

## Malignes Melanom: Streben nach Heilung mit Hilfe der Checkpoint-Blockade

**Der PD-1-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab (Opdivo®) ist ein neuer Standard im adjuvanten Setting der Melanom-Behandlung für Patienten im Stadium III und IV. Durch die Nivolumab-Therapie hat jeder 2. Patient die Chance auf eine normale Lebenserwartung, wie das Cure-Rate-Modell für Nivolumab zeigt (1). Zudem bleibt durch die bewährte Verträglichkeit von Nivolumab und die intravenöse Applikation alle 4 Wochen für ein Jahr ein großes Stück Normalität im Alltag für den Patienten erhalten.**

Patienten ohne adjuvante Therapie haben ein sehr hohes Risiko für ein Rezidiv innerhalb von 5 Jahren nach kompletter Resektion (2). Für Patienten im Stadium IIIB und IIIC beträgt das Rezidivrisiko über 70% (3).

In der Phase-III-Studie CheckMate 238 wurde Nivolumab gegen den aktiven Komparator Ipilimumab geprüft. Mit einer Nachbeobachtungszeit von minimal 36 Monaten in der CheckMate 238-Studie wurde für die adjuvante Nivolumab-Therapie gezeigt, dass sowohl Patienten ohne als auch mit BRAF-Mutation vergleichbar hohe Raten des rezidivfreien Überlebens (RFS) hatten: Die 3-Jahres-RFS-Rate betrug 60% für Patienten mit BRAF-Wildtyp und 56% für BRAF-mutierte Tumoren. Das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs war für BRAF-Wildtyp-Patienten um 40% (HR=0,60; 95%-KI: 0,45-0,80) und für BRAF-mutierte Patienten um 21% (HR=0,79; 95%-KI: 0,59-1,06) reduziert (4).

Eine auf dem ESMO 2019 publizierte Berechnung zum Anteil an langfristig geheilten Patienten zeigt: Jeder 2. Patient hat durch die Nivolumab-Therapie im adjuvanten Setting die Chance auf eine normale Lebenserwartung (Abb. 1) (1). Mit Hilfe des Cure-rate-Modells wurde der voraussichtliche Anteil an geheilten Melanom-Patienten auf Basis des RFS in den Studien CheckMate 238 (5) und EORTC 18071 (2) durch die adjuvante Gabe von Nivolumab, Ipilimumab oder Placebo mit der Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung laut WHO verglichen (1). Im Ergebnis konnte für den Nivolumab-Arm ein Patientenanteil von 55% ermittelt werden, der mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Therapie geheilt ist (1). In den Ipilimumab-Armen der CheckMate 238- bzw. EORTC 18071-Studie waren dies 40% bzw. 38% und im Placebo-Arm mit alleiniger Resektion 29%.

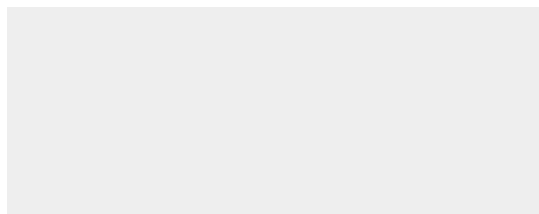
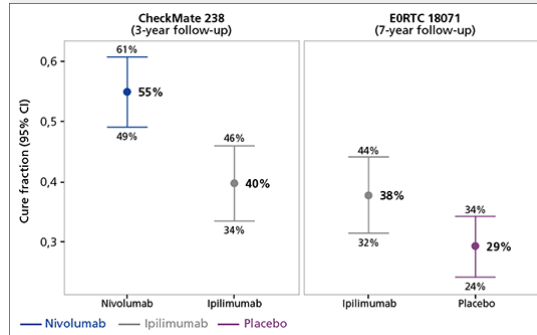


Abb. 1: Cure-rate-Modell zeigt: Jeder 2. Patient hat die Chance auf eine normale Lebenserwartung mit adjuvanter Nivolumab-Therapie (mod. nach (1)). Ipilimumab ist in Europa für die adjuvante Behandlung des Melanoms nicht zugelassen.



### Normalität erleben dank Q4W-Schema und guter Verträglichkeit

Im adjuvanten Setting wird Nivolumab für die Dauer von einem Jahr gegeben (6). Neben der 2-wöchentlichen Gabe von 240 mg i.v. zeigt sich gerade auch die 4-wöchentliche Gabe von 480 mg i.v. als praktisches Dosierungsschema (7). Durch die intravenöse Gabe bleibt einerseits die Adhärenz und damit mehr Sicherheit für Behandler und Patient gegeben. Zudem kann den Patienten ein großer Freiraum für ihre persönliche Lebensgestaltung gewährt werden. Durch die gute Verträglichkeit der Nivolumab-Therapie können die Patienten eine für sie größere Normalität im Alltag erleben. Den Erhalt der Lebensqualität bestätigt die Auswertung der Patientenfragebögen in der CheckMate 238-Studie (5). Die Behandlung mit Nivolumab ist unter den Checkpoint-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren die einzige adjuvante State-of-the-art-Therapie, die für Melanom-Patienten im Stadium III und IV zugelassen ist (6).

Mit freundlicher Unterstützung der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

#### Literatur:

- (1) Weber J et al. ESMO 2019, Abstract 1331P.
- (2) Eggermont AMM et al. Eur J Cancer 2019;119:1-10.
- (3) Romano E et al. J Clin Oncol 2010;28:3042-7.
- (4) Weber J et al. ESMO 2019, Abstract 1310O.
- (5) Weber J et al. N Engl J Med 2017;377:1824-35.
- (6) Fachinformation Opdivo®, aktueller Stand.
- (7) Long GV et al. Ann Oncol 2018;29:2208-13.

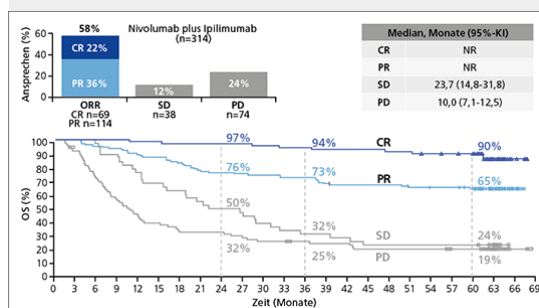
### Paradigmenwechsel

Therapieren wir auch beim fortgeschrittenen Melanom bereits mit kurativer Absicht?

**Ob beim fortgeschrittenen Melanom noch immer grundsätzlich von einer palliativen Behandlungssituation ausgegangen werden muss oder ob - durch die nicht zuletzt mit Nivolumab (Opdivo®) plus Ipilimumab (Yervoy®) erreichten Fortschritte - eine primär kurative Zielsetzung angestrebt werden sollte, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. Mit der kombinierten Nivolumab plus Ipilimumab-Therapie in der Erstlinie waren in der CheckMate 067-Studie sogar 9 von 10 Patienten mit einer kompletten Remission (CR) nach 5 Jahren am Leben, 8 von 10 ohne Progress.**

Die Ergebnisse der CheckMate 067-Studie zeigen bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) mit einer Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten einen konsistenten Vorteil der Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber den beiden Checkpoint-Inhibitoren als Monotherapien (1). Jüngste Daten weisen zudem darauf hin, dass das für immunonkologische (IO) Therapien so typische Plateau nun bei einer OS-Rate von 52% nach 5 Jahren mit der IO-Kombination erreicht wurde. Ein Ansprechen wurde bei 58% der Patienten unter Nivolumab plus Ipilimumab sowie bei 45% unter Nivolumab-Monotherapie und 19% unter Ipilimumab beobachtet. Jeder 5. Patient erreichte unter Nivolumab plus Ipilimumab eine CR. Eine Besonderheit immunonkologischer Wirkansätze ist die Qualität des Ansprechens. Patienten mit CR als bestem Ansprechen unter Nivolumab plus Ipilimumab waren in 90% der Fälle nach 5 Jahren am Leben (Abb. 1) und zu 80% progressionsfrei (2). Es stellt sich die Frage, ob damit ein Teil der Melanom-Patienten auch im metastasierten Setting die Chance auf eine funktionelle Heilung hat.

Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) nach bestem Ansprechen auf die Erstlinientherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab (mod. nach (2)).



### 82% der überlebenden Patienten ohne systemische Folgetherapie

Ein weiteres Ergebnis der CheckMate 067-Studie zeigte: Von allen Patienten, die im Nivolumab plus Ipilimumab-Arm nach 5 Jahren lebten, profitierten 82% direkt von dieser Erstlinientherapie und erhielten keine systemische Folgetherapie (1). Laut Langzeitbeobachtungen im Rahmen dieser Studie treten die meisten therapiebedingten Nebenwirkungen relativ kurz nach Behandlungsbeginn auf und klingen i.d.R. bei rascher und adäquater Behandlung im Median nach weniger als 12 Wochen ab (3).

Für Patienten mit BRAF-Mutation stehen neben der Immuntherapie auch zielgerichtete Therapien zur Verfügung. Die Leitlinie der European Society of Medical Oncology (ESMO) empfiehlt die Immuntherapie als Erstlinientherapie vor der zielgerichteten Therapie, sofern das Tumorwachstum nicht sehr schnell voranschreitet oder die Funktion eines Organs akut gefährdet

ist (4). Die Erstlinientherapie kann entscheidend für das Langzeitüberleben eines Patienten sein.

Die Chancen einer Erstlinientherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab ergeben sich zudem aus einem indirekten Vergleich mit Hilfe einer Netzwerk-Metaanalyse gegenüber der zielgerichteten Therapie mit BRAF-MEK-Inhibitoren (5). Im Ergebnis auf dem ESMO-Kongress 2019 bestätigte sich insbesondere bzgl. der Langzeitwirksamkeit der Vorteil der IO-Kombination. Das Risiko, innerhalb von 5 Jahren zu versterben, verringerte sich laut dieser Analyse mit Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber BRAF-MEK-Inhibitoren um bis zu 76% (5).

### **Fazit für die Praxis**

Die Erstlinientherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab bietet Patienten ohne und mit BRAF-Mutation mit einer 5-Jahres-OS-Rate von 52% die höchste Wahrscheinlichkeit auf ein Langzeitüberleben gegenüber den Monotherapien. Bei Erreichen einer CR steigt die 5-Jahres-OS-Rate auf beeindruckende 90%.

Mit freundlicher Unterstützung der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### Literatur:

- (1) Larkin J et al. N Engl J Med 2019;381:1535-46.
- (2) Long GV et al. SMR 2019; Late Breaking Abstract.
- (3) Larkin J et al. ESMO 2019, Abstract LBA68\_PR.
- (4) Michielin O et al. Ann Oncol 2019;30:1884-1901.
- (5) Mohr P et al. ESMO 2019, Abstract 1347P.

*Dr. rer. nat. Ine Schmale*