

Hepatozelluläres Karzinom

Off-Label-Erfahrungen mit Checkpoint-Inhibitoren

Für den Einsatz von Immuntherapien (Checkpoint-Inhibitoren) beim metastasierten Leberzellkarzinom (HCC) fehlen Daten aus Phase-III-Studien. Während in den USA eine eingeschränkte Zulassung für Nivolumab und Pembrolizumab auf Basis von Phase-II-Daten besteht (1), erfolgt deren Einsatz in Europa ausschliesslich im Rahmen von Studien oder Compassionate-use-Programmen. Erfahrungen wurden im Rahmen des internationalen Leberkongresses (ILC) in Wien präsentiert.

In den Phase-II-Studien CheckMate 040 (2) und KEYNOTE-224 (3) wurden mit Immuntherapien beim fortgeschrittenen Leberkarzinom Ansprechraten in der Grössenordnung von 20 Prozent bei einem Gesamtüberleben zwischen 12 und 15 Monaten in der Zweitlinie erreicht. Doch wie bereits bekannt ist, verlief die Phase III für den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab als Zweitlinientherapie beim HCC nicht gut. Der primäre Endpunkt wurde verfehlt, die genauen Ergebnisse sollen in naher Zukunft präsentiert werden (4). Für Nivolumab sind keine Phase-III-Ergebnisse bekannt.

In Europa (inklusive der Schweiz) besteht für keines der beiden Medikamente eine Zulassung in dieser Indikation. Dennoch werden Checkpoint-Inhibitoren in verzweifelten Fällen nach dem Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren immer wieder eingesetzt, sofern sie am jeweiligen Zentrum verfügbar sind. Die Patientenzahlen sind mittlerweile gross genug, um eine Auswertung in Form kleiner Real-world-Studien zu erlauben. Diese Studien legen doch eine gewisse Wirksamkeit der Immuntherapie beim Leberzellkarzinom nahe – wengleich die Autoren zu vorsichtiger Interpretation der sehr heterogenen Daten mahnen.

Krankheitsstabilisierung möglich

Im Rahmen des ILC 2019 präsentierte Univ.-Prof. Matthias Pinter aus Wien (A) eine an österreichischen und deutschen Zentren durchgeführte Studie mit derzeit 65 Patienten (49% Child-Pugh A, 43% Child-Pugh B, 8% Child-Pugh C), die in den Jahren 2015 bis 2018 entweder mit Nivolumab (n = 34) oder mit Pembrolizumab (n = 31) behandelt wurden. Es wurden keine kompletten Remissionen erreicht; 12 Prozent der Patienten zeigten radiologisches Ansprechen, und bei 49 Prozent wurde eine Krankheitsstabilisierung erreicht. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Infektionen (n = 7), Ausschlag (n = 6), Pruritus (n = 3), Fatigue (n = 3), Diarrhö (n = 3) und Hepatitis (n = 3). Insgesamt sind die Daten sehr heterogen, da die Checkpoint-Inhibitoren nicht im Rahmen eines definierten Algorithmus gegeben wurden, sondern in Abhängigkeit von der individuellen Situation in der Erst- bis Viertlinie zum Einsatz kamen (5). Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose vertrugen die Therapie ebenfalls gut, zeigten jedoch

ein schlechteres Gesamtüberleben. Die Differenz erreichte allerdings keine Signifikanz, was auch mit der kleinen Patientenzahl in Zusammenhang stehen kann.

Eine spanische Gruppe berichtete von 42 Patienten mit HCC, die ausserhalb klinischer Studien mit Nivolumab in der Zweit- oder Drittlinie behandelt wurden. In der Zweitlinie lag das Gesamtüberleben im Median bei 28,8 Monaten. In der Drittlinie konnte das Gesamtüberleben aufgrund eines eingeschränkten Follow-up und der Seltenheit der Ereignisse nicht berechnet werden. Die Wirksamkeitsdaten sollten, so Prof. Leonardo Gomes da Fonseca aus Barcelona (E), mit Vorsicht bewertet werden, da viele Patienten ohne Progression auf Nivolumab umgestellt wurden (6). ▲

Reno Barth

Referenzen:

1. Mody K, Abou-Alfa GK: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma in an evolving landscape. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20(2): 3.
2. El-Khoueiry AB et al.: Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389(10088): 2492-2502.
3. Zhu AX et al.: Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 940-952.
4. Merck Newsroom: Merck Provides Update on KEYNOTE-240, a Phase 3 Study of KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Previously Treated Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma [Press release]. 2019. Available at: <https://investors.merck.com/news/press-release-details/2019/Merck-Provides-Update-on-KEYNOTE-240-a-Phase-3-Study-of-KEYTRUDA-pembrolizumab-in-Previously-Treated-Patients-with-Advanced-Hepatocellular-Carcinoma/default.aspx>
5. Pinter M et al.: PD-1 targeted immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: Efficacy and safety data from an international multicenter real-world cohort. *ILC 2019, Abstract PS-138.*
6. Gomes da Fonseca L et al.: A multicentric study on real-life impact of nivolumab in patients with hepatocellular carcinoma. *ILC 2019, Abstract PS-137.*

Quelle: Wissenschaftliche Sitzung «Liver cancer – Systemic treatment and immunotherapy» im Rahmen des ILC 2019, 13. April 2019 in Wien.