

Society for Melanoma Research: SMR-Kongress, Zürich

# Nivolumab vs. Chemotherapie: Phase-III-Studie zeigt erstmals Überlebensvorteil

Am SMR-Kongress in Zürich zeigte eine Phase-III-Studie erstmals einen Überlebensvorteil für einen PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitor bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Melanom: Nivolumab erwies sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber Dacarbazin als überlegen mit einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 73% gegenüber 42% für die Chemotherapie. Dies entspricht einem um 58% reduzierten Sterberisiko ( $p < 0,0001$ ). Die objektive Ansprechrate war für Nivolumab signifikant höher verglichen mit Dacarbazin (40% vs. unter der Therapie mehr Patienten mit Nivolumab 14%,  $p < 0,0001$ ). Auch erreichten ein komplettes Ansprechen (7,6% vs. 1%). Nivolumab demonstrierte ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit weniger unerwünschten Ereignissen 3. und 4. Grades als unter Dacarbazin (11,7% vs. 17,6%).

Bei der CheckMate-066-Studie handelt es sich um eine randomisierte Doppelblindstudie der Phase-III zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab, einem PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitor, im Vergleich zu dem chemotherapeutischen Wirkstoff Dacarbazin (DTIC) bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-Wildtyp-Melanom ( $n = 418$ ). Der Primäre Endpunkt der Studie, das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), wurde erreicht. Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, erreichten das mediane OS nicht, während es unter DTIC 10,8 Monate betrug. Die Ein-Jahres-Überlebensrate unter Nivolumab betrug 73% gegenüber 42% unter DTIC (Abb. 1). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 58% für Patienten, die Nivolumab erhielten (Hazard Ratio für Tod [HR]: 0.42,  $p < 0,0001$ ). Dieser Überlebensvorteil zeigte sich bei den mit Nivolumab behandelten Patienten sowohl bei PD-L1-positiven als auch bei PD-L1-negativen Patienten. Die Ergebnisse der CheckMate-066-Studie wurden zeitgleich im „The New England Journal of Medicine“ veröffentlicht und im Rahmen des Internationalen Kongresses der Society for Melanoma Research 2014 in Zürich vorgestellt.

„Die Ergebnisse der Studie CheckMate-066 sind so bedeutsam, weil erstmals ein Überlebensvorteil für die Behandlung mit einem PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitor im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie nachgewiesen wurde“, erklärte **Prof. Dr. med. Caroline Robert**, Villejuif, Frankreich. „Dies markiert einen wesentlichen Meilenstein für die Untersuchung von nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-Wildtyp-Melanom.“

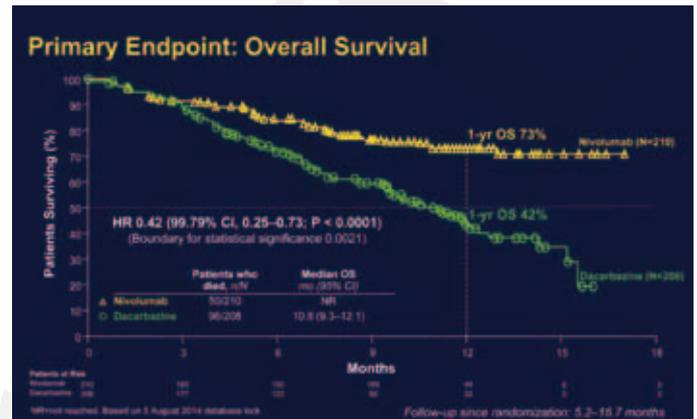


Abb. 1: Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben

Sicherheitsdaten wurden für alle Patienten erfasst, die im Nivolumab- und im DTIC-Arm behandelt wurden. Unter der Therapie mit Nivolumab wurden weniger Therapieabbrüche beobachtet als unter DTIC (6,8% vs. 11,7%). Gleiches gilt für unerwünschte Ereignisse (UEs) 3. und 4. Grades (11,7% vs. 17,6%), die durch den Einsatz etablierter Sicherheitsalgorithmen kontrolliert wurden. Die häufigsten therapieassoziierten UEs unter Nivolumab waren Müdigkeit (20%), Juckreiz (17%) und Übelkeit (16,5%). Zu den häufigsten UEs im DTIC-Arm zählten Übelkeit (41,5%), Erbrechen (21%), Müdigkeit (15%), Diarrhö (15%) und hämatologische Toxizitäten. Das Sicherheitsprofil war somit konsistent zu vorherigen Berichten. In keinem der Behandlungsarme wurden Todesfälle verzeichnet, die durch therapieassoziierte Toxizitäten bedingt waren.

„Nicht vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom, die in dieser Studie Nivolumab erhielten, zeigten klinisch signifikante Verbesserungen sowohl im Gesamtüberleben als auch bei der objektiven Ansprechrate im Vergleich zu DTIC“, so **Georgina V. Long, Ph.D**, Sydney, Australien. „Diese Studie bestätigt darüber hinaus unsere Hypothese bezüglich der Rolle der PD-L1-Expression beim fortgeschrittenen Melanom. In CheckMate-066 profitierten sowohl PD-L1-positive als auch -negative Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, von einem klaren Überlebensvorteil.“

## Über das CheckMate-066 Studiendesign

CheckMate-066 ist eine randomisierte Doppelblindstudie der Phase III bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht-resezierbarem BRAF-Wildtyp-Melanom im Stadium III und IV. In die Studie wur-

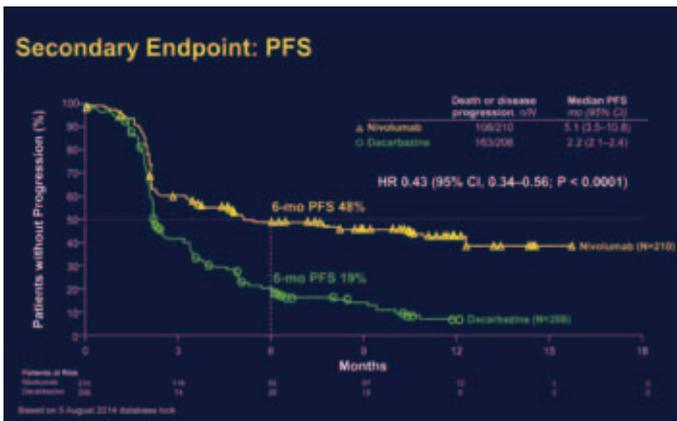


Abb. 2: Sekundärer Endpunkt: PFS

den 418 Patienten eingeschlossen, die randomisiert entweder Nivolumab 3 mg/kg alle zwei Wochen (n=210) oder DTIC 1000 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen (n=208) erhielten. Die Behandlung wurde so lange fortgesetzt bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizitäten auftraten. 38 % der Patienten im DTIC-Arm erhielten nach Absetzen der Studienmedikation Ipilimumab (Yervoy®). Alle randomisierten Patienten wurden zum Zeitpunkt der Datenbanksperre bis zu 16,7 Monate nachbeobachtet. Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechrate (ORR) nach den RECIST-Kriterien der Version 1.1 und PD-L1-Expressionsstatus als prädiktiver Marker für das OS. Melanome wurden als PD-L1-positiv definiert, wenn bei mindestens 5 % der Tumorzellen eine PD-L1-Expression nachgewiesen werden konnte. Die Studie wurde in Absprache mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) entwickelt und vorwiegend in Ländern durchgeführt, in denen DTIC häufig als Erstlinientherapie eingesetzt wird, wie Kanada, Europa und Australien. In den USA gab es keine Studienzentren. Am 24. Juni 2014 hatte Bristol-Myers Squibb mitgeteilt, dass die Check-Mate-066-Studie vorzeitig beendet wurde, nachdem eine Auswertung des unabhängigen Data Monitoring Committees Hinweise auf ein höheres Gesamtüberleben für die mit Nivolumab behandelten Patienten im Vergleich zum DTIC-Kontrollarm ergeben hatte. Anschließend wurde die Studie entblindet, sodass auch Patienten im DTIC-Arm Nivolumab erhalten konnten. Die aktuell vorgestellten Ergebnisse beziehen sich jedoch nur auf den doppelblinden Teil der Studie.

## Studienergebnisse im Detail

Das mediane Gesamtüberleben wurde von Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, nicht erreicht, während es unter DTIC 10,8 Monate betrug (95 % KI 9,3–12,1). Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug unter Nivolumab 73 % (95 % KI = 66–79) gegenüber 42 % (95 % KI = 33–51) unter DTIC (Abb. 1). Dies entspricht einem um 58 % reduzierten Sterberisiko für Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden (Hazard Ratio für Tod [HR]: 0,42; 99,79 % KI = 0,25–0,73; p < 0,0001). Das mediane PFS betrug 5,1 Monate bzw. 2,2 Monate (HR: 0,43; 95 % KI = 0,34–0,56; p < 0,0001) (Abb. 2).

Die ORR war unter Nivolumab signifikant höher als unter DTIC (40 % vs. 14 %; p < 0,0001). Ein komplettes Ansprechen wurde bei 7,6 % der mit Nivolumab behandelten Patienten versus 1 % bei den mit DTIC behandelten Patienten beobachtet. Die mediane Dauer der Ansprechens wurde von Nivolumab-Respondern nicht erreicht, unter DTIC betrug sie sechs Monate (95 % KI, 3,0–nicht zu bestimmen). Das Ansprechen war bei 86 % der Nivolumab-Responder anhaltend, im Vergleich zu 51 % bei den DTIC-Respondern.

Sowohl in PD-L1-positiven als auch in PD-L1-negativen/unbestimmten Subgruppen zeigten mit Nivolumab behandelte Patienten ein verbessertes OS im Vergleich zu DTIC (unstratifizierte HR 0,30, 95 % KI, 0,15–0,60 bei PD-L1-positiven Patienten; 0,48, 95 % KI 0,32–0,71 bei PD-L1-negativen/unbestimmten Patienten). Das mediane OS wurde in keiner der PD-L1-Subgruppen im Nivolumab-Arm erreicht. Im DTIC-Arm fiel in der PD-L1-positiven Subgruppe ein geringfügig längeres medianes Gesamtüberleben (12 vs. 10 Monate) auf.

Die Sicherheit wurde bei allen Patienten im Nivolumab- und im DTIC-Arm untersucht. Die Inzidenz von therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (UEs) jedweden Grades war in den Nivolumab- und DTIC-Behandlungsgruppen vergleichbar (74,3 % bzw. 75,6 %). Es wurden jedoch weniger behandlungsbedingte Therapieabbrüche unter Nivolumab als unter DTIC (6,8 % vs. 11,7 %) verzeichnet. Gleiches gilt für UEs 3. und 4. Grades (11,7 % vs. 17,6 %), die durch den Einsatz etablierter Sicherheitsalgorithmen kontrolliert wurden. Die Häufigkeit von schwerwiegenden therapieassoziierten UEs 3. und 4. Grades war in der Nivolumab- und der DTIC-Gruppe vergleichbar (5,8 % bzw. 5,9 %). Die häufigsten therapieassoziierten UEs unter Nivolumab waren Fatigue (20 %), Juckreiz (17 %) und Übelkeit (16,5 %). Zu den häufigsten UEs im DTIC-Arm zählten Übelkeit (41,5 %), Erbrechen (21 %), Fatigue (15 %), Diarrhö (15 %) und hämatologische Toxizitäten. Das Sicherheitsprofil war somit konsistent zu vorherigen Berichten. In keinem der Behandlungsarme wurden Todesfälle verzeichnet, die durch therapieassoziierte Toxizitäten bedingt waren.

▼ red

Quelle: Society for Melanoma Research: SMR-Kongress, 13.–16.11.2014, Zürich und Medienmitteilung der Bristol-Myers Squibb SA