

Fortgeschrittenes, vorbehandeltes Nierenzellkarzinom

Immuntherapie mit Nivolumab bringt verlängertes Gesamtüberleben bei guter Lebensqualität

Patienten mit fortgeschrittenem Nierentumor profitieren nach einer systemischen Vorbehandlung markant von einer Immuntherapie: In einer offenen Phase-III-Studie (CheckMate 025) mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab versus Everolimus (der derzeitigen Standardtherapie) zeigten sich eine deutlich höhere Ansprechrates und ein signifikant verlängertes Überleben von median 25 (vs. 19,5) Monaten bei deutlich besserer Verträglichkeit unter der Immuntherapie.

New England Journal of Medicine

Fast 30% der Patienten mit Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma; RCC) weisen bei Diagnosestellung bereits eine Metastasierung auf. Trotz mehrerer neuer zielgerichteter Therapiemöglichkeiten, darunter VEGF- und mTOR-Hemmer nach Vorbehandlung mit Sorafenib oder Sunitinib, bleibt das Gesamtüberleben (OS) mit diesen Wirkstoffen limitiert. Der PD-1-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab (Opdivo®) – seit Kurzem auch in der Schweiz bei fortgeschrittenem NSCLC unabhängig vom histologischen Subtyp nach Vorbehandlung zugelassen – zeigte sich in ersten, unkontrollierten Studien auch bei vorbehandelten mRCC-Patienten vielversprechend. Dabei wurde offensichtlich, dass eine PD-L1-Expression mit schlechter Prognose bei RCC assoziiert ist, vermutlich aufgrund immunsuppressiver Funktion. Die Nivolumab-Therapie sollte daher aufgrund der induzierten Unterbrechung des PD1-/PD-L1-Signalwegs zu einer wiederhergestellten immunologischen Antitumorwirkung und damit zu verbessertem Überleben führen.

Internationale Studie mit 821 Patienten

Die randomisierte Phase-III-Studie Check-Mate 025 schloss 821 Patienten mit fortgeschrittenem, klarzelligem RCC ein, die mit einem oder zwei Regimen vorbehandelt waren. Sie erhielten im Verhältnis 1:1 entweder Nivolumab (3 mg pro kg KG intravenös alle 2 Wochen) oder Everolimus (10-mg-Tablette, 1x täglich). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS); zu den sekundären Endpunkten gehörten die objektive Ansprechrates und Sicherheit.

Medianes OS nach Vorbehandlung: mehr als 2 Jahre

Im Resultat zeigte sich ein medianes OS unter Nivolumab von 25 Monaten (95%-KI: 21,8 bis nicht erreicht) und unter Everolimus von 19,6 Monaten (17,6–23,1). Im Schnitt lebten Nivolumab-Patienten also fast ein halbes Jahr länger als unter der derzeitigen Standardtherapie mit Everolimus. Die Hazard Ratio (HR) für Tod betrug 0,73 (98%-KI: 0,57–0,93) und traf damit das vorher bestimmte Kriterium für

Therapieüberlegenheit. Die Trennung der OS-Kurven trat in der Studie schon früh (d.h. nach ca. 3 Monaten) ein; das verlängerte OS von 5,4 Monaten unter Nivolumab war signifikant in der Interimsanalyse.

Die objektive Ansprechrates war unter dem Prüfmedikament deutlich höher mit 25% versus 5% (Odds Ratio 5,98; 95%-KI: 3,68–9,72). Dagegen war das progressionsfreie Überleben (PFS) unter beiden Medikamenten etwa gleich mit 4,6 Monaten unter Nivolumab (vs. 4,4 Monate unter Everolimus), was einer HR von 0,88 entspricht. Das PFS war in dieser Studie also nicht ausschlaggebend für das unterschiedliche OS. Die Studienärzte vermuten einen verzögerten Benefit von Nivolumab. Die verbesserte Wirkung von Nivolumab war unabhängig vom Anteil der PD-1-Expression zu beobachten. Die therapiebezogenen Grad-3- und -4-Nebenwirkungen waren mit 19% unter Nivolumab deutlich geringer als unter Everolimus mit 37%. Unter dem Immuntherapeutikum standen Fatigue und unter dem mTOR-Hemmer Anämie im Vordergrund. Damit bestand unter Nivolumab eine sehr gute Lebensqualität in der gesamten zweijährigen Studienperiode. ▲

Bärbel Hirrlé

Quelle:

Motzer RE et al.: Nivolumab versus Everolimus in advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373 (19): 1803–1813.

Die Ergebnisse wurden erstmals auf dem Europäischen Krebskongress (ECC) im Herbst 2015 im Rahmen der Presidential Session vorgestellt (Late Breaking Abstract #3).