

Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich

Anhaltender Überlebensvorteil mit Nivolumab im Vergleich zur Standardtherapie nach 18 Monaten

Nivolumab ist in der Schweiz neu zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie. Die Grundlage dafür lieferte die Studie CheckMate 141, in welcher Patienten unter Nivolumab im Vergleich zu einer Standardtherapie ein höheres Gesamtüberleben nach einem Jahr zeigten. Die am ASCO 2017 vorgestellte Follow-up-Analyse bestätigt den Überlebensvorteil nun auch nach 18 Monaten. Damit besteht eine Chance auf Langzeitüberleben für Patienten mit dieser prognostisch sehr ungünstigen Krebserkrankung.

Die Nivolumab-vermittelte Inhibition von Programmed Death 1 (PD-1)-Rezeptor hat sich bereits bei verschiedenen Tumorarten als wirksamer immunonkologischer Ansatz erwiesen (1). Zu den untersuchten und bislang in der Schweiz zugelassenen Indikationen von Nivolumab (Opdivo®) gehören das lokal fortgeschrittene oder metastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom nach vorangegangener Chemotherapie, das nicht rezidierbare oder metastasierte Melanom, das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom nach vorangegangener antiangiogener Therapie und das rezidivierende oder refraktäre klassische Hodgkin-Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (2).

Bei der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) befinden sich die meisten Patienten im lokoregionär fortgeschrittenen Krankheitsstadium und über 50% der Patienten erleiden im Verlauf von drei Jahren ein Rezidiv (3-5). Bei Krankheitsprogression innerhalb von sechs Monaten nach einer Platin-basierten Chemotherapie lag das

mediane Überleben bislang bei maximal sechs Monaten (6). Insgesamt ist das rezidivierende oder metastasierte SCCHN prognostisch sehr ungünstig und die Behandlungsoptionen sind beschränkt (7). Seit der Zulassung von Cetuximab vor gut 10 Jahren hat sich in diesem Bereich nicht mehr viel getan.

Rezidive und Metastasierung beim SCCHN werden durch Immunevasion des Tumors gefördert (8). Diese scheint zumindest teilweise durch Expression von Programmed-Death-Liganden (PD-L1 und PD-L2) des T-Zell-supprimierenden Immunchekpoint-Rezeptors PD-1 vermittelt zu werden (9–12). Deshalb stellt die PD-1-Immunchekpoint-Blockade durch Nivolumab auch beim rezidivierenden oder metastasierten SCCHN einen rationalen und potenziell nützlichen therapeutischen Ansatz dar, der in der Studie CheckMate 141 untersucht wurde (7). Aufgrund der positiven Resultate erhielt Nivolumab in der Schweiz nun auch die Zulassung zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierten SCCHN nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie (2).

CheckMate 141 – Nivolumab im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie bei SCCHN

Die zulassungsrelevante, offene Phase-III-Studie CheckMate 141 schloss 361 Patienten mit rezidivierendem SCCHN und Progression spätestens sechs Monate nach Abschluss einer Platin-basierten Chemotherapie ein (7). Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder Nivolumab (n=240) oder einer Standardbehandlung mit Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel in Monotherapie (n=121, Therapie-selektion durch den Prüfarzt) zugeteilt.

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Weitere Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechrates (ORR), Sicherheit und Lebensqualität der Patienten.

In der ersten Analyse von CheckMate 141 zeigte sich unter Nivolumab ein signifikant längeres medianes OS als in der Vergleichsgruppe (7.5 Monate [95% CI: 5.5–9.1] vs. 5.1 Monate [95% CI: 4.0–6.0]; HR für Tod: 0.70 [97.73% CI: 0.51–0.96]; p=0.01). Das geschätzte OS nach 12 Monaten war in der

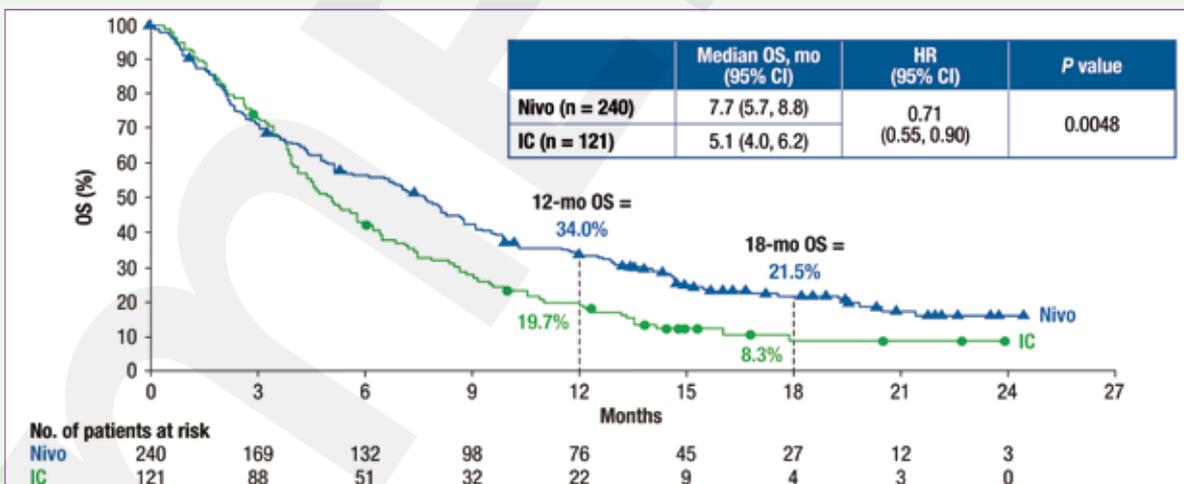


Abb. 1: Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem SCCHN unter Behandlung mit Nivolumab oder Standardtherapie (CheckMate 141, adaptiert nach Ref. 13)

Nivolumab-Gruppe mehr als doppelt so hoch wie in jener mit Standardbehandlung (36.0% vs. 16.6%).

Das mediane PFS betrug 2.0 Monate (95% CI 1.9–2.1) unter Nivolumab und 2.3 Monate (95% CI: 1.9–3.1) unter Standardbehandlung (HR für Progression/Tod: 0.89; 95% CI: 0.70–1.13; p=0.32). 19.7% der Patienten in der Nivolumab-Gruppe und 9.9% der Patienten in der Gruppe mit Standardtherapie zeigten nach 6 Monaten ein PFS. Die ORR lag mit Nivolumab bei 13.3%, in der Vergleichsgruppe betrug sie 5.8%.

Behandlungsbedingte unerwünschte Wirkungen vom Grad 3 oder 4 wurden bei Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, seltener verzeichnet (13.1% vs. 35.1% unter Standardtherapie). Die Lebensqualität stabilisierte sich in der Nivolumab-Gruppe, während sich diese bei Patienten unter Standardbehandlung verschlechterte.

Anhaltender Überlebensvorteil auch nach 18 Monaten

Die am Jahrestreffen der ASCO im Juni 2017 vorgestellten Follow-up-Resultate von CheckMate 141 haben die im Rahmen der ersten Analyse gewonnenen Erkenntnisse vollumfänglich bestätigt (13).

Nach einem minimalen Follow-up von 11.4 Monaten zeigte sich weiterhin ein signifikanter Überlebensvorteil in der Nivolumab-Gruppe. Die OS-Rate war auch nach 18 Monaten fast 3-mal so hoch wie in der Gruppe mit Standardtherapie (21.5% vs. 8.3%, Abbildung 1). Das OS in den verschiedenen analysierten Sub-

	Nivolumab (n=240)	Standardtherapie (n=121)
Best Overall Response, %		
Complete Response	2.5	0.8
Partial Response	10.8	5.0
Stable Disease	22.9	35.5
Progressive Disease	41.7	34.7
Unbestimmbar	22.1	24.0
ORR, % (95% CI)	13.3 (9.3–18.3)	5.8 (2.4–11.6)
Odds Ratio (95% CI)	2.49 (1.07, 5.82)	
Mediane Dauer bis zum Ansprechen, Monate (Bereich)	2.1 (1.8–7.4)	2.0 (1.9–4.6)
Mediane Ansprechdauer, Monate (Bereich)	9.7 (2.8–20.3+)	4.0 (1.5+–8.5+)

Tab. 1: Ansprechmuster bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem SCCHN unter Behandlung mit Nivolumab oder Standardtherapie (CheckMate 141, adaptiert nach Ref. 13)

gruppen (u.a. nach Alter, ECOG Performance Status, Tumorlokalisation und Anzahl vorausgegangener systemischer Therapien) war im Allgemeinen konsistent mit dem OS in der Gesamtpopulation.

Das PFS war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich und blieb im Vergleich zur ersten Analyse praktisch unverändert (Nivolumab: 2.0 Monate [95% CI: 1.9–2.1]; Standardtherapie: 2.3 Monate [95% CI: 2.0–3.1]; HR: 0.87 [05% CI: 0.69–1.11]; p=0.2597). Gleiches galt für die ORR. Das komplette Ansprechmuster ist in Tabelle 1 dargestellt.

Ebenfalls bestätigt hat sich das bessere Verträglichkeitsprofil der Nivolumab-Behandlung. Behandlungsbedingte unerwünschte Wirkungen wurden im Rahmen der Follow-up-Analyse

bei insgesamt 61.9% der mit Nivolumab behandelten Patienten und bei 79.3% der Patienten in der Vergleichsgruppe beobachtet. Behandlungsbedingte unerwünschte Wirkungen vom Grad 3 oder 4 traten bei 15.3% der Patienten in der Nivolumab-Gruppe auf und waren damit deutlich seltener als unter Standardbehandlung (36%).

Fazit

- Nivolumab zur Behandlung von SCCHN-Patienten mit Progression nach Platinbasierter Chemotherapie verbessert das Gesamtüberleben im Vergleich zur untersuchten Standardtherapie.
- Der Überlebensvorteil ist auch nach 18 Monaten evident.
- Die SCCHN-Behandlung mit Nivolumab zeigt ein günstigeres Verträglichkeitsprofil mit deutlich weniger behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen Grad 3 oder 4 im Vergleich zur untersuchten Standardtherapie.
- Die SCCHN-Behandlung mit Nivolumab führt im Gegensatz zur untersuchten Standardtherapie zu einer Stabilisierung der Lebensqualität der Patienten.

Literatur:

- Bond DA, Alinari L. Emerging treatment options for the management of Hodgkin's lymphoma: clinical utility of nivolumab. *J Blood Med.* 2017;8:41-54.
- Opdivo® (Nivolumab): aktuelle Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch
- Pignon JP et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4-14.
- Bernier J et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945-52.
- Cooper JS et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1937-44.
- Saloura V et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinumrefractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(6):1227-39.
- Ferris RL et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856-1867.
- Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3293-304.
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell.* 2015;27(4):450-61.
- Li J et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2015;75(3):508-18.
- Badoual C et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res.* 2013;73(1):128-38.
- Concha-Benavente F et al. Identification of the Cell-Intrinsic and -Extrinsic Pathways Downstream of EGFR and IFNγ That Induce PD-L1 Expression in Head and Neck Cancer. *Cancer Res.* 2016;76(5):1031-43.
- Gillison ML et al. Nivolumab vs Investigator's Choice for Platinum-Refractory Recurrent or Metastatic (R/M) Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CheckMate 141): Outcomes in First-line R/M Patients and Updated Safety and Efficacy. Poster Presentation, ASCO 2017, Chicago, Illinois.

IMPRESSUM

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