

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

# Anhaltender Überlebensvorteil mit Nivolumab – aktuelle 2-Jahresdaten

**Nivolumab (Opdivo®) ist der erste PD-1-Inhibitor, der beim vorbehandelten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom einen Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie mit Docetaxel gezeigt hat. Die am ASCO Annual Meeting im Juni 2016 präsentierten Daten bestätigen nun ein höheres Gesamtüberleben bei mit Nivolumab behandelten Patienten auch nach 2 Jahren.**

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 beim NSCLC in der Schweiz auf dem Einsatz von Nivolumab.

## Behandlungsoption für alle Patienten mit NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie

Bei Patienten mit vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zeigte sich unter Nivolumab ein besseres Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Docetaxel nach 1 Jahr (1,2). Diese Beobachtung galt sowohl für das plattenepitheliale als auch das nicht-plattenepitheliale NSCLC. Sowohl Patienten, deren Tumor PD-L1 exprimiert, als auch solche ohne PD-L1 Expression können von einer

Behandlung mit Nivolumab profitieren. Somit stellt Nivolumab eine Behandlungsoption für grundsätzlich alle vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC dar. Nivolumab wird intravenös in einer Dosierung von 3mg/kg alle 2 Wochen verabreicht, solange ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung nicht mehr toleriert wird (4).

## Anhaltender Überlebensvorteil nach 2 Jahren

Am ASCO Annual Meeting im Juni 2016 in Chicago wurden die Follow-up-Daten der beiden Zulassungsstudien CheckMate 017 und CheckMate 057 vorgestellt (5). Analysiert wurden unter anderem OS, progressionsfreies Überleben (PFS) und das Sicherheitsprofil bei einem minimalen Follow-up von 2 Jahren. Die Resultate waren sowohl beim plattenepithelialen als auch beim nicht-plattenepithelialen NSCLC grundsätzlich ähnlich mit Vorteilen für Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Im Folgenden werden exemplarisch die wichtigsten Follow-up-Resultate für das nicht-plattenepitheliale NSCLC zusammengefasst (CheckMate 057).

Das OS war in der mit Nivolumab behandelten Gruppe auch nach 2 Jahren weiterhin signifikant höher als unter Docetaxel (29% vs. 16%, Abb.1). Zudem waren 12% in der Nivolumab-Gruppe 2 Jahre nach Behandlungsbeginn noch progressionsfrei (Abb.2). Dieser Anteil lag in der Docetaxel-Gruppe zum gleichen Zeitpunkt bei lediglich 1%. Die nach 1 Jahr zwischen den Behandlungsgruppen beobachteten Unterschiede bezüglich OS und PFS blieben auch nach 2 Jahren konsistent. Die bessere Verträglichkeit von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel blieb über den Follow-up von 2 Jahren bestehen. Unerwünschte Wirkungen aller Schweregrade oder mit Schweregrad 3–4 waren unter Nivolumab seltener. Die Gesamtraten unerwünschter Wirkungen waren nach 1 und 2 Jahren ähnlich. Neue Sicherheitsbedenken gab es während dem Follow-up keine.

## Wirkung mit und ohne PD-L1-Expression

In der 2-Jahresanalyse von CheckMate 057 war ein Benefit bei allen vordefinierten PD-L1-Expressionswerten zu beobachten mit einer

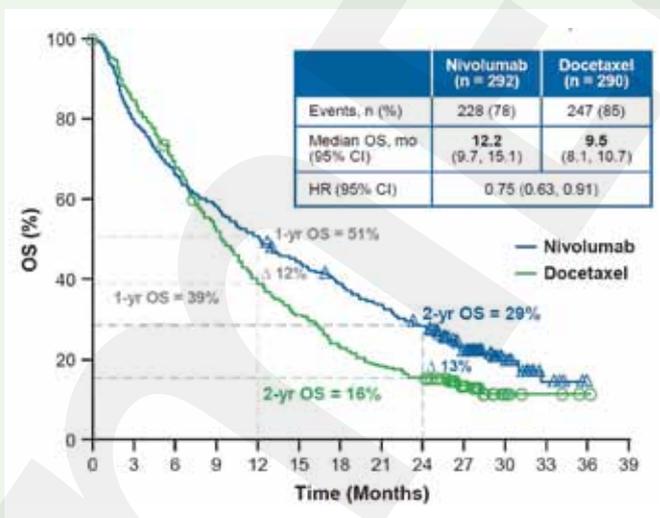


Abb. 1: Gesamtüberleben bei nicht-plattenepitheliale NSCLC bei einem minimalen Follow-up von 2 Jahren (adaptiert nach Ref. 5)

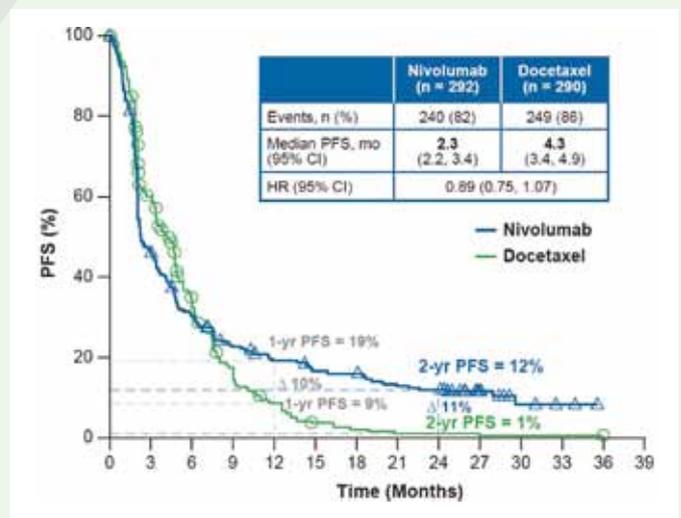
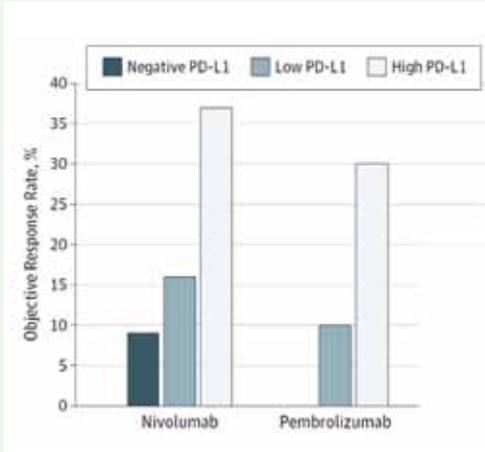
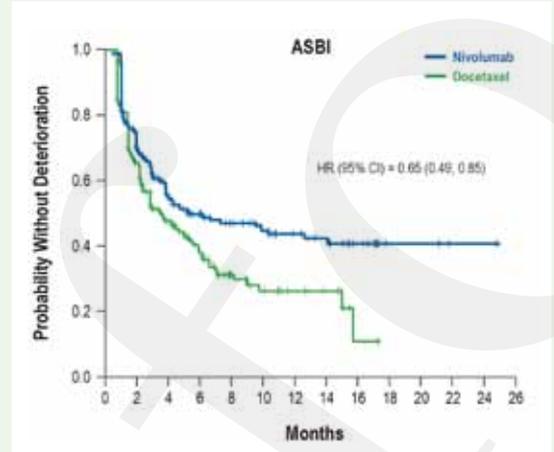


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben bei nicht-plattenepitheliale NSCLC bei einem minimalen Follow-up von 2 Jahren (adaptiert nach Ref. 5)



Antikörper und Schwellenwerte für jede PD-L1-Expressionskategorie unterscheiden sich zwischen den Wirkstoffen, zeigen jedoch einen übereinstimmenden Trend zu höheren objektiven Ansprechraten bei höheren PD-L1-Expressionswerten. Definitionen Nivolumab: keine PD-L1-Expression: <1%; mittelstarke PD-L1-Expression: 1–10%; starke PD-L1-Expression: ≥10% Definitionen Pembrolizumab (mittelstarke PD-L1-Expression: 1–49%; starke PD-L1-Expression: ≥50%)



**Abb. 3: Objektive Ansprechraten unter PD-1-Inhibitoren, basierend auf den Resultaten von ähnlich angelegten randomisierten Vergleichsstudien mit dem jeweiligen PD-1-Inhibitor vs. Docetaxel (adaptiert nach Ref. 6)**

**Abb. 4: Zeit bis zur ersten krankheitsbedingten Verschlechterung von LCSS ASBI (adaptiert nach Ref. 7)**

positiven Korrelation zwischen PD-L1-Expression und Ausmass des Überlebensvorteils – vergleichbar zu den 1-Jahresresultaten (5). Bei Expressionswerten ≥ 10% war das OS unter Nivolumab nach 2 Jahren dreimal höher als unter Docetaxel (45% vs. 13%). Eine aktuelle Übersichtsarbeit zum prädiktiven Wert der PD-L1-Expression kommt zum Schluss, dass Patienten mit und ohne PD-L1-Expression auf eine Therapie mit Nivolumab ansprechen können (6). Sowohl für Nivolumab als auch für andere Checkpoint-Inhibitoren wurde eine höhere Ansprechrate bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression beobachtet (Abb. 3).

krankheitsbedingte Beschwerden bei nicht-plattenepithelalem NSCLC präsentiert (basierend auf CheckMate 057) (7). Diese wurden mittels Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) erfasst, die den Average Symptom Burden Index (ASBI) mit 6 häufigen Symptomen von Lungenkrebs einschliesst. Die Analyse zeigte Unterschiede in Bezug auf die Symptomkontrolle zu Gunsten von Nivolumab. Die Zeit bis zur krankheitsbedingten Zunahme der Beschwerden – gemessen anhand einer Verschlechterung des LCSS ASBI – war unter Nivolumab signifikant länger als unter Docetaxel (Abb. 4). Auch in Bezug auf die meisten Einzelsymptome, die in den ASBI einfließen, war die Kontrolle unter Nivolumab besser als unter Docetaxel. Die Unterschiede wurden nach etwa 2 Monaten Therapie evident. Nicht zuletzt zeigten Patienten unter Nivolumab auch eine bessere Lebensqualität.

**Weniger Beschwerden und bessere Lebensqualität**

Ebenfalls am diesjährigen ASCO Annual Meeting wurden Daten zum Einfluss von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel auf

**Fazit**

- ▶ Nivolumab ist der erste PD-1-Inhibitor, der bei vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC einen Überlebensvorteil gegenüber einer Standardtherapie mit Docetaxel gezeigt hat.
- ▶ Der Überlebensvorteil ist auch nach 2 Jahren evident.
- ▶ Die Therapie mit Nivolumab ist im Vergleich zu Docetaxel mit einer besseren Symptomkontrolle und Lebensqualität assoziiert.

**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. OPDIVO® (Nivolumab): aktuelle Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch
5. Borghaei H et al. Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced NSCLC: CheckMate017/057 2-Year Update and Exploratory Cytokine Profile Analyses. ASCO Congress, 2016 June 3–7; Abstract #9025
6. Sacher AG, Gandhi L. Biomarkers for the Clinical Use of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. JAMA Oncol. 2016 Jun 16. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0639. Epub ahead of print.
7. 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. ASCO Congress, 2016 June 3–7; Abstract #9031

**IMPRESSUM**

**Berichterstattung:** Dr. med. Thomas Handschin  
**Redaktion:** Thomas Becker  
 Unterstützt von **Bristol-Myers Squibb SA**  
 © Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach

© Bristol-Myers Squibb, 07/2016. 1506CH16PR09124-01