

Melanom

Vielversprechende Resultate für neoadjuvante und adjuvante Checkpoint-Immuntherapie

Die immunonkologischen Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren sind Standard in der Behandlung der fortgeschrittenen Melanomerkrankung. Auch für die adjuvante und neoadjuvante Situation konnten vielversprechende Daten gezeigt werden. Bei der diesjährigen Jahrestagung der ESMO wurden Ergebnisse zum optimalen Einsatz der Immuntherapien präsentiert.

In der SWOG-S1801-Studie wurde der Frage nachgegangen, ob die neoadjuvante Immuncheckpoint-Blockade beim resektablen Melanom tatsächlich eine Antitumor-Immunantwort hervorruft oder ob durch den neoadjuvanten Ansatz die potenziell kurative Operation möglicherweise nur verzögert oder sogar gefährdet wird (1). 345 Patienten mit resektablen Melanom im Stadium IIIB-IV wurden in die Studie eingeschlossen und 313 Patienten erhielten randomisiert eine adjuvante Behandlung (18 Zyklen Pembrolizumab nach Resektion) oder eine neoadjuvante plus adjuvante Behandlung (3 Zyklen Pembrolizumab vor und 15 Zyklen nach Resektion). Primärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (EFS). Als Ereignisse galten Progression oder Toxizität, die eine Operation verhinderten, eine nicht innerhalb von 84 Tagen nach der Operation begonnene adjuvante Therapie, ein Melanom-Rezidiv nach der Operation sowie das Versterben aufgrund jedweder Ursache.

Zur Zeit der Auswertung waren noch 41 bzw. 43 Patienten unter adjuvanter bzw. perioperativer Therapie, 40 bzw. 50 Patienten hatten die Studientherapie komplettiert, 71 bzw. 59 Patienten hatten die Therapie abgebrochen und 7 bzw. 2 Patienten hatten ihre Einwilligung entzogen. Mit der perioperativen Therapie wurde ein signifikant längeres EFS im Vergleich zur adjuvanten Therapie erreicht (Hazard Ratio [HR]: 0,58; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,39–0,87; $p = 0,004$). Nach 2 Jahren waren 49% der Patienten im adjuvanten Studienarm versus 72% im neoadjuvanten Arm ohne Ereignis. Der Unterschied im Gesamtüberleben (OS) erreichte die statistische Signifikanz nicht, bei bisher nur 36 Todesfällen (HR: 0,63; 95%-KI: 0,32–1,24; $p = 0,18$).

Adjuvante Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab im Stadium IV NED

In der prospektiven, randomisierten und plazebokontrollierten IMMUNED-Studie wurde Patienten mit einem Melanom im Stadium IV ohne erkennbare Erkrankung (NED) nach kompletter Resektion oder Radiotherapie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab versus Nivolumab versus Plazebo gegeben (2). Es wurden 167 Patienten eingeschlossen und nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27,4 Monaten ein signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben (RFS) in den Verum-Armen gegenüber Plazebo gesehen. Mit nunmehr 49,2 Monaten medianer Nachbeobachtung wurden am ESMO-Kongress die finalen RFS-Daten sowie die ersten und finalen Ergebnisse zum OS präsentiert.

Zu einer frühzeitigen Beendigung der Therapie kam es bei 78,6% der Patienten im Nivolumab-plus-Ipilimumab-Arm, bei 59,3% der Patienten im Nivolumab-Arm und bei 78,8% der Patienten im Plazebo-Arm. Nur im Studienarm mit der doppelten Immunblockade brachen Patienten die Therapie häufiger bereits nach einer Dosis (21,4 vs. 1,7 vs. 1,7%) oder nach zwei Dosen (28,6 vs. 1,7 vs. 1,9%) ab. Insgesamt erhielten die Patienten im Median 8 (5–17) Dosen im Nivolumab plus Ipilimumab-Arm, 18 (12–32) Dosen im Nivolumab-Arm sowie 19 (12–30) Dosen im Plazebo-Arm.

Die finalen Daten zum RFS zeigten ein signifikant verbessertes Ergebnis für die doppelte Immunblockade gegenüber Plazebo (HR: 0,25; 97,5%-KI: 0,13–0,48; $p < 0,0001$) sowie gegenüber der Nivolumab-Therapie (HR: 0,41; 97,5%-KI: 0,22–0,78; $p < 0,001$). In den drei Studienarmen

Auf einen Blick

- Die perioperative Pembrolizumab-Gabe verbessert den Therapieerfolg gegenüber der alleinigen adjuvanten Pembrolizumab-Therapie bei Patienten mit resektablen Melanom im Stadium IIIB-IV.
- Finale Wirksamkeitsdaten der IMMUNED-Studie bestätigen eine signifikante Verbesserung der Prognose von Patienten im Stadium IV NED bei adjuvanter Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab.

wurde das Erreichen eines Plateaus der RFS-Rate bei 64 versus 31 versus 15% beobachtet. Der signifikante RFS-Vorteil übersetzte sich im Studienarm mit Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber Plazebo auch in einen klinisch relevanten OS-Vorteil (HR: 0,41; 95%-KI: 0,17–0,99; $p = 0,13$). Im Vergleich zu Plazebo wurde das Risiko für ein Rezidiv durch Nivolumab um 40% (HR: 0,60; 97,5%-KI: 0,36–1,00; $p = 0,02$) und für das Versterben um 25% (HR: 0,75; 95%-KI: 0,36–1,56) reduziert. Nach 48 Monaten lebten noch 84 versus 73 versus 63% der Patienten in den drei Studienarmen. Da Patienten des Plazeboarms nach Krankheitsrückfall mehrheitlich mit einer anti-PD-1-basierenden Therapie behandelt wurden, hatte dies wahrscheinlich einen Einfluss auf das OS-Ergebnis, insbesondere im Vergleich von Nivolumab versus Plazebo. Wie bereits in anderen Studien beobachtet wurde, bestätigte sich auch in der IMMUNED-Studie die gute Wirksamkeit der immunonkologischen Therapie bei Patienten mit BRAF-Mutation. Die RFS-Raten nach 36 und 48 Monaten betragen für diese Patienten 78% im Nivolumab-plus-Ipilimumab-Arm, 40% im Nivolumab-Arm und 11% im Plazebo-Arm. Das Risiko zu versterben war für Patienten mit BRAF-Mutation unter Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber Plazebo um 90% reduziert (HR: 0,10; 95%-KI: 0,01–0,76). ■

Ine Schmale

Referenzen:

1. Patel SP et al.: Neoadjuvant versus adjuvant pembrolizumab for resectable stage III-IV melanoma (SWOG S1801). ESMO Congress 2022, Abstr. #LBA6.
2. Schadendorf D et al.: The IMMUNED study. Adjuvant nivolumab alone or in combination with ipilimumab versus placebo in stage IV melanoma with no evidence of disease: Overall survival results of IMMUNED, a randomized, double-blind multi-center phase 2 DeCOG trial. ESMO Congress 2022, Abstr. #784O.