

Fortgeschrittenes/metastasiertes Melanom unter  
Nivolumab/Ipilimumab

## Die Immuntherapie in der Erstlinie setzt neue Massstäbe

Ein grosses Highlight des ASCO-2015-Jahreskongresses, präsentiert in der Plenary Session am 31. Mai und als erstes «late-breaking-abstract», war die CheckMate-067-Studie zur Erstlinientherapie mit Nivolumab/Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom. Die auch vor den Medien explizit herausgestellte Studie ergab unter der Kombination ein hochsignifikant verlängertes PFS (koprimärer Endpunkt) gegenüber der Ipilimumab-Therapie.

Dabei war die Monotherapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab\* in dieser randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (1) der alleinigen Therapie mit dem CTLA-4-Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab (Yervoy®) im PFS ebenfalls deutlich überlegen. Studienleiter Prof. Jedd Wolchok, New York, erklärte zu dieser Studie: «Sie ist die erste Studie, die belegt, dass ein PD-1-Inhibitor in der Erstlinientherapie in Mono- wie auch in Kombination mit einer weiteren onkologischen Immuntherapie bessere Ergebnisse erreicht als die derzeitige Standardtherapie.»

### Randomisiert, doppelblind, drei Studienarme, fast 1000 Patienten

In der doppelblinden Phase-III-Studie erhielten 945 unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Verhältnis 1:1:1 eine der drei Therapien:

- ▲ Nivolumab (1 mg/kg) plus Ipilimumab (3 mg/kg) alle 3 Wochen, 4 Dosen, danach Nivolumab (3 mg/kg)

\* In den USA erteilte die Food and Drug Administration (FDA) ihre erste Zulassung für Nivolumab (OPDIVO®) zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom und Krankheitsprogression nach Behandlung mit Ipilimumab und einem BRAF-Inhibitor (falls BRAF-V600-mutiert). Am 4. März 2015 folgte die zweite Marktzulassung für Nivolumab zur Behandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Plattenepithelkarzinoms der Lunge (NSCLC) mit Progression während oder nach platinbasierter Chemotherapie. In Europa erhielt Nivolumab am 19. Juni 2015 die Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen (inoperablen oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen, unabhängig vom BRAF-Status. In der Schweiz ist Nivolumab zum Zeitpunkt dieser Redaktion noch nicht zugelassen.

alle 2 Wochen (= Arm A, Kombinationstherapie);

- ▲ Nivolumab (3 mg/kg) alle 2 Wochen plus Plazebo (= Arm B);

▲ Ipilimumab (3 mg/kg) alle 3 Wochen, 4 Dosen, plus Plazebo (= Arm C), dies bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptierter Toxizität. Die Patienten wurden nach ihrem PD-L1-Status, BRAF-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad stratifiziert. Koprimäre Endpunkte waren das hier berichtete PFS sowie das Gesamtüberleben, welches im Follow-up ermittelt wird (und zurzeit noch nicht vorliegt). Zu den sekundären Endpunkten gehörten die objektive Ansprechrate (ORR) und Sicherheit.

### Nivolumab-Gruppen haben den grössten Profit

Nach einer mindestens 9-monatigen Follow-up-Dauer zeigte sich die Kombina-

tion in Arm A sowie die Nivolumab-Monotherapie (Arm B) der Kontrollgruppe C (Ipilimumab) hinsichtlich des PFS und der ORR signifikant überlegen mit einem PFS von 11,5 versus 6,9 versus 2,9 Monaten. Das Resultat war konsistent in allen Subgruppen. Dabei senkte sich das Progressionsrisiko unter Nivolumab/Ipilimumab um 58% und unter Nivolumab um 43% gegenüber der alleinigen Ipilimumab-Therapie. Auch die ORR war in den Nivolumab-Armen (A und B) besser mit 57,6% versus 43,7% versus 19% (Tabelle 1).

Es folgten explorative Analysen von PFS und ORR auf der Grundlage der PD-L1-Expression. Die explorativen Endpunkte umfassen die Dauer des objektiven Ansprechens sowie die Verträglichkeit der Studienmedikation. Hier zeigte sich, dass der grösste Nutzen bei den Patienten erzielt wurde, deren Tumoren keine oder nur eine geringe PD-L1-Expression aufwiesen (Tabelle 2).

Die Resultate zum Gesamtüberleben werden nun mit grosser Spannung erwartet.

### Verträglichkeit

Das Verträglichkeitsprofil der Kombination war mit dem aus früheren Untersuchungen vergleichbar. Die Rate therapiebedingter Nebenwirkungen war unter der Kombinationstherapie höher (95,5%)

Tabelle 1:

### CheckMATE 067: Resultate zum progressionsfreien Überleben (PFS) und zur Ansprechrate (1)

	Nivolumab + Ipilimumab (n = 314)	Nivolumab + Plazebo (n = 316)	Ipilimumab (n = 316)
<b>Medianes PFS</b> (Monate, 95%-KI)	11,5 (8,9-16,7) Monate	6,9 (4,3-9,5)	2,9 (2,8-3,4)
HR (vs. IPI)	0,42 (0,31-0,57)*	0,57 (0,43-0,76)*	-
HR (vs. NIVO)	0,74 (0,60-0,92)**	-	-
<b>Objektive Ansprechrate</b> (ORR; 95%-KI)	57,6% (52,0-63,2)*	43,7% (38,1-49,3)*	19,0% (14,9-23,8)
Komplettes Ansprechen	11,5%	8,9%	2,2%

\*p < 0,00001 vs. IPI. \*\*Studie hatte statistisch für den Vergleich keine Power.

Tabelle 2:

**CheckMate 067: Medianes PFS (Monate) bei PD-L1-Expression  
≥ 5% und ≤ 5%**

	<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>	<b>Nivolumab</b>	<b>Ipilimumab</b>
<b>Medianes PFS bei PD-L1-Expression ≥ 5%</b> (Monate, 95%-KI)	14,0 (9,7-NR) Monate	14,0 (9,1-NR)	3,9 (2,8-4,2)
HR (vs. IPI)	0,40 (0,25-0,64)	0,40 (0,25-0,62)	-
<b>Medianes PFS bei PD-L1-Expression ≤ 5%</b> (Monate, 95%-KI)	11,2 (8,0-NR)	5,3 (2,8-7,1)	2,8 (2,8-3,1)
HR (vs. IPI)	0,42 (0,33-0,54)	0,60 (0,47-0,76)	-

HR = Hazard Ratio; NR = not reached

(unter Nivolumab 82,1%, unter Ipilimumab 86,2%. Grad-3- und -4-Nebenwirkungen bestanden zu 55,0%, 16,3% und 27,3% und waren meist Diarrhö, erhöhte Lipase, Anstieg der Alaninaminotransferase (9,3%). Ein diesbezüglicher Therapieabbruch bestand in 36,4%, 7,7% und 14,8%. Interessanterweise fand bei über der Hälfte der Patienten im Nivolumab/Ipilimumab-Arm A auch nach Therapieabbruch noch ein Therapieansprechen statt.

### Diskussion

Diskutant Prof. Michael Atkins, Washington/DC, sah in diesen Studienresultaten mit Nivolumab einen Durchbruch in der Melanomtherapie. Zusammen mit Resultaten einer früheren Studie mit dem PD-1-Blocker Pembrolizumab sollten neue Standards in der Therapie bei fortgeschrittenem Melanom aufgestellt werden. «Die CheckMate-067-Studie zeigt, dass die Monotherapie mit dem Antikörper

Nivolumab wirksam und besser verträglich ist als die Monotherapie mit dem Antikörper Ipilimumab», kommentierte Prof. Reinhard Dummer, Universitätsspital Zürich, das Studienergebnis im Rahmen einer Diskussionsrunde. Damit werde diese Therapie zur Erstlinienbehandlung für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Die Wirkung von Nivolumab könne durch die gleichzeitige Applikation des Antikörpers Ipilimumab bei PD1-L1-negativen Patienten noch einmal verstärkt werden. «Leider ist diese Kombinationsbehandlung mit mehr Nebenwirkungen verbunden, sodass jetzt sorgfältig Kriterien erarbeitet werden müssen, welche Patientenpopulation primär mit der Monotherapie und welche primär mit der Kombinationsbehandlung therapiert werden muss.»

■  
Bärbel Hirrle

Quelle/Referenz:

1. Wolchok JD et al.: Efficacy and safety results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). ASCO Annual Proceedings 2015; abstract #LBA1. Dazu: ASCO-Medienpräsentation am 1.6.2015.

### Hinweis:

**Kongressbericht zum BRAF-mutierten Melanom: Seite 37.**