

Fortgeschrittenes Melanom

# Überlebensvorteil mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab – aktuelle 2-Jahresdaten

Mit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab zeigte sich in der Phase-III-Studie CheckMate 067 bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ein längeres progressionsfreies Überleben als unter Monotherapie mit Ipilimumab (1). Gemäss einer soeben präsentierten, weiteren Zwischenanalyse ist die immunonkologische Kombinationstherapie der bisherigen Standardtherapie mit Ipilimumab auch in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen (2).\*

Ein besseres Verständnis für die Pathophysiologie von Tumoren und die Bedeutung des Immunsystems bei der Tumorkontrolle haben zur Entwicklung und Zulassung verschiedener Immuntherapien geführt, was die Behandlung des prognostisch ungünstigen metastasierten und nicht-resezierbaren Melanoms revolutioniert hat (3). Zu den verfügbaren Immunonkologika gehören Ipilimumab (IPI), ein monoklonaler Antikörper gegen das Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4), und der monoklonale Antikörper Nivolumab (NIVO), der sich gegen das Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) richtet. Mit beiden Substanzen wurde ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom gezeigt. Noch vielversprechender sind die Daten zur Kombinationstherapie von NIVO mit IPI in dieser Indikation. Bereits in einer Phase-II-Studie war die Kombination im Vergleich

zur Monotherapie mit IPI mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert (4), was sich nun auch in der soeben vorgestellten Zwischenanalyse der randomisierten und doppelblinden Phase-III-Studie CheckMate 067 bestätigt (2).

In CheckMate 067 wurden 945 therapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht-resezierbarem Melanom im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit NIVO+IPI in Kombination, NIVO in Monotherapie oder der Standardtherapie (IPI in Monotherapie) zugewiesen (2). Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Intention-to-Treat-Population. Zu den analysierten sekundären Endpunkten gehörten unter anderem die objektive Ansprechrate gemäss RECIST-Kriterien (5) und das Sicherheitsprofil. Die Studie war nur für den statistischen Vergleich von NIVO+IPI

mit IPI gepowert, Unterschiede zwischen NIVO+IPI und NIVO sind deshalb im Folgenden nur deskriptiv dargestellt.

### Nach zwei Jahren: Gesamtüberleben 64%

Nach einem Follow-up von mindestens 28 Monaten war das PFS unter NIVO+IPI gegenüber der bisherigen Standardtherapie deutlich länger (NIVO+IPI: 11.7 Monate; NIVO: 6.9 Monate; IPI: 2.9 Monate; HR [95%CI] für NIVO+IPI vs. IPI: 0.42 [0.34–0.51]). Der signifikante Unterschied in Bezug auf das PFS widerspiegelte sich im medianen OS (Abbildung 1), das unter IPI bei 20.0 Monaten lag und weder mit NIVO+IPI noch mit NIVO erreicht wurde. Die OS-Rate nach 2 Jahren war in der NIVO+IPI-Gruppe mit 64% am höchsten (NIVO: 59%, IPI: 45%).

Gemäss Protokoll waren 644 Todesfälle bis zum Monat 28 projiziert (99% Power,

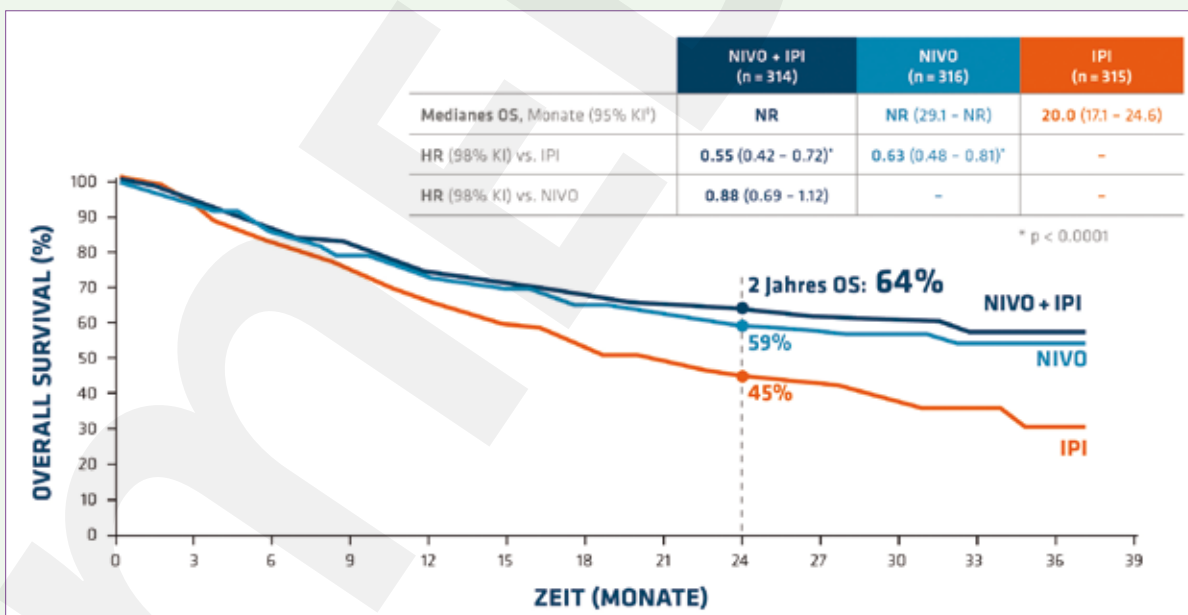


Abb. 1: Gesamtüberleben bei behandlungsnaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unter Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab in Kombination oder Nivolumab oder Ipilimumab in Monotherapie (adaptiert nach Ref. 2)

um HR von 0.65 für beide NIVO-haltigen Behandlungsarme vs. IPI aufzudecken). Die tatsächliche Todesfallzahl war zum Analysezeitpunkt jedoch 28% geringer als ursprünglich angenommen (95% Power, um HR von 0.65 für beide NIVO-haltigen Behandlungsarme vs. IPI aufzudecken). Wie beim OS wurde die mediane Ansprechdauer unter NIVO+IPI bis zum Analysezeitpunkt noch nicht erreicht (Tabelle 1). Unter NIVO betrug diese 31.1 Monate und unter IPI 18.2 Monate. In beiden Gruppen blieb der obere Grenzwert des Konfidenzintervalls bis zum Cut-off unerreicht. Die objektive Ansprechrate (ORR) war unter NIVO+IPI mit 58.9% erwartungsgemäss am höchsten (NIVO 44.6%, IPI 19.0%, Tabelle 1). Das Ansprechmuster (Best Overall Response) in den 3 Behandlungsgruppen ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Alle klinisch relevanten Subgruppen profitieren**

Die Ergebnisse wurden auch für klinisch relevante Subgruppen ausgewertet. Dazu gehörten unter anderem unterschiedliche LDH-Werte ( $\leq$ ULN,  $>$ ULN bzw.  $>2 \times$ ULN), Alter ( $<65$  bzw.  $\geq 65$  Jahre), BRAF-Status (Mutant bzw. Wild-Type) und PD-L1-Expressionslevel ( $<5\%$  bzw.  $\geq 5\%$ ). Auch in diesen Subpopulationen profitierten die Patienten von der Kombinationstherapie mit NIVO und IPI – sowohl in Bezug auf PFS als auch OS.

Hervorzuheben ist die Wirksamkeit der Kombination unabhängig vom BRAF-Status. Dabei zeigten Patienten mit BRAF-Mutationen unter NIVO+IPI nach 24 Monaten ein OS von 71% im Gegensatz zu 61% in der Gruppe mit BRAF-Wildtyp.

**Keine neuen Sicherheitssignale**

Bei einem zusätzlichen Follow-up von 19 Monaten entsprach das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie mit NIVO+IPI-Therapie den Erwartungen und den Re-

	NIVO+IPI (n=314)	NIVO (n=316)	IPI (n=315)
ORR*, % (95%CI)	58.9 (53.3–64.4)	44.6 (39.1–50.3)	19.0 (14.9–23.8)
Best Overall Response, %			
Complete Response	17.2	14.9	4.4
Partial Response	41.7	29.7	14.6
Stable Disease	11.5	9.8	21.3
Progressive Disease	23.6	38.6	51.1
Unbekannt	6.1	7.0	8.6
Mediane Ansprechdauer, Monate (95%CI)	n.e. (n.e.–n.e.)	31.1 (31.1–n.e.)	18.2 (8.3–n.e.)
* Gemäss RECIST v1.1; n.e. = nicht erreicht			

**Tab. 1: Ansprechmuster unter Nivolumab + Ipilimumab in Kombination oder Nivolumab oder Ipilimumab in Monotherapie bei behandlungsnaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (adaptiert nach Ref. 2)**

sultaten, die bereits früher zu CheckMate 067 veröffentlichten worden waren (1). Die meisten unerwünschten Wirkungen waren beherrschbar und innerhalb von 3–4 Wochen überwunden (2). Bemerkenswert war das gute Ansprechen auch bei Patienten, welche die Therapie mit NIVO+IPI aufgrund von unerwünschten Wirkungen abgebrochen hatten. Die ORR lag bei 70.7%, das mediane OS wurde auch in dieser Kohorte noch nicht erreicht.

**Nach zwei Jahren: Mehrheit der Patienten ohne Folgetherapie**

Die Mehrheit der Patienten (65.8%) war nach zwei Jahren ohne Folgetherapie, wenn in der ersten Linie die Kombinationstherapie NIVO+IPI verabreicht wurde. Demgegenüber standen 53.8% in der NIVO-Gruppe und nur 24.7% in der IPI-Gruppe. Die mediane Dauer bis zu einer systemischen Folgetherapie wurde unter NIVO+IPI bis zum Cut-off nicht erreicht, unter NIVO betrug sie 26.8 Monate, unter IPI 8.5 Monate.

**FAZIT**

- Checkmate 067 ist die erste Phase-III-Studie, in welcher das Gesamtüberleben unter der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zur Standardtherapie mit Ipilimumab bei behandlungsnaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht wurde.
- Die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab war der Standardtherapie mit Ipilimumab bezüglich OS und PFS nach 2 Jahren überlegen.
- Der Nutzen der Kombinationstherapie war auch in klinisch wichtigen Subgruppen evident.
- Das Sicherheitsprofil der Kombination entsprach den Erwartungen, gegenüber früheren Analysen wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

**Literatur:**

1. Larkin J et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;373(1):23-34.
2. Larkin J et al. Overall Survival Results From a Phase III Trial of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Treatment-naïve Patients With Advanced Melanoma (CheckMate 067). Oral Presentation, AACR 2017, Washington, DC.
3. Franklin C et al. Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions. Eur J Surg Oncol. 2017;43(3):604-11.
4. Hodi FS et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(11):1558-68.
5. Eisenhauer EA et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.

**IMPRESSUM**

**Berichterstattung:** Dr. med. Thomas Handschin  
**Redaktion:** Dr. Heidrun Ding  
 Unterstützt von **Bristol-Myers Squibb SA**, Cham  
 © Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach

1506CH17PR04492-01\_05/2017