

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Langjährige Erfahrung und anhaltender Überlebensvorteil mit Nivolumab – Follow-up über 3 und 5 Jahre

Nivolumab war der erste PD-1-Inhibitor, der beim vorbehandelten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom einen Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie mit Docetaxel gezeigt hat. Die klinische Erfahrung mit diesem Immuncheckpoint-Inhibitor ist mittlerweile stark gewachsen und es liegen immer mehr Erkenntnisse zum Langzeitüberleben vor. Wie aktuelle Daten zeigen, bleibt der Überlebensvorteil im Vergleich zur Standardtherapie auch langfristig bestehen und die Überlebensrate scheint ein Plateau zu erreichen.

Der PD-1-Inhibitor Nivolumab hat die therapeutischen Möglichkeiten beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) erweitert (1,2). Entgegen der früheren Annahme, dass das NSCLC ein nicht immunogener Tumor sei (3), hat sich die Immun-Checkpoint-Blockade mit Nivolumab als wirksames Mittel im Management dieser prognostisch ungünstigen Krankheit erwiesen (1,2). Mittlerweile beruht die grösste und längste Erfahrung mit PD-1-Inhibitoren in der Schweiz auf dem Einsatz von Nivolumab beim NSCLC. Am ESMO 2017 in Madrid wurden die 3-Jahresdaten der beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien CheckMate 017 und CheckMate 057 vorgestellt (4). Ein noch längerer Follow-up liegt

für die Phase-I-Studie CA209-003 vor, deren 5-Jahresdaten ebenfalls in diesem Jahr am AACR in Washington präsentiert wurden (5). Beide aktuellen Analysen untermauern den Wert dieser mittlerweile etablierten Therapie für Patienten mit NSCLC.

Bestätigter Überlebensvorteil nach 3 Jahren und bessere Lebensqualität vs. Standardtherapie

Die randomisierten, offenen Phase-III-Studien CheckMate 017 und CheckMate 057 schlossen vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem plattenepithelalem (CheckMate 017, n=272) oder nicht-plattenepithelalem (CheckMate 057, n=582) NSCLC ein (4). Die Patienten

erhielten im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder Nivolumab oder die Standardtherapie Docetaxel. Nach Abschluss der ersten Studienanalyse hatten Patienten, welche die Docetaxel-Behandlung beendeten, die Möglichkeit, in den Nivolumab-Arm zu wechseln. Die Analysen nach 1 und 2 Jahren zeigten einen Überlebensvorteil mit Nivolumab im Vergleich zur Standardtherapie bei gleichzeitig besserem Sicherheitsprofil und besserer Lebensqualität. Der Benefit war unabhängig vom PD-L1-Status, wobei dieser bei Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC und höherer PD-L1-Expression noch ausgeprägter war.

Zum Zeitpunkt des Database-Lock für die aktuelle 3-Jahresanalyse betrug der minimale Follow-up in Bezug auf das Überleben in beiden Studien 40.3 Monate.

Wie bereits bei den 1- und 2-Jahresresultaten war der Überlebensvorteil mit Nivolumab auch nach 3 Jahren evident. Das Gesamtüberleben (OS) lag im Nivolumab-Arm bei 16% in CheckMate 017 und bei 18% in Check-

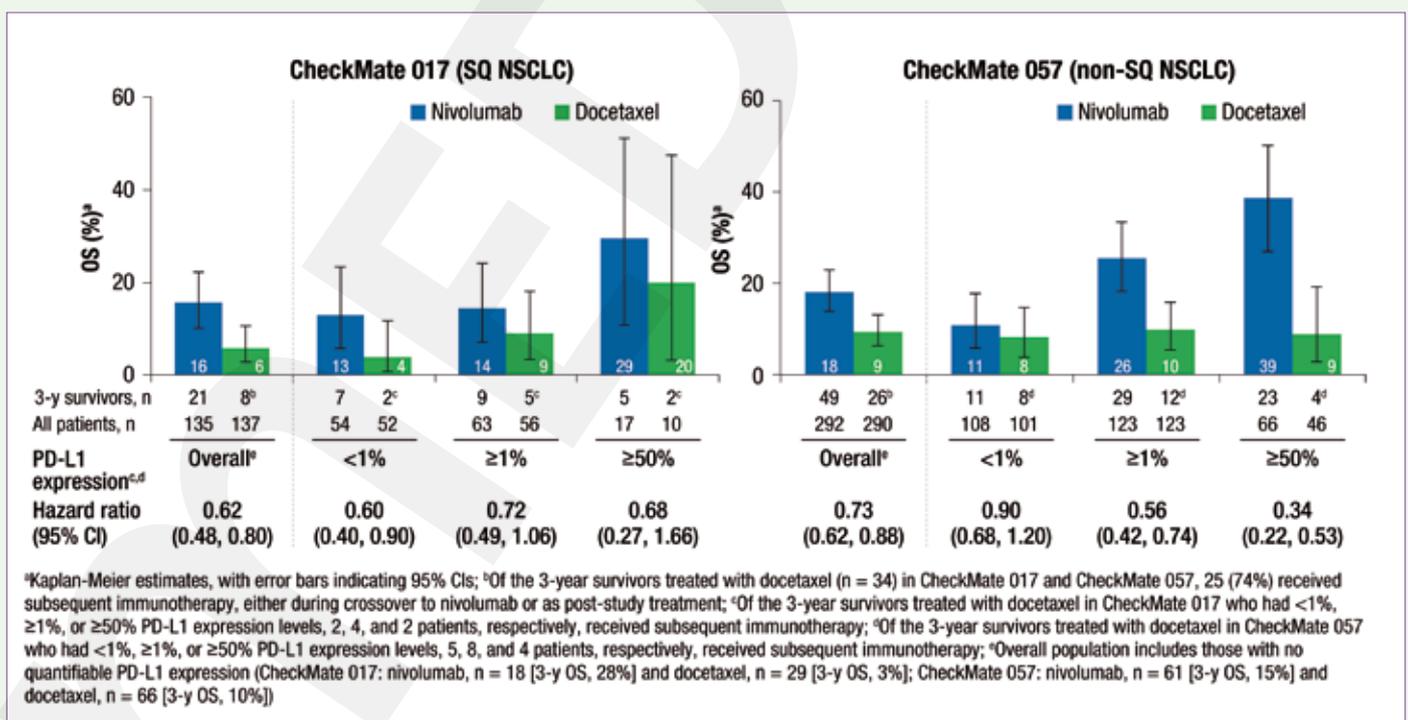


Abb. 1: Geschätztes Gesamtüberleben mit Nivolumab und Docetaxel nach 3 Jahren in der gesamten Studienpopulation und in Abhängigkeit von den PD-L1-Expressionswerten (CheckMate 017 und 057, adaptiert nach Ref. 4)

Mate 057. Damit war die Überlebensrate mindestens doppelt so hoch wie mit Docetaxel (CheckMate 017: 6%; CheckMate 057: 9%). Im Einklang mit den früheren Beobachtungen zeigte sich der Nutzen von Nivolumab unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel (Abb. 1). Gleichzeitig bestätigte sich, dass Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC umso stärker von der Nivolumab-Therapie zu profitieren scheinen, je stärker die PD-L1-Expression ist. Entsprechend lag das 3-Jahres-OS in der Nivolumab-Gruppe mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei 26%, bei einer Expression $\geq 50\%$ sogar bei 39%. Das OS war in letzterem Fall mehr als viermal so hoch wie in der Docetaxel-Vergleichsgruppe (Abb. 1).

Bei einem minimalen Follow-up von 3 Jahren betrug die mediane Ansprechdauer in den Nivolumab-Gruppen 25.2 und 18.3 Monate im Vergleich zu 8.4 und 5.6 Monaten in den Docetaxel-Gruppen (CheckMate 017 bzw. CheckMate 057). Rund ein Viertel der Nivolumab-Responder zeigte auch nach 3 Jahren anhaltendes Ansprechen, was bei keinem der Docetaxel-Patienten der Fall war. Progressionsfreies Überleben (PFS) wurde bei 12% und 10% der Patienten in den Nivolumab-Gruppen beobachtet (CheckMate 017 bzw. CheckMate 057). In CheckMate 057 lag die PFS-Rate mit Docetaxel bei $< 1\%$, in CheckMate 017 war diese für Docetaxel nicht kalkulierbar.

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bei den Nivolumab-Patienten zeigte keinen Unterschied zu den Resultaten der 2-Jahresanalyse.

Bisher längster OS-Follow-up mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor

CA209-003 ist eine Phase-I-Studie, die 129 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und teils ausgedehnter systemischer Vorbehandlung (1-5 Linien) einschloss (5). Die Patienten wurden randomisiert und mit Nivolumab in verschiedenen Dosierungen behandelt*. Mittlerweile läuft die Nachbeobachtung seit über 5 Jahren – eine Follow-up-Dauer, die bislang mit keinem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC erreicht wurde.

Die aktuelle 5-Jahresanalyse mit einem minimalen Follow-up von 58 Monaten zeigte ein geschätztes 5-Jahres-OS von 16% (Abb. 2). Im Vergleich zum OS nach 3 Jahren (18%) blieb die Überlebensrate beinahe stabil und scheint ein Plateau zu erreichen. Die mediane Gesamtüberlebensdauer betrug 9.9 Monate. Von den Patienten, die 5 Jahre überlebten,

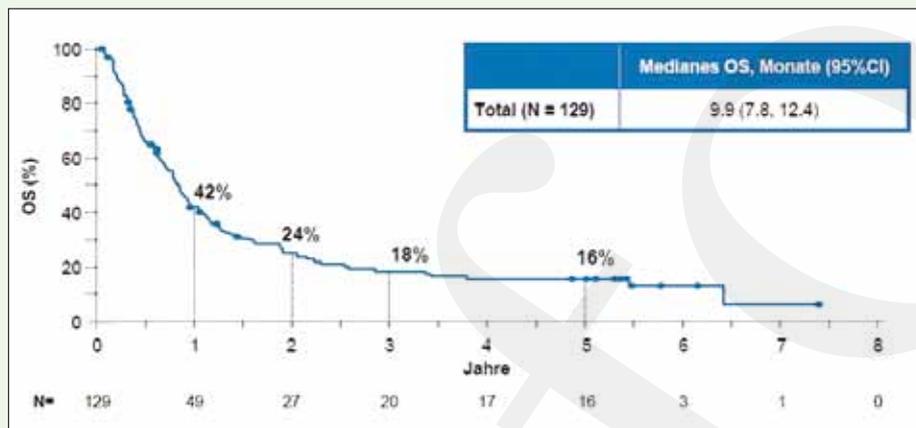


Abb. 2: Geschätztes Gesamtüberleben mit Nivolumab nach 5 Jahren (CA209-003, adaptiert nach Ref. 5)

hatten mehr als die Hälfte (62%) vor der Nivolumab-Behandlung mindestens 3 weitere systemische Vortherapien erhalten.

Bei Patienten mit plattenepithelalem und nicht-plattenepithelalem NSCLC fiel das 5-Jahres-OS mit 16% bzw. 15% ähnlich aus. Daten zur PD-L1-Expression waren bei 53% der Patienten verwertbar. Bei ihnen war das OS nach 5 Jahren bei hoher PD-L1-Expression (PD-L1 $\geq 50\%$) mit 43% am höchsten,

lag bei tieferen Expressionswerten aber immer noch bei 20% (PD-L1 $< 1\%$) bzw. 23% (PD-L1 $\geq 1\%$). Bei Patienten mit unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus betrug das geschätzte 5-Jahres-OS 10%.

Während der 5-jährigen Nachbeobachtung traten bei 5% der Patienten potentiell immunvermittelte unerwünschte Wirkungen Grad 3–4 auf.

FAZIT

- Nivolumab war der erste PD-1-Inhibitor, der bei vorbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC einen Überlebensvorteil gegenüber einer Standardtherapie mit Docetaxel gezeigt hat (1, 2).
- Der Überlebensvorteil erstreckt sich bislang über 3 Jahre (Phase-III-Studien) – unabhängig von Histologie und PD-L1-Status (4).
- Nivolumab ist aktuell zudem der einzige Immuncheckpoint-Inhibitor mit einem OS-Follow-up von 5 Jahren (Phase-I-Studie). Bei teilweise intensiv vorbehandelten Patienten liegt das 5-Jahres-OS bei 16% und scheint ein Plateau zu erreichen (5).
- Sicherheitsprofil und Verträglichkeit von Nivolumab sind gut charakterisiert (4, 5).
- Vor dem Hintergrund historischer Daten stellt das Langzeitüberleben mit Nivolumab einen wesentlichen Fortschritt bei der Behandlung des NSCLC dar.

Literatur:

1. Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
2. Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
3. Champiat S et al. Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *Oncoimmunology* 2014;3(1):e27817.
4. Felip E et al. Three-Year Follow-up From CheckMate 017/057: Nivolumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Poster Presentation. ESMO Kongress 2017, Madrid.
5. Brahmer J et al. Five-Year Follow-up From the CA209-003 Study of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Characteristics of Long-term Survivors. Oral Presentation. AACR Annual Meeting 2017, Washington, DC.

* Die von Swissmedic zugelassene Dosierung beträgt 3 mg/kg KG.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. med. Thomas Handschin
Redaktion: Dr. Heidrun Ding
 Inhaltlich verantwortet und finanziert von
Bristol-Myers Squibb SA, Cham

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach