

Malignes Melanom

Patienten profitieren von adjuvanter Checkpoint-Immuntherapie

In zwei Studien konnte für die adjuvante Therapie mit einem Checkpointinhibitor der Nutzen für Melanompatienten im Stadium IIB/C festgestellt werden: Finale Ergebnisse zum fernmetastatenfreien Überleben mit Pembrolizumab und eine Biomarkeranalyse zu Nivolumab wurden beim diesjährigen Kongress der ASCO vorgestellt.

Patienten mit einem Melanom im Stadium IIB und IIC haben ein erhöhtes Rückfallrisiko mit einer melanomspezifischen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit vergleichbar dem im Stadium IIIB. Für Nivolumab und Pembrolizumab wurde für diese Situation ein Nutzen der adjuvanten Therapie nachgewiesen. Beim ASCO wurden neue Ergebnisse zu den Studien KEYNOTE-716 und CheckMate 78K präsentiert.

Finale Ergebnisse bestätigen Pembrolizumab im adjuvanten Setting

Die Phase-III-Studie KEYNOTE-716 verglich bei 976 Melanom-Patienten (Stadium IIB/C) 1:1-randomisiert 17 Zyklen Pembrolizumab (200 mg, q3w) mit Placebo im adjuvanten Setting. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (RFS). Die finalen Ergebnisse zum fernmetastatenfreien Überleben (DMFS; sekundärer Endpunkt) bestätigten in einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39,4 Monaten den in Zwischenanalysen beobachteten signifikanten Vorteil einer Therapie mit Pembrolizumab (1). Mit insgesamt 193 DMFS-Ereignissen wurde das Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen um 41% reduziert (Hazard Ratio [HR]: 0,59; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,44–0,79). Nach 36 Monaten lebten 84,4 versus 74,7% der Patienten fernmetastatenfrei. Dieser Therapievorteil wurde sowohl für das Stadium IIB (HR: 0,62; 95%-KI: 0,42–0,92) als auch für das Stadium IIC (HR: 0,57; 95%-KI: 0,36–0,88) bestätigt.

Die aktualisierte Auswertung zeigte auch für den primären Endpunkt kon-

sistent eine signifikante Reduktion des Rückfallrisikos. Das rezidivfreie Überleben nach 36 Monaten lag bei 76,2 versus 63,4% (HR: 0,62; 95%-KI: 0,49–0,79). Es gab keine neuen Sicherheits-signale.

Adjuvante Therapie mit Nivolumab günstig in allen Subgruppen

Auch die CheckMate 78K-Studie erreichte ihren primären Endpunkt: eine signifikante RFS-Verlängerung durch die adjuvante Behandlung mit Nivolumab. Eine exploratorische Biomarkeranalyse gab nun Aufschluss über die Subgruppen mit dem höchsten Rezidivrisiko und dem besten Nutzen von Nivolumab (2). In der CheckMate 76K-Studie erhielten insgesamt 790 Melanom-Patienten im resezierten Stadium IIB/C 2:1-randomisiert über die Dauer von 12 Monaten eine adjuvante Therapie mit Nivolumab (480 mg, q4w) oder Placebo. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,8 Monaten zeigte sich eine signifikante RFS-Verlängerung durch die Nivolumab-Therapie (HR: 0,42; 95%-KI: 0,30–0,59; $p < 0,0001$). Nach 12 Monaten lebten 89 versus 79% der Patienten rezidivfrei.

Zu Studienbeginn wurden Biomarkeranalysen des Primärtumorgewebes und des Serums durchgeführt. Gemessen wurden die CRP-Spiegel, die Tumormitoserate, die CD8-Expriemierung (IHC), die Tumormutationslast (TMB), der BRAF^{V600}-Mutationsstatus, IFN γ -sig und die PD-L1-Expression der Tumorzellen. Es fand sich eine Assoziation von erhöhtem IFN γ -sig, TMB und CD8 IHC sowie niedrigeren CRP-Werten mit einem verbesserten RFS im Nivolumab-Arm. Adjuvantes Nivolu-

Auf einen Blick

- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39,4 Monaten wird weiterhin ein Vorteil der adjuvanten Pembrolizumab-Therapie bezüglich fernmetastasen- und rezidivfreiem Überleben beobachtet.
- Mit Nivolumab wurde ein signifikanter RFS-Vorteil über alle Biomarker-Subgruppen gegenüber Placebo identifiziert. Den grössten unabhängigen Einfluss auf den relativen Nutzen von Nivolumab gegenüber Placebo zeigten TMB und IFN γ -sig.

ma verlängerte das RFS im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit oder ohne BRAF^{V600}-Mutation. Insgesamt erreichte Nivolumab über alle Subgruppen hinweg und mit allen Ausprägungen (hoch vs. tief) aller Biomarker einen signifikanten RFS-Vorteil gegenüber Placebo.

Mithilfe einer multivariaten Analyse wurden klinische und translationale Faktoren ermittelt, die ein verlängertes RFS vorhersagen und den Therapieeffekt von Nivolumab und Placebo differenzieren. Dabei hatte CRP den grössten Effekt auf die gesamte Studienpopulation beider Therapie-Arme. Den grössten unabhängigen Einfluss auf den relativen Nutzen von Nivolumab gegenüber Placebo zeigten TMB und IFN γ -sig. ■

Ine Schmale

Referenzen

1. Luke JJ et al.: Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: Final distant metastasis-free survival analysis in the phase 3 KEYNOTE-716 study. ASCO 2023, Abstr. #LBA9505.
2. Long GV et al.: Association of biomarkers with efficacy of adjuvant nivolumab vs placebo in patients with resected stage IIB/C melanoma (CA209-76K). ASCO 2023, Abstr. #9504.