

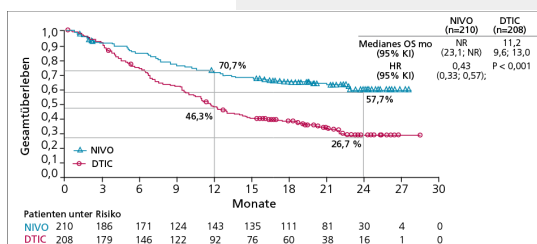
14. März 2016

Malignes Melanom: Monotherapie mit Nivolumab und Ipilimumab

Bei der Jahrestagung der Society of Melanoma Research präsentierte Victoria Atkinson, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, bestätigende Langzeitdaten zur PD-1-Hemmung mit Nivolumab (1). Auf demselben Kongress zeigte James Larkin, The Royal Marsden, London, dass die Immuntherapie auch beim Mukosalen Melanom zur Anwendung kommen kann (2). Eine französische Fallserie ging in der Zeitschrift Melanoma Research der wichtigen Frage nach, ob eine Therapie mit Ipilimumab nach Versagen der PD-1-Hemmung wirksam und sicher ist (3).

Die doppelblinde Phase-III-Studie CheckMate -066 verglich Nivolumab vs. Dacarbazin (DTIC) bei Therapie-naiven BRAF-WT-Patienten mit inoperablem oder metastasiertem malignen Melanom der Stadien III und IV. Atkinson zeigte, dass nach 18,5 Monaten Nachbeobachtungszeit das mediane Gesamtüberleben (OS) im Nivolumab-Arm noch nicht erreicht war und im DTIC-Arm 11,2 Monate betrug (HR=0,43; $p < 0,001$) (1). Nach 1 Jahr lebten 70,7% vs. 46,3% der Patienten und nach 2 Jahren 57,7% vs. 26,7% (Abb. 1). Bezüglich der PD-L1-Expression wurde unter Nivolumab eine 2-Jahres-OS-Rate von 68,3% (PD-L1 \geq 5%) bzw. 54,2% (PD-L1 $<$ 5%) vs. 25,4% bzw. 33,2% im DTIC-Arm gesehen. Ein Ansprechen zeigten 42,9% der Patienten im Nivolumab-Arm und 14,4% der Patienten unter DTIC. Die mediane Dauer des Ansprechens war unter Nivolumab nach 2 Jahren noch nicht erreicht und betrug unter DTIC 7,2 Monate. 81% der Patienten mit Ansprechen waren zur Zeit der Auswertung weiterhin in Remission vs. 50% der ansprechenden Patienten im Kontrollarm. Das mediane Gesamtüberleben von Patienten, die in der Folge nach Nivolumab mit Ipilimumab behandelt wurden ($n=57$), lag bei 9,0 Monaten bezogen auf den Start der Ipilimumab-Therapie.

Abb. 1: CheckMate -066 – Gesamtüberleben bei BRAF-WT-Patienten (mod. nach (1)).



Immuntherapie beim mukosalen Melanom

Das mukosale Melanom ist ein seltener, aber aggressiver Melanom-Subtyp, der häufiger refraktär gegenüber den verfügbaren Therapien ist als das kutane Melanom. Larkin präsentierte beim SMR die gepoolte Analyse von 6 Studien, in denen u.a. Nivolumab als Monotherapie oder Ipilimumab als Monotherapie eingesetzt wurden. Patienten mit mukosalem Melanom waren im Vergleich zu Patienten mit kutanem Melanom häufiger weiblich, zeigten häufiger eine erhöhte LDH, waren seltener BRAF-mutiert und zeigten seltener einen positiven PD-L1-

Status. Unter den zugelassenen Therapien, mono Nivolumab oder mono Ipilimumab, betrug das mediane PFS 3,0 bzw. 2,7 Monate, ein Ansprechen wurde bei 23,3% bzw. 8,3% der Patienten beobachtet. Die therapiebezogenen Nebenwirkungen und die Häufigkeit ihres Auftretens waren insgesamt ähnlich zu denen beim kutanen Melanom beobachteten Nebenwirkungen. Larkin schlussfolgerte aus den präsentierten Daten, dass Nivolumab eine aussichtsreiche Therapieoption für Patienten mit Schleimhautmelanom darstellen kann.

Ipilimumab nach PD-1-Hemmung von Nutzen

In einer retrospektiven Studie am Universitätskrankenhaus Lille, Frankreich, wurden Daten von 8 Melanom-Patienten ausgewertet, die nach Anti-PD-1-Versagen mit Ipilimumab (3 mg/kg, q3w) in der zweiten Therapielinie behandelt wurden (3). Nur 2 Patienten hatten auf die vorangegangene Anti-PD-1-Antikörper-Therapie angesprochen. Auf die Zweitlinientherapie mit Ipilimumab sprachen 4 der 8 Patienten an, 1 mit einer partiellen und 3 mit einer kompletten Remission. Der Patient mit partiellem Ansprechen lebte noch 328 Tage; die 3 Patienten mit komplettem Ansprechen zeigten eine mittlere Überlebensdauer von 414 Tagen ab erster Ipilimumab-Gabe. Zwei der vier Patienten hatten nach Ipilimumab eine weitere systemische Therapie erhalten (209 und 391 Tage nach der ersten Ipilimumab-Gabe), während die anderen beiden Patienten seit der Induktionstherapie mit Ipilimumab keine weitere systemische Therapie benötigten.

Mit freundlicher Unterstützung von Bristol-Myers Squibb

Dr. Ine Schmale

Literatur:

- (1) Atkinson V et al. SMR 2015, Poster, Abstr. #7.
- (2) Larkin J et al. Vortrag, SMR 2015.
- (3) Jacobsoone-Ulrich A et al. Melanoma Research 2015, 3. Dez. 2015, Epub ahead of print.