

26. April 2017

---

## Malignes Melanom: Erste immunonkologische Kombinationstherapie zeigt Überlegenheit

**Wie in kaum einer anderen onkologischen Indikation war die Therapielandschaft beim malignen Melanom in den letzten Jahren einem fundamentalen Wandel unterworfen: Eine Pionierrolle kam Dermato-Onkologen beim fortgeschrittenen Melanom nicht nur bei der Etablierung der ersten und bislang einzigen zugelassenen CTLA-4-Checkpoint-Inhibitor-Therapie mit Ipilimumab zu, sondern auch bei der Einführung der ersten rein immunonkologischen („I-O“) Kombinationstherapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab und dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab. Erstmals konnte ein Gesamtüberleben (OS) von knapp 70% (69% für Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren und 64% für die Gesamtpopulation) gezeigt werden (1).**

Mit Ipilimumab fand der erste Immun-Checkpoint-Inhibitor Eingang in den Therapiealltag: Der monoklonale Antikörper adressiert den CTLA-4-Rezeptor (CTLA-4, Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4), der bei der Regulierung der T-Zell-Aktivität eine zentrale Rolle spielt (2). Die therapeutische CTLA-4-Blockade zielt darauf ab, die Anzahl der Tumor-reaktiven T-Effektorzellen, die den Tumor direkt angreifen, zu erhöhen (2). Für die I-O-Therapie markierte die Zulassung von Ipilimumab im Jahr 2011 den therapeutischen Durchbruch beim fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom: In der bislang größten gepoolten Analyse der OS-Daten (Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, n=1.861) profitierten 22% der Melanompatienten trotz des fortgeschrittenen Tumorstadiums von einer langfristigen, bis zu 10 Jahre währenden Tumorkontrolle (OS-Rate: 22%; 95%-KI: 20-24). Nach 3 Jahren zeichnete sich in der OS-Kurve eine Plateaubildung ab (3). Im Juni 2015 wurde mit Nivolumab (Opdivo®) zudem der erste Vertreter einer weiteren Generation von Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Melanom zugelassen: Nivolumab ist ein humaner mono-klonaler Antikörper, der gegen den Immun-Checkpoint-Rezeptor PD-1 gerichtet ist und darauf abzielt, mit der Bindung an PD-1 die Interaktion zwischen Tumor und T-Zelle im Mikromilieu des Tumors zu verhindern. Die PD-Ligand-1 (PD-L1)-vermittelte Immunsuppression kann aufgehoben und die antitumorale Immunantwort reaktiviert werden. In der bislang längsten, verfügbaren Follow-up-Auswertung zur Monotherapie mit Nivolumab ließ sich eine weitere Verbesserung der Überlebensraten beobachten: Nach 5 Jahren betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit mit Nivolumab 35% (95%-KI: 25-43) (5). Inzwischen ist Nivolumab nicht nur beim Melanom (hier sowohl als Mono- als auch Kombinationstherapie mit Ipilimumab), sondern auch beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (lokal fortgeschritten oder metastasiert nach vorheriger Chemotherapie), Nierenzellkarzinom (fortgeschritten, nach Vortherapie) und klassischen Hodgkin-Lymphom (rezidivierend oder refraktär, nach autologer Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin) zugelassen. Darüber hinaus wird Nivolumab sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit

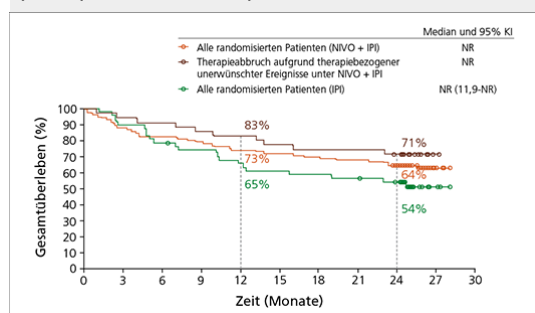
Ipilimumab derzeit noch bei weiteren Tumorentitäten klinisch untersucht.

## I-O-Kombination: Erstmals 2-Jahres-OS-Rate von knapp 70%

Das synergistische Potenzial der einander komplementären Wirkmechanismen von Nivolumab plus Ipilimumab in der kombinierten Anwendung zeigte sich durch eine bislang in der I-O-Therapie unerreichte objektive Ansprechrate (ORR): In der Phase-III-Studie CheckMate -067 betrug die ORR bei zuvor systemisch nicht vortherapierten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Stadium III oder IV (n=945) für die I-O-Kombinationstherapie 58%, für die Nivolumab-Monotherapie 44% und für Ipilimumab allein 19% (6). Bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 18 Monaten wurde die mediane Ansprechdauer unter der I-O-Kombination noch nicht erreicht. Für Nivolumab betrug sie 22,3 Monate für Ipilimumab 14,4 Monate (6). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug im Kombinationsarm (n=314, ITT-Analyse) 11,5 Monate vs. 6,9 Monate unter Nivolumab allein (n=316) vs. 2,9 Monate unter Ipilimumab allein (n=315).

In der bislang längsten Nachbeobachtungsanalyse zur I-O-Kombinationstherapie im kontrollierten Studiensetting, die der doppelblinden und randomisierten Phase-II-Studie CheckMate -069 entstammt, konnten die Ergebnisse der CheckMate -067 bestätigt werden: Auch hier waren zuvor unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Stadium III oder IV eingeschlossen. Nach 2 Jahren hatten therapienaive Melanompatienten im Stadium III oder IV aus der Phase-II-Studie CheckMate -069 eine OS-Rate von erstmals knapp 70% (69% für Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren und 64% für die Gesamtpopulation) im Kombinationsarm erreicht vs. 54% unter Ipilimumab allein (7) (Abb. 1). Die PFS-Rate betrug in dieser Patientenpopulation unter Nivolumab plus Ipilimumab 51% vs. 12% unter Ipilimumab allein (HR=0,36; p<0,0001) (Abb. 2). Somit profitierten 80% der Patienten, die nach 2 Jahren noch lebten (64%), ausschließlich von der I-O-Kombinationstherapie.

Abb. 1: CheckMate -069: 2-Jahres-OS-Raten unter Kombinationstherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab vs. Ipilimumab (nach (7)).

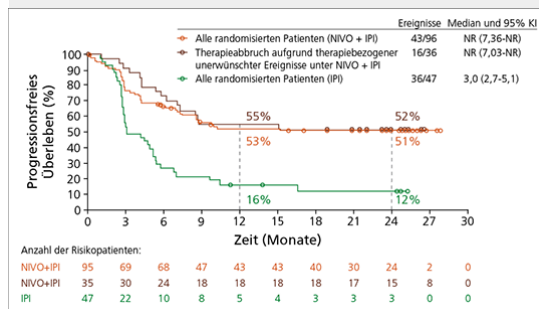


## Patienten profitieren auch nach Therapieabbruch

Die stärkere Wirksamkeit der Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab geht mit einer gegenüber den Monotherapien erhöhten Rate an Nebenwirkungen einher. In der CheckMate -067-Studie berichteten 57% der Patienten unter der kombinierten Immuntherapie Therapie-assoziierte Nebenwirkungen von Grad 3/4, die bei 31% der Patienten zum Abbrechen der Therapie führten. In der Studie CheckMate -069 wurden bei 55% der Patienten Nebenwirkungen

von Grad 3/4 beobachtet, und 30% der Patienten brachen die Therapie daher ab. Diese Patientengruppe profitierte trotz des Therapieabbruchs allerdings ebenso stark wie das Gesamtkollektiv von der Nivolumab plus Ipilimumab-Kombination und erreichte ein ähnlich hohes 2-Jahres-Gesamtüberleben (Abb. 1). In einer gepoolten Analyse der beiden Studien CheckMate -067 und CheckMate -069 betrug die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch 1,5 Monate (9). Die erhöhte Nebenwirkungsrate unter der Kombinationstherapie erfordert ein engmaschiges Patientenmanagement, wobei sich die meisten der Nebenwirkungen innerhalb von 4 Wochen mit etablierten Maßnahmen kontrollieren lassen (10). Dafür ist die Kenntnis über mögliche Nebenwirkungen unter der Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab und ihre rasche und konsequente Behandlung erforderlich.

Abb. 2: CheckMate -069: 2-Jahres-PFS-Raten unter Kombinationstherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab vs. Ipilimumab (nach (7)).



## Deutsche S3-Leitlinie empfiehlt I-O-Kombination

Das Therapieangebot für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hat sich in den letzten Jahren entscheidend verbessert. Für die Entscheidungsfindung im Therapiealltag leistet die aktualisierte S3-Leitlinie Melanom Orientierungshilfe: Demnach wird im Stadium IV bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen unabhängig vom BRAF-Status die Kombinationstherapie aus Nivolumab plus Ipilimumab neben anderen Therapien empfohlen (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b) (11). In der CheckMate -067-Studie profitierten die Patienten unabhängig von ihrem BRAF-Status von einer medianen Ansprechdauer von mindestens 18 Monaten (10). In CheckMate -069 erwies sich das OS mit 64% nach 2 Jahren als ebenfalls unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus (1).

## Fazit

In der klinischen Praxis hat sich die I-O-Kombinationstherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab innerhalb kürzester Zeit als neue Standardoption in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms durchgesetzt. Sowohl Patienten mit als auch ohne BRAF-Mutation kann die I-O-Kombinationstherapie durch hohe Ansprechraten und dauerhaftes Ansprechen eine langfristige Perspektive bieten.

Dr. Yuri Sankawa

**Literatur:**

- (1) Hodi FS et al. *Lancet Oncol* 2016;17:1558-68.
- (2) Fachinformation Yervoy® (Ipilimumab); Stand: 11/2016.
- (3) Schadendorf D et al. *J Clin Oncol* 2016;33: 1889-94.
- (4) Fachinformation Opdivo® (Nivolumab); Stand: 01/2017.
- (5) Hodi FS et al. *AACR 2016*; Abstr. CT001.
- (6) Wolchok JD et al. *ASCO 2016*; Abstr. LBA1.
- (7) Hodi FS et al. *ASCO 2016*, Abstr. 9518.
- (8) Postow MA et al. *AACR 2016*, Abstr. CT002.
- (9) Schadendorf D et al. *EADO 2016*; SY12-4.
- (10) Larkin J et al. *ECC 2015*; Abstr. 3303.
- (11) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Version 2.0 (Juli 2016); AWMF-Register-Nr.: 032/024OL.