

ASCO 2014



# Highlights Melanom: Vom Albtraum zur Modellkrankheit

**Bis vor wenigen Jahren hatte das metastasierte Melanom eine infauste Prognose mit einem medianen Überleben von 6–9 Monaten. Die therapeutischen Massnahmen bestanden aus einer Monochemotherapie mit Dacarbazin, oder Temozolomide respektive Polychemotherapien, meist unter Hinzunahme von Cisplatin. Diese Situation hat sich in den letzten Jahren durch die Einführung von BRAF Inhibitoren und Immuntherapien wie CTLA4 Antikörpern entscheidend verändert.**

Die Immuntherapien nutzen Interaktionen aus, die der Down Regulation der Immunantwort dienen, und blockieren diese natürliche Bremse, die dem Körper zum Schutz vor einer überschiessenden Immunreaktion dient. Die erste Generation dieser Antikörper blockierte CTLA-4. Am ASCO in Chicago wurden nun erstmalig grössere Datenmengen zur Blockade von PD-1 vorgestellt, sowie CTLA-4 Therapien in der adjuvanten Situation.

Sowohl CTLA-4 als auch PD-1 werden aus der Membranoberfläche der T-Zellen exprimiert und nach ihrer Bindung mit ihren entsprechenden Rezeptoren aus die Oberfläche weiterer Immunzellen (wie die dendritischen Zellen), bzw. der Karzinomzellen (PD-L1) löscht sich ein supprimiertes Signal aus, welches zu einem Abhalten der Immunantwort führt (1).

Ipilimumab zeigte gegenüber DTIC in zwei grossen Phase III Studien im metastasierten Stadium einen Überlebensvorteil (2). Am diesjährigen ASCO wurde von Hodi et al bei einer gepoolten Analyse gezeigt, dass bei über 1800 Patienten nach 3 Jahren noch 22% der Patienten am Leben waren. Die Kurve erreicht hier eine Plateau Phase, was ein Indikator für ein anhaltendes Langzeitüberleben ist.

Als weiteres Highlight wurde die EORTC Studie 18071 vorgestellt (3). Hier wurde Ipilimumab gegenüber Placebo bei Hochrisiko Patienten des Stadiums III adjuvant überprüft. Dabei wurde Ipilimumab hochdosiert mit 10 mg/kg alle 3 Wochen x4 gegeben, gefolgt von einer Erhaltungstherapie alle 3 Monate bis zu 3 Jahren. Dabei wurde der primäre Endpunkt recurrence free survival eindrücklich erreicht (26.1 vs. 17.1 Monate).

Dies hatte allerdings seinen Preis. So hatten 49% aller Patienten einen Adverse Event der mit dem Studienmedikament assoziiert war. Dabei waren auch die Autoimmunnebenwirkungen deutlich höher als in früheren Studien. Fünf Patienten starben auf dem Studienarm an Nebenwirkungen der Medikation (1.1%). Die erhöhte Toxizität wird auch durch die im Median nur 4 verabreichten Dosen wiedergespiegelt. Bei der Subgruppenanalyse schienen alle Tumorstadien (III-N1 respektive III-N2) zu profitieren, allerdings scheint die Risikoreduktion bei der III-N1 Gruppe grösser zu sein (HR= 0.68 versus HR= 0.83 bei III-N2).

Gespannt warten wir auf die Gesamtüberlebensdaten, welche schlussendlich entscheidend sein werden, ob dieses Molekül in



Dr. med.  
Yannis Metaxas  
Chur



PD Dr. med.  
Roger von Moos  
Chur

der Indikation adjuvante Behandlung bei Melanom den Marktzutritt schaffen wird. Eine zweite Phase III Studie (E1609: A Phase III Randomized Study of Adjuvant Ipilimumab Anti-CTLA4 Therapy Versus High-Dose Interferon  $\alpha$ -2b for Resected High-risk Melanoma), deren Resultate wir in Zukunft erwarten, wird uns Auskunft geben, ob eine niedrigere Dosierung (3mg/kg KG) nicht optimaler ist bezgl. Nebenwirkungsprofil und die Wirkung aufrecht erhalten werden kann.

Bereits tauchen neue Immuntherapeutika im Bereich metastasiertes Melanom auf. PD-1 ist ein Molekül, welches auf der Membranoberfläche der T-Zellen exprimiert wird. Dabei bindet PD-1 an zwei bekannt Liganden: PD-L1 and PD-L2. PD-L1 wird von vielen soliden Tumoren exprimiert. Immunhistochemisch findet man ihn in etwa 40% der metastasierenden Tumorzellen. Derweil ist die Expression von PD-L2 bei Melanomen nicht gut geklärt. Anlässlich des diesjährigen ASCO wurden kongregierte Daten zu zwei PD-1 Antikörpern (Nivolumab und MK-3475=Pembrolizumab) vorgestellt.

Aktualisierte Phase I Daten von Nivolumab wurden am diesjährigen ASCO von Hodi et al (4) präsentiert. Insgesamt 107 Patienten mit metastasiertem Melanom wurden zu einer der folgenden Dosierungen mit Nivolumab randomisiert: 0.1, 0.3, 1, 3 oder 10 mg/kg KG. Keiner von diesen Patienten hatte vorher eine Behandlung mit Ipilimumab bekommen und 62%, bzw. 25% waren schon nach zwei, bzw. drei systemischen Therapien progredient. Die Gesamtansprechrate betrug 32% (Arm 3 mg/kg Körpergewicht 41%). Das mediane progressionsfreie- und Gesamtüberleben für die 3mg/kg KG Gruppe betrug 9.7 respektive 20.3 Monate, was ein deutlicher Vorteil im Vergleich zu den Studien mit Ipilimumab darstellt. Die wichtigsten Fortschritte liegen aber bei den lang anhaltenden Remissionen in einem viel höheren Anteil der Patienten (56% der Responder), und dem sehr raschen Ansprechen. So sprachen 44% der Patienten bereits nach dem ersten Zyklus (2 Wochen) an. Solche Daten sahen wir bis jetzt nur bei BRAF Inhibitoren. Eindrücklich ist die Gesamtüberlebenskurve, welche eine Plateaubildung zeigt, was möglicherweise mit einem Langzeitüberleben oder sogar einer Heilung korrelieren könnte.

Diese Daten sind mit äusserster Vorsicht zu geniessen, handelt es sich doch um aggregierte Phase I Daten. Um hier definitive Klarheit zu erhalten, müssen sicherlich die Daten der bereits abgeschlossenen Phase III Studien abgewartet werden.

Ebenfalls wurden Resultate zu einem zweiten anti-PD-1 Antikörper, nämlich des MK-3475 oder Pembrolizumab, vorgestellt (5). Insgesamt wurde diese Substanz 411 Patienten mit metastasiertem Melanom verabreicht. Ribas et al berichteten von zwei Patientengruppen. Die eine Gruppe von Patienten war bereits mit Ipilimumab vorbehandelt (221/411), wohingegen die restlichen Patienten Ipilimumab „naiv“ waren. Mehr als die Hälfte aller Patienten (56%) hatten ein M1c Stadium und 28%, bzw. 20% waren refraktär auf 2 oder mehr Therapien. Das mediane progressionsfreie Überleben unter Pembrolizumab betrug 5.6 Monate für die Ipilimumab-„naiven“ und 5.4 Monate für die Ipilimumab-„resistenten“ Patienten. Das mediane Gesamtüberleben ist noch nicht erreicht, aber 69%, bzw. 62% aller Patienten sind nach 12 respektive 18 Monaten noch am Leben. Es fällt auf, dass unabhängig von der Vorbehandlung mit Ipilimumab die Ansprechrate vergleichbar ist. Analog zu Nivolumab war auch in dieser Studie in 88% aller Fälle ein anhaltendes Ansprechen nachzuweisen.

Was das Nebenwirkungsprofil beider Behandlungen (Nivolumab und MK-3475) betrifft, scheint es gegenüber Ipilimumab klare Vorteile zu haben. In der Studie mit Nivolumab traten Grad 3–4 Nebenwirkungen insgesamt bei nur 5% aller Patienten auf; in der Regel im gastrointestinalen Bereich (2%) und Endokrinopathien (2%). Bei Pembrolizumab traten Grad 3–5 Nebenwirkungen in 12% der Fälle auf, aber in nur 4% der Fälle musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden. In den initialen Ipilimumab Studien hatten >35% der Patienten eine  $\geq$  Grad 3 Nebenwirkung entwickelt (2).

Welche immuntherapeutischen Moleküle, wie und in welcher Sequenz zukünftig gebraucht werden sollen, ist zum aktuellen Zeitpunkt völlig offen. Während es bei BRAF Wildtyp Patienten keine anderen Therapien gibt, die einen Überlebensvorteil gezeigt hätten, sieht die Situation bei BRAF mutierten Patienten anders aus. Hier können BRAF Inhibitoren wie Vemurafenib oder Dabrafenib eingesetzt werden. Die COMBI-d Studie mit Dabrafenib versus Dabrafenib plus Trametinib (6) erreichte ihren primären Endpunkt und zeigt mit der Kombination BRAF plus MEK Inhibition gegenüber alleiniger MEK Inhibition eine Verbesserung des PFS (9.3 versus 8.8 Monate). Dies war statistisch signifikant, numerisch aber deutlich schlechter als ich es erwartet hätte für die Kombination und deutlich besser für die Monotherapie, als wir es bisher sahen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils für die Kombination und der besseren Effektivität erwarte ich aber trotzdem die baldige Marktzulassung.

Bezgl. Sequenz der Behandlungen (Kinaseinhibitoren und dann Immuntherapie versus zuerst Immuntherapie und dann Kinasein-

hibitoren sind bis dato keine prospektiven Studiendaten erhältlich. Einzig eine retrospektive Datensammlung von Ackerman et al (7) ging dieser Fragestellung nach. Hier scheint die primäre Behandlung mit Immuntherapeutika vorteilhaft zu sein. Für die Routinebehandlung sollten diese Daten noch nicht heran gezogen werden, sondern die Medikamente dem jeweiligen Label entsprechend gebraucht werden. Diese Frage der Sequenz der Therapien muss aber dringend und möglichst rasch im Rahmen von prospektiven Studien untersucht werden.

Bei Immuntherapien muss zudem die Frage intensiv abgeklärt werden, ob Biomarker der Selektion von Patienten dienen. Da es sich doch um sehr teure und potentiell toxische Therapien handelt, müssen wir die Patientenpopulationen definieren können, welche am meisten profitieren.

Noch vor wenigen Jahren hatten die Experten für Melanome am ASCO in einer dunklen Ecke der Cafeteria Platz. Im Jahre 2014 wurde einer der grössten Säle des Kongressgebäudes genutzt und war nahezu voll belegt. Dieses Interesse spiegelt die massiven Fortschritte im Verständnis der Erkrankung, ihrer komplexen Interaktionen mit dem Immunsystem und der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze wieder. Endlich sind wir am Ende eines langen dunklen Tunnels angekommen und sind nun gefordert, die besten Wege ins Tageslicht zu finden.

▼ Dr. med. Yannis Metaxas, PD Dr. med. Roger von Moos

#### 📄 Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Literatur:

1. Korman et al. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Cancer Immun* 2006; 90:297–339
2. Hodi et al. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New Engl J Med* 2010; 363(8):711–723
3. Eggermont et al. Ipilimumab versus placebo after complete resection of Stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 Phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:5s, (suppl); abstr LBA9008
4. Ackerman et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer* 2014; 120(11):1695–701
4. Hodi et al. Long-term survival of ipilimumab-naïve patients with advanced melanoma treated with nivolumab (anti-PD-1) in a phase I trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl); abstr 9002
5. Ribas et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:5s, (suppl); abstr LBA9000
6. Long et al. Combi-d: A randomized double blinded Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first line therapy in patients with unresectable or metastatic BRAFV600E/K mutation positive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2014;32:5s, (suppl); abstr 9011