Lebensqualität bei Patienten unter Nivolumab versus Everolimus

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

Die Phase-III-Studie CheckMate 025 hat bei Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem Nierenzellkarzinom die Gabe des Checkpoint-Inhibitors Nivolumab mit der des mTOR-Inhibitors Everolimus verglichen. Nach einer Interimsanalyse wurde die Studie vorzeitig beendet, da der primäre Endpunkt – Gesamtüberleben – zugunsten von Nivolumab erreicht war. Jetzt stellen die Prüfer Daten zur Lebensqualität unter den beiden Substanzen vor.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität entwickelt sich unter Nivolumab günstiger als unter Everolimus. Zu diesem Ergebnis kommt die Auswertung der internationalen Studiengruppe, in die Daten von 706 Patienten eingingen.

Einschlusskriterien für CheckMate 025 war ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom mit mindestens einer vorangegangenen Behandlung mit einem Angiogenese-Inhibitor. Die Patienten waren zwischen Oktober 2012 und März 2013 in einem von 146 Zentren weltweit nach dem Zufallsprinzip einer Therapie mit

- Nivolumab 3 mg/kg über 60 min als intravenöse Infusion alle 2 Wochen (n = 410) oder
- Everolimus 10 mg per os einmal pro Tag (n = 411)

zugewiesen worden.

Für die jetzige Auswertung verwendeten die Wissenschaftler Daten aus dem FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms) und dem EQ-5D (European Quality of Life – 5 Dimensions). Dabei beurteilt der FKSI-DRS im Wesentlichen die krankheitsspezifische Lebensqualität und der EQ-5D die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität. Cella et al. verglichen die Veränderungen unter der Therapie bis Woche 104 nach Behandlungsbeginn sowie die Häufigkeit von klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität nach vorab festgelegten Definitionen: Daten von 362 Patienten der Nivolumab-Gruppe und von 344 Patienten der Everolimus-Gruppe waren auswertbar. Dabei fand sich unter Nivolumab eine Verbesserung der FKSI-DRS-Werte ab Woche 20 bis Woche 104, im Vergleich zu einer Abnahme unter Everolimus von Woche 4 bis Woche 32 und erneut von Woche 60 bis Woche 64.

Unter Nivolumab kam es bei 200 Patienten (55 %) zu einer klinisch relevanten Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gegenüber 126 Patienten unter Everolimus (37 %). Dieser Unterschied war unabhängig von dem vorab gewählten Grenzwert für eine solche Verbesserung. Ebenso besserte sich die allgemeine gesundheitliche Lebensqualität unter Nivolumab, während sie unter Everolimus sank.

In einer exploratorischen Analyse untersuchten die Mediziner außerdem, ob Parameter der Lebensqualität mit den Outcomes zusammenhingen, und fanden eine deutliche positive Korrelation der Punktwerte mit den Überlebensdaten in beiden Fragebogen: Die längsten Überlebenszeiten wiesen Patienten mit hoher Lebensqualität zu Beginn und Verbesserungen unter der Therapie auf.

FAZIT

Nivolumab zeigt nach diesen Daten bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms einen günstigeren Einfluss auf die Lebensqualität als Everolimus, fassen die Autoren zusammen, möglicherweise auch wegen der besseren Verträglichkeit des gezielt angreifenden Medikaments. Weiterhin fand sich ein Zusammenhang zwischen Überlebenszeiten und den Ergebnissen in den beiden hier verwendeten Lebensqualitäts-Fragebogen. Diese könnten also möglicherweise in Zukunft zur ergänzenden Einschätzung der Prognose herangezogen werden, was in weiteren Studien prospektiv untersucht werden sollte.

Dr. Elke Ruchalla, Bad Dürrheim

Kommentar

Studien zu Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zeigen, welche bedeutenden Auswirkungen unerwünschte Ereignisse (UE) auf die Patientenpräferenz bezüglich der Behandlung haben [1, 2]. Während Ärzte dazu neigen, sich auf schwerwiegendere UE zu konzentrieren, haben auch leichte oder mäßige UE Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten (health-related quality of life, HRQoL). Diese stellt also einen zusammengesetzten Indikator für Tumorsymptome und Nebenwirkungen dar. Die Messung der HRQoL kann Unterschiede in der patientenseitigen Wahrnehmung von Verträglichkeit aufzeigen, die mithilfe der üblichen Registrierung UE oft nicht erfasst werden.

CheckMate 025 war eine robust konzipierte Studie zum Vergleich von Nivolumab und Everolimus in einer großen Patientenpopulation (n = 803) mit anti-angiogenetisch vorbehandeltem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) [3]. Die HRQoL wurde unter Verwendung des Fragebogens „Funktionelle Bewertung einer Krebstherapie – Nierensymptom-Index – Krankheitsbedingte Symptome“ (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms, FKSI-DRS) erhoben. Dabei handelt es sich um einen Fragebogen mit 9 Items, welcher die überwiegend mit Nierenkrebs assoziierten Symptome misst (Energie, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Dyspnoe, Husten, Fieber und Hämaturie). Der Europäische Fragebogen zur Lebensqualität (European Quality of Life, EuroQol) mit 5 Dimensionen (EQ-5D) wurde als generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität (Quality of Life, QoL) verwendet. Die Studie umfasste eine mediane Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens von 18,3 Monaten für den Nivolumab- bzw. von 17,2 Monaten für den Everolimus-Arm; die Rücklaufquote war mit 86–89 % ausgefüllten Fragebögen sehr hoch.

Nivolumab war mit einer signifikanten Verbesserung der HRQoL assoziiert, welche in Woche 20 begann und für die gesamte Studiendauer anhielt. Im Vergleich zu Everolimus war die beobachtete Veränderung von Baseline bis Woche 84 statistisch signifikant

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

und wurde für alle Items des FKSI-DRS, mit Ausnahme von Knochenschmerzen, beobachtet. Im Vergleich zu Everolimus zeigten mehr Patienten unter Nivolumab eine klinisch relevante HRQoL-Verbesserung (55 vs. 37 %) und der Zeitraum bis zur Verbesserung war unter Nivolumab kürzer.

Eine explorative Analyse zeigte eine positive Korrelation zwischen den HRQoL-Werten zur Baseline und dem Gesamtüberleben [4]. Die Stärke dieses Effekts legt nahe, dass mit Nivolumab behandelte Patienten einen größeren Nutzen aus der Behandlung ziehen, als allein auf Basis objektiver Tumoransprechraten zu erwarten wäre. Obwohl das offene Studiendesign zu Verzerrungen bei der erfassten HRQoL geführt haben könnte, scheint es aufgrund des dauerhaften Effektes unwahrscheinlich, dass es sich dabei um eine bedeutende Einflussgröße handelt. Darüber hinaus ist das Verhältnis zwischen klinischem Ansprechen und QoL-Antworten überaus komplex, u. a. aufgrund der Tatsache, dass es sich dabei um ein durch den Patienten berichtetes Ergebnis (patient-reported outcome, PRO) handelt und daher subjektive Unterschiede in der Wahrnehmung von Änderungen der HRQoL existieren.

Da Everolimus eine der am besten verträglichen Substanzen für die RCC-Therapie ist, ist die in der CheckMate 025-Studie beobachtete Verbesserung unter Nivolumab im Vergleich zu Everolimus besonders bemerkenswert. Darüber hinaus war die Verbesserung der QoL unter Nivolumab mit besseren klinischen Ergebnissen verbunden. Dies legt nahe, dass dieser Effekt mit der Wirksamkeit der Behandlung in Zusammenhang steht und nicht nur auf das Fehlen von TKI-verursachten UE zurückzuführen ist. Tatsächlich kam es mit Nivolumab tendenziell zuerst zu einem Tumoransprechen und danach zur Verbesserungen der HRQoL: Die mediane Zeit bis zum Tumoransprechen betrug 3,5 Monate (Bereich, 1,4–24,8), während die Zeit bis zum Ansprechen der HRQoL 4,7 Monate (95 % KI: 3,7–7,5) betrug.

Praktische Relevanz und Fazit

Bei der Behandlung des metastasierten RCC mit zahlreichen Optionen wird die Verträglichkeit immer wichtiger, da Patienten dank der besseren Wirksamkeit moderner Therapien länger leben. HRQoL-Daten erlauben eine globale Bewertung der Auswirkungen behandlungsbedingter UE auf den Patienten. Der rasche und anhaltende HRQoL-Nutzen unter Nivolumab spiegelt eine reduzierte behandlungsbedingte Toxizität und ein besseres Ansprechen wider. Zusammen mit der relativ höheren Anzahl von Patienten mit klinisch relevantem HRQoL-Ansprechen unter Nivolumab im Vergleich zu Everolimus, untermauert diese Studie die Beobachtung besserer klinischer Ergebnisse mit Nivolumab.

Interessenkonflikt

MOG erhielt Beratungs-/Konsultationshonorare von Amgen, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb (BMS), GlaxoSmithKline, Novartis und Pfizer, sowie Referenten-Honorare von Bristol-Myers Squibb (BMS), GlaxoSmithKline, Novartis und Pfizer; VG erhielt Konsultationshonorare von BMS, Novartis, Pfizer und Bayer, sowie Referenten-Honorare von BMS, Novartis und Pfizer, und Zuschüsse zu Reise-/Unterbringungskosten von BMS, Novartis, Pfizer, MSD und Merck KGaA.

Die Autoren

Marc-Oliver Grimm
Urologische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Jena
marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de

Viktor Grünwald
Klinik für Hämatologie, Hämostase, Onkologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Gruenwald.Viktor@MH-Hannover.de

Literatur

[1] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013; 369: 722–731

[2] Escudier B, Porta C, Bono P et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. J Clin Oncol 2014; 32: 1412–1418

[3] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015; 373: 1803–1813

[4] Cella D, Grünwald V, Nathan P 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

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.