

Christoph Höller

Indikationserweiterung für Nivolumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms

Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob JJ, Mohr P, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med.* 2023;29(11):2835–43.

Patienten mit einem Melanom im Stadium IIB und IIC haben ein vergleichbar hohes Risiko zu metastasieren und am Melanom zu versterben im Vergleich zu Patienten im Stadium IIIB bzw. IIIC^{1,2}. Für ein Melanom nach komplett operierter lokoregionärer Metastasierung im Stadium III sind seit 2018 die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab und für BRAF-mutierte Patienten Dabrafenib und Trametinib zugelassen. Sie haben in Studien eine Risikoreduktion von 39 bis 49% gegenüber einer Placebokontrolle gezeigt^{3–5}. Aufgrund des vergleichbaren Risikos zwischen Patienten im Stadium IIB/C und Stadium III wurden daher auch bei diesen Patienten entsprechende Zulassungsstudien durchgeführt^{6,7}.

In der hier vorgestellten Studie wurden 790 Patienten mit einem Melanom im Stadium IIB/IIC 2:1 zu entweder Nivolumab 480 mg i.v. alle 4 Wochen oder einem Placebo über 12 Monate randomisiert. Der primäre Endpunkt ist das rückfallfreie Überleben (RFS). Bei einer medianen Nachbeobachtung von 15,8 Monaten zeigte sich bei 12,5% der Patienten im Nivolumab-Arm und bei 26,1% der Patienten im Placebo-Arm eine Metastasierung des Melanoms (HR für RFS 0,42 (95% CI: 0,30–0,59; $P < 0,0001$). Auch für das Fernmetastasen-freie Überleben zeigte sich bereits eine signifikante Verbesserung. Die Verträglichkeit wurde als gut bewertet, höhergradige Nebenwirkungen traten bei 10,3% im Nivolumab- und 2,3% im Placebo-Arm auf, wobei die Art der Nebenwirkungen dem bekannten Spektrum der PD-1-Antikörper entsprach.

Anzumerken ist, dass es zu dieser Studie auch bereits eine Aktualisierung mit einer medianen Nachbeobachtung von 23,5 Monaten gegeben hat⁸, in der sich gezeigt hat, dass sich die Kurven weiter auftrennen und die Anzahl an Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Rezidiv zu verhindern („Number needed to treat“), zeitabhängig sinkt und sich dem Wert im Stadium III annähert.

Nivolumab ist daher der zweite PD-1-Antikörper, der nach Pembrolizumab, aufgrund eines signifikant reduzierten Risikos einer Metastasierung eine Zulassung zur Therapie des Hochrisiko-Primär-Melanoms im Stadium IIB/IIC erhalten hat.

Christoph Höller

Extension of the indication for nivolumab in adjuvant therapy of melanoma

Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob JJ, Mohr P, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med.* 2023;29(11):2835–43.

Patients with stage IIB and IIC melanoma have a similarly high risk of metastasizing and dying from melanoma as patients with stage IIIB or IIIC^{1,2}. Since 2018, the PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab have been approved for melanoma after complete surgery for locoregional metastasis in stage III, and dabrafenib and trametinib for BRAF-mutated patients. In studies, they have shown a risk reduction of 39 to 49% compared to a placebo control^{3–5}. Due to the comparable risk between stage IIB/C and stage III patients, corresponding approval studies were therefore also conducted in these patients^{6,7}.

In the study presented here, 790 patients with stage IIB/IIC melanoma were randomized 2:1 to either nivolumab 480mg i.v. every 4 weeks or a placebo for 12 months. The primary endpoint is relapse-free survival (RFS). At a median follow-up of 15.8 months, 12.5% of patients in the nivolumab arm and 26.1% of patients in the placebo arm showed metastasis of the melanoma (HR for RFS 0.42 (95% CI: 0.30-0.59; $P < 0.0001$). There was also a significant improvement in distant metastasis-free survival. Tolerability was rated as good, higher grade side effects occurred in 10.3% in the nivolumab arm and 2.3% in the placebo arm, whereby the type of side effects corresponded to the known spectrum of PD-1 antibodies.

It should be noted that there has already been an update on this study with a median follow-up of 23.5 months⁸, which showed that the curves continue to separate, and the number of patients who need to be treated to prevent one recurrence (“number needed to treat”) decreases over time and approaches the value in stage III.

Nivolumab is therefore the second PD-1 antibody, after pembrolizumab, to be approved for the treatment of high-risk stage IIB/IIC primary melanoma due to a significantly reduced risk of metastasis. Open questions are

Offene Fragen sind, ob es in Zukunft möglich sein wird, die Gruppe zu behandelnder Patienten durch neue Biomarker, wie zum Beispiel Genexpressionsprofile, besser zu definieren und ob die adjuvante Therapie mit PD-1-Antikörpern auch langfristig ein verbessertes Gesamtüberleben zeigt.

Korrespondenz: christoph.hoeller@meduniwien.ac.at

Kommentar: Aufgrund der in Einzelfällen beträchtlichen Nebenwirkungen der PD1-Inhibition ist eine besonders ausführliche Aufklärung der Patienten notwendig.

SKINdeep: editors@skinonline.at

whether it will be possible in the future to better define the group of patients to be treated using new biomarkers, such as gene expression profiles, and whether adjuvant therapy with PD-1 antibodies also shows improved overall survival in the long term.

Correspondence: christoph.hoeller@meduniwien.ac.at

Commentary: Due to the considerable side effects of PD1 inhibition in individual cases, patients need to be given particularly detailed information.

SKINdeep: editors@skinonline.at

Literatur

1. Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, et al. Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. *J Clin Oncol.* 2022;40:3741–9.
2. Helvind NM, Brinch-Møller Weitemeyer M, Chakera AH, Hendel HW, Ellebæk E, et al. Stage-Specific Risk of Recurrence and Death From Melanoma in Denmark, 2008–2021: A National Observational Cohort Study of 25,720 Patients With Stage IA to IV Melanoma. *JAMA Dermatol.* 2023;159:1213–22.
3. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:643–54.
4. Larkin J, Del Vecchio M, Mandalà M, Gogas H, Arance Fernandez AM, Dalle, S et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238. *Clin Cancer Res.* 2023;29:3352–61.
5. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020;17:383:1139–48.
6. Long GV, Luke JJ, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:1378–88.
7. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob JJ, Mohr P, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med.* 2023;29:2835–43.
8. Kirkwood JM, Weber J, Hoeller C, Grob JJ, Mohr P, Grabbe S, et al. Oral presentation at Society of Melanoma Research Meeting, Philadelphia, PA. November 2023.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10203>