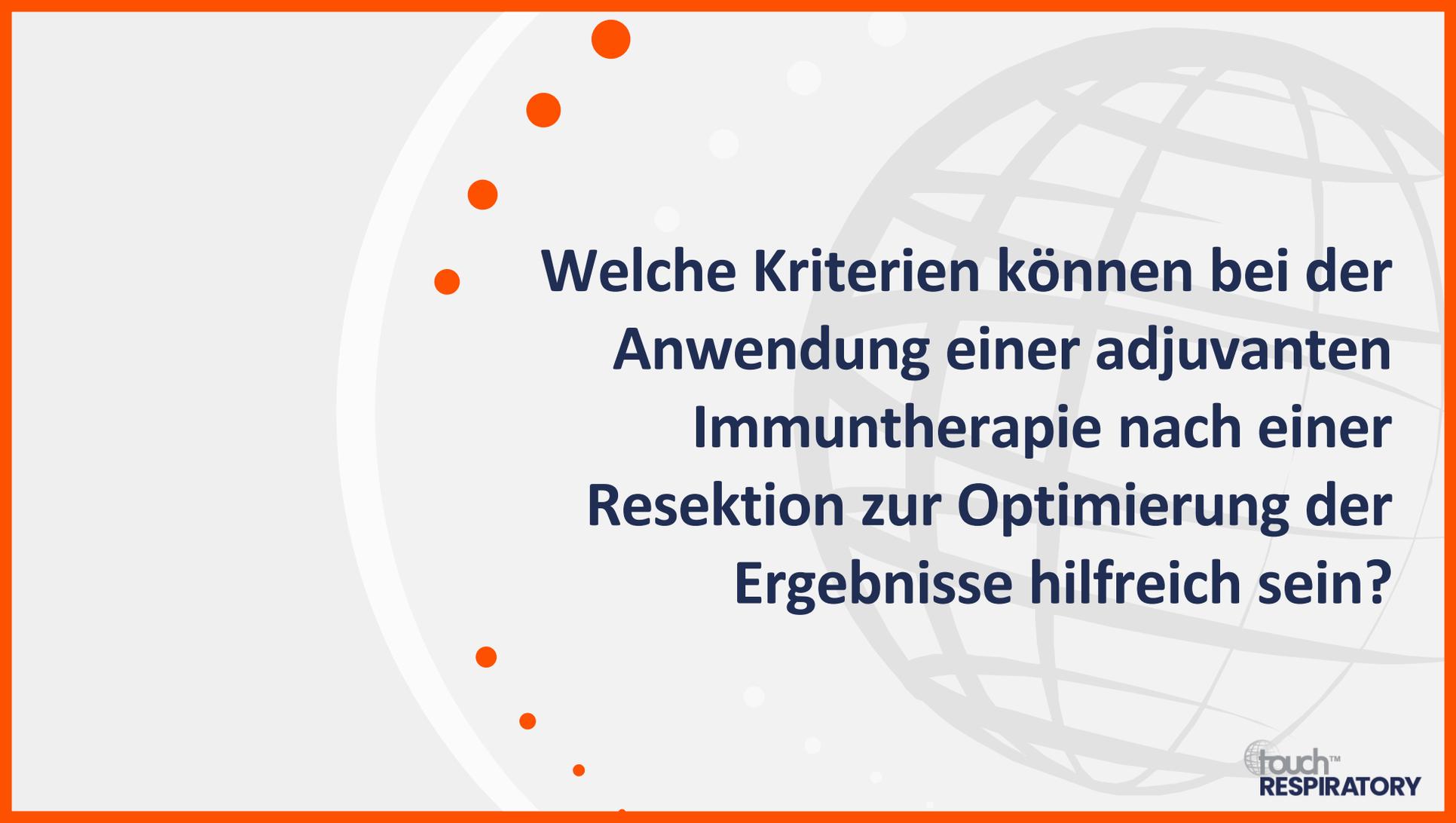


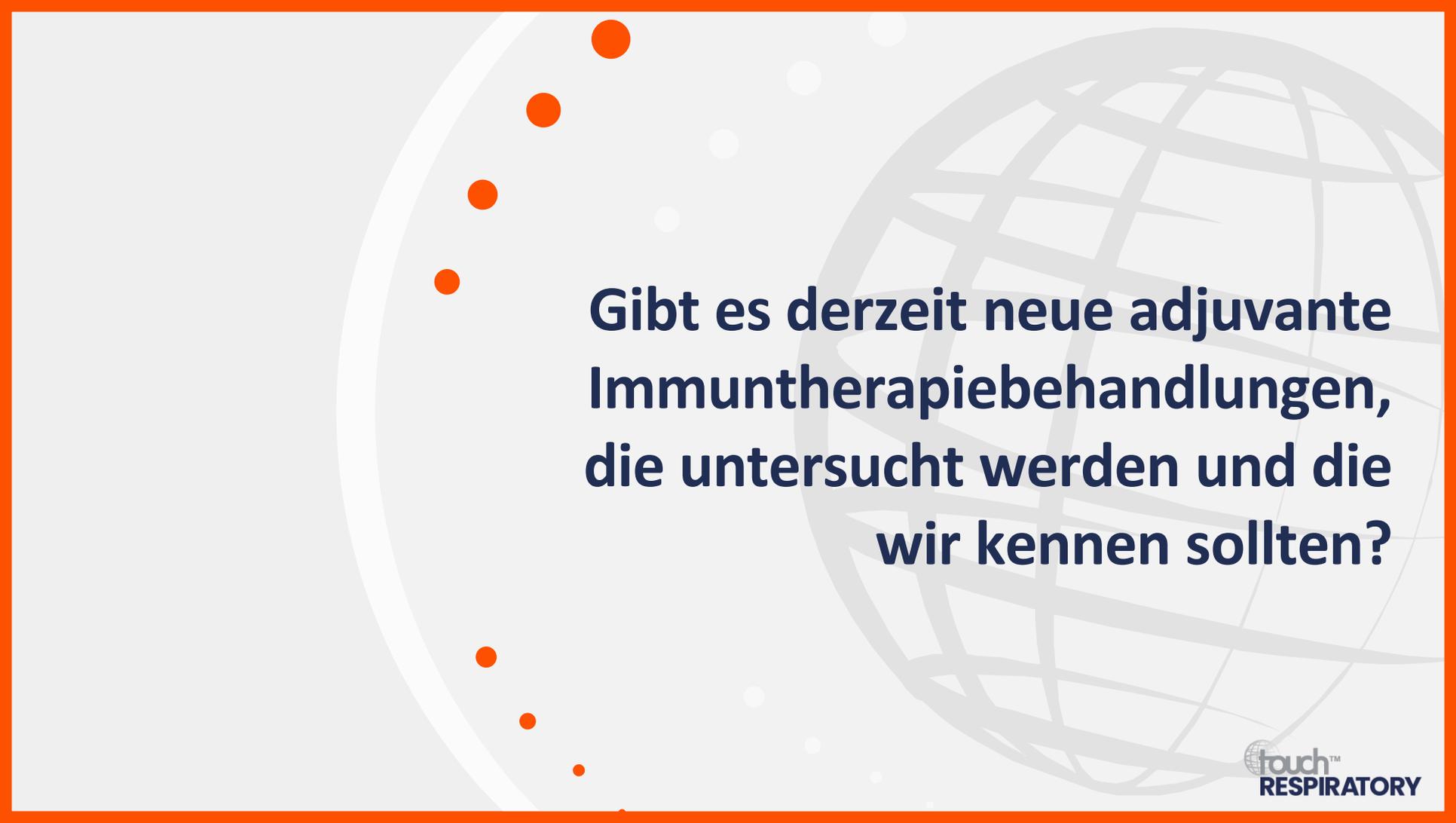
ESMO-Richtlinien (2021)²

- Im Stadium IB–IIIA NSCLC ist die Immunstrategie in der (neo)adjuvanten Behandlung mit ICI ± ChT noch kein Standard

ChT, Chemotherapie; ESMO, Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs.

1. NCCN. Richtlinien für die klinische Praxis in der Onkologie 2024. Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs. Version 6.2024. Verfügbar unter: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (abgerufen am 20. Juni 2024); 2. Remon J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:1637–42.

- 
- The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.
- **Welche Kriterien können bei der Anwendung einer adjuvanten Immuntherapie nach einer Resektion zur Optimierung der Ergebnisse hilfreich sein?**



**Gibt es derzeit neue adjuvante
Immuntherapiebehandlungen,
die untersucht werden und die
wir kennen sollten?**

Kombination einer prä- und postoperativen Immuntherapie bei Patienten mit NSCLC: Begründung, klinische Daten und praktische Anwendungen

Dr. Heather Wakelee

Professorin der Medizin,
Medizinische Fakultät der
Stanford University,
Stanford, Kalifornien, USA



- **Welche Gründe sprechen für den Einsatz einer Immuntherapie, sowohl vor als auch nach der Operation bei Patienten mit operierbarem NSCLC im Frühstadium, und welche Belege stützen dies?**

Neoadjuvante + adjuvante Immuntherapie: Daten aus Phase III

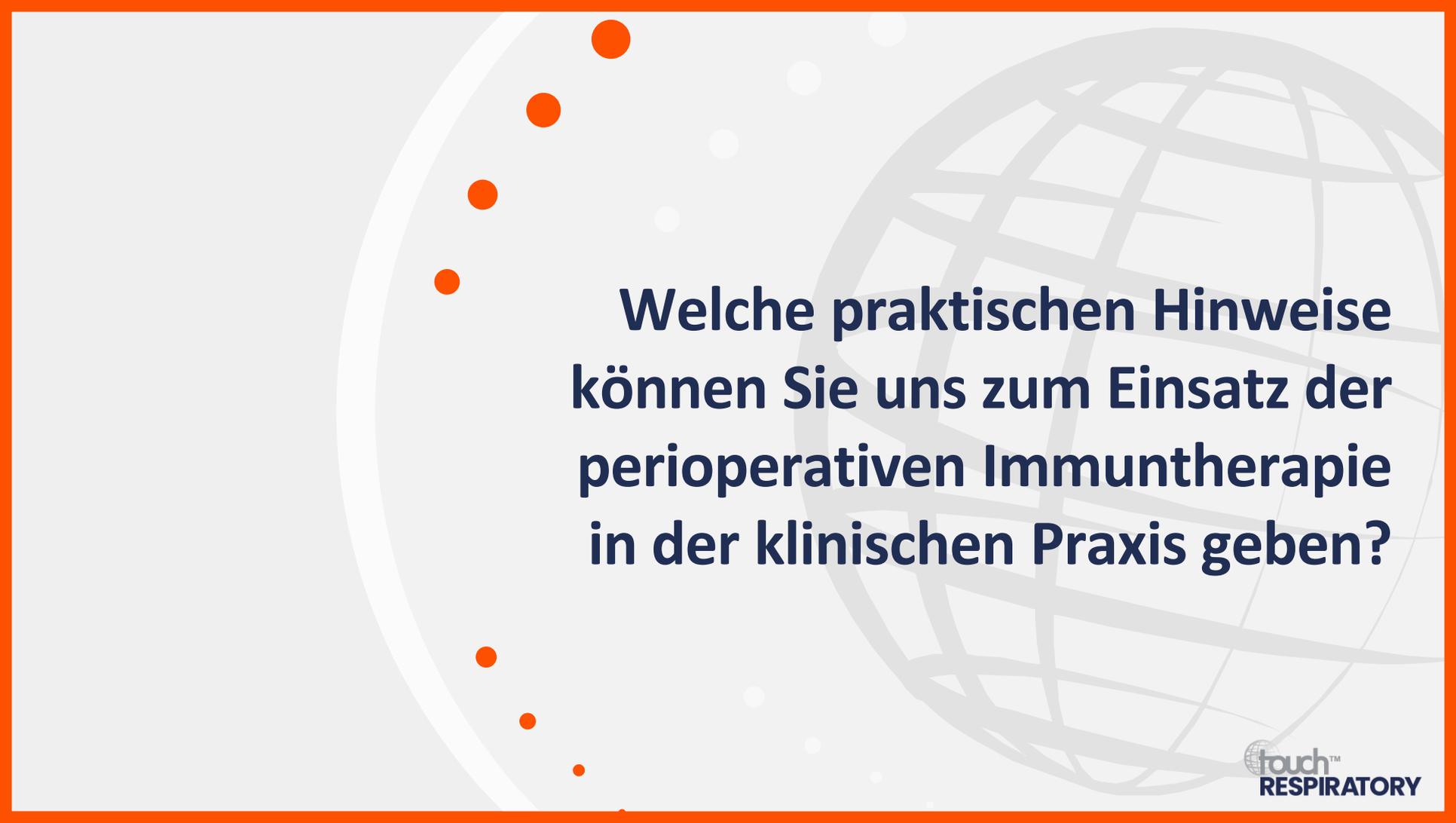
| Wirkstoff(e) | Pembrolizumab + Chemotherapie ¹ | Nivolumab + Chemotherapie ² | Durvalumab + Chemotherapie ³ |
|----------------|---|--|--|
| Komparator(en) | Placebo + Chemotherapie | Placebo + Chemotherapie | Placebo + Chemotherapie |
| Studie | KEYNOTE-671 NCT03425643 | CheckMate 77T NCT04025879 | AEGEAN NCT03800134 |
| Population | Operierbarer NSCLC im Stadium II–IIIIB (N = 797) | Operierbarer NSCLC im Stadium IIA–IIIIB (N = 461) | Operierbarer NSCLC im Stadium II–IIIIB (N = 802) |
| Wirksamkeit | <p>Pembrolizumab (n=397) 24-Monats-EFS: 62,4 % 24-Monats-OS: 80,9 % PCR: 18,1 %</p> <p>Placebo (n=400) 24-Monats-EFS: 40,6 % 24-Monats-OS: 77,6 % PCR: 4,0 %</p> <p>EFS HR: 0,58 (95% CI, 0,46–0,72; p<0,001)</p> | <p>Nivolumab (n=229) 18-Monats-EFS: 70,2 % PCR: 25,3 %</p> <p>Placebo (n=232) 18-Monats-EFS: 50,0 % PCR: 4,7 %</p> <p>EFS HR: 0,58 (97,36% CI, 0,42–0,81; p<0,001)</p> | <p>Durvalumab (n=400) 24-Monats-EFS: 63,3 % PCR: 17,2 %*</p> <p>Placebo (n=402) 24-Monats-EFS: 52,4 % PCR: 4,3 %*</p> <p>EFS HR: 0,68 (95% CI, 0,53–0,88; p<0,004)</p> |

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

*Zwischenanalyse der Daten von 402 Patienten.

CI, Konfidenzintervall; EFS, ereignisfreies Überleben; HR, Hazard-Ratio; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; OS, Gesamtüberleben; PCR, pathologische Komplettremission.

1. Wakelee H, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:491–503; 2. Cascone T, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:1756–69; 3. Heymach JV, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1672–84.



**Welche praktischen Hinweise
können Sie uns zum Einsatz der
perioperativen Immuntherapie
in der klinischen Praxis geben?**

Welche laufenden klinischen Studien zu perioperativen Immuntherapien könnten die künftige klinische Praxis für unsere Patienten mit operierbarem NSCLC im Frühstadium beeinflussen?

Neoadjuvante + adjuvante Immuntherapie: Daten aus Phase III

| | | |
|---|---|--|
| Wirkstoff(e)  | Tislelizumab + Chemotherapie ¹ | Toripalimab + Chemotherapie ² |
| Komparator(en)  | Placebo + Chemotherapie | Placebo + Chemotherapie |
| Studie  | RATIONALE-315 NCT04379635 | Neotorch NCT04158440 |
| Population  | Operierbarer NSCLC im Stadium II–IIIA (N = 453) | Operierbarer NSCLC im Stadium II–III (N = 501) |
| Wirksamkeit  | <p>mEFS: in keinem der Studienarme erreicht mOS: in keinem der Studienarme erreicht</p> <p>Ein statistisch signifikanter Unterschied des EFS (HR [95 % CI], 0,56 [0,40–0,79]; p=0,0003) zugunsten von Tislelizumab</p> <p>OS-Nutzen-Trend (HR [95 % CI], 0,62 [0,39–0,98]; p=0,0193) zugunsten von Tislelizumab</p> | <p>Toripalimab-Gruppe (n = 202) mPFS: nicht schätzbar MPR: 48,5 %</p> <p>Placebo-Gruppe (n = 202) mPFS: 15,1 Monate MPR: 8,4 %</p> |

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

CI, Konfidenzintervall; EFS, ereignisfreies Überleben; HR, Hazard-Ratio; mEFS, mittleres EFS; mOS, mittleres OS; mPFS, mittleres progressionsfreies Überleben; MPR, schwerwiegende pathologische Reaktion; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; OS, Gesamtüberleben.

1. Yue D, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:332–3; 2. Lu S, et al. *JAMA.* 2024;331:201–11.