

Fortgeschrittenes Melanom nach immuntherapeutischer Vorbehandlung

PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitor erreicht vielversprechendes Ansprechen

Bei fortgeschrittenem Melanom nach Vorbehandlung mit dem Immuntherapeutikum Ipilimumab (Yervoy®) bewirkt die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Nivolumab bei gutem Verträglichkeitsprofil höhere Ansprechraten und eine längere Ansprechdauer als die Standardchemotherapie. Dies ergab die erste geplante Interimsanalyse der Phase-III-Studie CheckMate-037.

Für Melanompatienten, deren metastasierte Krankheit unter oder nach anti-CTLA-4-Therapie (Ipilimumab) respektive BRAF-Hemmer-Behandlung (Vemurafenib) weiter fortschreitet, bedarf es dringend einer wirksamen Therapie in weiterer Therapielinie, so Prof. Jeffrey Weber, ärztlicher Direktor am Melanom-Forschungszentrum, Tampa/Florida. Nivolumab gehört zur neu entwickelten Gruppe der (PD-1-)Immun-Checkpoint-Inhibitoren, welche am Rezeptor PD-1 (programmed cell death 1) auf aktivierten T-Zellen des Tumors binden und damit als Anti-PD-1-Antikörper seine Anti-Tumor-Wirkung entfalten. Bei der Studie CheckMate-037 handelt es sich um die erste Phase-III-Studie mit Nivolumab, die bei Krankheitsprogress nach einer Immuntherapie mit Ipilimumab geführt wird.

Differenziertes Zweitliniensetting

Diese Studie erfolgte im offenen, randomisierten, kontrollierten Design: 405 Patienten mit nicht resektablem, metastasiertem Melanom, deren Krankheit

unter/nach anti-CTLA-4-Therapie (bzw. BRAF-Hemmer-Therapie bei BRAF V600-mutationspositiven Tumoren) progredierte, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten:

- ▲ Nivolumab (3 mg/kg IV Q2W) (n = 268) oder
- ▲ eine Standardchemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Dacarbazin 100 mg/m² Q3W oder Carboplatin AUC 6 plus Paclitaxel 175 mg/m² Q3W) (n = 102)

bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität. Die Patienten wurden stratifiziert in die Gruppen PD-1-Ligand-Expression, BRAF-Status und bestes Ansprechen auf die vorhergegangene anti-CTLA-4-Therapie. Die koprimären Endpunkte waren die objektive Ansprechrate (ORR), bestimmt durch ein unabhängiges radiologisches Reviewkomitee, sowie das Gesamtüberleben in den Nivolumab- versus Chemotherapiegruppen. Das Ansprechen (RECIST 1.1.) wurde 9 Wochen nach der Randomisierung bestimmt, dann alle 6 Wochen in den ersten 12 Monaten und danach alle 12 Wochen.

Erste Resultate: Ansprechrate fast 3-mal höher als in der Vergleichsgruppe

Basierend auf der geplanten Interimsanalyse des koprimären Endpunktes ergab sich:

- ▲ eine ORR von 32% (95%-KI: 24, 41) bei Patienten im Nivolumab-Arm (n = 120) gegenüber 11% (95%-KI: 3,5, 23) im Chemotherapiearm (n = 47), für die ein Follow-up von mindestens 6 Monaten vorlag;
- ▲ ein dauerhaftes Ansprechen fast aller Patienten (95%) auf Nivolumab, die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht (Bereich der Ansprechdauer 1,4 bis 10 Monate und mehr).

Sicherheitsdaten wurden für alle Patienten erfasst, die im Nivolumab- (n = 268) und im Kontrollarm (n = 102) behandelt wurden: Die Mehrheit der Nebenwirkungen unter Nivolumab von Grad 1/2 konnte therapeutisch gut beherrscht werden. Nebenwirkungen vom Grad 3/4 traten im Nivolumab-Arm ganz deutlich weniger häufig auf (9 vs. 31%). 2,2% der mit Nivolumab behandelten Patienten brachen die Therapie aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen jeglichen Schweregrades ab, unter der Chemotherapie waren es 7,8%.

«Die eindrücklichen Daten zur Ansprechdauer lassen eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens erwarten», sagte Weber mit Blick auf das weitere Follow-up und die kommenden Analysen der Studie. ▲

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Boehringer Ingelheim Media Event anlässlich der ESMO-Jahrestagung 2014, 27.9.2014.
2. Machiels JPH, et al.: Afatinib versus methotrexate as second-line treatment for patients with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) who progressed after platinum-based therapy: results of the randomised, open-label, phase III trial LUX-Head & Neck 1. ESMO-Jahrestagung 2014, Abstract #LBA29.

Über Nivolumab

Das Pharmaunternehmen Bristol-Myers Squibb (BMS) hat ein umfangreiches globales Entwicklungsprogramm mit mehr als 35 Studien aufgesetzt, in die weltweit bereits über 7000 Patienten eingeschlossen wurden. Dazu gehören zahlreiche, möglicherweise zulassungsrelevante Studien beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), beim Melanom, beim Nierenzellkarzinom (RCC), beim Glioblastom, beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei den malignen Kopf-Hals-Tumoren.

In der Europäischen Union hat die EMA das Dossier für Nivolumab bei fortgeschrittenem Melanom für die Einreichung akzeptiert und ein beschleunigtes Zulassungsverfahren gewährt.