

Ein Jahr Opdivo® in der Schweiz

Aussergewöhnliche Resultate bei Melanom, Lungen- und Nierenzellkarzinom

Immunonkologische Therapien finden immer mehr Eingang in die Behandlung verschiedenster Tumorentitäten. Der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab ist in der Schweiz seit einem Jahr verfügbar und kann beim Melanom, beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und beim Nierenzellkarzinom eingesetzt werden. Dieser Artikel fasst die wichtigsten Studienresultate in diesen drei Indikationen zusammen.

Der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab ist in der Schweiz nun seit einem Jahr verfügbar und kann mittlerweile für die Behandlung dreier unterschiedlicher Tumorentitäten eingesetzt werden. Nivolumab wurde unter dem Markennamen Opdivo® zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie sowie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach vorangegangener antiangiogener Therapie zugelassen (1). Zusätzlich wurde Nivolumab unter dem Namen NIVOLUMAB BMS als Monotherapie und in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung von Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom zugelassen (2, 3).

Melanom: erste hochwirksame Kombinationstherapie mit langanhaltendem Therapieerfolg

Bei der Behandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom beeindrucken insbesondere die Resultate, die mit Nivolumab in Kombination mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab erreicht werden können. Diese Kombination wurde nicht nur in der Phase-II-Studie CheckMate 069, sondern auch in der Phase-III-Studie CheckMate 067 untersucht (4, 5). Therapienaive Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom (Stadium III oder IV) wurden in CheckMate 067 entweder auf Nivolumab plus Ipilimumab oder auf einer Nivolumab bzw. Ipilimumab-Monotherapie randomisiert (5). Das aktuellste Update der Studie, mit einem minimalen Follow-up von 18 Monaten, ergab für die Kombination ein viermal längeres progressionsfreies Überleben (PFS) verglichen mit einer Ipilimumab-Monotherapie (Abb. 1) (6). Dabei konnten Patienten unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus und vom BRAF-Mutationsstatus von

der Behandlung mit der immunonkologischen Kombination profitieren. Mit einer Gesamtansprechrate (ORR) von 57,6 Prozent erreichte die Kombination auch in dieser Hinsicht ein sehr gutes Resultat (Abb. 2) (6).

Beherrschbares Nebenwirkungsprofil

Unter der kombinierten Behandlung mit Nivolumab und Ipilimumab wurden bei 95,8 Prozent der Patienten Nebenwirkungen jeglichen Grades festgestellt (84% Nivolumab-Monotherapie; 85,9% Ipilimumab-Monotherapie) (6). Immunvermittelte Nebenwirkungen liessen sich jedoch durch eine entsprechende Behandlung kontrollieren und bildeten sich bei über 85 Prozent der Betroffenen wieder zurück. Insgesamt 38,7 Prozent der Patienten unter der Kombinationstherapie brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab, davon hatten 68,8 Prozent ein Ansprechen erreicht (6).

Wie eine Analyse der Daten der Phase-II-Studie CheckMate 069 zeigte, können Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen, analog zur Gesamtpopulation von der Therapie profitieren (7). So erreichte die Kombinationstherapie im Vergleich zur Ipilimumab-Monotherapie bei den Therapieabrechern einen mit der Gesamtpopulation vergleichbaren Vorteil bezüglich PFS (Abb. 3).

NSCLC: verlängertes Überleben unabhängig von PD-1-Expression

Bei vorbehandelten Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) wurde Nivolumab unter anderem in den beiden Phase-III-Studien CheckMate 017 (platteneitheliale Tumore) und CheckMate 057 (nicht-platteneitheliale Tumore) untersucht und zeigte dabei im Vergleich zu Docetaxel ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben

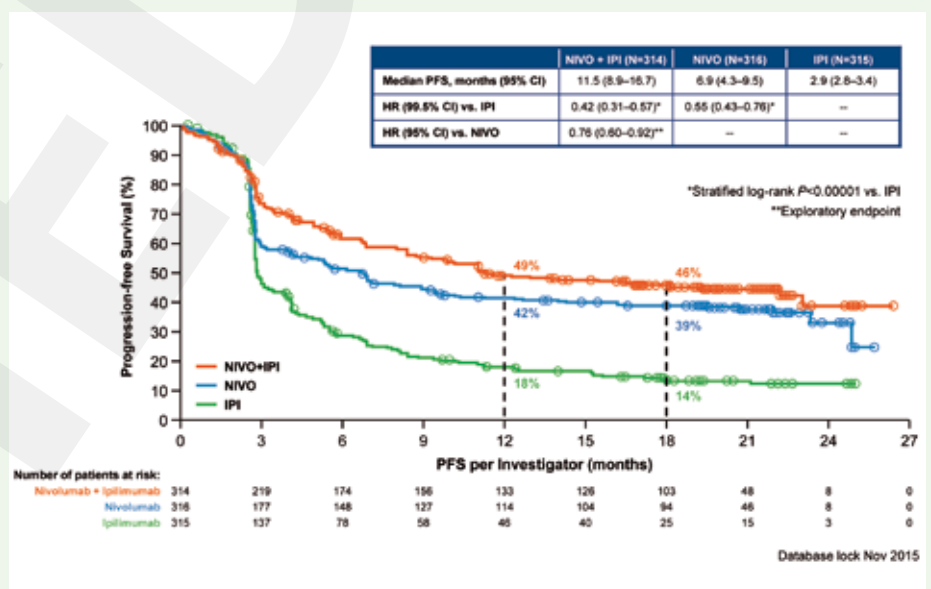


Abb. 1: In der Studie CheckMate 067 erreichte die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab bei therapienaiven Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom ein viermal besseres progressionsfreies Überleben als eine Ipilimumab-Monotherapie (5, 6)

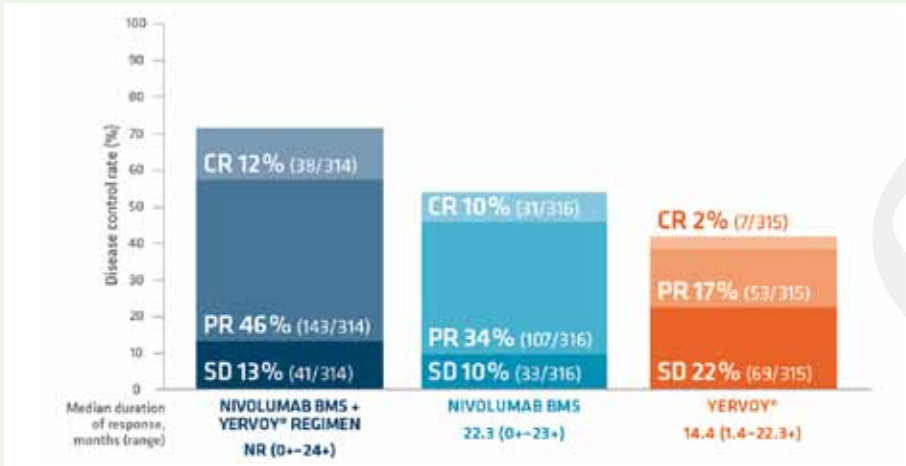


Abb. 2: Die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab erreichte höhere Ansprechraten als die beiden Monotherapien (6)

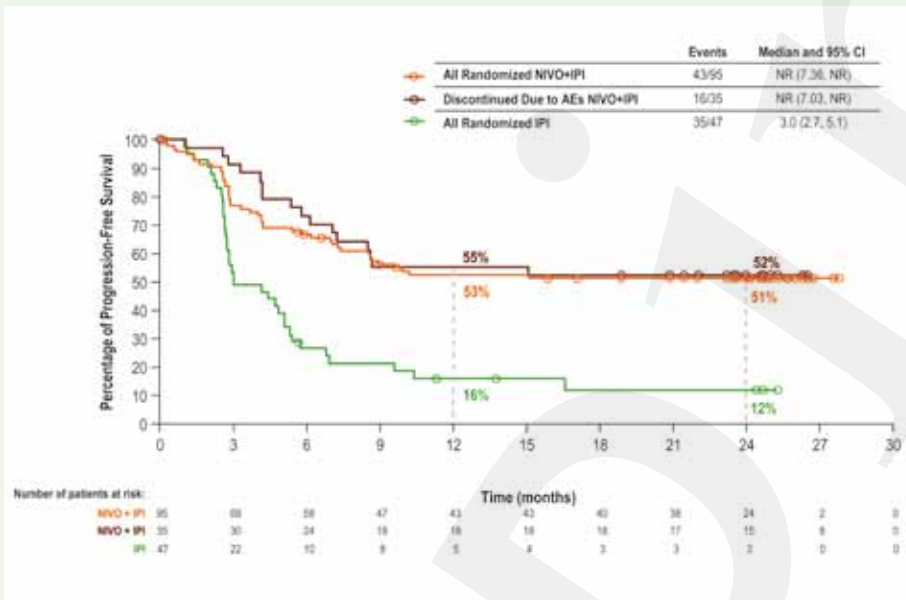


Abb. 3. CheckMate 069: Die Kombinationstherapie erreichte im Vergleich zur Ipilimumab-Monotherapie bei Patienten mit nebenwirkungsbedingtem Therapieabbruch einen mit der Gesamtpopulation vergleichbaren Vorteil bezüglich PFS (7)

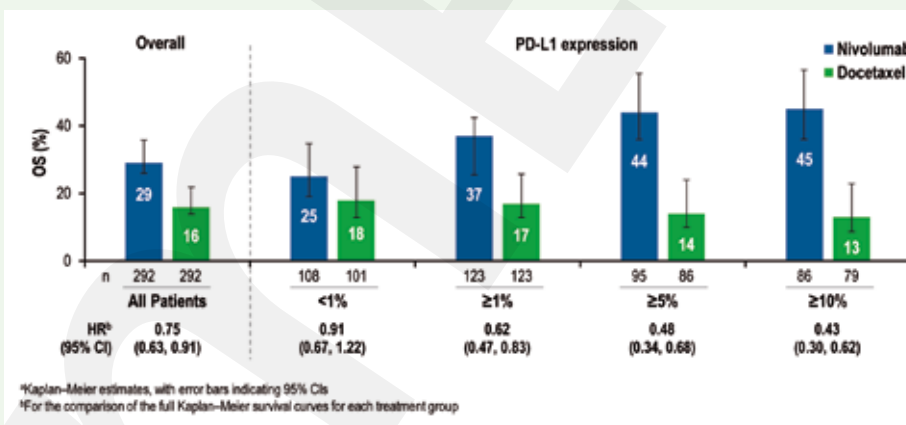


Abb. 4. Zweijahres-Gesamtüberlebensrate, insgesamt und nach Level der PD-L1-Expression in der Studie CheckMate 057 (nicht-plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) (11)

ben (OS) und ein günstiges Nebenwirkungsprofil (8,9). Bei den nicht-plattenepithelialen NSCLC (CheckMate 057) war eine höhere Expression des PD-1 Liganden (PD-L1) mit einem grösseren Nutzen der Therapie assoziiert. Zudem konnte sowohl bei Patienten mit plattenepitheliale als auch nicht-plattenepitheliale NSCLC und einer PD-L1-Expression von unter 1 Prozent ein Benefit nachgewiesen werden (10). Ein kürzlich vorgestelltes Wirksamkeits- und Sicherheitsupdate der beiden Studien, basierend auf einem Follow-up von mindestens 2 Jahren, ergab einen anhaltenden Überlebensvorteil für Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenen plattenepithelialen und nicht-plattenepithelialen Tumoren (11). Zudem bestätigte sich, dass eine höhere PD-L1-Expression bei Patienten mit nicht-plattenepithelialen Tumoren mit einem höheren OS-Benefit einherging (Abb.4) (11).

Anhaltendes Ansprechen der Nivolumab-Gruppe

Die aktuellsten Daten zeigten zudem, dass in CheckMate 057 34 Prozent der bestätigten Responder auf eine Nivolumab-Behandlung nach einem Follow-up von mind. zwei Jahren nach wie vor ein anhaltendes Ansprechen aufwies, während dies auf keinen der mit Docetaxel behandelten Patienten zutrifft (Abb.5) (11). Die mediane Ansprechdauer von Patienten mit einer PD-L1-Expression > 1 Prozent betrug 17,2 Monate, diejenige von Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 1 Prozent 18,3 Monate.

Die Analyse konnte im Weiteren keine neuen Sicherheitssignale entdecken. Die meisten behandlungsbezogenen, ausgewählten Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten drei Monate der Nivolumab-Behandlung auf. Lediglich bei 11 von 418 Patienten kam es nach einem Zeitraum von einem Jahr noch zu einem neuen Ereignis.

Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität

Basierend auf den Daten der Studie CheckMate 057 wurde schliesslich auch der Effekt einer Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel auf die krankheitsbedingten Symptome beim nicht-plattenepithelialen NSCLC untersucht (12). Diese Analyse ergab für Nivolumab einen signifikant längeren Zeitraum bis zur Zunahme der krankheitsbedingten Beschwerden. Die meisten der ver-

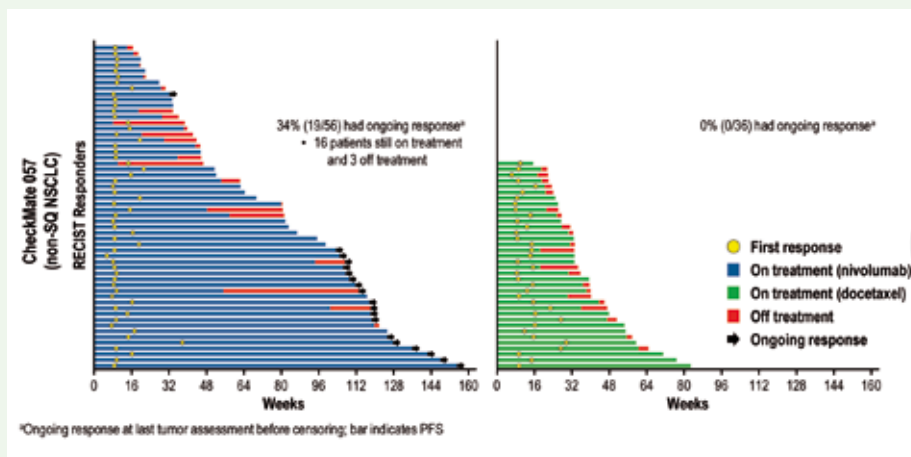


Abb. 5: Charakteristika der bestätigten Responder in CheckMate 057 unter Nivolumab (links) bzw. Docetaxel (rechts) bei einem Follow-up von mind. 2 Jahren (11)

schiedenen Einzelsymptome waren unter einer Behandlung mit Nivolumab besser kontrolliert als unter Docetaxel. Und nicht zuletzt wiesen mit Nivolumab-behandelte Patienten eine bessere Lebensqualität als die Vergleichsgruppe auf.

In der neusten Version der ESMO Guidelines zum NSCLC wurde Nivolumab in der Behandlung von Patienten mit plattenepithelialen und nicht-plattenepithelialen Tumoren denn auch das höchste Rating (5 von 5) auf der MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale) zuerkannt (13).

RCC: bisher unerreichtes Gesamtüberleben

Mit Nivolumab steht auch für Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom nach vorangegangener antiangiogener Therapie die erste immuntherapeutische Option zur Verfügung. In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie CheckMate 025 wurde Nivolumab bei 821 Patienten mit einem fortgeschrittenen RCC untersucht (14). Dabei erreichte der Antikörper mit einem medianen OS von 26,0 Monaten im Vergleich zu 19,7 Monaten mit Everolimus eine bisher beim fortgeschrittenen RCC unerreichte signifikante Überlebensdauer (HR 0,73; p=0,0006). Die Analyse wies zudem darauf hin, dass der Effekt von Nivolumab auf das Gesamtüberleben ausgeprägter war, je früher es nach einem Versagen der ersten Therapielinie eingesetzt wurde. Die ORR lag in CheckMate 025 in der Gruppe der mit Nivolumab-behandelten Patienten fünfmal höher als in der Vergleichsgruppe (26 % vs. 5 %; OR 6.13, p<0.0001). Die Behandlung mit

dem Anti-PD-1-Antikörper erwies sich insgesamt als sehr gut verträglich (14).

Eine Analyse hinsichtlich Lebensqualität der Patienten ergab schliesslich, dass es bei den mit Nivolumab behandelten Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert gekommen war, während diese unter Everolimus abgenommen hatte (15). In der Nivolumab-Gruppe konnte bei einem signifikant höheren Anteil der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (d. h. eine Verbesserung von mehr als 2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert, 55 % vs. 37%, p<0,0001) festgestellt werden. Damit liess sich zum ersten Mal für eine neue Therapie eine signifikante Verbesserung dieses Parameters im Vergleich zu einer zielgerichteten Therapie nachweisen.

FAZIT

Der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab hat sich innerhalb einer kurzen Zeitspanne als wichtige therapeutische Option für Patienten mit Haut-, Lungen- und Nierentumoren erwiesen. Die verschiedenen Studien in den entsprechenden Indikationen haben gezeigt, dass Nivolumab alleine bzw. in Kombination mit Ipilimumab Therapieerfolge ermöglicht, die bisher nicht erreichbar schienen. Resultate aus noch laufenden Studien werden das therapeutische Potenzial dieses Antikörpers wohl noch weiter verdeutlichen.

Literatur:

1. Fachinformation Opdivo® (Nivolumab). www.swissmedicinfo.ch
2. Fachinformation NIVOLUMAB BMS (Nivolumab). www.swissmedicinfo.ch
3. Fachinformation Yervoy® (Ipilimumab). www.swissmedicinfo.ch
4. Postow M et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 372:2006-2017.
5. Larkin J et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015;373:23-34.
6. Wolchok JD et al. Updated Results From a Phase III Trial of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Treatment-naïve Patients With Advanced Melanoma (Checkmate 067). J Clin Oncol 2016;34 (Suppl): Abstract 9505.
7. Hodi FS et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma (MEL) Who Discontinued Treatment With Nivolumab (NIVO) Plus Ipilimumab (IPI) Due to Toxicity in a Phase II Trial (CheckMate 069). J Clin Oncol 2016;34 (Suppl): Abstract 9518.
8. Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373:123-35.
9. Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373:1627-39.
10. Borghaei H et al. Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced NSCLC: CheckMate017/057 2-Year Update and Exploratory Cytokine Profile Analyses. J Clin Oncol 2016;34 (Suppl): Abstract 9025
11. Barlesi F et al. Long-term Outcomes With Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced NSCLC: CheckMate 017 and CheckMate 057 2-y Update. Presented at the European Society for Medical Oncology 41st Congress; October 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark. Abstract 1215PD.
12. Gralla Jr et al. Lung Cancer Symptom Scale as a Marker of Treatment Benefit With Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced Non-Squamous NSCLC From CheckMate 057. J Clin Oncol 2016;34 (Suppl): Abstract 9031.
13. Novello S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27 (Supplement 5): v1 - v27.
14. Plimack E. et al. Two-Year Efficacy and Safety Update From the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. BJU International 2016; 118 (Suppl 5): 11, abstract.
15. Cella D et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 994-1003.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Therese Schwender

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von **Bristol-Myers Squibb SA, Cham**

© Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach