

Malignes Melanom: Gesamtüberleben nach kombinierter Nivolumab- Ipilimumab-Therapie

Wolchok JD et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345 – 1356

Die immunonkologische Behandlung des fortgeschrittenen, inoperablen Melanoms hat die Überlebenszeiten signifikant verlängert. Die Erstausswertung der doppelblinden Check-Mate-067-Phase-3-Studie zeigte die Überlegenheit der Kombinationsbehandlung Nivolumab/Ipilimumab gegenüber den Monotherapien. Die internationale Arbeitsgruppe präsentierte nun die 3-Jahres-Ergebnisse für die Progressionsneigung und das Gesamtüberleben.

An CheckMate-067 nahmen Patienten/Patientinnen mit einem unbehandelten malignen Melanom im inoperablen Stadium III oder Stadium IV und einem bekannten BRAF-V600-Mutationsstatus teil. Die Kombinationstherapie bestand aus 4 Kursen Nivolumab/Ipilimumab gefolgt von Nivolumab, die Monotherapie aus Nivolumab/Placebo gefolgt von Nivolumab bzw. Ipilimumab/Placebo gefolgt von Ipilimumab. Hauptendpunkte waren das progressionsfreie und das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte betrafen die Responserate und Subgruppenanalysen.

Von insgesamt 945 Erkrankten waren 314 der Kombination, 316 Nivolumab und 315 Ipilimumab zugeordnet. Die Gruppen waren hinsichtlich klinischer und soziodemografischer Daten vergleichbar. In 8 Fällen erfolgte die Behandlung nicht. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug für die Gesamtkohorte 38 Monate und in den Gruppen 35,7 Monate (Kombination), 35,7 Monate (Nivolumab) und 18,6 Monate (Ipilimumab). Bei 32%, 46%

und 63% war eine systemische Folge-therapie erforderlich. Verglichen mit Nivolumab und Ipilimumab verbesserte die Kombination die Behandlungsergebnisse:

- objektive Ansprechrates 58% vs. 44% vs. 19%,
- komplette Remission 19% vs. 16% vs. 5%,
- progressionsfreies 3-Jahres-Überleben 39% vs. 32% vs. 10%,
- 3-Jahres-Überleben 58% vs. 52% vs. 34%.

Das mittlere Überleben war in der Kombinationsgruppe noch nicht erreicht, betrug mit Nivolumab 37,6 Monate und mit Ipilimumab 19,9 Monate. Die Überlegenheit für Nivolumab plus Ipilimumab bestätigte sich für verschiedene Subgruppen mit einer BRAF-Mutation, einem Stadium M1c und bei einer erhöhten Laktatdehydrogenase. Bei Patienten/Patientinnen ohne BRAF-Mutation war das Überleben in allen Behandlungsgruppen erreicht. Die PD-L1-Expressionsraten (≥ 1 oder ≥ 5) beeinflussten das Gesamtüberleben nicht signifikant. Der Vorteil von Nivolumab/Ipilimumab gegenüber Nivolumab galt für alle Expressionsgrade. Die Autoren/Autorinnen bewerten die PD-L1-Expression als schwachen Biomarker für das Gesamtüberleben.

Erkrankte, die beide Substanzen erhielten, hatten erwartungsgemäß häufiger Nebenwirkungen (96% und jeweils 86%). Schwere Komplikationen vom Grad 3 und 4 kamen bei 59%, 21% und 28% vor (hpts. gastrointestinal, endokrin). Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen klangen nach 3–4 Wochen ab. In beiden Monotherapiearmen trat <100 Tage nach der letzten Dosis 1 Todesfall auf (Neutropenie und Kolonperforation). Später starb 1 Mann an einer Autoimmunmyokarditis, der allerdings nach der Studie einmalig eine Anti-PD1-Therapie erhalten hatte. Eine Frau starb 234 Tage nach der letzten Studiendosis an einer Lebernekrose.

FAZIT

Die Kombinationstherapie mit Checkpoint-Inhibitoren belegte ihre Überlegenheit gegenüber den Monotherapien mit einer längeren progressionsfreien und Gesamtüberlebenszeit. Mit der ROC-Analyse konnte kein prädiktiver Grenzwert für die PD-L1-Expression als Marker für die Ansprechwahrscheinlichkeit definiert werden. Das Nebenwirkungsprofil entsprach dem der ersten CheckMate-Analyse.

Dr. med. Susanne Krome, Melle