

Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

# Nivolumab führt zu bedeutender Verbesserung des Gesamtüberlebens

In der Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom konnten in den letzten Jahren wichtige Fortschritte erzielt werden. Das Überleben nach Versagen einer ersten Therapie ist jedoch nach wie vor unbefriedigend. In der Studie CheckMate 025 erreichte nun der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab (Opdivo®) als Zweitlinientherapie mit einem medianen Gesamtüberleben von 26 Monaten ein signifikant besseres und bisher nicht erreichtes Resultat im Vergleich zu Everolimus. Die Verträglichkeit von Nivolumab war gut, was sich auch in einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten widerspiegelte.

Weltweit werden jedes Jahr schätzungsweise 338000 neue Fälle eines Nierenzellkarzinoms (RCC) diagnostiziert (1). Bei etwa 30 Prozent der Betroffenen liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein metastasiertes Stadium vor (2). In den vergangenen Jahren haben verschiedene zielgerichtete Substanzen Eingang in die Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten RCC gefunden, darunter Hemmer des VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sowie mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) Inhibitoren wie Everolimus (3). Und obwohl diese Substanzen die therapeutische Landschaft beim RCC stark verändert haben, erreichen sie bei vortherapierten Patienten nur eine begrenzte Verbesserung des Gesamtüberlebens (3,4). Seit kurzem steht mit Nivolumab (Opdivo®) nun auch die erste immuntherapeutische Option zum Einsatz beim RCC zur Verfügung.

Nivolumab ist dabei für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener antiangiogener Therapie indiziert (6).

## Immuntherapie beim metastasierten RCC

Bei Nivolumab handelt es sich um einen vollständig humanen IgG4 monoklonalen Antikörper, der an den Programmed-Death-1-Rezeptor (PD-1) bindet (5). Dadurch wird dessen Interaktion mit PD-L1 und PD-L2 blockiert und die T-Zell-Aktivität, darunter auch die Antitumorimmunantwort, potenziert. Basierend auf den positiven Resultaten einer Phase-II-Studie wurde die randomisierte, offene Phase-III-Studie CheckMate 025 bei 821 Patienten mit einem fortgeschrittenen RCC gestartet (4,5). Die Studienteilnehmenden hatten zuvor bereits eine oder zwei antian-

giogene Behandlungen erhalten und wurden entweder mit 3mg Nivolumab pro Kilogramm Körpergewicht i.v. alle zwei Wochen oder täglich 10mg Everolimus p.o. therapiert. Der primäre Endpunkt der Studie war das Overall Survival (OS), zu den sekundären Endpunkten gehörten unter anderem die objektive Ansprechrates (ORR) und die Sicherheit.

## Nivolumab führt zu bisher unerreichtem Gesamtüberleben

Die erst kürzlich vorgestellten Daten der 2-Jahres-Analyse der CheckMate 025 ergaben schliesslich für Nivolumab mit einem medianen OS von 26,0 Monaten im Vergleich zu 19,7 Monaten mit Everolimus eine bisher beim fortgeschrittenen RCC unerreichte signifikante Überlebensdauer (HR 0,73;  $p=0,0006$ ) (Abb.1) (4). Der Vorteil bezüglich 1-Jahres-OS blieb bei vordefinierten Patientensubgruppen (z. B. MSKCC Prognose-Score) erhalten. Die Analyse wies zudem darauf hin, dass der Effekt von Nivolumab auf das Gesamtüberleben ausgeprägter war, je früher es eingesetzt wurde (5). Gemäss aktueller Studien bleibt die Wirksamkeit von zielgerichteten Therapien wie Tyrosinkinaseinhibitoren auch nach einem Einsatz von Nivolumab weiterhin erhalten (7). Die ORR lag in CheckMate 025 in der Gruppe der mit Nivolumab behandelten Patienten fünfmal höher als in der Vergleichsgruppe (25 % vs. 5 %; OR 5.98,  $p<0.001$ ). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug bei den 103 Patienten der Nivolumab-Gruppe mit Ansprechen 3,5 Monate und bei den 22 Patienten mit Ansprechen im Vergleichsarm 3,7 Monate. Die mediane Ansprechdauer lag in beiden Gruppen bei 12 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug im Nivolumab-Arm 4,6 Monate und im Everolimus-Arm 4,4 Monate (HR 0,88,  $p=0,11$ ) (5).

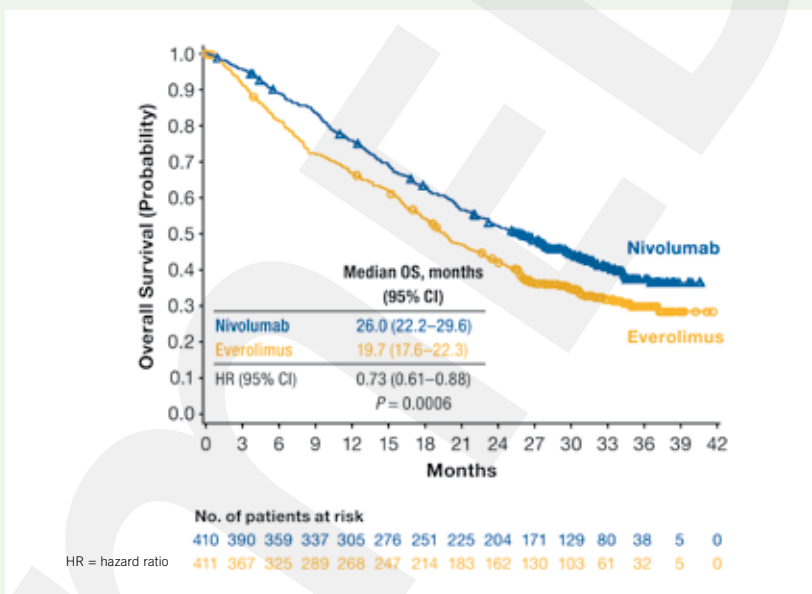
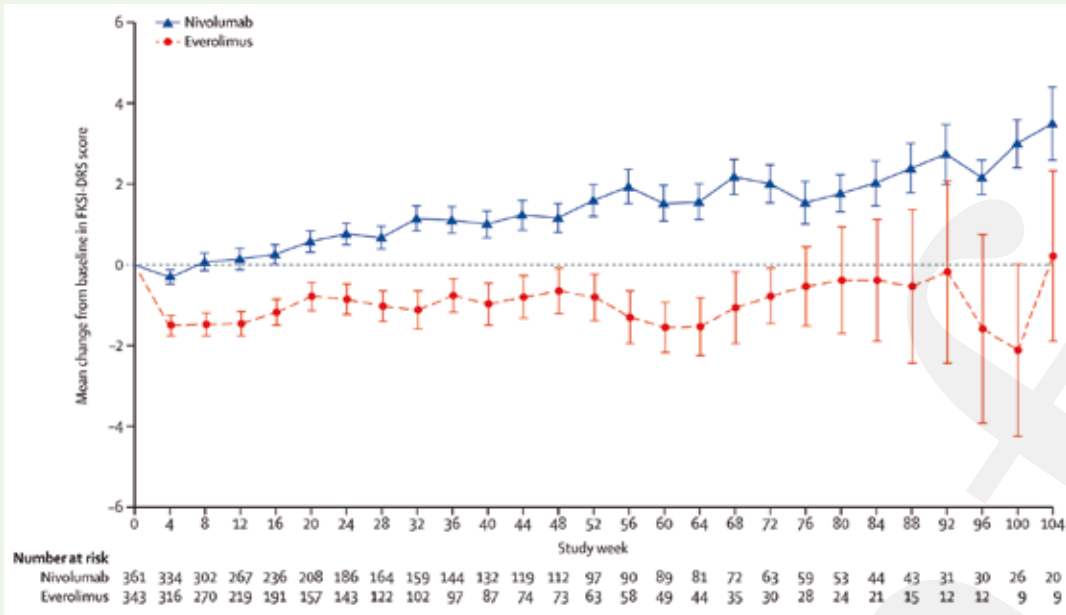


Abb. 1: CheckMate 025: Medianes Gesamtüberleben der mit Nivolumab behandelten vortherapierten Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom im Vergleich zu mit Everolimus behandelten Patienten (4).



**Abb. 2: Durchschnittliche Veränderung der HRQoL seit Therapiebeginn gemäss FKSI-DRS**

Lebensqualität als Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome gemessen anhand des FKSI-DRS-Fragebogens (8).

FKSI-DRS=Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms. HRQoL=health-related quality of life

### Gute Verträglichkeit dokumentiert

Die Behandlung mit dem Anti-PD-1-Antikörper erwies sich insgesamt als sehr gut verträglich (5). Behandlungsbezogene Nebenwirkungen jeden Grades traten bei 79 % der mit Nivolumab und 88 % der mit Everolimus behandelten Patienten auf. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 traten im Everolimus-Arm fast doppelt so häufig auf wie im Nivolumab-Arm (37 % vs. 19 %). Dabei handelte es sich unter Nivolumab am häufigsten um Fatigue (2 % der Patienten), unter Everolimus am häufigsten um eine Anämie (8 %). Therapieabbrüche aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen wurden unter Nivolumab bei 8 % der Patienten registriert, unter Everolimus bei 13 % (5).

### Signifikant verbesserte Lebensqualität mit Nivolumab

Im Rahmen der Studie galt auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen ein besonderes Augenmerk. Dazu wurden der FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) und der EQ-5D (European Quality of Life 5 Dimensions questionnaire) Score von allen randomisierten Patienten analysiert, bei denen eine Erhebung zu Studienbeginn und mindestens einmal im Verlauf der Studie durchgeführt worden war (8). So konnten schliesslich die Daten von 88 % der mit Nivolumab behandelten und von 84 % der mit Everolimus behandelten Patienten eingeschlossen werden.

Die Analyse ergab schliesslich, dass es bei den mit Nivolumab behandelten Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert gekommen war,

während diese unter Everolimus abgenommen hatte. In der Nivolumab-Gruppe konnte bei einem signifikant höheren Anteil der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (d. h. eine Verbesserung von mehr als 2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert, 55 % vs. 37%,  $p < 0,0001$ ) festgestellt werden. Damit liess sich zum ersten Mal für eine neue Therapie eine signifikante Verbesserung dieses Parameters im Vergleich zu einer gezielten Therapie nachweisen (Abb. 2).

### Nivolumab bereits in aktuelle Therapierichtlinien integriert

Eine Gruppe von elf internationalen Experten hat vor kurzem unter anderem die in der Zweitlinientherapie des metastasierten RCC angewandten Therapiestrategien analysiert

und dabei neben dem bevorzugten persönlichen Vorgehen auch aktuelle Studiendaten berücksichtigt (9). Dabei stellten sie fest, dass nach einer Krankheitsprogression unter einer Erstlinientherapie mit einem Tyrosinkinasehemmer (TKI) am häufigsten Everolimus, Axitinib, Nivolumab oder ein anderer TKI eingesetzt wird. Bei Berücksichtigung der (zukünftigen) Verfügbarkeit von Nivolumab und Cabozantinib zeigte sich, dass dem Anti-PD-1-Antikörper bereits jetzt ein wichtiger Platz im Behandlungsalgorithmus des metastasierten RCC zugesprochen wird. So stellte Nivolumab die am häufigsten ausgewählte Option dar. Und nicht zuletzt hat die Zweitlinientherapie mit Nivolumab auch bereits Eingang in die soeben aktualisierten Therapierichtlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) gefunden (10).

#### Literatur:

1. Ferlay J et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
2. Fisher R et al. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 38-45.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: kidney cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2015. Version 3.2015. Verfügbar unter: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
4. Plimack E. et al. Two-Year Efficacy and Safety Update From the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Poster IKCS 2016, [scn.by/ks7d5b9xpm87y](http://scn.by/ks7d5b9xpm87y)
5. Motzer RJ et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1803-13.
6. Fachinformation Opdivo® (Nivolumab). [www.swiss-medicinfo.ch](http://www.swiss-medicinfo.ch)
7. Albiges L et al. Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2015;51:2580-6.
8. Cella D et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 994-1003.
9. Rothermundt C et al. Second-line treatment for metastatic clear cell renal cell cancer: experts' consensus algorithms. *World J Urol* 2016 Aug 3. [Epub ahead of print].
10. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5): v58-v68.

### IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Dr. Therese Schwender

**Redaktion:** Thomas Becker

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

© Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach