

Immuntherapien und spezifische Molekulartherapien führen zu spektakulären Daten

Aktuelle Melanomtherapie im Überblick

„Η ισχύς εν τη ενώσει“ (die Stärke liegt in der Gemeinsamkeit) sagten die Altgriechen, diese Weisheit gilt für verschiedene Aspekte des Lebens, auch für die Behandlung des malignen Melanoms. Über viele Jahre stellten die Chemotherapien die Standardbehandlung beim malignen Melanom dar.

„Η ισχύς εν τη ενώσει“ (la force se trouve dans les points communs) disaient les anciens Grecs, cette sagesse s'applique à divers aspects de la vie, également au traitement du mélanome maligne. Pendant de nombreuses années, les chimiothérapies étaient le traitement standard pour le mélanome maligne.

Monochemotherapien mit Alkylantien wie Dacarbacin oder der oralen Medikation Temodal wurden hierbei am meisten verwendet. Wenn eine höhere Ansprechrates angestrebt wurde, hat man meist Polychemotherapien wie das CVD Schema eingesetzt (Cisplatin, Vinblastine und Dacarbacin). Auch Kombinationen mit Interleukin oder Interferon vermochten keine Verbesserung des Überlebens zu zeigen, jedoch wurde die Toxizität deutlich erhöht (1). Insgesamt erreichten wir mit diesen Therapien über viele Jahre keine Verbesserung des Überlebens bei dieser schwierig zu behandelnden Erkrankung.

Mit Einführung der Immuntherapien und der spezifischen Molekulartherapien in den letzten Jahren konnten spektakuläre Resultate im Hinblick auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben erreicht werden. Die Resultate einer Monotherapie mit den BRAF-Inhibitoren Dabrafenib respektive Vemurafenib allein oder in Kombination mit den MEK-Inhibitoren Trametinib resp. Cobimetinib wurden in den letzten Monaten extensiv publiziert. Das gleiche gilt für den anti-CTLA-4 Antikörper Ipilimumab, sowie für die anti-PD-1 Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab (2). In diesem Artikel möchten wir vor allem erörtern, ob das Outcome des metastasierten malignen Melanoms durch Kombinationstherapien weiter verbessert werden kann und zu welchem Preis.

Bei Melanomen, die eine BRAF-Mutation aufweisen, können Tyrosinkinase-Inhibitoren eingesetzt werden. In vitro Daten haben dabei gezeigt, dass durch eine komplette Blockade von BRAF und MEK im MAP-Kinase-Pathway die zytotoxische Rate deutlich erhöht werden kann (3).

Diese präklinischen Daten konnten auch in Phase-III-Studien bestätigt werden. Long et al. zeigten, dass sowohl die Response Rate (67% im Kombinationsarm und 51% im Monotherapiearm; $p=0.002$) als auch das 6-Monate-Gesamtüberleben (93% vs. 85%) zugunsten der Kombination von Dabrafenib und Trametinib gegenüber Dabrafenib mono ausfielen (4). Dabei traten gewisse Nebenwirkungen wie Plattenepithelkarzinome mit der Kombina-

tion in geringerer Häufigkeit auf (2% vs. 9%), derweil die Rate von Fieber mit der Kombinationsbehandlung deutlich höher lag (51% vs. 28%).

In einer weiteren Phase-III-Studie wurde Dabrafenib plus Trametinib mit Vemurafenib verglichen (5). In dieser Studie wurden insgesamt 704 Patienten mit einem nicht operablen IIIC/IVM1 Melanom 1:1 zu den beiden Gruppen randomisiert. Insgesamt 64% der Patienten hatten auf die Kombination angesprochen und das Gesamtüberleben nach 12 Monaten war in diesem Arm deutlich besser (72% vs. 65%, $p=0.005$).

Anlässlich des ESMO Kongresses 2014 zeigte sich bei der Behandlung mit TKIs erstmals eine Plateau-Bildung in der Überlebenskurve. Es stellt sich somit die Frage ob ein gewisser Prozentsatz von Patienten eine Langzeitremission mit dieser Therapie erreichen kann. („Wandel“ einer rasch tödlichen Erkrankung in eine chronische?) (Abb. 1) (7).

Übereinstimmend mit der Studie von Long et al. kam es deutlich häufiger zum Auftreten von kutanem Plattenepithelkarzinom und Keratoakanthomen mit der Monotherapie, bei nicht signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Armen bezüglich der > Grad 3 Nebenwirkungen.

Larkin et al. publizierten 2014 die Resultate ihrer Phase-III-Studie mit der Kombination von Vemurafenib und Cobimetinib (einem weiteren MEK Inhibitor) versus Vemurafenib-mono (6). Insgesamt 495 Patienten mit einem BRAF+ IIIC/IV Melanom wurden behandelt. Die Resultate sind dabei mit den oben genannten Studien vergleichbar. So betrug die Ansprechrates 68% mit der Kombination (45% bei der Monotherapie, $p<.001$). Bemerkenswert ist hierbei die Rate an kompletten Remissionen (10% bei der Kom-



Dr. med. Yannis Metaxas
Chur



PD Dr. med. Roger von Moos
Chur

bination versus 4% für die Monotherapie). Das progressionsfreie Überleben konnte von 6.2 auf 9.9 Monate verbessert werden ($p < 0.001$). Die $\geq$ Grad 3 Nebenwirkungen waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Armen.

Fassen wir diese drei Studien zusammen, führt eine kombinierte Blockierung der MAPK Signalkaskade bei BRAF+ Melanom-Patienten zu einem erstaunlich hohen Ansprechen ($> 60\%$), welches sich positiv zu einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor vergleicht (ca. 50%) und nicht mit einer signifikanten Erhöhung der Nebenwirkungen verbunden ist. Ganz im Gegenteil sind einzelne relevante Nebenwirkungen, wie das Auftreten von Sekundärtumoren (Plattenepithelkarzinomen der Haut), deutlich seltener mit der Kombination.

Da aber nur 50% aller Patienten eine BRAF-Mutation aufweisen, stellt sich die Frage, wie Patienten ohne spezifische Mutationen von den Neuerungen der Therapielandschaft bei Melanom profitieren können.

Dabei spielen die neuen Immuntherapien eine entscheidende Rolle. Die CTLA-4 und PD-1 Antigene dienen als die „Bremsen“ unseres Immunsystems. Die präklinische sowie die klinische Forschung vermochten zu zeigen, dass durch das Aufheben dieser Bremswirkung eine Antitumorantwort entsteht, die in einer verbesserten Response sowie in einem verbesserten Gesamtüberleben besteht.

Natürlich versuchte man nach dem Konzept „more is better“, diese beiden Antikörper auch zu kombinieren.

Wolchok et al. behandelten in einer Phase-I-Studie insgesamt 53 Patienten mit metastasiertem Melanom. Dabei wurde Nivolumab mit Ipilimumab kombiniert (8). 65% der Patienten zeigten hierbei eine Response, was bis dahin nie gezeigt werden konnte, aber 98% aller Studienteilnehmer entwickelten auch Nebenwirkungen; eine ≥ 3 Grad Nebenwirkung zeigte sich bei 53% der Patienten. Sznol et al. (9) präsentierten bei der ASCO Konferenz 2014 die phänomenalen aktualisierten 1- und 2-Jahres-Überlebensdaten (85% und 79% der Patienten entsprechend, siehe auch Abb. 2). Ebenso beachtlich sind die Zahlen zu den kompletten Remissionen (9/53; 17%) und die Zahl der ≥ 24 Wochen anhaltenden Partialremissionen (64%).

Auf der Basis dieser Resultate ist nun eine grosse Phase-III-Studie offen, welche die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab vs. eine Monotherapie mit Ipilimumab oder eine Monotherapie mit Nivolumab bei Therapie-naiven Melanom-Patienten untersucht (NCT01844505). So werden wir in Zukunft mehr verlässliche Daten über den Nutzen und die Toxizität sehen.

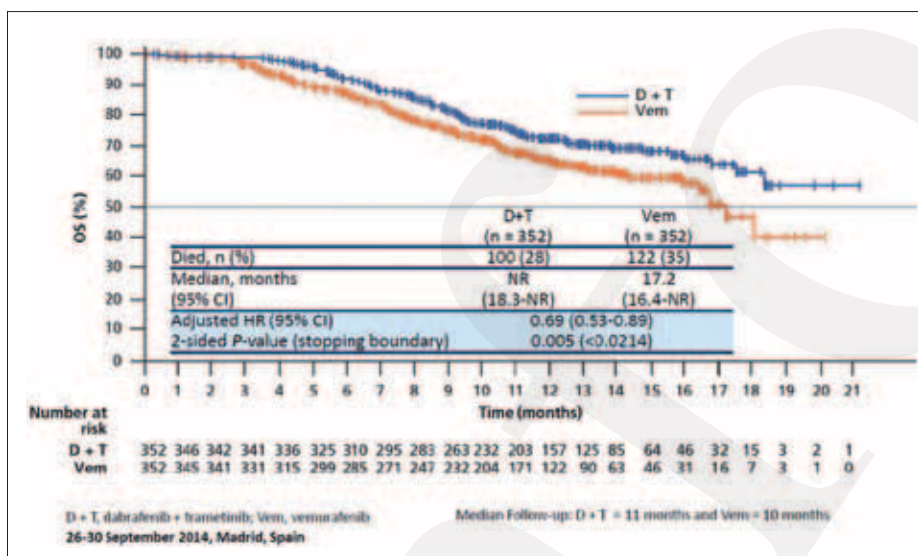


Abb. 1: Update zum Gesamtüberleben in der Phase-III-Studie COMBI-v. Diese randomisierte, open-label, Phase-III-Studie verglich die Kombinationstherapie Dabrafenib und Trametinib mit Vemurafenib als Erstlinientherapien bei Patienten mit nicht operablem oder metastasiertem BRAF V600E/K mutiertem Melanom.

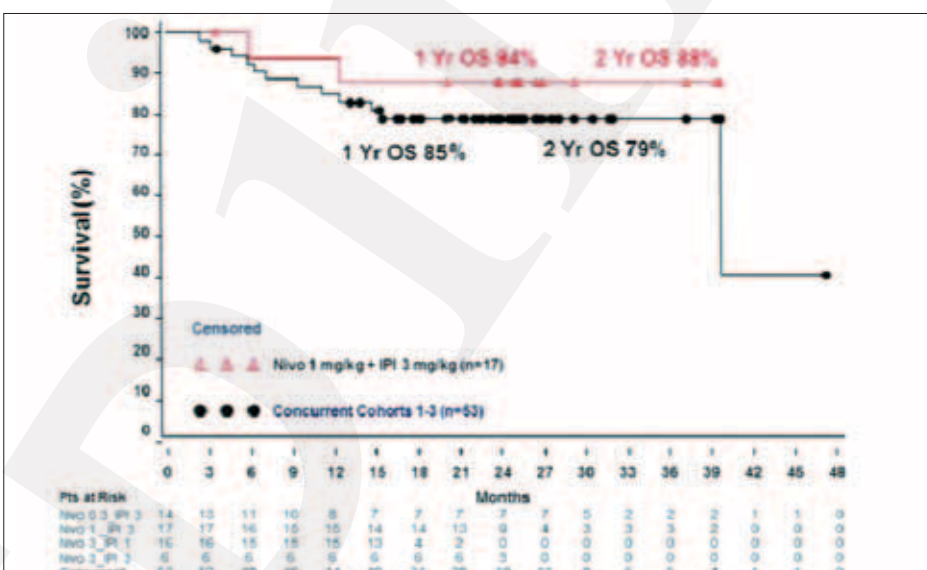


Abb. 2: Aktualisiertes 1- und 2-Jahres-Gesamtüberleben der kombinierten Behandlung von Melanom-Patienten mit Nivolumab und Ipilimumab (9). Diese Phase-I-Studie untersuchte drei Nivolumab Dosierungen (0.3, 1, 3 mg/kg pro Körpergewicht (KG) mit zwei Ipilimumab Dosierungen (1, 3 mg/kgKG). Die rote Kurve entspricht dem 1- und 2-Jahres-Überleben der Kombination von 1 mg/kgKG Nivolumab plus 3 mg/kgKG Ipilimumab (N = 17 Patienten) und die schwarze allen Nivolumab plus Ipilimumab Kohorten.

Ein anderer anti-PD-1 Antikörper, Pembrolizumab, lieferte ebenso vielversprechende Resultate im Monotherapie-Setting (updated in 10).

Diese Substanz wird aktuell in drei Phase-1/2 Studien als Kombination getestet: zusammen mit Talimogene Laherparepvec („T-VEC“, einem cancer-killing (oncolytischen) Virus) (NCT02263508), zusammen mit pegyliertem Interferon Alfa-2b, bzw. zusammen mit Ipilimumab (NCT02089685) und zusammen mit Trametinib und Dabrafenib (NCT02130466). Alle diese Studien rekrutieren aktuell ihre Patienten und die ersten Resultate werden zwischen November 2016 und Januar 2018 erwartet.

Bei den Immuntherapien kann man als Letztes die aktualisierten 5-Jahres-Daten der Kombination Ipilimumab plus Dacarbacin erwähnen.

nen. Die ersten Ergebnisse wurden schon 2011 publiziert und zeigten ein signifikant längeres Überleben zugunsten der Kombination (11.2 vs. 9.1 Monate). Aktuell wurden die 5-Jahres-Follow-up-Daten publiziert (11). Diese zeigten dass 18.2% der Patienten bei der Kombination versus 8.8% bei der Monotherapie ($p=0.002$) noch am Leben waren. Diese Langzeit-Daten stimmen sehr zuversichtlich für die Zukunft.

In den letzten Jahren waren wir Zeuge von enormen Fortschritten bei der Behandlung des malignen Melanoms. Viele Fragen konnten beantwortet werden, aber sehr viele sind immer noch offen. Wann sollen BRAF-Inhibitoren überhaupt noch als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Kombination BRAF/MEK so überlegen ist? Sollen Patienten mit BRAF mutierten Tumoren immer zuerst eine TKI-Therapie erhalten oder auch zuerst eine Immuntherapie? Auch die Frage, wann welche Immuntherapie angewendet werden soll, ob in Sequenz oder in Kombination und auch in welcher Reihenfolge, wird uns über die nächsten Jahre beschäftigen. Dennoch ist es schön, miterleben zu dürfen, wie Patienten mit einem metastasierten Melanom heutzutage geholfen werden kann.

Dr. med. Yannis Metaxas
PD Dr. med. Roger von Moos
 Onkologie/Hämatologie
 Kantonsspital Graubünden
 Loenstrasse 170, 7000 Chur
 ioannis.metaxas@ksgr.ch

Literatur:

1. Atkins MB et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5748-54
2. Dummer R et al. Curing advanced melanoma by 2025. *Curr Opin Oncol* 2015;27(2):125-7
3. Paraiso KH et al. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2010;102:1724-30
4. Long GV et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1877-88
5. Robert C et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372(1):30-9
6. Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76
7. Robert C et al. LBA4_PR - COMBI-v: A randomised, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (V) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. ESMO Kongress, Madrid 2014
8. Wolchok et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):122-33
9. Sznol et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation status of nivolumab and ipilimumab concurrent therapy in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr LBA9003^)
10. Ribas et al. A randomized controlled comparison of Pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. Presented at the Society of Melanoma Research Conference 2014, Zürich
11. Maio et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a Phase III trial. *J Clin Oncol* doi:10.1200/JCO.2014.56.6018 (2015)

ANKÜNDIGUNG

Vol. 5 – Ausgabe 04 – Juli 2015

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?



FORTBILDUNG



Prostatakarzinom

MEDIZIN FORUM



Antiemese und Tumormedikation



Neue Therapien beim Pankreaskarzinom



Lymphatische Neoplasie

KONGRESS



ASCO, Chicago