



Pressemitteilung

Ergebnisse aus Phase-II-Studie CheckMate -142:

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zeigt Aktivität bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit MMR-Defekt oder MSI-H

- *Die vom Prüfarzt bewertete objektive Ansprechrage betrug 54,8 %. Das Ansprechen hielt dauerhaft an; die mediane Ansprechdauer wurde nicht erreicht.*
- *Das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht, und die 9-Monats-Rate für das Gesamtüberleben betrug unter der Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab 87,6 %.*

München, 7. Juni 2017 – Bristol-Myers Squibb hat jetzt anlässlich der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017 Interimsdaten aus der Phase-II-Studie CheckMate -142 bekannt gegeben. Im Rahmen dieser Mehrkohortenstudie wurde Nivolumab (Opdivo®) als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®) bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einem Defekt der DNA-Mismatch-Reparatur (MMR-Defekt) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) untersucht. Für die Ergebnisse aus der Kohorte unter der Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab wurden die Daten von 84 Patienten ausgewertet, die die erste Gabe mindestens 6 Monate vor der Interimsanalyse bekommen hatten. Der primäre Endpunkt, die vom Prüfarzt beurteilte objektive Ansprechrage (ORR), lag bei 54,8 % (95 %-KI: 43,5–65,7). Das Ansprechen hielt bis zu 15,9 Monate an und dauerte in 85 % der Fälle an. Die mediane Ansprechdauer wurde noch nicht erreicht. Die 9-Monats-Rate für das Gesamtüberleben (OS) betrug 87,6 % (95 %-KI: 78,1–93,1); das mediane OS war zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht worden. Das Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab umfasste 28,6 % Patienten mit behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (AE) der Grade 3 oder 4. Diese Daten wurden auf dem ASCO 2017 vorgestellt (Abstract #3531).¹

„Die klinisch relevanten Überlebens- und Ansprechdaten unter der Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab für die Behandlung von Patienten mit einem Kolorektalkarzinom, bei denen ein MMR-Defekt oder eine MSI-H vorliegt, sind sehr vielversprechend“, so Thierry Andre, M.D., Head of the Medical Oncology Department, St. Antoine Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. *„Diese*

Interimsdaten sind wichtig, weil sie die Studienergebnisse mit der Nivolumab-Monotherapie bei diesen Patienten ergänzen und das Potenzial einer immunonkologischen Kombinationstherapie für diese fortgeschrittene Form des Kolorektalkarzinoms zeigen, für die es einen hohen therapeutischen Bedarf gibt.“

Zu einem MMR-Defekt kommt es, wenn diejenigen Proteine fehlen oder funktionsuntüchtig sind, die Fehlpaarungen während der DNA-Replikation korrigieren. Bei bestimmten Krebsarten, darunter das CRC, führt dies zur Entstehung von MSI-H-Tumoren. Etwa 5 % der Patienten mit metastasiertem CRC weisen Biomarker für einen MMR-Defekt oder MSI-H auf. Diese Patienten profitieren mit geringerer Wahrscheinlichkeit von einer konventionellen Chemotherapie als Patienten, bei denen die MMR intakt ist. *„Im Rahmen unseres Engagements in der Erforschung und Entwicklung immunonkologischer Wirkstoffe untersuchen wir auch prädiktive Biomarker wie einen MMR-Defekt oder MSI-H. Ziel ist es, maßgeschneiderte Behandlungsansätze zu entwickeln, die jedem Patienten den bestmöglichen individuellen Therapieerfolg bieten können“*, so Ian M. Waxman, M.D., Development Lead, Gastrointestinal Cancers, Bristol-Myers Squibb. *„Diese Interimsergebnisse für die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab ermutigen uns. Wir setzen weiter alles an die Evaluierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit unserer immunonkologischen Kombinationstherapien für das metastasierte Kolorektalkarzinom sowie für ein breites Spektrum anderer Tumortypen.“*

Über CheckMate -142

CheckMate -142 ist eine internationale, offene, nicht-vergleichende Mehrkohortenstudie der Phase II, in deren Rahmen Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung des rezidivierenden oder metastasierten Kolorektalkarzinoms (CRC) bei vorbehandelten Patienten sowohl mit als auch ohne DNA-Mismatch-Reparatur-Defekt (MMR-Defekt) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) untersucht wird. Die Ergebnisse der Nivolumab-Monotherapie-Kohorte, die auf dem Gastrointestinal Cancer Symposium 2017 präsentiert wurden, zeigten eine durch den Prüfarzt bewertete objektive Ansprechrate (ORR) von 31,1 % und die 12-Monats-Rate für das Gesamtüberleben (OS) betrug 73,8 %. Nivolumab war in dieser Kohorte gut verträglich und das Verträglichkeitsprofil war konsistent mit bisher berichteten Ergebnissen von anderen soliden Tumorarten. Es wurden keine Hinweise auf neue Verträglichkeitssignale beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Kombinations-Kohorte war die ORR, bewertet durch den Prüfarzt anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1. Weitere wichtige Endpunkte umfassten die durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Bewertungsgremium (BICR) bewertete ORR, das progressionsfreie Überleben (PFS), das OS und die Verträglichkeit. Die Patienten wurden viermal im Abstand von drei Wochen mit Nivolumab (3 mg/kg Körpergewicht) und Ipilimumab (1 mg/kg Körpergewicht) und anschließend alle zwei Wochen mit Nivolumab bis zur Krankheitsprogression, zum Tod oder Erreichen einer inakzeptablen Toxizität behandelt. Von den 84 behandelten Patienten hatten 78 % bereits zwei oder mehr Vortherapien erhalten.

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (AE) jeden Grades traten bei 67,9 % der Patienten auf und waren insgesamt beherrschbar. 13,1 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von AE ab. Die häufigsten AE jeden Grades, die bei mindestens 10 % der MSI-H-Patienten auftraten, waren Diarrhö (23,8 %), Fatigue (16,7 %), Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (16,7 %), Fieber (15,5 %), Pruritus (15,5 %), Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (14,3 %), Übelkeit (14,3 %), Schilddrüsenüberfunktion (13,1 %) und Schilddrüsenunterfunktion (13,1 %). AE der Grade 3 oder 4 traten bei 28,6 % der Patienten auf. Es wurden keine behandlungsbedingten Todesfälle berichtet.

Über das Kolorektalkarzinom und Kolorektalkarzinome mit MMR-Defekt oder MSI-H

Das Kolorektalkarzinom (CRC) entsteht im Kolon oder Rektum, die Teil des Gastrointestinaltrakts sind. Mit einer weltweiten Inzidenz von 1,4 Millionen Fällen ist das Kolorektalkarzinom die dritthäufigste Krebsart sowie die vierthäufigste krebisbedingte Todesursache. In Deutschland erkrankten jährlich etwa 33.400 Männer und 27.200 Frauen an einem CRC.² Weltweit sind jährlich mehr als 135.000 Neudiagnosen zu erwarten.

Ein DNA-Mismatch-Reparatur-Defekt (MMR-Defekt) tritt auf, wenn diejenigen Proteine, die der Korrektur von Fehlpaarungen in der DNA-Replikation dienen, fehlen oder nicht funktionstüchtig sind. Dies führt bei gewissen Krebsarten, darunter das CRC, zur Entstehung von Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H). Etwa 15 % der CRC-Patienten und 5 % der Patienten mit metastasiertem CRC weisen einen MMR-Defekt oder MSI-H als Biomarker auf. Patienten mit metastasiertem CRC mit MMR-Defekt oder MSI-H haben eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass sie von einer konventionellen Chemotherapie profitieren. Zudem haben sie üblicherweise eine schlechtere Prognose mit geringeren Überlebensraten unter dieser Art der

Behandlung. Für alle CRC-Patienten sollten Routineuntersuchungen zum Nachweis des MMR-Defekt- oder MSI-H-Status durchgeführt werden.

Über Nivolumab (Opdivo®)

Tumorzellen können durch verschiedene Escape-Mechanismen, wie die Unterdrückung der Immunantwort über Checkpoint-Signalwege, der körpereigenen Immunabwehr entkommen.^{3,4} Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den Programmed-Death-1 (PD-1)-Rezeptor auf aktivierten T-Zellen bindet. Dadurch kann Nivolumab die Interaktion der Liganden PD-L1 und PD-L2 auf der Oberfläche der Tumorzellen mit dem PD-1-Rezeptor hemmen. Die Blockade des PD-1-Rezeptors durch Nivolumab kann so eine Unterdrückung der Immunabwehr verhindern und die antitumorale Immunantwort reaktivieren.^{3,5} Um Nivolumab bei unterschiedlichen Tumorarten als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Behandlungen zu untersuchen, hat Bristol-Myers Squibb ein umfangreiches, globales Entwicklungsprogramm mit mehr als 50 Studien aufgesetzt, in die weltweit über 25.000 Patienten eingeschlossen wurden. Nivolumab wurde 2014 als erster PD-1-Inhibitor in den Vereinigten Staaten zugelassen und hat die Marktzulassung derzeit in 60 Ländern, darunter Europa, die Vereinigten Staaten und Japan. In Europa erteilte die Europäische Kommission am 19. Juni 2015 die erste Zulassung für Nivolumab zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom. Am 20. Juli 2015 folgte die zweite Marktzulassung für Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie (SQ-NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie. Am 4. April 2016 wurde die Zulassung von Nivolumab auf das NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie (NSQ-NSCLC) und das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom (RCC) nach Vortherapie erweitert. Am 11. Mai 2016 folgte die Zulassung in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Seit dem 21. November 2016 ist Nivolumab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert. Die Zulassung von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie erfolgte am 28. April 2017. Die insgesamt achte Zulassung erhielt Nivolumab am 2. Juni 2017 zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten

Urothelkarzinoms (mUC) bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.⁴

Über die Immunonkologie bei Bristol-Myers Squibb

Chirurgie, Strahlentherapie, zytotoxische oder zielgerichtete Therapien bildeten in den letzten Jahrzehnten die Säulen der Krebsbehandlung. Dennoch blieb ein längeres Überleben bei guter Lebensqualität für viele Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen nur schwer erreichbar. Um den Bedarf an neuen, wirkungsvollen Therapien zu decken, fokussiert Bristol-Myers Squibb in seinen Forschungsaktivitäten auf den innovativen Bereich der Immunonkologie. Der primäre Wirkmechanismus immunonkologischer Substanzen besteht darin, im Kampf gegen Krebs das körpereigene Immunsystem zu aktivieren. Das Unternehmen evaluiert derzeit verschiedene immuntherapeutische Substanzen für Patienten mit unterschiedlichen Krebsarten. Dabei wird auch das Potenzial von Kombinationen immunonkologischer Wirkstoffe, die auf verschiedene und möglicherweise synergistische Signalwege bei der Krebsbehandlung abzielen, geprüft. Bristol-Myers Squibb hat sich verpflichtet, die Forschung in der Immunonkologie voranzutreiben mit dem Ziel, Therapien zu entwickeln, die die Lebenserwartung und die Lebensqualität von Krebspatienten verbessern.

Über Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb ist ein weltweit tätiges BioPharma-Unternehmen, das sich die Erforschung, Entwicklung und den Einsatz innovativer Medikamente zur Aufgabe gemacht hat, die Patienten im Kampf gegen schwere Erkrankungen helfen. Weiterführende Informationen unter www.b-ms.de und www.bms-onkologie.de.

Zukunftsgerichtete Aussagen von Bristol-Myers Squibb

Diese Pressemitteilung enthält hinsichtlich der Forschung, Entwicklung und Vermarktung von pharmazeutischen Produkten sogenannte „zukunftsgerichtete Aussagen“ im Sinne des Private Securities Litigation Reform Act von 1995. Solche zukunftsgerichteten Aussagen basieren auf gegenwärtigen Erwartungen und unterliegen entsprechenden Risiken und Unsicherheiten, darunter Faktoren, die zum Beispiel eine Verzögerung oder Veränderung dieser Aussagen zur Folge haben und dazu führen könnten, dass die tatsächlichen Entwicklungen und Ergebnisse erheblich von den gegenwärtigen Erwartungen abweichen. Es kann keine Garantie für zukunftsgerichtete Aussagen übernommen werden. Neben weiteren Unsicherheiten kann nicht garantiert werden, dass die in dieser Pressemitteilung genannten onkologischen Wirkstoffe in der Europäischen Union für eine weitere Indikation zugelassen wird. Zukunftsgerichtete Aussagen in dieser Pressemitteilung sollten zusammen mit den vielen Unsicherheiten bewertet werden, die sich auf das Handeln von Bristol-Myers Squibb auswirken. Hierzu gehören insbesondere die Unsicherheiten, die in der Erörterung der Risikofaktoren im Jahresbericht von

Bristol-Myers Squibb auf Formblatt 10-K für das am 31. Dezember 2016 beendete Geschäftsjahr, in unseren Quartalsberichten auf Formblatt 10-Q und in aktuellen Berichten auf Formblatt 8-K benannt wurden. Bristol-Myers Squibb sieht sich nicht verpflichtet, seine zukunftsgerichteten Aussagen aufgrund neuer Informationen, zukünftiger Ereignisse oder sonstiger Faktoren öffentlich zu aktualisieren.

Kontakt

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Eszter Viragh
Arnulfstraße 29
80636 München
Tel.: 089 / 12 142 - 7036
Mail: eszter.viragh@bms.com

Referenzen

1. Andre T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Combination of nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in the treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 142 study. J Clin Oncol 2017;35(suppl; abstr 3531).
2. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile. Abgerufen am 06.06.2017.
3. American Cancer Society. Cancer immunotherapy. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003013-pdf.pdf>. Abgerufen am 06.06.2017.
4. Fachinformation Opdivo®. Stand Juni 2017.
5. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. Cancer Med 2013;2(5):662–73.