

Aktuelle Systemtherapien bei fortgeschrittenem Melanom

Neue Medikamente – neue Kombinationen

Seit 2010 hat sich die systemische Therapie des metastasierten Melanoms drastisch verändert. Nachdem in klinischen Studien jahrzehntelang nahezu keinerlei Überlebensvorteil durch systemische Therapieoptionen gezeigt werden konnte, stehen heute mit den spezifischen Kinasehemmern und den Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren Behandlungsmethoden zur Verfügung, die zu einem verlängerten Überleben und einer verbesserten Lebensqualität beitragen.

VALERIE C. AMANN, REINHARD DUMMER

SZO 2015; 5: 12–16.



Valerie C. Amann

Die Systemtherapie des Melanoms hat sich in den letzten Jahren stark verändert. Früher wurden in klinischen Studien meist Chemotherapeutika untersucht, daneben Multikinaseinhibitoren und Immuntherapeutika, welche nahezu keinerlei Überlebensvorteil zeigten. Dann bewiesen neue Wirkstoffe, Immuntherapeutika und Kinaseinhibitoren, in klinischen Studien überraschende Wirksamkeit; sie stehen heute in der klinischen Praxis zur Verfügung.



Reinhard Dummer

Die neuen therapeutischen Optionen
Die Immuntherapie wirkt über Antikörper, die an immunologische Kontrollpunkte, sogenannte Checkpoints, binden, um so die T-Zell-Aktivierung zu verstärken. Zur Immuntherapie gehören der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab sowie die Anti-PD1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab. Diese Therapien haben beim fortgeschrittenen Melanom erstaunliche Wirksamkeit gezeigt. Kinaseinhibitoren wie BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib und Encorafenib) allein oder in Kombination mit MEK-Inhibitoren (Cobimetinib, Trametinib und Binimetinib

(1, 2) sowie Immuntherapien zeigen beeindruckende Antitumortaktivität (3–9). Immuntherapie und Kinaseinhibitoren sind inzwischen zu den tragenden Elementen der Systemtherapie beim metastasierten Melanom geworden. Chemotherapien wie Dacarbazin oder platinhaltige Therapien werden nur noch als letzte Möglichkeit nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen angesehen oder zur Überbrückung zwischen anderen Therapieoptionen verwendet.

Mutationsanalyse vor Therapiestart

Vor Therapiestart sollte eine Mutationsanalyse für die BRAF-V600-Mutation aus Tumorgewebe des Patienten erfolgen. Wenn möglich, sollte das Gewebe aus einer oberflächlichen Lymphknoten- oder einer Hautmetastase entnommen werden. Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp können weitere molekularbiologische Tests für NRAS-, c-Kit-, GNA11- und GNAQ-Mutationen erfolgen, um Patienten der richtigen Systemtherapie beziehungsweise einer klinischen Studie zuordnen zu können. Mukosale Melanome sowie Melanome vom akrolentiginösen Typ (ALM) weisen häufig c-Kit-Mutationen auf. Uveale Melanome zeigen GNA11- oder GNAQ-Mutationen. Eine Phase-II-Studie bei Patienten mit metastasiertem Melanom mit einer NRAS-Mutation belegte, dass NRAS-mutierte Patienten von einer Therapie mit MEK-Inhibitoren profitieren können (10). Die zusätzliche Analyse der PD-L1-Expression im Tumorgewebe hilft, die Patientenpopulation, die von einer Anti-PD1-Therapie

ABSTRACT

Systemic therapy in metastatic melanoma

The systemic therapy of advanced melanoma has changed rapidly in the last few years. Kinase inhibitors, including BRAF- and MEK-inhibitors, and immune therapy, including Anti-CTLA-4 and Anti-PD1 antibodies, have shown considerable increase of progression free and overall survival and thus have contributed to a better quality of life for patients with metastatic melanoma. The best sequence of these therapies remains to be determined in further studies. Chemotherapy is considered a last resort in melanoma and is only used after progression on all other treatment options.

Keywords: metastatic melanoma, BRAF inhibitors, MEK inhibitors, CTLA-4 antibodies, PD-1 antibodies

Abkürzungen:

CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1



Abbildung: Patient vor (links) und nach 8 Zyklen Pembrolizumab (rechts). Die Bilder wurden freundlicherweise von der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsspitals Zürich zur Verfügung gestellt.

profitiert, weiter zu definieren. Sie ist jedoch nicht geeignet, um eine Selektion von Patienten für die Therapie vorzunehmen (9, 11).

Erstlinientherapie

Die Richtlinien für die Erstlinientherapie des metastasierten Melanoms werden derzeit diskutiert. Sinnvolle Ansätze umfassen die Therapie mit Anti-PD1-Antikörpern und bei BRAF-mutierten Melanomen die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren. BRAF- und MEK-Inhibitor-Kombinationen erreichen hohe Ansprechraten (70%) sowie ein schnelles Ansprechen mit rascher Symptomkontrolle. Das mediane progressionsfreie Überleben liegt bei zirka 12 Monaten (8, 12). Anti-PD1-Antikörper und (in einem geringeren Ausmass) Ipilimumab zeigen geringere Ansprechraten, wobei aber dafür viele Patienten ein dauerhaftes Ansprechen zeigen (13).

Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp-Melanom ist Ipilimumab die Standardtherapie. Diese basiert auf einem Überlebensvorteil mit einer um zirka 10% höheren Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren verglichen mit Dacarbazin (14, 15). Basierend auf kürzlich publizierten Ergebnissen von randomisierten Studien, die Anti-PD1-Antikörper mit Ipilimumab vergleichen, sind Anti-PD1-Antikörper die bevorzugte Erstlinientherapie bei Patienten mit BRAF-Wildtyp-Melanom (13). Diese Therapien zeigen auch bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom Wirksamkeit (16). Anti-PD1-Antikörper sind auch als Zweitlinientherapie nach Ipilimumabversagen empfohlen (17).

Anti-PD1-Antikörper

Derzeit ist in der Schweiz der Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab nur als Zweitlinientherapie nach Ipilimumab und bei BRAF-mutierten Patienten nach BRAF- oder MEK-Inhibitor zugelassen, während der Anti-PD1-Antikörper Nivolumab in der Schweiz noch nicht zugelassen ist.

Nivolumab wurde in einer doppelblind randomisierten klinischen Studie bei BRAF-Wildtyp-Melanom mit der Referenz-Chemotherapie Dacarbazin verglichen. Die Studie zeigte eine 1-Jahr-Überlebensrate

von 72,9% im Nivolumab-Arm, verglichen mit 42,1% im Dacarbazin-Arm (Risikoquotient für Tod 0,42, $p < 0,001$) (9).

Aufgrund des ausgezeichneten Sicherheitsprofils von Nivolumab und Pembrolizumab ergibt sich ein vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Fatigue, Pruritus und Nausea. Beide Moleküle wurden in einem Zweitliniensetting nach Ipilimumab mit Standardchemotherapien verglichen. Dabei zeigte sich eine gute Wirksamkeit mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben und besseren Ansprechraten als bei Chemotherapie (17).

Die Gabe von *Pembrolizumab* (10 mg/kg Körpergewicht alle 2 oder 3 Wochen) wurde in einer randomisierten, klinischen Studie mit Ipilimumab verglichen. Das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten betrug zirka 47% unter Pembrolizumab, unabhängig von der Dosierung, verglichen mit 26,5% unter Ipilimumab (Risikoquotient für Progression der Erkrankung 0,58, $p < 0,001$ für Pembrolizumab alle 2 bzw. 3 Wochen versus Ipilimumab). Die geschätzten 12-Monats-Überlebensraten lagen bei etwa 70% für Pembrolizumab verglichen mit rund 58% unter Ipilimumab. Die Ansprechraten betragen zirka 33% bei Pembrolizumab verglichen mit 11,9% bei Ipilimumab (13) (Abbildung).

Kombinationen mit Ipilimumab

In einer doppelblinden, prospektiven, randomisierten Studie wurde Nivolumab mit Ipilimumab sowie mit der Kombination Nivolumab/Ipilimumab verglichen. Der Anti-PD1-Antikörper Nivolumab zeigte allein und in Kombination ein verbessertes progressionsfreies Überleben (Ipilimumab 2,9, Nivolumab 6,9, Kombination 11,5 Monate) und verbesserte Ansprechraten. Die PD-L1-Expression war in dieser Studie ein relevanter Biomarker: In der PD-L1-positiven Patientengruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Nivolumab versus Nivolumab/Ipilimumab in Kombination. Die Studie hatte nicht genug Aussagekraft, um zwischen der Wirksamkeit von Nivolumab und der Ipilimumab/Nivolumab-Kombination zu unterscheiden. Die klinischen Implikationen dieser Studie, inklusive der Überlegenheit der kombinierten Anti-PD1/Anti-CTLA-4- versus sequenzieller Anti-PD1/Anti-CTLA-4-Therapie, bleiben offen, bis die Überlebensdaten publiziert sind (11).

BRAF- und MEK-Inhibitoren

Bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation mit symptomatischen Metastasen beziehungsweise grosser Tumormasse ist die Kombination eines BRAF- und MEK-Inhibitors eine wirkungsvolle Therapieoption sowohl in der Erst- als auch als Zweitlinientherapie. In der Regel zeigen Patienten unter Kinaseinhibitoren ein rasches Ansprechen und eine Verbesserung der

Lebensqualität (8, 10, 12, 16). Kinaseinhibitoren werden in der Regel gut toleriert. Zu den Nebenwirkungen gehören unter anderem Übelkeit, Diarrhö, Exanthem, Fotosensitivität, das Auftreten von epithelialen Hauttumoren, Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction sowie ophthalmologische Nebenwirkungen wie Chorioretinopathie.

Therapiesequenz in der Diskussion

Es gibt noch keine ausreichenden Daten, um die Entscheidung bezüglich der Sequenz von Checkpoint-Inhibitoren und Kinase-Inhibitor-Kombinationen bei Patienten mit BRAF-mutiertem fortgeschrittenem Melanom zu erleichtern. Neue Daten deuten darauf hin, dass die BRAF-Inhibition nach Immuntherapie wirkungsvoll ist. Zudem zeigen Checkpoint-Inhibitoren wie Anti-CTLA-4- und Anti-PD1-Antikörper auch bei Patienten Wirksamkeit, die Progression unter Kinaseinhibitortherapie zeigten. Patienten mit hoher LDH, einem ECOG 3–4 und Stadium M1c zeigen im Allgemeinen ein schlechteres Ansprechen und eine niedrigere Gesamtüberlebensrate sowohl bei Therapie mit Kinaseinhibitoren als auch bei Immuntherapie (18). Kinaseinhibitoren, Ipilimumab und/oder Anti-PD1-Antikörper können auch bei symptomatischen Hirnmetastasen sicher eingesetzt werden und zeigen zudem im Gehirn signifikante Wirksamkeit (19–21). Bei einer teilweisen Krankheitskontrolle unter systemischer Therapie ist eine stereotaktische Bestrahlung von progressiven Hirnmetastasen sinnvoll.

Neue Entwicklungen und ältere Referenzmedikamente

Angesichts der stetigen Entwicklungen und des raschen medizinischen Fortschritts gibt es immer wieder neue experimentelle Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom, wie zum Beispiel kombinierte Therapien mit Anti-CTLA-4- und Anti-PD1-Antikörpern, intraläsionale Therapien und Therapien mit sogenannten «small molecules». Aus diesem Grund sollten Patienten, wenn möglich, an zertifizierte Hautkrebszentren überwiesen werden, die klinische Studien anbieten. Eine Übersicht über neuere Systemtherapien gibt die *Tabelle*.

Wenn keine klinischen Studien zur Verfügung stehen und die Therapie mit Kinaseinhibitoren respektive Immuntherapie nicht möglich ist, stellen Zytostatika wie Dacarbazin (DTIC), Temozolomid, Taxane, Fostemustin, Platinderivate sowie Zytokine (Interferone, Interleukin-2) oder Kombinationen eine Therapieoption dar. DTIC wird nach wie vor als Referenzmedikament bei Melanom angesehen. Bei aggressivem metastasiertem Melanom können Paclitaxel und Carboplatin oder Cisplatin, Vindesin und DTIC kombiniert werden («multi-agent chemotherapy»). Dies kann bei einigen Patienten zu meist kurz anhaltendem partiellem Ansprechen und/oder zu einer Stabi-

Tabelle:

Neue Systemtherapien bei Melanom und ihre Dosierungen

Kinaseinhibitoren

BRAF-Inhibitoren

Vemurafenib (Zelboraf®)	960 mg p.o. 2 x täglich
Dabrafenib (Tafinlar®)	150 mg p.o. 2 x täglich
Encorafenib	200 bis max. 450 mg p.o. 1 x täglich

MEK-Inhibitoren

Cobimetinib (Cotellic®)	60 mg p.o. 1 x täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1 bis 21), danach folgt eine 7-tägige Pause (Tag 22 bis 28)
Trametinib (Mekinist®)	2 mg p.o. 1 x täglich
Binimetinib	45 mg p.o. 2 x täglich

Immuntherapie

CTLA-4-Antikörper

Ipilimumab (Yervoy®)	3 mg/kg i.v., alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen
----------------------	---

PD-1-Antikörper

Pembrolizumab (Keytruda®)	2 mg/kg i.v., alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen
Nivolumab (Opdivo®)	3 mg/kg i.v. alle 2 Wochen bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen

lisierung der Erkrankung führen. Polychemotherapien zeigen im Vergleich zu Monochemotherapie eine höhere initiale Krankheitskontrolle, jedoch keinen Vorteil im Gesamtüberleben.

Interdisziplinäre Optionen

Bei Patienten mit gutem Performance Status und isolierten Organmetastasen kann die operative Entfernung der viszerale Metastasen diskutiert werden. Das Ziel der operativen Entfernung ist die R0-Resektion.

Die palliative Radiotherapie sollte bei symptomatischen Hirnmetastasen erwogen werden, ebenso bei schmerzhaften Knochenmetastasen. Bei Hirnmetastasen wird die stereotaktische Radiotherapie im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung bevorzugt (22).

Fortgeschrittene Melanompatienten sollten stets im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards an einem zertifizierten Tumorzentrum besprochen werden, um die für den Patienten bestmögliche Therapie festzulegen.

Personalisierte Medizin

Biomarker wie Mutationen (BRAF, NRAS, c-Kit) sind heutzutage für das korrekte Management des fortgeschrittenen malignen Melanoms unerlässlich. Zusätzliche Mutationen sowie die gesamte Rate von Mutationen im Tumor könnten in naher Zukunft als weitere prädiktive molekulare Marker dienen. Die neuen Daten über die Wirksamkeit von Anti-PD1-Antikörpern bei PD-L1-positivem metastasiertem

Merkpunkte

- ▲ **Patienten mit metastasiertem Melanom** im Stadium IIIC/IV sollten stets in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden, um die systemischen Therapieoptionen sowie infrage kommende klinische Studien zu besprechen.
- ▲ **Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp** ist in der Schweiz Ipilimumab als Erstlinientherapie zugelassen. Anti-PD1-Antikörper sind derzeit nur als Zweitlinientherapie zugelassen.
- ▲ **Bei BRAF-V600-mutierten Melanomen** mit hohem Tumorload führen Kinaseinhibitoren in der Regel zu einem schnellen Ansprechen und einer raschen Besserung der Lebensqualität.
- ▲ **Die Chemotherapie** spielt in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms eine untergeordnete Rolle und wird nur noch nach Versagen der anderen Therapieoptionen respektive zum Bridging zwischen Therapien verwendet.

Melanom zeigen, dass der PD-L1-Status vielleicht bald bei der Auswahl der Patienten für eine Immuntherapie relevant sein könnte (11). Der PD-L1-Status wird immunhistochemisch bestimmt und gibt das Vorhandensein von T-Zellen im Tumor an. ▲

Dr. med. univ. Valerie Amann

E-Mail: valerie.amann@usz.ch

und

Prof. Dr. med. Reinhard Dummer

(Korrespondenzadresse)

E-Mail: reinhard.dummer@usz.ch

UniversitätsSpital Zürich

Klinik für Dermatologie

8091 Zürich

Quellen:

1. Flaherty KT, Hennig M, Lee SJ, Ascierto PA, Dummer R, Eggermont AM, et al.: Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014; 15(3): 297–304.
2. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al.: Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology.* 2014; 15(3): 323–332.
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine.* 2011; 364(26): 2507–2516.
4. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al.: Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol.* 2011; 29(21): 2904–2909.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711–723.
6. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364(26): 2517–2526.

7. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al.: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 371(20): 1877–1888.
8. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015; 372(1): 30–39.
9. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320–330.
10. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, Agarwala SS, van Herpen CM, Queirolo P, et al.: MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14(3): 249–256.
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al.: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 23–34.
12. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 371(20): 1867–1876.
13. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521–2532.
14. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al.: Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(10): 1191–1196.
15. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364(26): 2517–2526.
16. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al.: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 371(20): 1877–1888.
17. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, 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 Oncology.* 2015; 16(4): 375–384.
18. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U (Committee EG. Cutaneous melanoma): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: v126–v32.
19. Dummer R, Goldinger SM, Turtzsch CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al.: Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Europ J Cancer.* 2014; 50(3): 611–621.
20. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al.: Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(11): 1087–1095.
21. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al.: Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5): 459–465.
22. Hong A, Fogarty G.: Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J.* 2012; 18(2): 203–207.