

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Immunvermittelte Tumorthherapie am Beispiel von Nivolumab

Opdivo® (Nivolumab) hat am 30. November 2015 die Zulassung für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie erhalten, und zwar unabhängig vom histologischen Subtyp.

Die Zulassung (1) dieses humanen monoklonalen Immunglobulin-G4-(IgG4)-Antikörpers markiert eine neue Therapiemodalität in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Nivolumab bindet an das transmembrane inhibitorisch wirkende Immunrezeptorprotein («Immun-Checkpoint») PD-1 (programmed death 1) und unterbindet auf diese Weise die Interaktion mit seinem Liganden PD-L1 (1).

Bisherige Behandlung des Lungenkarzinoms – beschränkter Erfolg bei limitierten Optionen

In der Schweiz ist das Lungenkarzinom bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste Krebstodesursache und repräsentiert nach wie vor einen Tumor mit sehr ungünstiger Prognose (8). Histologisch wird das Lungenkarzinom in die Gruppen der kleinzelligen Lungenkarzinome (Small cell lung cancer, SCLC) und der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (non-small cell lung cancer) eingeteilt. Die grösste Gruppe der Lungenkarzinome bildet mit einem Anteil von etwa 85% NSCLC (9), das eine sehr hohe krebstspezifische Mortalität von 80% aufweist. Die Mehrheit der Tumoren ist bei Erstdiagnose bereits lokal fortgeschritten oder metastasiert, und das Gesamtüberleben ist sehr gering: Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten hängen vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose ab und betragen in der Regel etwa 15% (9). Die NSCLC unterteilen sich weiter in Plattenepithelkarzinome und Nicht-Plattenepithelkarzinome (vor allem Adenokarzinome und grosszellige Karzinome). Schätzungsweise 30% der Patienten mit NSCLC weisen ein Plattenepithelkarzinom der Lunge (10) und damit einen histologischen Subtyp auf, für den es seit der Zulassung des Zytostatikums Docetaxel 1999 nur wenige neue Therapiemöglichkeiten im fortgeschrittenen, vorbehandelten Stadium der Erkrankung zu verzeichnen gab (4). Die therapeutischen Möglichkeiten haben sich insbe-

sondere beim Adenokarzinom der Lunge durch die Identifizierung von onkogenen Treibermutationen und die Einführung von zielgerichteten Therapien signifikant verbessert. Allerdings sind diese therapeutischen Möglichkeiten nur auf eine kleine genetisch definierte Subgruppe der Patienten beschränkt (9).

Immun-Onkologie beim Lungenkarzinom – neue Hoffnung?

Nach bisheriger Auffassung galt das NSCLC als «nichtimmunogener» Tumor (12) und die klinische Aktivität, die sich schon in den ersten frühen klinischen Studien unter einer anti-PD-1-gerichteten Checkpoint-Blockade abzeichnete, wurde daher als Überraschung gewertet (11–13). Die Hypothese, dass die erhöhte genetische Heterogenität eines Tumors eine Schlüsselrolle für das immunvermittelte Ansprechen spielen könnte, mag erklären, weshalb ehemalige Raucher sowie Raucher gegenüber jenen, die nie geraucht hatten, eine bessere Gesamtansprechrate unter einer anti-PD-1-gerichteten Checkpoint-Blockade zeigten (14, 15). Bei Rauchern wird das NSCLC häufig über Karzinogene ausgelöst und weist mit die höchsten somatischen Mutationsraten im Tumorgenom auf (16).

Das Prinzip der Immun-Onkologie – Immunsystem vs. Tumor

Bei entarteten Zellen besteht die Möglichkeit einer intrinsischen Tumorsuppression (z.B. Reparatur, Seneszenz und/oder Apoptose) (16). Versagt diese, verläuft die Krebsentwicklung in drei verschiedenen Phasen des Tumor-Immunoediting (17, 18).

► In der Eliminationsphase spüren Immunzellen entartete Zellen auf und unterbinden im besten Fall die Tumorentstehung. Dies setzt eine ausreichende Zellimmunität, eine funktionierende Antigenverarbeitung/-Präsentation sowie eine adäquate Aktivierung von Effektorzellen voraus.

► Gelingt die Elimination nicht, kann die Equilibrium-Phase eintreten. Hier besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Immunaktivität und persistierenden heterogenen, genetisch instabilen Krebszellpopulationen (immunvermittelte Tumortalenz).

► Unter Druck des Immunsystems kann es zur allmählichen Selektion von Krebszellen kommen, die sich den angeborenen und erworbenen Abwehrmechanismen entziehen (Escape-Phase). Das Wachstum verläuft nun immunologisch unkontrolliert und der Tumor wird klinisch sichtbar.

Opdivo® – neue Therapieoption bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC

Opdivo® ist der erste PD-1-Inhibitor, der einen Gesamtüberlebensvorteil (Overall Survival; OS) beim vorbehandelten metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinom gezeigt hat begleitet von einem besseren Verträglichkeitsprofil gegenüber Standard-Chemotherapie (Docetaxel) (2, 3). Mit der besseren Wirksamkeit und Verträglichkeit ging eine Verbesserung der Lebensqualität einher, welche vor allem bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinom ausgeprägt ausfiel.

Nivolumab wurde in zwei identisch aufgebauten internationalen, randomisierten, offenen Phase-III-Studien (3, 4) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB/IV), die während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie eine Krankheitsprogression gezeigt hatten, untersucht. Zur besseren Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab wurden diese beiden Studien separat mit NSCLC-Patienten mit plattenepithelialer Histologie und nicht-plattenepithelialer Histologie durchgeführt. Die Patienten wurden auf eine intravenöse Behandlung mit Opdivo® (3 mg/kg Körpergewicht) alle 2 Wochen oder Docetaxel (75 mg/m²) alle 3 Wochen randomisiert. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zum Abbruch der Therapie aus anderen Gründen fortgeführt. Auf der Basis der Daten dieser beiden Studien erteilte Swissmedic die

Zulassung von Opdivo® als Zweitlinientherapie bei NSCLC.

Opdivo® bei nicht-platten-epithelalem NSCLC (CheckMate-057) (3)

Von den 582 in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC wurden 292 der Behandlung mit Opdivo® und 290 der mit Docetaxel zugeteilt.

Die Hälfte der Patienten war nach 1 Jahr unter der Therapie mit Opdivo® noch am Leben.

Das OS war unter Opdivo® signifikant länger als unter Docetaxel: Das mediane OS betrug 12.2 Monate (95%KI: 9.7–15.0) vs. 9.4 Monate (95%KI: 8.1–10.7) (HR für Tod: 0.73; 95%KI: 0.59–0.89; p=0.002) bei einem minimalen Follow-up von 13.2 Monaten. Dies bedeutet eine Reduktion des Todesrisikos von 27%.

Nach 1 Jahr betrug die OS-Rate in der Opdivo®-Gruppe 51% (95%KI: 45–56) und in der Docetaxel-Gruppe 39% (95%KI: 33–45) (Abb. 1A).

Die sekundären Endpunkte zeigten eine signifikant höhere objektive Ansprechrates unter Opdivo® als unter Docetaxel (19% [95%KI: 15–24] vs. 12% [95%KI: 9–17]; p=0.02). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug für Opdivo® 2.1 Monate (Spanne: 1.2–8.6) im Vergleich zu 2.6 Monaten (Spanne: 1.4–6.3) in der Docetaxel-Gruppe und die mediane Ansprechdauer 17.2 Monate für Opdivo® im Vergleich zu 5.6 Monaten in der Docetaxel-Gruppe (Abb. 1B).

19% der mit Nivolumab therapierten Patienten zeigten nach 1 Jahr progressionsfreies Überleben (PFS) (95%KI: 14–23) im Vergleich zu 8% (95%KI: 5–12) in der Docetaxel-Gruppe (HR für Tod oder Krankheitsprogression: 0.92; 95%KI: 0.77–1.1; p=0.39). Das mediane PFS betrug 2.3 Monate (95%KI: 2.2–3.3) im Vergleich zu 4.2 Monaten (95%KI: 3.5–4.9) in der Docetaxel-Gruppe. Das Gesamtüberleben war unter Nivolumab länger und die objektive Ansprechrates höher als unter Docetaxel.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen (AE) (alle Ursachen, alle Schweregrade) war in beiden Gruppen vergleichbar (alle Schweregrade: 69% vs. 88%). Betrachtet man hingegen die schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) zeigt sich, dass die Therapie mit Nivolumab viel besser vertragen wird (10% vs. 54%).

Die häufigsten AEs unter Nivolumab waren für alle Schweregrade Fatigue (16%), Nausea (12%), verminderter Appetit (10%) und Asthenie (10%), die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen im Docetaxel-Arm waren

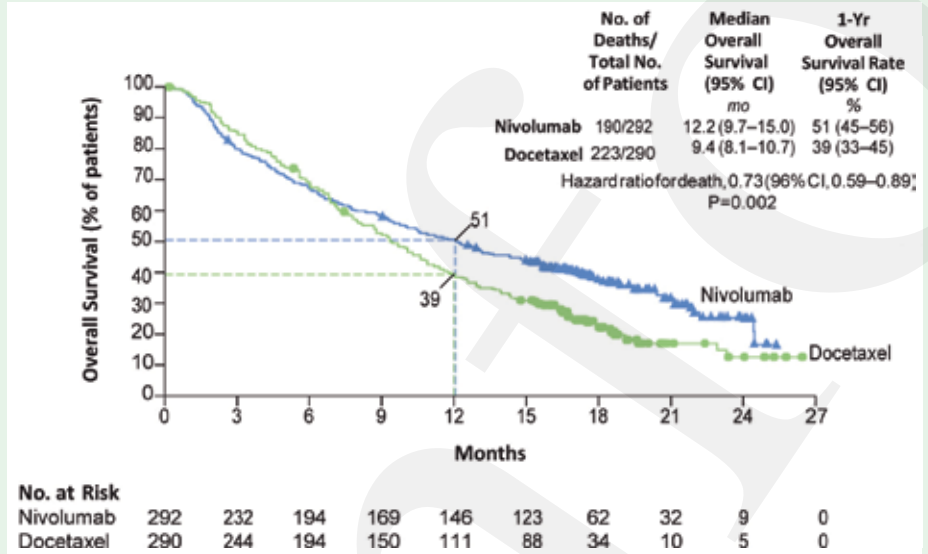


Abb. 1 A: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei nicht-plattenepithelalem NSCLC

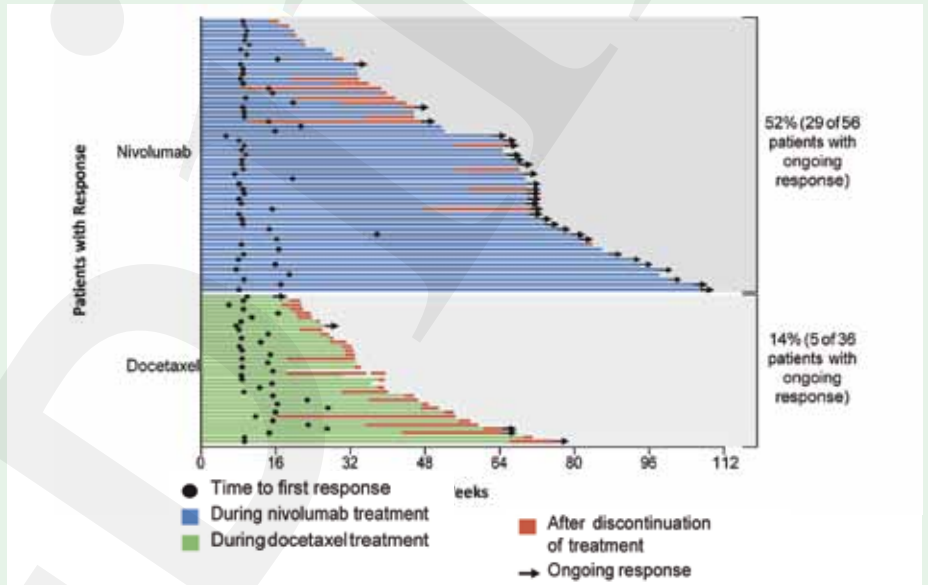


Abb. 1 B: Darstellung des Therapieansprechens bei nicht-plattenepithelalem NSCLC

Neutropenie (31%), Fatigue (29%), Nausea (26%) und Alopezie (25%).

Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) traten i.d.R. häufiger unter Nivolumab auf und manifestierten sich als Exantheme (9% vs. 3%), Pruritus (8% vs. 1%), Erytheme (1% vs. 4%), Diarrhoe (8% vs. 23%), Hypothyreose (7% vs. 0%), erhöhte Leberwerte (3% vs. 1%) und Pneumonitis (3% vs. <1%).

Die meisten davon, einschliesslich schwerer unerwünschter Wirkungen, verschwanden nach Einleitung einer entsprechenden Therapie oder Absetzen von Nivolumab. Es stehen praktische Therapiealgorithmen zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen zur Verfügung.

Quality of Life

Mit Hilfe des lung cancer symptom score (LCSS) und seinen 6 Kriterien (Anorexie, Fatigue, Dyspnoe, Schmerz, Hämoptyse und Husten) wurde als sekundärer Endpunkt die Lebensqualität der Studienpopulation erfasst. 12 Wochen nach Therapiebeginn waren die Raten der Symptombesserung beider Therapiearme vergleichbar und blieben über die Dauer der Behandlung stabil.

Opdivo® bei plattenepithelalem NSCLC (CheckMate-017) (4)

Analog zur CheckMate-057 Studie wurden die 272 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit plattenepithelalem NSCLC randomisiert einer Behandlung mit Opdivo® oder Docetaxel zuge-

teilt. Nach 1 Jahr unter Therapie mit Opdivo® waren noch 42% der Patienten am Leben. Das Gesamtüberleben war unter Opdivo® signifikant länger als unter Docetaxel: Das mediane OS lag bei 9.2 Monaten (95%KI: 7.3–13.3) unter Nivolumab vs. 6.0 Monate (95%KI: 5.1–7.3) unter Docetaxel (Abb.2A). Das Mortalitätsrisiko konnte unter Nivolumab um 41% reduziert werden (HR: 0.59; 95% KI: 0.44–0.79; $p < 0.001$). Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, erzielten mit 42% nahezu eine Verdoppelung der 1-Jahres-Überlebensrate (95%KI: 34–50) im Vergleich zu 24% (95%KI: 17–31) unter Docetaxel. Der PD-1-Inhibitor erwies sich auch in Bezug auf die sekundären Endpunkte einschliesslich Gesamtansprechrate (overall response rate; ORR) und PFS Docetaxel als statistisch signifikant überlegen. Der Anteil der Patienten mit einem objektiven Ansprechen fiel signifikant höher aus als unter Docetaxel (20

vs. 9%; $p = 0.008$). Die mediane Zeit, die Patienten bis zum Ansprechen benötigten, lag bei 2.2 Monaten für Nivolumab (Spanne: 1.6–11.8) bzw. bei 2.1 Monaten für Docetaxel (Spanne: 1.8–9.5 Monate). Das mediane Therapieansprechen war zum Zeitpunkt der Analyse in der Nivolumab-Gruppe noch nicht abgeschlossen (vs. 8.4 Monate in der Docetaxel-Gruppe). Dies könnte auf ein anhaltendes Ansprechen hindeuten: Bei einem Follow-up von mindestens 11 Monaten reichte die bisherige Ansprechdauer von 2.9 bis 20.5 Monaten (Abb.2B). Das PFS nach 1 Jahr betrug 21% (95%KI: 14–28) im Vergleich zu 6% (95%KI: 3–12) in der Docetaxel-Gruppe (HR für Tod oder Krankheitsprogression: 0.62; 95%KI: 0.47–0.81; $p < 0.001$).

Sicherheit und Verträglichkeit

Therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen waren in der Opdivo®-Gruppe seltener als in der

Docetaxel-Gruppe (alle Schweregrade: 58% vs. 86%; Grad 3/4: 7% vs. 55%; Grad 5: 0% vs. 2%). Die häufigsten AEs unter Nivolumab waren für alle Schweregrade Fatigue (16%), verminderter Appetit (11%) und Astenie (10%). Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen im Docetaxel-Arm waren Neutropenie (33%), Fatigue (33%), Alopezie (22%) und Nausea (23%). Immunvermittelte Nebenwirkungen traten unter Nivolumab in der Regel häufiger auf und repräsentierten Hypothyreosen (4% vs. 0%), Diarrhoen (8% vs. 20%), Pneumonitiden (5% vs. 0%), erhöhte Blutkreatinin-Werte (3% vs. 2%) und Exantheme (4% vs. 6%). Die Zeit bis zum Auftreten von irAEs variierte zwischen 0.3 und 17.6 Wochen. Die Zeit bis zum Abklingen der irAEs betrug in der Nivolumab-Gruppe zwischen 0.3 und 5 Wochen. Wichtig war auch hier die konsequente Anwendung der Therapiealgorithmen zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen.

Quality of Life

Als explorativer sekundärer Endpunkt wurde mittels EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5 D) utility index und EQ-5D visual analog scale (VAS) der Gesundheitsstatus und damit die Lebensqualität bestimmt. Unter Therapie zeigten die Änderungen der EQ-5D-Messwerte für den Nivolumab-Arm einen stabilen oder verbesserten Gesundheitsstatus (bis hin zur Erreichung eines normalen Gesundheitsstatus) an, während diese für den Docetaxel-Arm einen stabilen oder sich verschlechternden Gesundheitsstatus angezeigt haben.

Der Anteil an Patienten, die nach 12 Wochen Therapie im LCSS Verbesserung zeigte, war in beiden Therapie-Armen vergleichbar. Patienten, die die Behandlung mit Nivolumab fortsetzten, zeigten jedoch bedeutende Verbesserungen der medianen Symptomlast, während diese für mit Docetaxel-therapierte Patienten im Verhältnis zu den Ausgangswerten stabil blieb. Die Ergebnisse zeigten unter Therapie mit Nivolumab über ein Jahr statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen des Gesundheitsstatus von Patienten mit plattenepitheliale NSCLC (Abb. 3).

Kontinuierliche Überwachung und rasches Eingreifen

Durch die erhöhte bzw. übermässige Aktivierung des adaptiven Immunsystems wird Nivolumab häufig mit immunvermittelten unerwünschten Wirkungen assoziiert. Diese können jederzeit während oder nach dem Absetzen der Behandlung auftreten und sind zum Teil schwer ausgeprägt oder lebensbedrohlich. Daher ist es wichtig,

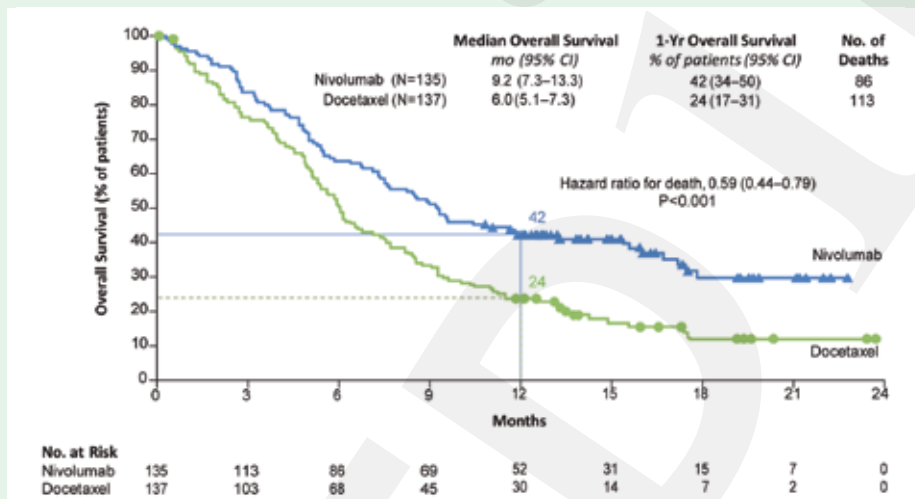


Abb. 2 A: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei plattenepitheliale NSCLC

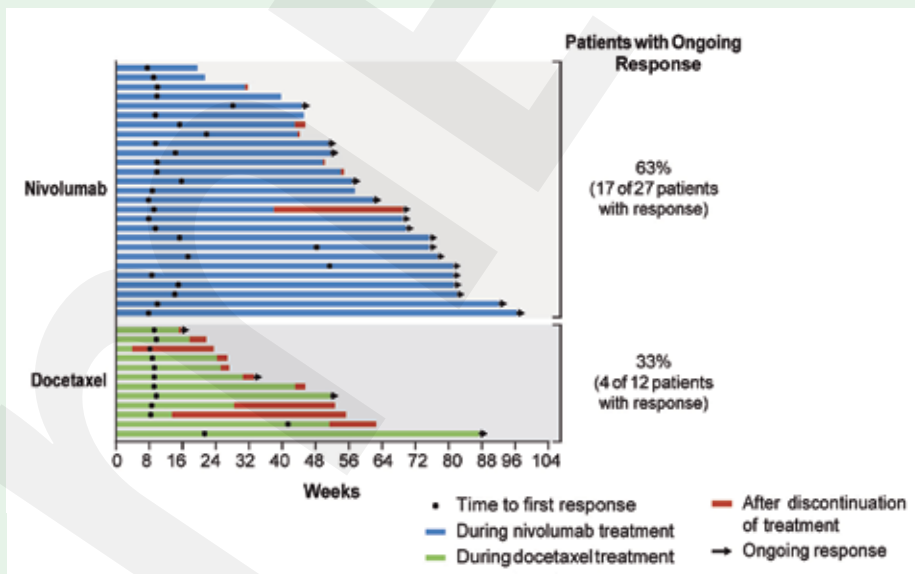


Abb. 2 B: Darstellung des Therapieansprechens bei plattenepitheliale NSCLC

die Patienten kontinuierlich zu überwachen. Bei den betroffenen Organsystemen handelt es sich um Lunge, Magen-Darm-Trakt, Leber, Nieren, endokrine Systeme, Haut und andere Organsysteme. Durch eine frühzeitige Diagnose und schnelles und konsequentes Eingreifen sind die Nebenwirkungen in der Regel jedoch gut beherrschbar. Die meisten irAEs, einschliesslich schwerer unerwünschter Wirkungen, verschwinden nach Einleitung einer entsprechenden Therapie oder Absetzen von Nivolumab. Das mediane Auftreten der irAE war organabhängig und lag in den CheckMate-017 und -057-Studien bei 3 Wochen bis 8 Monaten (2,3). In Abbildung 4 ist die Organverteilung und der Zeitpunkt des ersten Auftretens der irAEs dargestellt (2,3,20). Mehrheitlich zeigen Patienten jedoch die ersten Nivolumab assoziierten irAEs in den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn.

Fazit beider Studien

- ▶ Die PD-1-Checkpoint-Blockade mit Opdivo® führte zu klinisch bedeutsamen Überlebensvorteilen bei Patienten mit NSCLC.
- ▶ Opdivo® war besser verträglich als Docetaxel und entsprach dem etablierten Sicherheitsprofil. Die für Immunonkologika grundsätzlich bekannten immunvermittelten unerwünschten Wirkungen waren in der Opdivo®-Gruppe selten und gering ausgeprägt. Sie erfordern eine rasche Abklärung und Behandlung nach offiziellen Behandlungsalgorithmen.
- ▶ Opdivo® führte bei Patienten mit plattenepithelialem NSCLC zu signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität.

Fazit

- ▶ Immunonkologische Behandlung ist nun auch klinischer Alltag für das Lungenkarzinom
- ▶ Immunonkologie erhöht die Chancen der Patienten auf ein längeres Überleben bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit und Lebensqualität im Vergleich zur Standard Docetaxel Chemotherapie
- ▶ Diese neue Art von Therapie wird den Alltag vieler Ärzte, Pflegenden und Patienten verändern und eine neue Ära der Krebstherapie einläuten

Literatur:

1. Opdivo Fachinformation, www.swissmedinfo.ch
2. Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373(17):1627-39
3. 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

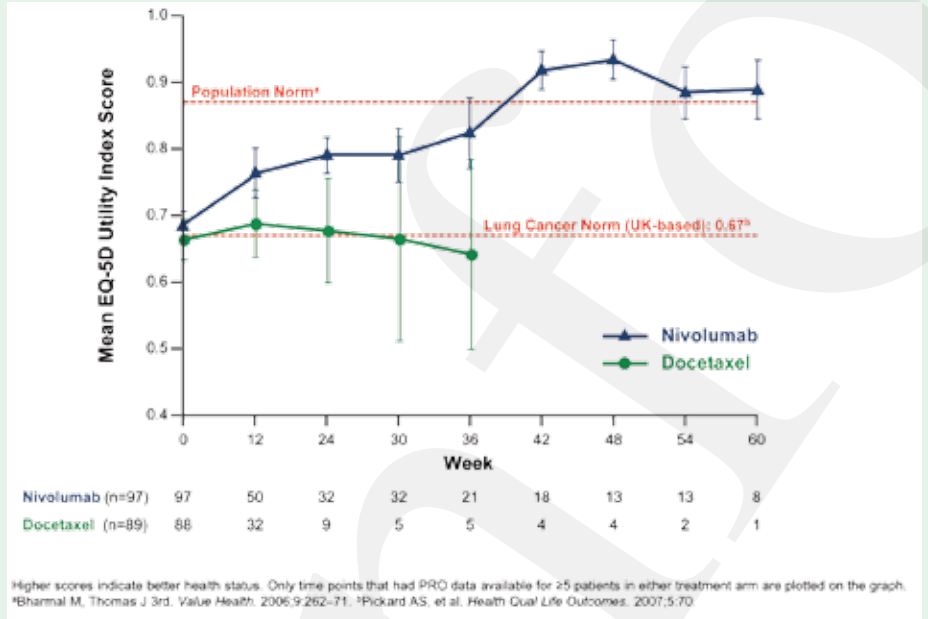


Abb. 3: EQ-5D utility index: Zeitliche Darstellung der Mittelwerte der Studienpopulation unter Therapie bei plattenepithelialem NSCLC

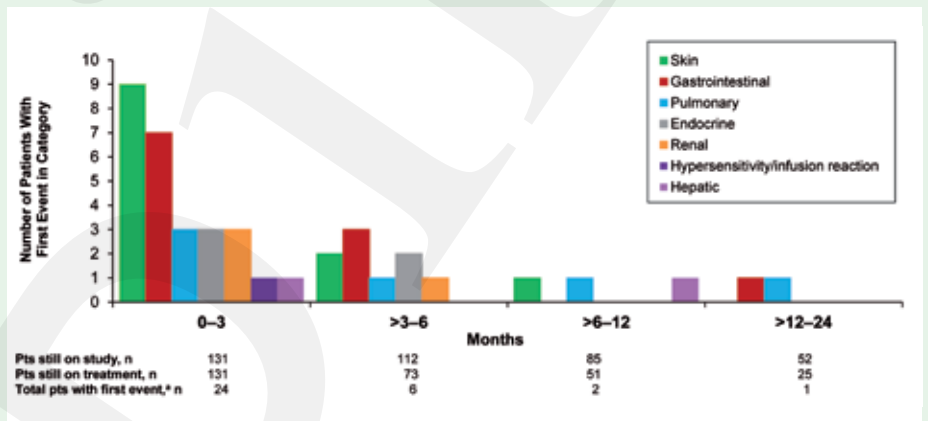


Abb. 4: Zeit bis zum Auftreten der ersten immunvermittelten Nebenwirkungen (alle Schweregrade)

4. Horn L et al. Phase 3, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) vs docetaxel (DOC) in advanced non-squamous (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC): Subgroup analyses and patient reported outcomes (PROs), ECC-ESMO Congress 2015, Abstract 3010
5. Gralla RJ et al. Evaluation of Disease-Related Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab or Docetaxel. WCLC; September 6-9, 2015; Denver; Abstract 743
6. Reck M et al. Evaluation of overall health status in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 017, ECC-ESMO Congress 2015, Abstract 3011
7. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. Nat Rev Cancer 2010;10:760-74
8. Helleissey C et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. Curr Opin Oncol 2015;27:108-17
9. Brahmer JR et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX- 1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol 2010;28:3167-75
10. Topalian SL et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012;366:2443-54
11. Horn L et al. An analysis of the relationship of clinical activity to baseline EGFR status, PD-L1 expression and prior treatment history in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) following PD-L1 blockade with MPDL3280A (Anti-PDL1). J Thor Oncol 2013;8(suppl 2):5364
12. Champiat S et al. Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. Onco Immunology 2014;3:e27817
13. Schiller JH et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-8
14. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12:252-64
15. Basombrio MA. Search for common antigenicities among twenty-five sarcomas induced by methylchlo-lanthrene. Cancer Res 1970;30:2458-67
16. Alexandrov LB et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 2013;500:415-50
17. Vesely MD et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev Immunol 2011;29:235-71
18. Dunn GP et al. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity 2004;21(2):137-48
19. Topalian SL et al. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate antitumor immunity. Curr Opin Immunol 2012;24:207-12
20. Reckamp K et al. Phase 3, Global, Randomized Trial (CheckMate 017) of Nivolumab vs Docetaxel in Advanced Squamous (SQ) NSCLC. 16th World Conference On Lung Cancer, 6.-9.9.15; Denver

IMPRESSUM

Berichterstattung und Redaktion:
Dr. Heidrun Ding

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

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach

1506CH16PR02769-01 03/16