

## Fortgeschrittenes Melanom

# Vorteile einer kombinierten Checkpoint-Blockade in der adjuvanten Melanomtherapie

Auch nach einer Melanomresektion sind Rezidive häufig und die Überlebenszeiten der Patienten begrenzt. Zu den Highlights des diesjährigen, virtuell abgehaltenen Meetings der American Academy of Dermatology (AAD) gehört deshalb eine deutsche Studie, die den Vorteil der Nivolumab-basierten adjuvanten Therapie bei Patienten mit reseziertem Stadium-IV-Melanom gezeigt hat. Über diese Studie berichtete Prof. Antonio Cozzio aus St. Gallen beim ebenfalls virtuellen 4. Post AAD Highlight Meeting 2020.

Die Checkpoint-Inhibitoren haben die Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Melanoms revolutioniert: Die PD-1-Rezeptor-Hemmer Nivolumab und Pembrolizumab sowie der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab sind bereits bei Patienten in diesen Tumorstadien erfolgreich im Einsatz. Nun wurde in der Phase-II-Studie IMMUNED der Einsatz dieser Checkpoint-Inhibitoren als adjuvante Therapie bei Patienten nach der Resektion eines Melanoms im Stadium IV (ohne aktive Krankheit) untersucht (1). Insgesamt 167 erwachsene Patienten (18–80 Jahre) aus 20 deutschen Zentren wurden in die plazebokontrollierte Doppelblindstudie aufgenommen. Bei allen war zuvor ein Melanom im Stadium IV chirurgisch oder radiotherapeutisch behandelt worden, und als Einschlusskriterium durfte kein Hinweis auf eine Resterkrankung vorliegen. Vorbehandlungen mit Immuntherapien oder immunsuppressive Therapien in den letzten 30 Tagen waren ebenfalls Ausschlusskriterien. Die Patienten wurden randomisiert entweder mit der Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab (3 mg/kg KG Ipilimumab plus 1 mg/kg KG Nivolumab i.v. alle 3 Wochen für insgesamt 4 Anwendungen, danach 3 mg/kg KG Nivolumab alle 2 Wochen), mit Nivolumab allein (3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen) oder mit Plazebo behandelt.

Der erste und nach den Worten von Cozzio wichtigste Endpunkt war das rezidivfreie Überleben – und diesbezüglich lieferte die Kombinationstherapie die mit Abstand besten Resultate: Diesen Endpunkt erreichten nach 12 Monaten 75 Prozent unter der Kombinationstherapie und 52 Prozent unter der Nivolumab-Monotherapie, verglichen mit 32 Prozent unter Plazebo. Auch nach 2 Jahren waren die Patienten der Verumgruppen signifikant im Vorteil, mit einem rezidivfreien Überleben von 70 Prozent unter der Kombination und 42 Prozent unter der Monotherapie, während zu diesem Zeitpunkt in der Plazebogruppe nur noch 14 Prozent rezidivfrei waren. Die Hazard Ratio für ein Rezidiv lag damit für die adjuvante Kombina-

tionstherapie gegenüber Plazebo bei 0,23. Im Ergebnis erwiesen sich somit sowohl die Ipilimumab/Nivolumab-Kombination als auch die Nivolumab-Monotherapie als signifikant besser gegenüber Plazebo. Die Subgruppenanalysen bestätigten zudem, dass alle Patientengruppen profitierten. Von der Kombinationstherapie profitierten insbesondere diejenigen Patienten mit einer BRAF-Mutation.

Dass die Ergebnisse für Nivolumab insgesamt etwas schlechter ausfielen als in der Zulassungsstudie CheckMate, ist nach Einschätzung der Autoren dadurch zu erklären, dass die Patienten dieser aktuellen Studie deutlich schwerere Vorerkrankungen hatten als in den Zulassungsstudien. Dementsprechend war auch die Nebenwirkungsrate hoch: Nebenwirkungen der Grade 3 bis 4 traten bei 71 Prozent der Patienten in der Kombinationstherapiegruppe auf; bei 62 Prozent führten sie zum Abbruch der adjuvanten Therapie, und zwar im Median bereits nach 2 Gaben der adjuvanten Kombination. Unter Nivolumab-Monotherapie kam es noch bei 27 Prozent zu Nebenwirkungen der Grade 3 bis 4 und bei 13 Prozent zum Therapieabbruch. Der Vorteil der adjuvanten Therapie blieb aber trotz des Therapieabbruchs bestehen. Möglicherweise würden daher tiefere Dosen an Ipilimumab/Nivolumab genügen, um den adjuvanten Effekt zu erzielen, so die Vermutung der Autoren. IMMUNED sei damit die erste doppelblinde, randomisierte Studie, welche bei der Melanomkrankung im resezierten Stadium IV eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens zeigen konnte, so das Fazit von Cozzio. Als limitierend erwies sich allerdings die hohe Nebenwirkungsrate. Es bleibe deshalb wichtig, die Gesamtüberlebenszahlen abzuwarten, um die Frage nach dem konkreten Vorteil der adjuvanten Therapie für die Patienten zu beantworten. ▲

**Adela Žatecky**

Quelle: 4. Post AAD Highlight Meeting (virtuell) am 2. Juli 2020

#### Referenz:

1. Zimmer Let al.: Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395(10236): 1558-1568.