

Nivolumab beim klassischen Hodgkin-Lymphom

Erstzulassung für einen Immuncheckpoint-Inhibitor in der Hämato-Onkologie

Zum ersten Mal überhaupt erhält mit Nivolumab (Opdivo®) ein Immuncheckpoint-Inhibitor in der Schweiz eine Zulassung in der Hämato-Onkologie. Bei verschiedenen soliden Tumoren haben Checkpoint-Inhibitoren bereits zu einem therapeutischen Paradigmenwechsel beigetragen. Nun eröffnen sich auch in der Hämato-Onkologie neue Perspektiven. Die Studie Checkmate 205 hat den Wirksamkeitsnachweis für Nivolumab beim rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin erbracht.

Viele hämatologische Tumoren zeigen eine immunologische Sensitivität (1). Dadurch stellen sie naturgemäss auch ein mögliches Ziel der therapeutischen Immuncheckpoint-Blockade dar. Unter physiologischen Bedingungen führt die Aktivierung des PD1 (Programmed Death 1)-Signalwegs durch seine Liganden zu einer Downregulation von T-Zell-vermittelten Immunreaktionen und schützt gesundes Gewebe vor immunvermittelten Schäden (2). Gleichzeitig kann dieser Signalweg jedoch auch von Tumoren für das eigene Überleben «missbraucht» werden. Beim klassischen Hodgkin-Lymphom (cHL) ziehen chromosomale Veränderungen eine Überexpression von PD1-Liganden auf der Oberfläche von Reed-Sternberg-Zellen nach sich

(3). Dadurch besteht die Möglichkeit, dass sich der Tumor einem Zugriff durch das Immunsystem entzieht (4). Die Hemmung des PD1-Signalwegs stellt demnach einen rationalen therapeutischen Ansatz beim cHL dar und wurde entsprechend untersucht (1,4). Eine Phase-I-Studie mit dem PD1-Inhibitor Nivolumab bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL zeigte ein hohes therapeutisches Ansprechen (87%) bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil (5). Eine folgende Phase-II-Studie bestätigte den Nutzen der Behandlung bei Patienten mit vorausgegangener autologer Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (6,7). Basierend auf diesen Daten erfolgte in der Schweiz die erstmalige Zulassung eines Checkpoint-Inhibitors in der Hämato-Onkologie (8).

Zu den sekundären Endpunkten gehörten unter anderem die Dauer des objektiven Ansprechens und der Anteil Patienten mit kompletter oder partieller Remission sowie die jeweilige Remissionsdauer. Exploratorische Endpunkte schlossen das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäss IRRC-Bewertung und die Beurteilung von Verträglichkeit, Sicherheit und Lebensqualität ein.

Zwei Drittel (66.3%) der mit Nivolumab behandelten Patienten zeigten bei einem medianen Follow-up von 8.9 Monaten ein objektives, IRRC-geprüftes Ansprechen. Die IRRC-beurteilte Dauer des objektiven Ansprechens lag bei median 7.8 Monaten, während es median 2.1 Monate bis zum Nachweis eines ersten objektiven Ansprechens dauerte. Neun Prozent der Patienten wiesen eine komplette und 58% eine partielle Remission auf. Die durch den Prüfarzt beurteilte Dauer der kompletten Remission betrug median 8.7 Monate, diejenige der partiellen Remission 7.8 Monate. Nach 6 Monaten lagen das IRRC-beurteilte PFS bei 76.9% und das Gesamtüberleben bei 98.7%.

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse wurden bei 89% der Patient beobachtet (Grad 1/2: 64%, Grad 3: 21%, Grad 4: 4%). Dabei waren Fatigue (25%), infusionsbedingte Reaktionen (20%) und Rash am häufigsten (≥15% der Patienten). Neutropenie (16%) und erhöhte Lipasewerte (5%) stellten die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 dar, während eine infusionsbedingte Reaktion die am meisten beobachtete schwere therapiebedingte Nebenwirkung war (3%). Drei Patienten verstarben ohne kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.

Hohe Ansprechrate unter Nivolumab bei cHL

In der einarmigen Phase-II-Studie Checkmate 205 wurden bis zum Analysezeitpunkt 80 erwachsene Patienten mit rezidivierendem cHL aufgenommen – nach gescheiterter autologer Stammzelltransplantation und ungenügendem Ansprechen auf oder Rezidiv nach einer Therapie mit Brentuximab Vedotin (6). Die Behandlung erfolgte mit Nivolumab als 60-minütige Infusion in einer Dosierung von 3 mg/kg alle 2 Wochen bis zu Krankheitsprogression, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Ausscheiden aus der Studie. Der vordefinierte minimale Follow-up betrug 6 Monate.

Primärer Endpunkt war ein objektives Ansprechen, bewertet durch das Independent Radiologic Review Committee (IRRC) gemäss den revidierten Kriterien der International Working Group 2007.

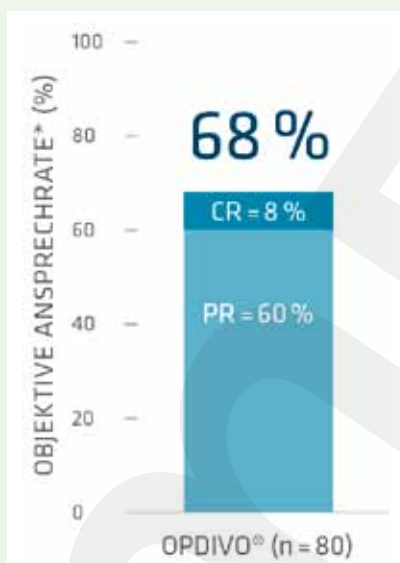


Abb. 1: Anteil Patienten mit objektivem Ansprechen, komplettem oder partiellem Ansprechen nach einem medianen Follow-up von 15.4 Monaten gemäss IRRC (adaptiert nach Ref. 7)

Betreffend der erhobenen Daten zur Lebensqualität zeigte sich eine stetige Verbesserung unter der Therapie.

Anhaltendes Ansprechen nach Follow-up von 15.4 Monaten

Im Dezember 2016 wurden am ASH-Meeting die Follow-up-Daten von Checkmate 205 vorgestellt (7). Zum Analysezeitpunkt betrug die mediane Nachbeobachtung 15.4 Monate. Das IRRC-beurteilte objektive Ansprechen sowie der Anteil Patienten mit komplettem bzw. partiellem Ansprechen sind in Abbildung 1 dargestellt. Die mediane Ansprechdauer betrug in dieser Analyse mit verlängertem Follow-up bereits 13.1 Monate. Die mediane Dauer kompletten Ansprechens wurde nicht erreicht, diejenige von partiellem Ansprechen lag bei 13.1 Monaten. Das mediane IRRC-beurteilte PFS und der Anteil Patienten mit PFS nach 12 Monaten sind in Abbildung 2 ersichtlich. Das Gesamtüberleben betrug nach 12 Monaten 94.9%.

Bezüglich Sicherheitsprofil zeigte die Follow-up-Analyse von Checkmate 205 nach mindestens einem Jahr ein ähnliches Bild wie bei der ersten Beurteilung nach einem minimalen Follow-up von 6 Monaten. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen waren Fatigue (28%), infusionsbedingte Reaktionen (20%), Arthralgie (15%) und Rash (15%). Neutropenie (16%) und erhöhte Lipase- (5%) oder Aspartat-Aminotransferase-Werte (4%) waren die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3 oder 4.

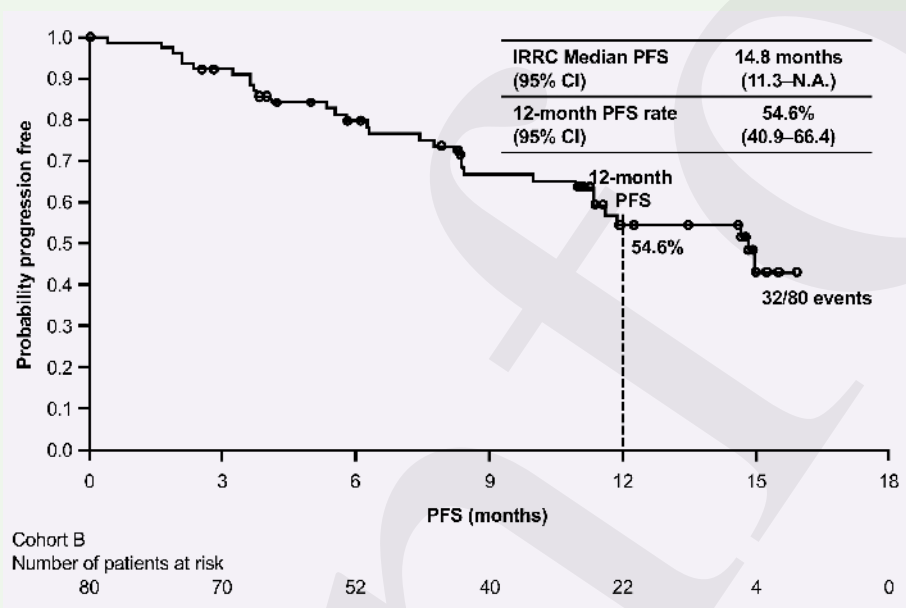


Abb. 2: IRRC-beurteiltes PFS und PFS nach 12 Monaten (adaptiert nach Ref. 7)

Fazit

- Nivolumab ist der erste Immuncheckpoint-Inhibitor mit Zulassung für die Behandlung einer Indikation in der Hämato-Onkologie in der Schweiz.
- Nivolumab (Opdivo®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach autologer Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (8).
- Nivolumab zeigte in dieser Indikation nach einem minimalen Follow-up von 6 Monaten mit 66.3% ein hohes objektives Ansprechen (6).
- Nach einem medianen Follow-up von 15.4 Monaten war die Ansprechrate bei diesen intensiv vorbehandelten Patienten weiterhin hoch (68%), die Ansprechdauer betrug median 13.1 Monate (7).
- Das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Nivolumab entsprach den bereits bestehenden Erfahrungen (7).
- Mit der Zulassung von Nivolumab erweitern sich die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit cHL.

Literatur:

1. Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood* 2015;125(22):3393-400
2. Keir ME et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704
3. Roemer MG et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2690-7
4. Yamamoto R et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive micro-environment of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;111(6):3220-4
5. Ansell SM et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311-9
6. Younes A et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283-94
7. Timmerman J et al. CheckMate 205 Update with Minimum 12-Month Follow up: A Phase 2 Study of Nivolumab in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ASH, 2016; Oral Presentation #1110
8. Opdivo® (Nivolumab): aktuelle Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch

1506CH17PR00135-01 01/17

IMPRESSUM

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