

# Nivolumab beim fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom

Ch. Höller und Van A. Nguyen

Mit Kommentar von Dr. med. Thomas Eigentler

Universitätsklinikum Tübingen

## ZUSAMMENFASSUNG

Die jüngsten Erfolge mit den Immuncheckpoint-Therapien einerseits und den BRAF/MEK-gerichteten Therapien bei Nachweis der BRAF-V600-Mutation andererseits revolutionierten die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Melanoms. Ein Durchbruch in der Immuntherapie gelang mit dem CTLA4-Antikörper Ipilimumab, der erstmals ein Langzeitüberleben bei rund einem Fünftel der Patienten bewirkte. Mit Nivolumab steht seit Juni 2015 die neue Generation der Immuncheckpoint-Therapie zur Verfügung. Der monoklonale Antikörper richtet sich gegen den Rezeptor PD1 („programmed cell death 1“), der an der Down-Regulation tumorreaktiver T-Effektorzellen im Tumorgewebe beteiligt ist.

In der Phase-III-Studie CheckMate-066 bei therapienaiven Melanompatienten war die klinische Wirksamkeit von Nivolumab signifikant besser als die des damaligen Standards Dacarbazin. Dies spiegelte sich in einer um 30% signifikant gesteigerten Ein-Jahres-Überlebensrate (72,9 vs. 42,1%,  $p < 0,0001$ ), einem mehr als verdoppelten progressionsfreien Überleben (PFS 5,1 vs. 2,2 Monate,  $p < 0,0001$ ) und einer fast verdreifachten objektiven Ansprechrate (ORR 40 vs. 13,9%,  $p < 0,0001$ ) wider.

In einer weiteren Phase-III-Erstlinienstudie – CheckMate-067 – wurden die Monotherapien mit Ipilimumab bzw. Nivolumab mit der Kombination beider Antikörper verglichen. Das PFS war mit Nivolumab länger als mit Ipilimumab (6,9 vs. 2,9 Monate;  $p < 0,001$ ) und konnte in der Kombination weiter auf 11,5 Monate gesteigert werden. Die objektiven Ansprechraten (ORR) stiegen in derselben Reihenfolge: Ipilimumab 19%, Nivolumab 43,7% und in der Kombination 57,6%.

Die Nivolumab-Monotherapie erwies sich in beiden Phase-III-Studien als gut verträglich. Häufige Nebenwirkungen waren Fatigue, Pruritus und Übelkeit. Schwere Nebenwirkungen waren seltener als mit Dacarbazin oder Ipilimumab. In der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab waren Grad-3/4-Ereignisse erwartungsgemäß häufiger, konnten aber durch Dosisverschiebungen und Supportivmaßnahmen beherrscht werden.

Mit Nivolumab steht eine wirksame und gut verträgliche neue Therapieoption zur Verfügung, die unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus zum Einsatz kommen kann.

## Eigenschaften von Nivolumab

	<i>Monotherapie</i>	<i>Kombination mit Ipilimumab</i>
<i>Dosierung</i>	Bei Monotherapie wird Nivolumab alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht.	In der Induktionsphase erfolgen 4 Gaben von Nivolumab mit 1 mg/kg und Ipilimumab mit 3 mg/kg. Danach wird Nivolumab mit in einer Dosierung von 3 mg/kg alle zwei Wochen gegeben.
<i>Aufnahme und Verteilung</i>		
Verteilungsvolumen	keine Angabe	7,62 l
Exposition (Steady State)	75,3 µg/ml	keine Angabe
Clearance	9,5 ml/h	9,83 ml/h
$t_{1/2}$ (terminal)	26,7 Tage	24,1 Tage
<i>Metabolisierung und Elimination</i>	Der Stoffwechselweg von Nivolumab wurde nicht charakterisiert. Es ist zu erwarten, dass Nivolumab über katabole Stoffwechselwege auf gleiche Weise wie endogene IgG in kleine Peptide und Aminosäuren aufgespalten wird.	

## 1. Einleitung

Die globale Inzidenz des malignen Melanoms steigt kontinuierlich und schneller als bei jedem anderen soliden Tumor. Weltweit gibt es mehr als 160.000 Neuerkrankungen und rund 48.000 Todesfälle pro Jahr. In Deutschland erkrankten im Jahr 2012 ca. 20.800 Menschen an einem malignen Melanom der Haut; dieser Tumor machte damit etwa 4 % aller Krebsneuerkrankungen aus (Krebs in Deutschland 2011/2012). Männer und Frauen waren fast gleich häufig betroffen. Seit den 1980er Jahren hat sich die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland mehr als verdreifacht; für 2016 wird sie auf 21,4 (Männer) bzw. 22,2 (Frauen) pro 100.000 Personen geschätzt. Die Sterberate blieb im gleichen Zeitraum nahezu unverändert. In 2012 lag die relative Überlebensrate nach 5 und 10 Jahren bei über 90 %; diese günstige Gesamtprognose ist darauf zurückzuführen, dass zwei Drittel aller Melanome bereits im frühen Stadium T1 entdeckt werden (*Krebs in Deutschland 2011/2012*). Sowohl die Inzidenz- als auch die Überlebensdaten aus Deutschland stimmen weitgehend mit denen in den Vereinigten Staaten überein (*SEER*. URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>).

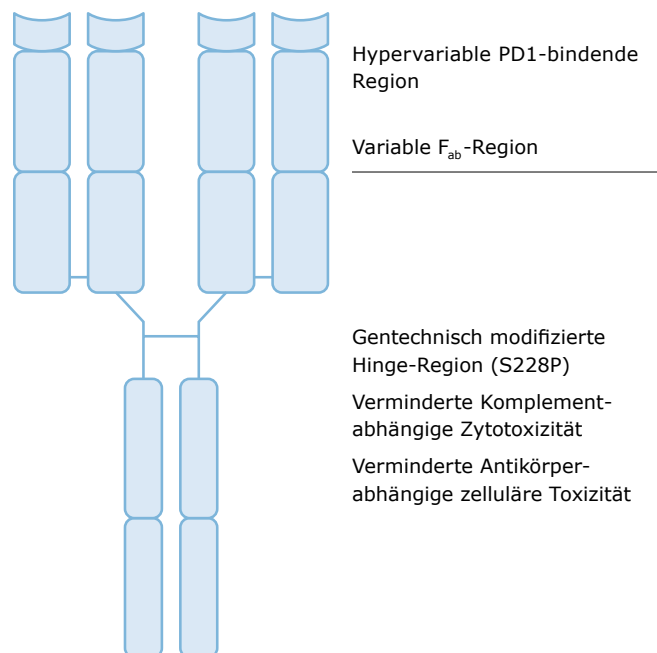
Melanome zeichnen sich durch invasives Wachstum aus und metastasieren rasch. Nur bei frühzeitiger Diagnose im Stadium 0 oder I und vollständiger Resektion ist eine Heilung wahrscheinlich. Im fortgeschrittenen Stadium war die Prognose bis vor Kurzem sehr schlecht, da Melanome nur wenig auf Chemotherapien oder Immuntherapien mit Interferon oder Interleukin-2 ansprechen. Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der zielgerichteten Therapien bzw. der Immuntherapie haben die Überlebensdauer erheblich steigern können.

Rund 45–50 % aller Melanome tragen eine onkogene Treiber-mutation in der BRAF-Kinase in Position V600. Die Entwicklung von BRAF-Inhibitoren (*Chapman et al. 2011, Hauschild et al. 2012*) und neuerdings von BRAF- und MEK-Inhibitor-Kombinationstherapien (*Larkin et al. 2014; Long et al. 2014 und 2015; Robert et al. 2015a*) konnten das Überleben auf rund zwei Jahre steigern.

Immuncheckpoint-Therapien stellen eine weitere Option in der Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen (unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus) dar. Ipilimumab war der erste Immunmodulator, der gegen den Immuncheckpoint „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“ (CTLA4) gerichtet ist. Er greift in die frühe Phase der Antigenerkennung und T-Zell-Aktivierung (Priming-Phase) ein. In der Zulassungsstudie von Ipilimumab wurden erstmals Langzeitüberlebende beobachtet (*Hodi et al. 2010*). Neue Immuncheckpoint-Therapien modulieren die Effektor-Phase in der Tumormikroumgebung. Dazu gehören monoklonale Antikörper, die gegen den T-Zell-Rezeptor „programmed cell death 1“ (PD1) oder seinen Liganden PD-L1 gerichtet sind (**Abb. 1**). Der PD1-Antikörper Nivolumab zeigte bereits in Monotherapie viel versprechende Ansprechraten, die durch Kombination mit Ipilimumab noch gesteigert waren.

## 2. Wirkmechanismus

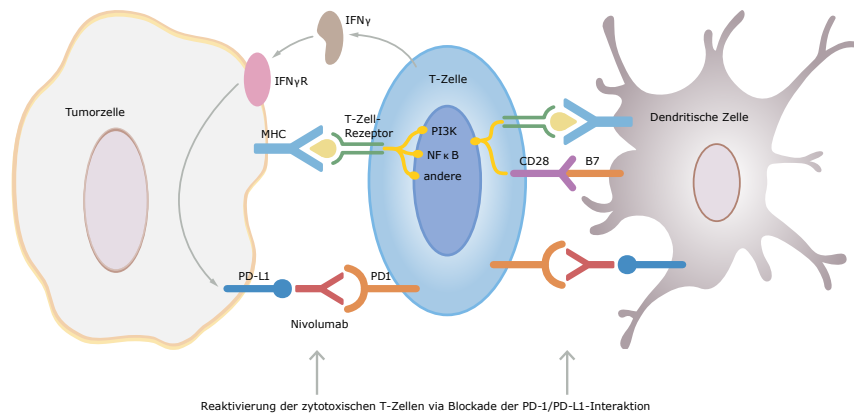
Genetische Instabilität verbunden mit einer hohen Mutationsrate und epigenetischen Modifikationen gehört zu den sogenannten „Hallmarks of Cancer“ (*Hanahan & Weinberg 2011*). Dies bedingt auch, dass Tumorzellen eine Vielzahl von Neoantigenen exprimieren, die das Immunsystem als fremdartig erkennt. Ein deutlicher Indikator der Immunantwort sind Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TIL), die bei verschiedenen Krebsformen nachweisbar sind (*Gooden et al. 2011; Tumei et al. 2014*). Die Entwicklung einer spezifischen und protektiven Immunreaktion hängt allerdings nicht nur von der Erkennung des Antigens im Kontext des „major histocompatibility complex“ (MHC) ab, sondern wird ganz wesentlich von der Expression akzessorischer Membranproteine beeinflusst, die den Verlauf und die Vehemenz der Immunantwort genau regulieren. Eine Aktivierung spezifischer T-Lymphozyten durch Antigen-präsentierende Zellen (APC) wird zum Beispiel über die Interaktion des Co-Rezeptors CD28 mit dem Liganden B7 verstärkt und über die Interaktion des Co-Rezeptors CTLA4 mit demselben Liganden verhindert. Diese Mechanismen sind essenziell, um einer ungebremsten Aktivierung der Immunzellen entgegenzuwirken und ganz allgemein eine Toleranz gegenüber körpereigenem Gewebe sicherzustellen. Der Antikörper Ipilimumab unterbindet die CTLA4-B7-vermittelte Down-Regulation in der Antigen-



**Abbildung 1.** Struktur des vollhumanen IgG4- $\kappa$ -Antikörpers Nivolumab (Quelle: Wong et al. 2007)

PD-L1 auf Tumorzellen inhibiert zytotoxische Effektor-T-Zellen. Blockade der PD1/PD-L1-Interaktion aktiviert die Tumorzell-Lyse durch T-Zellen.

T-Zellen werden von CD28 aktiviert und von PD1 inhibiert. Blockade der inhibitorischen PD1/PD-L1-Interaktion aktiviert die Effektor-Funktionen zytotoxischer T-Zellen.



IFN $\gamma$ (R)=Interferon- $\gamma$ -rezeptor, MHC=major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex), NF- $\kappa$ B=nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells, PD1=Programmed cell death protein 1, PD-L1=Programmed death-ligand 1, PI3K=Phosphoinositid-3-Kinase

**Abbildung 2.** Wirkmechanismus: Nivolumab-vermittelte Reaktivierung Tumor-spezifischer zytotoxischer T-Zellen via Blockade der PD-L1/PD-1 Interaktion (Quelle: Nourkeyhani & George 2014)

Erkennungs- und T-Zell-Aktivierungsphase (Priming) und kann die tumorgerichtete Immunantwort verstärken (Melero *et al.* 2007, Fong *et al.* 2008). Allerdings können Autoimmunerkrankungen ähnelnde Nebenwirkungen auftreten (Wolchok *et al.* 2010, Hodi *et al.* 2010).

Ein weiterer immunregulatorischer „Checkpoint“ ist das Membranprotein PD-1 („programmed cell death 1“, CD279), das von Antigen-aktivierten T- und B-Zellen und NK-Zellen exprimiert wird. PD1 ist der Rezeptor für zwei Liganden: PD-L1 (auch B7-H1, CD274), welcher nach Stimulation mit z.B. Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) oder Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) von vielen Zelltypen exprimiert wird. Der zweite Ligand ist PD-L2 (auch B7-DC, CD273), der vorwiegend auf aktivierten Makrophagen und dendritischen Zellen vorkommt (Topalian *et al.* 2012a). Der Ligand PD-L1, dessen Expression bei verschiedenen Tumoren, darunter Melanom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom und Nierenzellkarzinom, nachgewiesen wurde, kann durch Bindung an PD1 die zytotoxische Funktion Tumor-infiltrierender peripherer Effektor-T-Zellen effektiv unterdrücken (Taube *et al.* 2014; Abb. 2).

Nivolumab ist ein monoklonaler humaner Antikörper des IgG4-Subtyps, der mit hoher Affinität ( $\sim 3$ nM) an sein Target PD-1 bindet und somit dessen Interaktion mit den spezifischen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert (Topalian *et al.* 2012a). Der IgG4-Isotyp zeichnet sich durch eine verminderte Bindung an Fc-Rezeptoren aus, wodurch Komplement-abhängige und Antikörper-abhängige zelluläre zytolytische Funktionen minimiert werden (Wong *et al.* 2007). Dies reduziert das Risiko einer ungewollten Depletion aktivierter, PD-1-positiver aktivierter Lymphozyten durch NK-Zellen oder Makrophagen. Bei Nivo-

lumab wurde auch die Hinge-Region durch gentechnisches Einführen der Punktmutation S228P stabilisiert, was den Fab-Austausch zwischen IgG-Molekülen reduziert.

### 3. Pharmakokinetik

Die Daten zur Pharmakokinetik wurden der Fachinformation entnommen (Fachinformation 2016).

**Aufnahme und Verteilung.** Die Pharmakokinetik (PK) von Nivolumab ist im Dosisbereich von 0,1 bis 10 mg/kg linear. Bei einer dem Körpergewicht angepassten Dosierung wurden in einem großen Körpergewichtsbereich (34–162 kg) ungefähr einheitliche Talspiegel im Steady State erzielt. Die Clearance (CL) von Nivolumab stieg mit höherem Körpergewicht an. Bei einer Populations-PK-Analyse betrug die mittlere geometrische CL 9,5 ml/h und die durchschnittliche Exposition im Steady State von Nivolumab (3 mg/kg Körpergewicht (KG) alle zwei Wochen) 75,3  $\mu$ g/ml.

Für die Kombination mit Ipilimumab wird eine CL von 9,83 ml/h und ein Verteilungsvolumen im Steady State ( $V_{ss}$ ) von 7,62 l angegeben. Bei gemeinsamer Gabe war die CL von Nivolumab um 35 % erhöht, während die von Ipilimumab nicht verändert wurde. Bei Anwesenheit von Anti-Nivolumab-Antikörpern stieg die CL von Nivolumab in der Kombinationstherapie um 25 %. Anti-Ipilimumab-Antikörper hatten keinen Einfluss auf die CL von Ipilimumab.

**Metabolisierung und Elimination.** Der Stoffwechselweg von Nivolumab wurde nicht charakterisiert. Es ist zu er-

warten, dass Nivolumab über katabole Stoffwechselwege auf gleiche Weise wie endogene IgG in kleine Peptide und Aminosäuren aufgespalten wird. Die terminale Halbwertszeit beträgt in der Monotherapie 26,7 Tage ( $\pm 101\%$ ) und in der Kombination mit Ipilimumab 24,1 Tage ( $\pm 94,3\%$ ).

### Arzneimittelinteraktionen

Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P450-Enzymen oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut werden, sind keine Interaktionen zu erwarten. Jedoch sollte die Anwendung systemischer Kortikosteroide und anderer Immunsuppressiva vor Beginn der Nivolumab-Therapie wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung können systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden.

### Spezielle Patientengruppen

Eine Populations-PK-Analyse ergab keine Hinweise auf eine Beeinflussung der CL von Nivolumab durch Alter, Geschlecht, Rasse, Tumorart, Tumorgöße und eingeschränkter Leberfunktion. Obwohl der ECOG-Status, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu Studienbeginn, Albumin, Körpergewicht und leicht eingeschränkte Leberfunktion eine Auswirkung auf die Nivolumab-CL hatte, war diese klinisch nicht relevant.

**Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität.** Über die Anwendung von Nivolumab bei Schwangeren bzw. Stillenden liegen keine Daten vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde embryofötale Toxizität festgestellt. Humanes IgG4 passiert die Plazentaschranke. Basierend auf dem Wirkmechanismus könnte eine Exposition des Fötus mit Nivolumab das Risiko für die Entwicklung einer immunvermittelten Erkrankung erhöhen oder die normale Immunantwort verändern. Die Anwendung von Nivolumab während der Schwangerschaft wird daher nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Wirksame Verhütungsmethoden sind für mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Nivolumab anzuwenden. Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist ein Risiko für das Kind nicht auszuschließen. Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Nivolumab auf die männliche oder weibliche Fertilität durchgeführt.

**Alter.** Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.

**Leberfunktionsstörungen.** Auf der Grundlage von Daten zur Populations-PK ist bei Patienten mit leicht einge-

schränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Die Daten von Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Populationen zu. Nivolumab muss bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 1,5\times$  bis  $3\times$  die obere Normgrenze [ULN] und beliebiger AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 3\times$  ULN und beliebiger AST) mit Vorsicht angewendet werden.

**Nierenfunktionsstörungen.** Auf der Grundlage von Daten zur Populations-PK ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Die Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

### Monitoring

Die Behandlung mit Nivolumab ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu fünf Monate nach der letzten Dosis), da jederzeit Nebenwirkungen während oder nach der Therapie auftreten können. Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und die Patienten sollten mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die Kortikosteroidtherapie sollte nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Kommt es trotz Kortikosteroid-Behandlung zu keiner Besserung oder gar zu einer Verschlechterung, sollten zusätzlich nicht steroidale Immunsuppressiva gegeben werden. Die Behandlung mit Nivolumab sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Kortikosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktischer Einsatz von Antibiotika bei immunsuppressiv behandelten Patienten kann zur Vermeidung opportunistischer Infektionen sinnvoll sein. Nivolumab muss bei schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden (weitere Informationen siehe Fachinformation 2016).

## 4. Pharmakodynamik

### 4.1. Präklinische Pharmakodynamik

Nivolumab bindet mit hoher Affinität an PD1 ( $K_d = 2,6\text{nmol/l}$ ) und blockiert die Bindung an PD-L1 und PD-L2. Dies führte in vitro zu einer verstärkten Proliferation von humanen Melanomantigen-spezifischen CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und zu einer gesteigerten Sekretion von Zytokinen (Wong *et al.* 2007). In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums.

## 4.2. Klinische Pharmakodynamik

Eine erste Dosisesskalationsstudie (NCT00441337; *Brahmer et al. 2010*) schloss 39 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (Melanom, nicht-kleinzelliges Lungen- sowie Kolorektal-, Prostata- und Nierenzellkarzinom) ein. Die Probanden hatten im Median bereits vier systemische Vortherapien (Bereich 1–13). Sie erhielten eine Infusion Nivolumab mit einer Dosierung im Bereich von 0,3–10 mg/kg Körpergewicht (KG). Wenn sich ein klinischer Vorteil zeigte, wurde die Infusion nach drei Monaten wiederholt. Der PD1-Antikörper erwies sich als gut verträglich und zeigte antitumorale Wirkung.

Es wurde eine anhaltende Belegung der PD1-Rezeptoren auf zirkulierenden T-Zellen gefunden – im Schnitt 70 %  $\geq 2$  Monate nach der Infusion.

Eine weitere Dosisesskalationsstudie untersuchte Nivolumab im Dosisbereich 0,1–10 mg/kg KG alle zwei Wochen bei 296 Patienten mit soliden Tumoren (CA209-003, NCT00730639; *Topalian et al. 2012b*). Die bis zu fünffach vortherapierten Patienten erhielten bis zu zwölf Zyklen Nivolumab. In der Studie wurde keine maximale tolerable Dosis definiert. Nebenwirkungen waren wie nach dem Wirkmechanismus zu erwarten immunmediert Natur. Zwanzig von 31 Respondern (alle

**Tabelle 1.** Phase-III-Studien mit Nivolumab-Monotherapie (primäre Endpunkte fett gedruckt)

Studie (Referenz)	n	Therapie	ORR (%)	OR (p-Wert)	OS (Monate)	HR (p-Wert)	PFS (Monate)	HR (p-Wert)
<b>Erstlinie</b>								
<b>CheckMate-066</b> NCT01721772 (Robert et al. 2015b)	418 (210/208) <sup>3</sup>	Nivolumab Dacarbazin	40,0 13,9	4,06 ( $<0,001$ )	<b>nicht erreicht</b> <b>10,8</b>	<b>0,42</b> ( $<0,001$ )	5,1 2,2	0,43 ( $<0,001$ )
<b>Zweitlinie</b>								
<b>CheckMate-037</b> NCT01721746 (Weber et al. 2015)	405 <sup>1</sup> (272/133)	Nivolumab ICC	<b>31,7</b> <b>10,6</b>	k.A.	k.A.		median <sup>2</sup> 4,7 4,2	6-Mo-PFS <sup>2</sup> 48 % 34 %

<sup>1</sup> BRAF-mutierte und BRAF<sub>wt</sub>; <sup>2</sup> Analyse zum Zeitpunkt der ORR-Auswertung (n=182), die finale PFS-Analyse liegt noch nicht vor, <sup>3</sup> nur BRAF<sub>wt</sub>. BRAF<sub>wt</sub>=BRAF-Wildtyp (V600-mutationsnegativ), HR=Hazard Ratio, ICC=Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Dacarbazin oder Paclitaxel-Carboplatin), Mo=Monate; OR=Odds Ratio, ORR=objektive Ansprechrate (vollständiges/partielles Ansprechen), OS=medianes Gesamtüberleben, PFS=medianes Gesamtüberleben

**Tabelle 2.** Erstlinienstudien zur Kombination von Nivolumab und Ipilimumab

Studie (Referenz)	Phase	Therapie	n	Endpunkte (primäre Endpunkte fett gedruckt)						
				ORR (%)	OR (p-Wert)	OS (Mo)	HR	PFS (Mo)	HR (p-Wert)	
<b>Check Mate-069</b> NCT01927419 (Postow et al. 2015 & 2016)	II	Nivo+Ipi vs. Ipi	Gesamt 142 (95/47)  BRAF <sub>wt</sub> (72/37)  BRAF <sub>mt</sub> (23/10)	<b>BRAF<sub>wt</sub></b> <b>61</b> <b>11</b>	<b>12,96</b> ( $<0,001$ )	Medianwerte in beiden Armen nicht erreicht*		0,74	BRAF <sub>wt</sub> nicht erreicht 4,4	0,40 ( $<0,001$ )
						Gesamt-population* 12-Mo-OS: 73 vs. 65 % 24-Mo-OS: 64 vs. 54 %	0,58			
						BRAFwt* 12-Mo-OS: 79 vs. 62 % 24-Mo-OS: 69 vs. 53 %				
<b>Check Mate-067</b> NCT01844505 (Larkin et al. 2015)	III	Nivo+Ipi Nivo Ipi	945 (314/ 316/ 315)	57,6 43,7 19,0	N+I vs. I: 6,11 ( $<0,001$ ) N vs. I: 3,40 ( $<0,001$ )	noch nicht auswertbar		<b>11,5</b> <b>6,9</b> <b>2,9</b>	<b>N+I vs. I:</b> <b>0,42 (<math>&lt;0,001</math>)</b> <b>N vs. I:</b> <b>0,57 (<math>&lt;0,001</math>)</b>	

\* Follow-up zwei Jahre (Postow et al. 2016), BRAF<sub>wt</sub>=BRAF-Wildtyp; BRAF<sub>mt</sub>=BRAF-V600-mutationspositiv, HR=Hazard Ratio; Ipi=Ipilimumab, Mo=Monate; Nivo=Nivolumab; OR=Odds Ratio; ORR=objektive Ansprechrate (vollständiges/partielles Ansprechen); OS=medianes Gesamtüberleben; PFS=medianes Gesamtüberleben



Tumorentitäten) sprachen dauerhaft ( $\geq 1$  Jahr) an. In dieser Studie wurde bei Tumoren mit fehlender PD-L1-Expression kein Ansprechen verzeichnet, während die objektive Ansprechrate (ORR) bei immunhistochemisch PD-L1-positiven Tumoren 36 % betrug ( $p=0,006$ ). In die Studie waren auch zu rund einem Drittel Melanom-Patienten eingeschlossen, die eine kumulative Ansprechrate für alle Dosisgruppen von 28 % (26 von 94 Patienten) erreichten. In einer retrospektiven Analyse von 107 Patienten, die im Rahmen dieser Studie für maximal 96 Wochen alle zwei Wochen Nivolumab erhalten hatten, betrug das mediane Gesamtüberleben (OS) 16,8 Monate. Insgesamt 62 % dieser Patienten hatten zwei bis fünf Vortherapien durchlaufen. Die Ein- und Zwei-Jahres-Überlebensraten betragen 62 und 43 % (Topalian *et al.* 2014).

## 5. Wirksamkeit

Der PD-1-Antikörper wurde in einem umfassenden klinischen Studienprogramm beim fortgeschrittenen Melanom in verschiedenen Therapielinien untersucht (Tabellen 1 und 2).

### 5.1. Monotherapie

#### 5.1.1. Erstlinie

**Phase-III-Studie CheckMate-066.** CheckMate-066 (NCT01721772; Robert *et al.* 2015b) ist eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei Melanom-Patienten in der Erstlinie. Insgesamt 418 Patienten mit BRAF-Wildtyp-Melanomen im Stadium III oder IV erhielten entweder Nivolumab (3 mg/kg Körpergewicht [KG] alle zwei Wochen [q2w]) plus Dacarbazin-Placebo-Infusionen alle drei Wochen (q3w) oder Dacarbazin (1.000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KO] q3w) plus Nivolumab-Placebo-Infusionen (q2w). Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben (OS).

Nach einem Jahr betrug die Überlebensrate im Nivolumab-Arm 72,9 % und im Dacarbazin-Arm 42,1 %. Der Medianwert war im Nivolumab-Arm noch nicht erreicht, während er für Dacarbazin 10,8 Monate betrug (HR=0,42; 99,79 % CI 0,25–0,73;  $p<0,001$ ).

Der Überlebensvorteil für Nivolumab bestand in allen vordefinierten Subgruppen – unabhängig von Alter, Geschlecht, Metastasierungsstadium, Hirnmetastasierung, erhöhtem/normalem Laktatdehydrogenase-(LDH)-Spiegel und geografischer Region. Hervorzuheben ist, dass in dieser Studie der Überlebensvorteil unabhängig war vom PD-L1-Status: HR=0,30 für PD-L1-positive Tumore und HR=0,48 für Tumore mit negativem oder nicht bekanntem PD-L1-Status.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 5,1 versus 2,2 Monate für Nivolumab versus Dacarbazin (HR=0,43; 95 % CI 0,34–0,56;  $p<0,001$ ). Die objektive Gesamtansprechrate (objective response rate, ORR, d.h. vollständiges und partielles Ansprechen [CR+PR]) war mit der Immuncheckpoint-Therapie rund dreimal höher als mit Chemotherapie (40,0 vs.

13,9 %; Odds Ratio [OR] 4,06;  $p<0,001$ ). Im Nivolumab-Arm hatten 16/210 Patienten (7,6 %) eine vollständige Remission, im Dacarbazin-Arm 2/201 Patienten (1 %). Bei Respondern wurde die mediane Ansprechdauer mit Nivolumab im Beobachtungszeitraum nicht erreicht, mit Dacarbazin war sie auf sechs Monate beschränkt. In dieser Studie war die Immuntherapie mit Nivolumab besser verträglich als die Chemotherapie mit Dacarbazin (Grad-3/4-Nebenwirkungen 11,7 vs. 17,6 %).

#### 5.1.2. Zweitlinie

**Phase-III-Studie CheckMate-037.** In der internationalen offenen Phase-III-Studie CheckMate-037 (NCT01721746; Weber *et al.* 2015) wurden 405 vortherapierte Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen im Stadium M1c oder AJCC-Stadium IV 2:1 zwischen Nivolumab (3 mg/kg KG q2w) und einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (ICC) randomisiert. Die Chemotherapie bestand entweder aus Dacarbazin (1.000 mg/m<sup>2</sup> KO) oder Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> KO) kombiniert mit Carboplatin (AUC6), jeweils alle drei Wochen (q3w). Die Patienten hatten mindestens eine Vortherapie erhalten – im Falle von BRAF-Wildtyp-Melanomen einen CTLA4-Antikörper bzw. bei BRAF-V600-mutierten Tumoren einen CTLA4-Antikörper und auch einen BRAF-Inhibitor. In beiden Armen waren fast alle Patienten mit Ipilimumab vorbehandelt, wobei rund zwei Drittel nicht darauf angesprochen hatten. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (53 bzw. 54 %) hatte zwei Vortherapien gehabt und war auch mit einer Chemotherapie vorbehandelt.

Die Beurteilung des Tumoransprechens nach den RECIST-Kriterien (primärer Studienendpunkt) erfolgte durch einen zentralen Review, wobei die Radiologen bezüglich der Therapiezuordnung verblindet waren. In der ersten Interimsanalyse wurde bei 38 der ersten 120 Patienten im Nivolumab-Arm ein bestätigtes objektives Ansprechen berichtet. Es gab vier (3,3 %) vollständige Remissionen und 34 (28,3 %) partielle Remissionen (partial response, PR) entsprechend einer Gesamtansprechrate (ORR) von 31,7 % (Tabelle 1). Im Chemotherapiearm sprachen fünf von 47 Patienten (10,6 %) an, ausschließlich PR.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug im Nivolumab-Arm 2,1 Monate, im ICC-Arm 3,5 Monate. Nivolumab war in allen vordefinierten Subgruppen favorisiert – unabhängig vom BRAF-Status, einem vorherigen Ansprechen auf Ipilimumab oder dem PD-L1-Status. Anzumerken ist jedoch, dass in dieser Studie die Ansprechrate im Nivolumab-Arm bei PD-L1-Positivität doppelt so hoch war wie bei PD-L1-Negativität (ORR 43,6 vs. 20,3 %). Das mediane PFS zum Zeitpunkt der ORR-Analyse ( $n=182$ ) betrug 4,7 bzw. 4,2 Monate (HR=0,82), das Sechs-Monats-PFS 48 bzw. 34 % (95 % CI 38–56 bzw. 18–51). Die finale PFS-Analyse wird zusammen mit der OS-Analyse erfolgen. Schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3/4) waren im Nivolumab-Arm seltener als im Chemotherapie-Arm (5 vs. 9 %).

### 5.1.3. Gepoolte Analyse nach BRAF-Status

Larkin et al. publizierten eine gepoolte Analyse der Nivolumab-Monotherapie-Arme aus vier klinischen Studien (2015a). Insgesamt wurden 440 Patienten mit bekanntem BRAF-Status erfasst (334 BRAF<sub>wt</sub> und 106 BRAF<sub>mt</sub>). Dafür wurden folgende Studien herangezogen: 1. Phase-I-Dosiseskalationsstudie CA209-003 (NCT00730639, *Topalian et al. 2012b*, 2014; siehe Kap. 4.2.), 2. Phase-I-Biomarkerstudie CA209-038 (NCT01621490), 3. Phase-I-Studie CA209-004 (NCT01024231) zur gleichzeitigen Gabe von Nivolumab plus Ipilimumab oder Ipilimumab gefolgt von Nivolumab-Monotherapie, wobei nur der Nivolumab-Monotherapie-Arm berücksichtigt wurde (*Wolchok et al. 2013*), 4. Phase-III-Studie CheckMate-037 (NCT01721746, *Weber et al. 2015*).

Nivolumab wurde in einer Dosierung von 0,1 bis 10 mg/kg KG verabreicht, wobei 83 % die zugelassene 3 mg/kg-Dosierung erhalten hatten.

Das Ansprechen war unabhängig vom BRAF-Status (ORR für BRAF<sub>wt</sub> 34,6 % [n=217] und für BRAF<sub>mt</sub> 29,7 % [n=74]) oder PD-L1-Status. Auch eine vorherige Therapie mit BRAF-Inhibitoren oder Ipilimumab hatte keinen Einfluss auf die ORR. Die mediane Ansprechdauer betrug 14,8 bzw. 11,2 Monate für BRAF<sub>wt</sub>- bzw. BRAF<sub>mt</sub>-Tumore.

## 5.2. Kombination mit Ipilimumab

Die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab wurde in einer Phase-II-Studie (CheckMate-069, Zulassungsstudie für die USA) und einer Phase-III-Studie (CheckMate-067, Zulassungsstudie für Europa) untersucht (**Tabelle 2**).

### 5.2.1. Phase-II-Studie CheckMate-069

In der doppelblinden Phase-II-Studie CheckMate-069 (NCT01927419; *Postow et al. 2015*) wurden 142 therapienaive Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen (46 % Stadium M1c und 27 % Stadium M1b) 2:1 zwischen Ipilimumab (vier Dosen 3 mg/kg KG q3w) plus Nivolumab (1 mg/kg KG q3w) oder Ipilimumab plus Placebo randomisiert. An die Induktionsphase schloss sich eine Erhaltungstherapie bis zur Progression an, entweder mit Nivolumab (3 mg/kg KG q2w) oder mit Placebo (q2w). Primärer Endpunkt war das von den Prüfern beurteilte bestätigte Ansprechen bei BRAF-Wildtyp-Patienten.

In der BRAF-Wildtyp-Kohorte hatten 61 % (44/72) ein bestätigtes Ansprechen auf die Kombinationstherapie, aber nur elf Prozent (4/37) sprachen auf die Ipilimumab-Monotherapie an ( $p < 0,001$ ). Im Nivolumab-Ipilimumab-Kombinationsarm wurden 16 vollständige Remissionen verzeichnet (22 %), die Responder im Ipilimumab-Monotherapie-Arm hatten ausschließlich partielle Remissionen. Der Vorteil für die Kombination bezüglich des Tumorsprechens bestand in allen vordefinierten Subgruppen und traf auch für Risikopatienten zu (Stadium M1c, erhöhte LDH-Spiegel). Die mediane Abnahme der Tumorlast ab Baseline betrug –68,1 % im Kombinationsarm und –5,5 % im Ipilimumab-Arm.

In der BRAF-mutierten Kohorte war das Ansprechen vergleichbar mit der Wildtyp-Kohorte: die ORR betrug mit der Kombination 52 % (12/23), darunter fünf vollständige Remissionen (22 %). Festzuhalten ist auch, dass Patienten, die die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen beendet hatten, weiterhin in Remission blieben.

In dieser Studie war die ORR unabhängig vom PD-L1-Status: 58 % für PD-L1-positive und 55 % PD-L1-negative Tumore.

In der BRAF-Wildtyp-Kohorte wurde das mediane PFS im Kombinationsarm nicht erreicht, mit Ipilimumab allein betrug es 4,4 Monate (HR=0,40; 95 % CI 0,23–0,68;  $p < 0,001$ ). Für die 33 Patienten umfassende BRAF-mutationspositive Kohorte betrug das PFS 8,5 bzw. 2,7 Monate (HR=0,38).

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens liegt noch nicht vor. In einer exploratorischen Analyse wurde das mediane OS in beiden Armen im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Die Zwölf- bzw. 24-Monats-Überlebensraten waren bei einem medianen Follow-up von zwei Jahren im Kombinationsarm höher als im Ipilimumab-Monotherapiearm (73 vs. 65 % bzw. 64 vs. 54 %; HR=0,75; *Postow et al. 2016*). Grad-3/4-Nebenwirkungen waren im Kombinationsarm mit 45 % häufiger als im Ipilimumab-Monotherapie-Arm (15 %).

### 5.2.2. Phase-III-Studie CheckMate-067

Eine große placebokontrollierte Phase-III-Studie mit doppelblindem Design verglich 1:1:1 randomisiert die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab mit den jeweiligen Monotherapien (NCT01844505; *Larkin et al. 2015b*). Eingeschlossen waren 945 therapienaive Patienten mit nicht operablen Melanomen im Stadium III oder IV, wobei etwas über zwei Drittel der Patienten keine BRAF-V600-Mutation aufwiesen. Die Antikörperdosierungen waren im Kombinationsarm: Nivolumab (1 mg/kg KG) plus Ipilimumab (3 mg/kg KG) im Abstand von drei Wochen (q3w) für insgesamt vier Dosen; gefolgt von Nivolumab (3 mg/kg KG q2w), solange ein klinischer Nutzen bestand oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wurde. Die Dosierungen in den Monotherapiearmen waren Nivolumab (3 mg/kg KG q2w) plus Ipilimumab-Placebo und Ipilimumab (3 mg/kg KG für insgesamt vier Dosen q3w) plus Nivolumab-Placebo. PFS und OS waren koprimäre Endpunkte. Diese Studie war vom statistischen Design her ausgelegt für den Vergleich der Kombinationstherapie mit Ipilimumab-Monotherapie sowie für den Vergleich der beiden Monotherapien miteinander, jedoch nicht für den Vergleich der Kombinationstherapie mit Nivolumab-Monotherapie.

Das mediane PFS war im Kombinationsarm um mehr als acht Monate länger als im Ipilimumab-Arm (11,5 vs. 2,9 Monate; HR=0,42; 99,5 % CI 0,31–0,57;  $p < 0,001$ ). Im Nivolumab-Monotherapie-Arm betrug es 6,9 Monate (HR=0,57; 99,5 % CI 0,43–0,76;  $p < 0,001$  für den Vergleich mit Ipilimumab-Monotherapie). In der Subgruppenanalyse lag das PFS

sowohl für BRAF-mutierte als auch für BRAF-Wildtyp-Tumore bei über elf Monaten (11,7 Monate für BRAF<sub>mt</sub> und 11,2 Monate für BRAF<sub>wt</sub>). Bei Patienten mit Tumoren deren PD-L1-Status >5 % liegt, war das PFS im Nivolumab-Ipilimumab-Arm und im Nivolumab-Monotherapie-Arm mit 14,0 Monaten gleich (Ipilimumab-Monotherapie 3,9 Monate), während es bei Tumoren mit einem PD-L1-Status <5 % mit der Kombination länger war als mit den beiden Monotherapien (11,2 Monate vs. 5,3 Monate mit Nivolumab vs. 2,8 Monate mit Ipilimumab). Auch Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren wie erhöhtem Laktatdehydrogenase-(LDH)-Spiegel und Stadium M1c oder ältere Patienten profitierten von der Kombination (Larkin et al. 2015c). Die OS-Analyse liegt noch nicht vor.

Die ORR in der Auswertung durch die Prüfer betrug im Kombinationsarm 57,6 %, im Nivolumab-Arm 43,7 % und im Ipilimumab-Arm 19,0 %. Vollständige Remissionen waren in der Kombination mit 11,5 % am häufigsten, gefolgt von 8,9 % in

Nivolumab-Monotherapie (Ipilimumab 2,9 %). Die Zeit bis zum Ansprechen war vergleichbar in den drei Armen (2,76 vs. 2,78 vs. 2,79 Monate), und die mediane Ansprechdauer wurde in keinem der drei Arme im Beobachtungszeitraum erreicht. Die mediane Abnahme der Tumorlast ab Baseline war mit der Kombinationstherapie mit -51,9 % am höchsten (Interquartilsabstand [IQR] -75,8 bis -10,2), gefolgt von Nivolumab-Monotherapie (-34,5 %; IQR -75,4 bis 15,4) und mit Ipilimumab am geringsten (5,9 %; IQR -28,0 bis 33,3). Die Ansprechraten unter der Kombinationstherapie waren bei Patienten unabhängig vom PD-L1-Status höher als bei der Monotherapie mit Nivolumab oder Ipilimumab (PD-L1 >5 %: 72,1 % vs. 57,5 % vs. 21,3 %; PD-L1 <5 %: 54,8 % vs. 41,3 % vs. 17,8 %).

## 6. Verträglichkeit

Die Nebenwirkungen von Nivolumab erklären sich aus dem Wirkprinzip und sind meist immunvermittelter Natur. Im Vergleich mit dem ersten zugelassenen Immunmodulator

**Tabelle 3.** Nebenwirkungen in Phase-III-Erstlinien-Studien in Prozent (alle Grade/Grad 3/4)

	CheckMate-066 (Robert et al. 2015b)		CheckMate-067 (Larkin et al. 2015b)		
	Nivolumab (n=206)	Dacarbazin (n=205)	Nivolumab (n=313)	Nivolumab+ Ipilimumab (n=313)	Ipilimumab (n=311)
therapiebedingte Nebenwirkungen	74,3/11,7	75,6/17,6	82,1/16,3	95,5/55,0	86,2/27,3
Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen	6,8/5,8	11,7/9,3	7,7/5,1	36,4/29,4	14,8/13,2
Fatigue	19,9/0	14,6/1,0	34,2/1,3	35,1/4,2	28,0/1,0
Asthenie	10,2/0	12,2/0,5	k.A.		
Arthralgie	k.A.		7,7/0	10,5/0,3	6,1/0
Pyrexie	k.A.		5,8/0	18,5/0,6	6,8/0,3
Hautausschlag	15,0/0,5	2,9/0	25,9/0,6	40,3/4,8	32,8/1,9
Pruritus	17,0/0,5	5,4/0	18,8/0	33,2/1,9	35,4/0,3
Vitiligo	10,7/0	0,5/0	k.A.		
Übelkeit	16,5/0	41,5/0	13,1/0	25,9/2,2	16,1/0,6
Erbrechen	6,3/0,5	21,0/0,5	6,4/0,3	15,3/2,6	7,4/0,3
Diarrhö	16,0/1,0	15,6/0,5	19,2/2,2	44,1/9,3	33,1/6,1
Appetitverlust	k.A.		10,9/0	17,9/1,3	12,5/0,3
Kolitis	k.A.		1,3/0,6	11,8/7,7	11,6/8,7
Obstipation	10,7/0	12,2/0	k.A.		
Kopfschmerzen	k.A.		7,3/0	10,2/0,3	7,7/0,3
Dyspnoe	k.A.		4,5/0,3	10,2/0,6	4,2/0
ALT-Erhöhung	k.A.		3,8/1,3	17,6/8,3	3,9/1,6
AST-Erhöhung	k.A.		3,8/1,0	15,3/6,1	3,5/0,6
Hypothyroidismus	k.A.		8,6/0	15,0/0,3	4,2/0
Neutropenie	k.A.		k.A.		
Thrombozytopenie	0/0	11,2/4,4	k.A.		
		10,2/4,9	k.A.		

ALT=Alanin-Aminotransferase, AST=Aspartat-Aminotransferase



Ipilimumab ist die Inzidenz von Grad-3/4-Nebenwirkungen jedoch wesentlich niedriger (16,3 vs. 27,3 %; *Larkin et al. 2015b*; siehe Tabelle 3). Auch im Vergleich mit Chemotherapien traten mit Nivolumab weniger schwere Nebenwirkungen auf (Grad 3/4 11,7 vs. 17,6 %).

In CheckMate-066 standen Fatigue (19,9 %), Pruritus (17 %), Übelkeit (16,5 %), Diarrhoe (16,0 %), Hautausschlag (15 %) und Vitiligo (10,7 %) im Nivolumab-Arm im Vordergrund, während im Dacarbazin-Arm gastrointestinale und hämatologische Toxizitäten auftraten (*Robert et al. 2015b*). Die Abbruchrate aufgrund von therapiebedingten Nebenwirkungen war im Dacarbazin-Arm höher (11,7 vs. 6,8 % mit Nivolumab).

Des Weiteren können typische immunvermittelte Nebenwirkungen wie Pneumonitis (1,5 % in CheckMate-066), Diarrhö und Kolitis, Hepatitis (Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder des Gesamtbilirubins), Nephritis und Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Erhöhung) sowie Endokrinopathien (Hypo/Hyperthyreose 3,4

bzw. 4,4 %, Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz und Diabetes) auftreten (*Fachinformation 2016*). Diese immunvermittelten Nebenwirkungen können in der Regel durch eine Supportivtherapie mit Kortikosteroiden und Dosisverschiebungen kontrolliert werden und klingen wieder ab. In klinischen Studien wurden auch schwere Infusionsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen, Hypersensibilität) berichtet.

In der Studie CheckMate-067 war die Rate an Grad-3/4-Nebenwirkungen im Kombinationsarm höher als in den beiden Monotherapiearmen (16,3 % für Nivolumab-Monotherapie, 55 % für die Kombinationstherapie und 27,3 % für Ipilimumab-Monotherapie; *Larkin et al. 2015a*). Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen kamen in derselben Reihenfolge wie zuvor angegeben im Kombinationsarm am häufigsten vor, gefolgt von Ipilimumab-Monotherapie (36,4 vs. 14,8 vs. 7,7 %). Gründe dafür waren am häufigsten Diarrhö (Nivolumab 1,9 %, Nivolumab plus Ipilimumab 8,3 % und Ipilimumab 7,7 %) und Kolitis (0,6 vs. 8,3 vs. 7,7 %). Häufig wurden immunmodulatorische

## Expertenkommentar

von Dr. med. Thomas Eigentler, Universitätsklinikum Tübingen

Die Prognose für Patienten mit metastasiertem Melanom war bis zur Etablierung der Checkpoint-Inhibitoren als ungünstig anzusehen. Mit der Einführung von Ipilimumab, einem CTLA-4 Antikörper, wurde erstmals eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht – wenn auch für eine kleinere Subpopulation. Neben der Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren, deren Einsatz auf Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren beschränkt ist, stellen die PD-1 Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab einen therapeutischen Meilenstein in der Therapie metastasierter Melanompatienten dar.

Für Patienten, die mit Nivolumab therapiert wurden, zeigte sich sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinienbehandlung eine deutliche Verbesserung des objektiven Ansprechens bzw. des Gesamtüberlebens. In der Checkmate 037 wurden Patienten, die mit Ipilimumab und BRAF-Inhibitor (bei BRAFV600-Mutation positiven Tumoren) vortherapiert und darunter progredient waren, entweder mit Nivolumab oder einer Chemotherapie weiterbehandelt. Dabei zeigte sich in der Nivolumab-Kohorte einerseits eine höhere Rate des objektiven Ansprechens bei andererseits günstigerem Toxizitätsprofil. In der Zulassungsstudie (Checkmate 066) bei BRAF-wildtype Patienten wurde erstmals auch eine Überlegenheit sowohl des Progressions- als auch des Gesamtüberlebens für Patienten, die eine anti-PD1 Therapie als Erstlinientherapie gegenüber Dacarbazin erhielten, nachgewiesen.

Der konsequente Schritt einer Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab wurde in der Checkmate 067 und Checkmate 069 Studie vollzogen. Die Kombinationstherapie zeigte sich hierbei einer Monotherapie mit Ipilimumab und einer Monotherapie mit Nivolumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen. Interessanterweise ist diese Überlegenheit der Kombinationstherapie vor allem bei solchen Patienten offensichtlich, die einer geringe PD1 Expression im Tumor haben. Von klinischer Seite aus müssen aber bei der Kombinationstherapie die deutlich intensiveren Nebenwirkungen, sowohl von der Frequenz als auch von der Intensität her, berücksichtigt werden.

Für die Zukunft stellen sich noch zahlreiche Fragen: Offen ist, ob eine Kombinationstherapie oder eine sequentielle mit BRAF/MEK-Inhibitoren zu einer weiteren Steigerung der Ansprechraten bzw. des Langzeitüberlebens führt. Zudem ist die Wertigkeit des PD1-Status als Biomarker noch weiter abzuklären. Ebenso muss weiter evaluiert werden, weshalb die eine Patientenpopulation ein nachhaltiges Ansprechen auf die Therapie zeigt, die anderer Population jedoch progredient ist. Hinsichtlich der Toxizität und Wirksamkeit der Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab sollten weitere Studien modifizierter Dosierungsschemata durchgeführt werden, um die Verträglichkeit der Kombinationstherapie zu verbessern.

Das Potential der Therapie mit PD1-Antikörpern wird durch die Vielzahl positiver klinischer Studien deutlich und spiegelt sich in der aktuellen Revision der S3-Leitlinie zum malignen Melanom wider, hier werden neue Substanzen – insbesondere die PD1-Antikörper – gegenüber der klassischen Chemotherapie mit Dacarbazin zweifelslos empfohlen.

Komedikationen einschließlich topischer Anwendungen eingesetzt: 47 % mit Nivolumab-Monotherapie, 83,4 % im Kombinationsarm und 55,9 % mit Ipilimumab-Monotherapie. Sekundärtherapien mit Infliximab erhielten 0,6, 6,1 bzw. 5,1 % der Patienten. Die meisten immunmedierten Grad-3/4-Nebenwirkungen bildeten sich wieder zurück, allerdings blieben endokrine Störungen oft bestehen.

## 7. Dosierung und Verabreichung

**Monotherapie.** Die empfohlene Dosierung beträgt 3 mg/kg KG, die alle zwei Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird.

**Kombination mit Ipilimumab.** In der Induktionsphase wird Nivolumab in einer Dosierung von 1 mg/kg KG innerhalb von 60 Minuten infundiert. Ipilimumab wird anschließend am selben Tag mit 3 mg/kg KG gegeben. Es erfolgen vier Gaben beider Antikörper im Abstand von drei Wochen. Danach wird eine Erhaltungstherapie mit 3 mg/kg KG Nivolumab alle zwei Wochen bis zur Progression oder Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen angeschlossen.

**Dosisanpassungen.** Dosissteigerungen oder -reduktionen sind nicht empfohlen. Bei schweren Infusionsreaktionen muss Nivolumab abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Nivolumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten. Je nach individueller Verträglichkeit kann das Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhaftes Absetzen erforderlich sein. Richtlinien zum Aufschieben von Dosen oder zum dauerhaften Absetzen und zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind ausführlich in der Fachinformation beschrieben (2016). In der Kombination werden im Falle von Nebenwirkungen beide Antikörper aus- bzw. abgesetzt.

## 8. Zulassungsstatus

Nivolumab wurde im Juni 2015 als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms von der europäischen Zulassungsbehörde EMA zugelassen. Die Zulassung der Kombinationstherapie mit Ipilimumab erfolgte im April 2016. Weitere Indikationen sind das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom mit squamöser und nicht squamöser Histologie sowie das klarzellige Nierenzellkarzinom.

## 9. Bewertung und Aussichten

Die Chemotherapie des fortgeschrittenen Melanoms gilt heute in der Erstlinientherapie als obsolet und wird in den neuen ESMO-Guidelines von September 2015 (Dummer et al. 2015) nur noch im Ausnahmefall empfohlen, zum Beispiel wenn die neuen BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen beim BRAF-mutierten Melanom einerseits und die PD1-Antikörper andererseits nicht erhältlich sind oder sich als unwirksam erwiesen haben. PD1-Antikörper kommen unabhängig vom BRAF-Status zum Einsatz. Sie zeigten einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber dem CTLA4-Antikörper Ipilimumab: längeres OS bzw. PFS bei besserer Verträglichkeit. Direkte Vergleiche zwischen den PD1-Antikörpern liegen nicht vor.

Beim BRAF-mutierten Melanom ist die Immuncheckpoint-Therapie gegen eine BRAF-MEK-Inhibitor-Kombination (Dabrafenib-Trametinib [Robert et al. 2015a, Long et al. 2014, 2015] oder Vemurafenib-Cobimetinib [Larkin et al. 2014]) abzuwägen. Grundsätzlich dauert es bei der Immuntherapie länger, bis ein Ansprechen beobachtet wird, weshalb die Guidelines bei symptomatischen Patienten mit hoher Tumorlast wegen des raschen Wirkungseintritts und der damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität die BRAF/MEK-zielgerichtete Therapie empfehlen. Nachteil der zielgerichteten Therapien ist das Auftreten von Resistenzen. Dem steht ein potenzielles Langzeitüberleben mit den Immuncheckpoint-Therapien gegenüber. In der Studie CheckMate-067 wurde auch für prognostisch ungünstige Patientensubgruppen ein Vorteil für die Immuncheckpoint-Therapie aufgezeigt, insbesondere für die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab. Verlässliche prädiktive Biomarker für ein Ansprechen auf PD1-Therapien wie die Expression des Liganden PD-L1 im Tumor gibt es zurzeit noch nicht, insbesondere da auch PD-L1-negative Patienten auf Nivolumab besser ansprechen als auf Chemotherapie.

Laufende Studien zur Kombination von Immuncheckpoint-Therapien mit zielgerichteten Therapien, lokalen Immuntherapeutika bzw. zur optimalen Sequenz von BRAF/MEK-Inhibition und Immuntherapie werden die Anwendung der PD-1-Antikörper beim Melanom weiter verbessern.

### Abkürzungen

AUC	Area Under the Curve
BORR	Best-Objective-Response-Rate
CR	Complete Response, vollständige Remission
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DCR	Disease Control Rate, Krankheitskontrollrate
DOR	Duration Of Response, Ansprechdauer
IFN	Interferon
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
MHC	Major Histocompatibility Complex
ORR	objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PD	Progressive Disease, Progression
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	partielle Remission
Pcb	Placebo
RFS	rezidivfreies Überleben
SD	Stable Disease, stabile Erkrankung
TIL	tumorinfiltrierende Leukozyten

### Die Autoren

Univ.-Prof. Dr. Christoph Höller  
Abteilung für allgemeine Dermatologie  
Universitätsklinik für Dermatologie  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien  
E-Mail: christoph.hoeller@meduniwien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Van Anh Nguyen  
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck  
E-Mail: van.nguyen@i-med.ac.at

## Literatur

- Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al.: Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates; *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3167–75
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.: Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. BRIM-3 Study Group; *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–16
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al.: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v126-32
- Eggermont AM, Spatz A & Robert C: Cutaneous melanoma; *Lancet* 2014; 383(9919): 816–27
- Fachinformation Opdivo® EU; Stand Juni 2015
- Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, et al.: The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis; *Br J Cancer* 2011; 105(1): 93–103
- Fong L & Small EJ: Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment; *J Clin Oncol* 2008; 26(32): 5275–83
- Hanahan D & Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation; *Cell* 2011; 144(5): 646–74
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al.: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial; *Lancet* 2012; 380(9839): 358–365
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.: Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma; *N Engl J Med* 2010; 363: 711–23
- Hodi FS, Gibney G, Sullivan R, et al.: An Open-label, Randomized, Phase 2 Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma (CheckMate-064); *ECC* 2015; Abstract 23 LBA
- <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> (Zugriff am 15.07.2016)
- Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma; *N Engl J Med* 2014; 371(20): 1867–76
- Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al.: Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials; *JAMA Oncol* 2015a; 1(4): 433–40
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma; *N Engl J Med* 2015b; 373(1): 23–34
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al.: Efficacy and safety in key patient subgroups of nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naïve patients with advanced melanoma (MEL) (CheckMate-067); *ECC* 2015c, Abstract 3303
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al.: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma; *N Engl J Med* 2014; 371(20): 1877–88
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial; *Lancet* 2015; 386(9992): 444–51
- Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, et al.: Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy; *Nat Rev Cancer* 2007; 7(2): 95–106
- Monshi B, Vujic M, Kivaranovic D, et al.: The burden of malignant melanoma - Lessons to be learned from Austria; *Eur J Cancer* 2016; 56: 5–53
- Nourkeyhani H & George S: Immune Checkpoint Inhibitors for Renal Cell Carcinoma; *Targeted Oncology*, published online Nov 25 2014
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al.: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma; *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2006–17
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al.: Initial report of overall survival rates from a randomized phase II trial evaluating the combination of Nivolumab and Ipilimumab in patients with advanced melanoma; *AACR 2016 Annual Meeting: Abstract CT002*
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib; *N Engl J Med* 2015a; 372(1): 30–9
- Robert C, Long GV, Brady B, et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation; *N Engl J Med* 2015b; 372(4): 320–30
- Statistik Austria, Krebserkrankungen der Haut; Stand 14.10.2015
- Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al.: Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy; *Clin Cancer Res* 2014; 20(19): 5064–74
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity; *Curr Opin Immunol* 2012a; 24: 207–12
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al.: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer; *N Engl J Med* 2012b; 366(26): 2443–54
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al.: Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab; *J Clin Oncol* 2014; 32(10): 1020–30
- Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al.: PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance; *Nature* 2014; 515(7528): 568–71
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al.: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate-037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial; *Lancet Oncol* 2015; 16(4): 375–84
- Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al.: Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study; *Lancet Oncol* 2010; 11: 155–64
- Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al.: Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma; *N Engl J Med* 2013; 369(2): 122–133
- Wong RM, Scotland RR, Lau RL, et al.: Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs; *Int Immunol* 2007; 19(10): 1223–34