



IMMUNTERAPI

ger nya möjligheter att **behandla äldre** patienter med icke-småcellig lungcancer

Introduktionen av immuncheckpoint-hämmare har inneburit helt nya behandlingsmöjligheter för patienter med NSCLC. Behandlingen utnyttjar kroppens eget immunförsvar och det är oklart hur immunförsvarets åldrande påverkar behandlingens effekt och biverkningar. Det skriver specialistläkaren **Georg Holgersson** vid Akademiska sjukhuset i en översikt av ett högaktuellt område. Han konstaterar också att det med tanke på den höga medelåldern hos patienter med NSCLC är angeläget med fler studier som kan ge oss en bättre förståelse för ålderns betydelse för effekt och biverkningar vid behandling av NSCLC med immunterapi.

icke-småcellig lungcancer (NSCLC) utgör ca 85 procent av all lungcancer och är den cancersjukdom som orsakar flest dödsfall såväl i Sverige som globalt^{1,2}. Längre har behandlingsmöjligheterna vid spridd NSCLC varit tämligen få och prognosen i de flesta fall varit mycket dålig³. Under det senaste årtiondet har dock behandlingen förändrats i grunden genom tillkomsten av målriktade läkemedel och immunterapi i behandlingsarsenalen⁴. Behandling med så kallade immuncheckpoint-hämmare har visat sig mycket framgångsrikt vid behandling av NSCLC och både PD1- och PD-L1-hämmare används nu rutinmässigt vid behandling av avancerad NSCLC, både i första och andra behandlingslinjen och i såväl monoterapi som tillsammans med cytostatika⁵. Dessutom tillkommer i allt snabbare takt nya preparat och nya indikationer vilket är mycket glädjande och öppnar helt nya möjligheter för behandling av patienter med NSCLC.

Samtidigt som möjligheterna blir fler blir det också fler faktorer att ta hänsyn till vid val av behandling till den enskilda patienten. En sådan faktor är patientens ålder som i sin tur kan vara associerat med ökad komorbiditet, försämrad organfunktion samt ökat antal mediciner med risk för interaktioner. Hälften av alla lungcancerpatienter är > 70 år⁶ samtidigt som denna patientgrupp är underrepresenterad i kliniska studier⁷. Det är känt att immunförsvaret, precis som resten av kroppen, genomgår en förändring med stigande ålder⁸. Det innebär bland annat en försämrad funk-

” Samtidigt som möjligheterna blir fler blir det också fler faktorer att ta hänsyn till vid val av behandling till den enskilda patienten, en sådan faktor är patientens ålder.

tion hos T-cellerna som spelar en viktig roll vid försvaret mot cancer och vars funktion utnyttjas vid behandling med immuncheckpoint-hämmare⁹. En viktig fråga blir därför om hög ålder påverkar effekt och biverkningar av immunterapi hos patienter med NSCLC. Syftet med denna artikel är att presentera vad som hittills är känt om ålderns inverkan på behandlingen med de immuncheckpoint-hämmare som används vid NSCLC, främst med utgångspunkt i de subgruppsanalyser som har gjorts på olika åldersgrupper i de fas III-studier som ligger till grund för de preparat som används idag.

GENOMGÅNG AV STUDIER

Pembrolizumab

I den trearmade fas III-studien KEYNOTE 010-studien jämfördes PD-1-hämmaren pembrolizumab i doserna 2 mg/kg och 10 mg/kg var 3:e vecka med docetaxel vid återfall av PD-L1-positiv ($\geq 1\%$) NSCLC¹⁰. Det sågs en fördel med avseende på median totalöverlevnad (OS) för patienterna som fick pembrolizumab 2 mg/kg (10,4 månader) och pembrolizumab 10 mg/kg (12,7 månader) jämfört med patienterna som fick docetaxel (8,5 månader). Äldre patienter (≥ 65 år) utgjorde 41 procent av patienterna men inga patienter > 70 år inkluderades. Den äldre gruppen hade en hazardkvot (HR) för OS på 0,76 (95 % CI 0,57–1,02) vid jämförelse med docetaxel jämfört med 0,63 (95 % CI 0,50–0,79) för den yngre gruppen < 65 år. I KEYNOTE-024-studien jämfördes pembrolizumab (200 mg var 3:e vecka) med standard platinum-baserad cytostatikadublett i första linjens behandling av PD-L1-positiv ($\geq 50\%$) avancerad NSCLC¹¹. Median progressionsfri överlevnad (PFS) var signifikant bättre i pembrolizumab-armen jämfört med cytostatika-armen (10,3 månader vs 6,0 månader). Äldre patienter (≥ 65 år) utgjorde 54 procent av patienterna och den äldsta patienten som fick behandling med pembrolizumab var 90 år. Vid subgruppsanalys av PFS sågs en fördel för pembrolizumab jämfört med docetaxel i både den äldre (HR 0,45; 95 % CI 0,29–0,70) och yngre (HR 0,61; 95 % CI 0,40–0,92) åldersgruppen < 65 år. I KEYNOTE-189-studien jämfördes kombinationen platinum-pemetrexed + pembrolizumab/placebo i första linjen hos patienter med avancerad NSCLC av icke-skivepiteltyp¹². OS vid 12 månader var 69 procent i pembrolizumab-armen jämfört med 49 procent i placebo-armen. Vid subgruppsanalys av OS sågs en fördel för pembrolizumab jämfört med placebo i gruppen ≥ 65 år (HR 0,64; 95 % CI 0,43–0,95) och ännu tydligare i gruppen < 65 år (HR 0,43; 95 % CI 0,31–0,61). I KEYNOTE 407-studien jämfördes kombinationen karboplatin-paklitaxel/nab-paklitaxel + pembrolizumab/placebo i första linjen hos patienter med avancerad NSCLC av skivepiteltyp¹³. Median OS var 15,9 månader hos patienterna som fick tillägg med pembrolizumab jämfört med 11,3 månader hos patienterna som fick placebo. Medianåldern var 65 år i båda behandlingsarmarna. Vid subgruppsanalys av OS sågs att äldre patienter (≥ 65 år) som fick pembrolizumab hade ett HR på 0,74 (95 % CI 0,51–1,07) vid jämförelse med placebo jämfört med ett HR på 0,52 (95 % CI 0,34–0,80) för den yngre gruppen < 65 år. Generellt sågs i studierna på pembrolizumab en lägre frekvens av biverkningar hos patienter som fick immunterapi jämfört med cytostatika men ingen jämförelse av biverkningarnas frekvens och allvarlighetsgrad gjordes mellan åldersgrupperna.

Nivolumab

I fas III-studien CheckMate-017 jämfördes PD-1-hämmaren nivolumab mot docetaxel hos patienter med recidiv av NSCLC av skivepiteltyp¹⁴. Patienterna som fick nivolumab hade en median OS på 9,2 månader jämfört med 6,0 månader i docetaxelarmen. I en subgruppsanalys av OS sågs att överlevnadsfördelen för nivolumab jämfört med docetaxel

fanns i åldersgrupperna < 65 år (HR 0,52; 95 % CI 0,35–0,75) och 65–74 år (HR 0,56; 95 % CI 0,34–0,91) men inte för patienter ≥ 75 år (HR 1,85; 95 % CI 0,76–4,51). Studien CheckMate-057 hade samma upplägg som CheckMate-017 förutom att den bara inkluderade NSCLC av icke-skivepiteltyp¹⁵. Median OS hos patienterna som fick nivolumab var 12,2 månader jämfört med 9,4 månader i docetaxelarmen. Vid subgruppsanalys av OS sågs att överlevnadsfördelen för nivolumab jämfört med docetaxel var signifikant i åldersgruppen 65–74 år (HR 0,63; 95 % CI 0,45–0,89) men icke-signifikant för patienter < 65 år (HR 0,81; 95 % CI 0,62–1,04) och patienter ≥ 75 år (HR 0,9; 95 % CI 0,43–1,87). Vid en genomgång av biverkningsdata för nivolumab i registreringsstudierna för NSCLC (CheckMate-017 och -057), malignt melanom och njurcancer i olika åldersgrupper sågs att grad 3–5 adverse events (AE) förekom hos 58 procent av patienter < 65 år, hos 63 procent av patienter 65–69 år och hos 72 procent av patienter ≥ 70 år som fick nivolumab¹⁶. Hantering av biverkningar med immunmodulerande läkemedel krävdes hos 42 procent av patienter < 65 år, hos 47 procent av patienter 65–69 år och hos 52 procent av patienter ≥ 70 år. I Fas III/IV-studien CheckMate 153 undersöktes 1 426 patienter som behandlades med nivolumab efter progress på minst en tidigare systemisk behandling¹⁷. Det sågs att medianöverlevnaden var likvärdig i gruppen patienter ≥ 70 år (10,3 månader) jämfört med gruppen < 70 år (9,1 månader). Även andelen AE var på samma nivå i gruppen ≥ 70 år (62 % alla grader och 12 % grad 3/4) som i gruppen < 70 år (59 % alla grader och 11 % grad 3/4).

I fas III-studien Check-Mate-026 jämfördes nivolumab med platinum-baserad kemoterapi i första linjen hos patienter med avancerad PD-L1-positiv ($\geq 1\%$) NSCLC¹⁸. Man fann i studien ingen signifikant skillnad i median OS mellan de båda behandlingsarmarna. Vid subgruppsanalys fann man ingen skillnad med avseende på överlevnad jämfört med cytostatika, varken hos patienter ≥ 65 år eller hos patienter < 65 år.

Atezolizumab

I OAK-studien randomiserades patienter med avancerad NSCLC som erhållit 1–2 tidigare behandlingslinjer till antingen PD-L1-hämmaren atezolizumab eller docetaxel tills progress eller oacceptabla biverkningar¹⁹. Medianöverlevnaden var signifikant längre i atezolizumab-armen (13,8 månader) jämfört med docetaxel-armen (9,6 månader). Skillnaden var tydligast hos PD-L1-positiva ($\geq 1\%$) tumörer men sågs även hos PD-L1-negativa ($< 1\%$). Vid subgruppsanalys var den förbättrade överlevnaden med atezolizumab något tydligare hos den äldre gruppen ≥ 65 år (HR 0,66; 95 % CI 0,52–0,83) jämfört med gruppen < 65 år (HR 0,80; 95 % CI 0,64–1,00). Andelen TRAE var lägre i gruppen som fick atezolizumab (15 %) jämfört med i gruppen som fick docetaxel (43 %) men ingen jämförelse gjordes med avseende på skillnader i biverkningar mellan åldersgrupperna. I fas III-studien IMpower150 randomiserades patienter till behandling med kombinationerna atezolizumab plus karboplatin och paklitaxel (ACP), bevacizumab plus karboplatin och paklitaxel (BCP) samt atezolizumab

plus BCP (ABCP) givet var 3:e vecka mot avancerad NSCLC i första linjen²⁰. Studien visade att ABCP-kombinationen gav längst PFS (8,3 månader jämfört med 6,8 månader i BCP-armen) och OS (19,2 månader jämfört med 14,7 månader i BCP-armen) oavsett PD-L1-uttryck och EGFR/ALK-status, dock till priset av en högre toxicitet (55,7 % grad 3–4 AE i ABCP-armen jämfört med 47,7 % i BCP-armen). Vid subgruppsanalys sågs den förbättrade överlevnaden i åldersgrupperna < 65 år (HR 0,78; 95 % CI 0,60–1,00) och 65–74 år (HR 0,69; 95 % CI 0,49–0,96) men inte i gruppen 75–84 år (HR 0,94; 95 % CI 0,50–1,76), som dock bara utgjorde 9 % av patientmaterialet²¹.

Durvalumab

I PACIFIC-studien jämfördes konsoliderande behandling med PD-L1-hämmaren durvalumab med placebo varannan vecka i upp till 12 månader efter genomgången radiokemoterapi mot stadium III NSCLC²². Durvalumab gav en signifikant längre median PFS jämfört med placebo (17,2 månader jämfört med 5,6 månader) samt längre 24-månaders OS (66 % jämfört med 56 %). Vid subgruppsanalys sågs förbättringen i OS för durvalumab jämfört med placebo tydligare i åldersgruppen < 65 år (HR 0,62; 95 % CI 0,44–0,86) jämfört med i gruppen ≥ 65 år (HR 0,76; 95 % CI 0,55–1,06). Incidensen av grad 3–4 AE var 11,8 % för durvalumab och 4,8 % för placebo men ingen jämförelse gjordes med avseende på skillnader i biverkningar mellan åldersgrupperna.

Studie	Behandlingslinje, preparat	Antal patienter, ålder	Viktiga fynd	Subgruppsanalys hos äldre
KEYNOTE-010 ¹⁰	2L+, Pembrolizumab (2 mg/kg och 10 mg/kg) vs. Docetaxel	n = 1034, ≥ 65 år 41%, median 63 år, max 70 år	OS 12,7 vs 8,5 månader, HR 0,61; p < 0,001	OS ≥ 65 år HR 0,76 (95% CI 0,57–1,02) < 65 år HR 0,63 (95% CI 0,50–0,79)
KEYNOTE-024 ¹¹	1L, Pembrolizumab vs. Platinumbaserad kemoterapi	n = 305, ≥ 65 år 54%, median 65 år, max 90 år	PFS 10,3 vs 6,0 månader, HR 0,50; p < 0,001	PFS ≥ 65 år HR 0,45 (95% CI 0,29–0,70) < 65 år HR 0,61 (95% CI 0,40–0,92)
KEYNOTE-189 ¹²	1L (icke-skivepitel), Pembrolizumab + platinum + pemetrexed vs. Platinumbaserad kemoterapi + pemetrexed	n = 616, ≥ 65 år 51%, median 64 år, max 84 år	12m OS 69% vs 49%, HR 0,49; p < 0,001	OS ≥ 65 år HR 0,64 (95% CI 0,43–0,95) < 65 år HR 0,43 (95% CI 0,31–0,61)
KEYNOTE-407 ¹³	1L (skivepitel), Pembrolizumab + karbo + pakli/nab-pakli vs. Karbo + pakli/nab-pakli	n = 559, ≥ 65 år 54%, median 65 år, max 87 år	OS 15,9 vs 11,3 månader, HR 0,64; p < 0,001	OS ≥ 65 år HR 0,74 (95% CI 0,51–1,07) < 65 år HR 0,52 (95% CI 0,34–0,80)
CheckMate-017 ¹⁴	2L (skivepitel), Nivolumab vs. Docetaxel	n = 272, ≥ 75 år 11%, ≥ 65 år 44%, median 63 år, max 85 år	OS 9,2 vs 6,0 månader, HR 0,59; p < 0,001	OS ≥ 75 år HR 1,85 (95% CI 0,76–4,51) 65-74 år HR 0,56 (95% CI 0,34–0,91) < 65 år HR 0,52 (95% CI 0,35–0,75)
CheckMate-057 ¹⁵	2L (icke-skivepitel), Nivolumab vs. Docetaxel	n = 582, ≥ 75 år 7%, ≥ 65 år 42%, median 62 år, max 85 år	OS 12,2 vs 9,4 månader, HR 0,73; p = 0,002	OS ≥ 75 år HR 0,90 (95% CI 0,43–1,87) 65-74 år HR 0,63 (95% CI 0,45–0,89) < 65 år HR 0,81 (95% CI 0,62–1,04)
CheckMate-026 ¹⁸	1L, Nivolumab vs. Platinumbaserad kemoterapi	n = 541, ≥ 65 år 48%, median 64 år, max 89 år	OS 14,4 vs 13,2 månader, HR 1,02	OS ≥ 65 år HR 1,04 (95% CI 0,77–1,41) < 65 år HR 1,13 (95% CI 0,83–1,54)
OAK ¹⁹	2-3L, Atezolizumab vs. Docetaxel	n = 850, ≥ 65 år 47%, median 64 år, max 85 år	OS 13,8 vs 9,6 månader, HR 0,73; p = 0,0003	OS ≥ 65 år HR 0,66 (95% CI 0,52–0,83) < 65 år HR 0,80 (95% CI 0,64–1,00)
IMpower150 ²¹	1L, Atezolizumab + bevacizumab + karbo + pakli vs. Bevacizumab + karbo + pakli	n = 802, ≥ 65 år 46%, median 63 år, max 90 år	OS 19,2 vs 14,7 månader, HR 0,78; p = 0,02	OS 75 - 84 år HR 0,94 (95% CI 0,50–1,76) 65-74 år HR 0,69 (95% CI 0,49–0,96) < 65 år HR 0,78 (95% CI 0,60–1,00)
PACIFIC ²²	Adjuvant, Durvalumab vs. placebo	n = 713, ≥ 65 år 45%, median 64 år, max 84 år	24m OS 66% vs 56%, HR 0,68; p = 0,0025	OS ≥ 65 år HR 0,76 (95% CI 0,55–1,06) < 65 år HR 0,62 (95% CI 0,44–0,86)

Tabell 1: Fas III-studier på PD-1/PD-L1-hämmare vid NSCLC med subgruppsanalyser av äldre patienter

SAMMANFATTNING

Introduktionen av immuncheckpoint-hämmare har inneburit helt nya behandlingsmöjligheter för patienter med NSCLC. Behandlingen utnyttjar kroppens eget immunförsvar och det är oklart hur immunförsvarets åldrande påverkar behandlingens effekt och biverkningar. De subgruppsanalyser som har gjorts i de stora studierna av de PD-1-/PD-L1-hämmare som används vid NSCLC ger något motstridiga resultat men sammantaget pekar resultaten på att effekten hos äldre patienter är likvärdig med effekten hos yngre patienter (se tabell 1 för sammanfattning). De studier som har gjorts har dock inte varit designade för att specifikt svara på hur åldrandet påverkar behandlingseffekten och man har i de flesta studier använt en godtycklig gräns på 65 år för att analysera skillnader i överlevnad mellan yngre och äldre patienter. I de studier där de äldsta patienterna (> 75 år) har analyserats separat har antalet patienter i dessa grupper varit relativt få med stora konfidensintervall och osäkra resultat som följd. När det gäller tolerans har immuncheckpoint-hämmare i allmänhet mindre biverkningar än cytostatika vilket i sig är gynnsamt för äldre patienter. Våldigt få studier har dock undersökt specifikt om biverkningarna av immunterapi skiljer sig hos äldre patienter med NSCLC jämfört med yngre och där det har gjorts har man inte hittat några större skillnader. Med tanke på den höga medelåldern hos patienter med NSCLC är det angeläget med fler studier som kan ge oss en bättre förståelse för ålderns betydelse för effekt och biverkningar vid behandling av NSCLC med immunterapi.

REFERENSER

1 Torre, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 65, 87-108, doi:10.3322/caac.21262 (2015).

2 Socialstyrelsen. Dödsorsaksregistret. (2017) <http://www.socialstyrelsen.se/register/dodsorsaksregistret>.

3 National Cancer Institute: SEER Cancer Statistics Review 1975-2013. Age-Adjusted SEER Incidence and U.S. Death Rates and 5-Year Relative Survival (Percent) By Primary Cancer Site, Sex and Time Period. Available Online: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_merged/topic_survival.pdf

4 Naylor, E. C., Desani, J. K. & Chung, P. K. Targeted Therapy and Immunotherapy for Lung Cancer. *Surgical oncology clinics of North America* 25, 601-609, doi:10.1016/j.soc.2016.02.011 (2016).

5 Pacheco, J. M., Camidge, D. R., Doebele, R. C. & Schenk, E. A Changing of the Guard: Immune Checkpoint Inhibitors With and Without Chemotherapy as First Line Treatment for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Frontiers in oncology* 9, 195, doi:10.3389/fonc.2019.00195 (2019).

6 National Cancer Institute—SEER Program. SEER Cancer Stat Facts: lung and bronchus cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Accessed 28 May 2019.

7 Talarico, L., Chen, G. & Pazdur, R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, 4626-4631, doi:10.1200/JCO.2004.02.175 (2004).

8 Linton, P. J. & Dorshkind, K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nature immunology* 5, 133-139, doi:10.1038/ni1033 (2004).

9 Fagnoni, F. F. et al. Shortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood* 95, 2860-2868 (2000).

10 Herbst, R. S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7 (2015).

11 Reck, M. et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 375, 1823-1833, doi:10.1056/NEJMoa1606774 (2016).

12 Gandhi, L. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 378, 2078-2092, doi:10.1056/NEJMoa1801005 (2018).

13 Paz-Ares, L. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 379, 2040-2051, doi:10.1056/NEJMoa1810865 (2018).

14 Brahmer, J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 373, 123-135, doi:10.1056/NEJMoa1504627 (2015).

15 Borghaei, H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 373, 1627-1639, doi:10.1056/NEJMoa1507643 (2015).

16 Ingh, H. et al. FDA subset analysis of the safety of nivolumab in elderly patients with advanced cancers. *Journal of Clinical Oncology* 34, 10010-10010, doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10010 (2016).

17 Spigel, D. R. et al. Safety, Efficacy, and Patient-reported Health-related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged ≥ 70 Years or with Poor Performance Status (CheckMate 153). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, doi:10.1016/j.jtho.2019.05.010 (2019).

18 Carbone, D. P. et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 376, 2415-2426, doi:10.1056/NEJMoa1613493 (2017).

19 Rittmeyer, A. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 389, 255-265, doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X (2017).

20 Socinski, M. A. et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *The New England journal of medicine* 378, 2288-2301, doi:10.1056/NEJMoa1716948 (2018).

21 Reck, M. et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet. Respiratory medicine* 7, 387-401, doi:10.1016/S2213-2600(19)30084-0 (2019).

22 Antonia, S. J. et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England journal of medicine* 379, 2342-2350, doi:10.1056/NEJMoa1809697 (2018).

GEORG HOLGERSSON, PHD, SPECIALISTLÄKARE VID VO BLOD- OCH TUMÖR-SJUKDOMAR, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, GEORG.HOLGERSSON@AKADEMISKA.SE

