

## Therapie des operablen und metastasierten Melanoms

# Erfolgreiche Strategien in der Adjuvanz

In die adjuvante Therapie des operablen Melanoms kommt Bewegung: Im dritten und letzten Presidential Symposium des Kongresses der European Society for Medical Oncology (ESMO) wurden drei Adjuvanz-Studien vorgestellt, von denen zwei eindeutig positiv ausgingen. Beim metastasierten Melanom werden derzeit neue Kombinationen erfolgreich geprüft.

Selbst nach kompletter chirurgischer Resektion haben Melanomapatienten im Stadium III ein hohes Rezidivrisiko. Viele werden letztlich an ihrem Tumor sterben, sodass eine adjuvante Therapie sinnvoll ist, betonte Prof. Dr. **Axel Hauschild**, Kiel. Die derzeitigen Optionen bezeichnete er jedoch wegen der relevanten Toxizitäten und einer nicht eindeutig belegten Überlebensverlängerung als nicht optimal, so dass dringend weitere Ansätze benötigt werden.

### COMBI-AD: Früher Überlebensvorteil

In der Phase-III-Studie COMBI-AD wurde daher die Kombination Dabrafenib/Trametinib (D/T), die sich bereits beim inoperablen BRAF-V600E/K-mutierten Melanom bewährt hat, bei 870 nodalpositiven BRAF-V600-mutierten Melanomapatienten der Stadien IIIA–C im Vergleich zu Placebo geprüft (1). Das Zweierregime wurde über ein Jahr verabreicht; pri-

märer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS). Er wurde bereits bei der ersten Analyse nach einem Follow-up von median 2,8 Jahren erreicht: Die DT-Kombination senkte das Rezidivrisiko um mehr als die Hälfte: Placebopatienten lebten median 16,6 Monate ohne Rückfall; im Verumarm wurde der RFS-Median noch nicht erreicht (Hazard Ratio [HR 0,47;  $p < 0,001$ ]). Die 1-Jahres-RFS-Rate stieg unter D/T auf 88 % gegenüber 56 % unter Placebo. Die 3-Jahres-RFS-Rate betrug 59 % vs. 39 %.

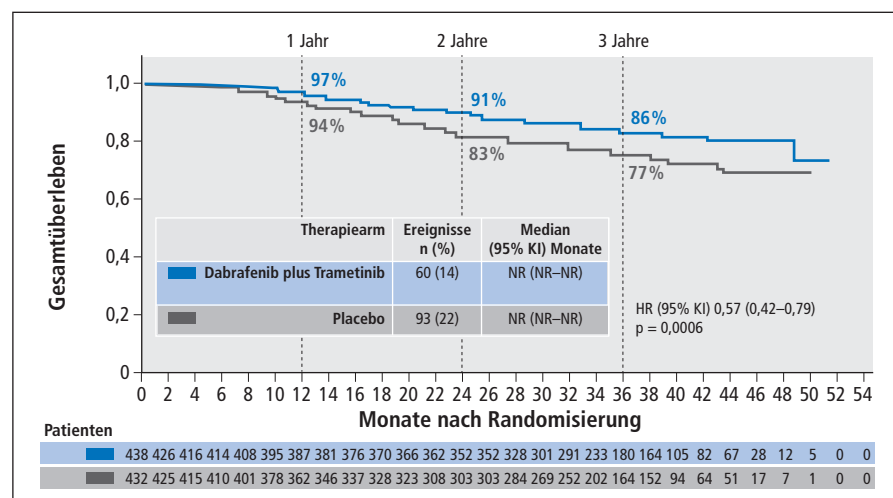
Von der D/T-Kombination profitierten alle analysierten Subgruppen unabhängig von Art der BRAF-Mutation, Alter, Geschlecht, Tumorstadium und Ausmaß des Lymphknotenbefalls. Auch das Überleben ohne Fernmetastasen wurde signifikant verbessert ( $p < 0,001$ ). Zudem zeigt die erste Interimsanalyse bereits einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (OS) mit einer Reduktion des Sterberisikos um 43 % (HR 0,57;  $p = 0,0006$ ) (► Abb. 1). Die 3-Jahres-Überlebensrate ist im Verumarm mit

86 % deutlich höher als unter Placebo mit nur 77 %. „Die Ergebnisse von COMBI-AD sind die besten, die jemals aus der adjuvanten Melanomtherapie berichtet wurden“, kommentierte Hauschild, welcher die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie als handhabbar beschrieb. Er bezeichnete das D/T-Regime als neue, effektive adjuvante Strategie beim BRAF-mutierten Melanom, welche das Vorgehen im klinischen Alltag verändern werde. Die Ergebnisse von COMBI-AD wurden parallel zur Präsentation der Daten hochrangig im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht (2).

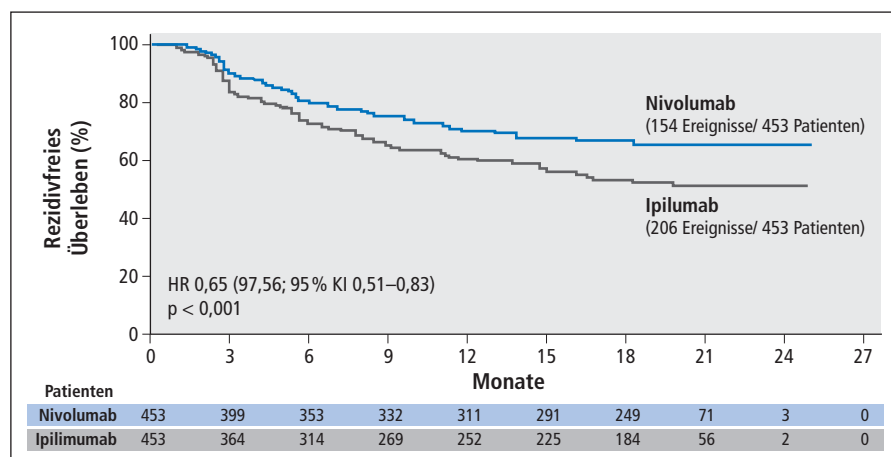
### Adjuvanz-Studie BRIM8 verfehlt primären Endpunkt

Dagegen erreichte die placebokontrollierte Studie BRIM8 mit Vemurafenib als adjuvanter Monotherapie ihren primären Endpunkt nicht. Das krankheitsfreie Überleben (DFS) bei Patienten im Stadium IIIC wurde nicht signifikant verbessert (3). Die Phase-III-Studie schloss 498 Patienten mit komplett reseziertem, BRAF-mutiertem Melanom und hohem Rezidivrisiko ein. Teilnehmer der Stadien IIA und IIIA/B wurden der Kohorte 1, die im Stadium IIIC der Kohorte 2 zugeteilt. Studienziel war der Nachweis eines DFS-Vorteils zugunsten von Vemurafenib in Kohorte 2 mit einem  $p\text{-Wert} \leq 0,05$ , erläuterte Dr. **Karl Lewis**, Aurora/USA. War dies gegeben, wurde danach das DFS in Kohorte 1 auf Signifikanz hin geprüft.

Allerdings erwies sich Vemurafenib in Kohorte 2 als nicht überlegen: Das DFS betrug unter Placebo median 15,4 Monate, im Verumarm 23,1 Monate (HR 0,80;  $p = 0,2598$ ). Die 2-Jahres-Raten des DFS waren mit 47,5 % bzw. 46,3 % nahezu identisch. Bei Patienten der Stadien IIB bis IIIB wurde das Rezidivrisiko durch den BRAF-Inhibitor um relativ 46 % reduziert: Placebopatienten lebten median 36,9 Monate rezidivfrei, im Verumarm ist der DFS-Median noch nicht erreicht (HR 0,54;  $p = 0,001$ ). Die 1-Jahres-Raten liegen bei 66,2 % bzw. 84,3 %, die 2-Jahres-Raten bei 56,5 % bzw. 72,3 %. Die Auswertungen zu sekundären Endpunkten und von Subgruppen stimmen mit den Daten zum primären Endpunkt überein. Die divergierenden Resultate in den beiden Kohorten können laut Lewis möglicherweise auf Unterschiede in der Tumorbilogie in frühen und späteren Stadien zurückgeführt werden.



**Abb. 1** Studie COMBI-AD: Signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nodalpositiver BRAF-V600-mutierter Melanomapatienten (Stadium IIIA–C) durch Dabrafenib/Trametinib oder Placebo (mod. nach [1])



**Abb. 2** Adjuvante Therapie von Patienten mit komplett reseziertem Melanom (Stadium IIIB/C und IV und einem Rezidivrisiko  $\geq 50\%$  mit Nivolumab oder Ipilimumab (ITT-Population) (mod. nach [4])

## Adjuvante Immun-Checkpoint-Blockade

Dagegen hat sich die Strategie der Checkpoint-Blockade in der Adjuvanz erneut als erfolgreich erwiesen: Nach Ipilimumab hat jetzt auch Nivolumab in der Studie CheckMate-238 eine hohe Effektivität bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit als Ipilimumab gezeigt (4). Die Phase-III-Studie verglich den PD-1-Inhibitor bei 906 Patienten mit komplett reseziertem Melanom der Stadien IIIB/C und IV und einem Rezidivrisiko  $\geq 50\%$  in den fünf Folgejahren mit dem in den USA bereits für die adjuvante Therapie zugelassenen Ipilimumab. Beide Substanzen wurden bis zu ein Jahr lang verabreicht.

Bereits bei der ersten Interimsanalyse wurde die Studie vom Data Safety Monitoring Committee wegen der eindeutigen Überlegenheit von Nivolumab beim RFS als primärem Endpunkt vorzeitig beendet. Nach einer Beobachtungszeit von  $\geq 18$  Monaten lag die RFS-Rate im Nivolumab-Arm um fast 14 % über der im Ipilimumab-Arm; das Rezidivrisiko war um relativ mehr als ein Drittel reduziert (66,4 % vs. 52,7 %; HR 0,65; 95 % Konfidenzintervall [KI 0,51–0,83;  $p < 0,0001$ ] (► Abb. 2). Das mediane RFS ist in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Die Überlegenheit von Nivolumab war unabhängig vom Ausmaß der PD-L1-Expression, bei höherer Expression jedoch stärker ausgeprägt.

Daten zum sekundären Endpunkt OS gibt es derzeit noch nicht. Allerdings ist ungewiss, ob sich Nivolumab hier als überlegen erweisen

wird, da ein Crossover von Patienten des Ipilimumab-Arms zu Nivolumab wahrscheinlich ist. Da Nivolumab zudem erheblich besser vertragen wurde als Ipilimumab, bezeichnete Prof. **Jeffrey Weber**, New York/USA, Nivolumab als das „aus jedem Blickwinkel überlegene adjuvante Regime“. Die Daten von CheckMate-238 wurden ebenfalls zeitgleich mit der Präsentation im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht (5).

## Immuntoleranz durchbrechen

Beim metastasierten Melanom werden BRAF-Inhibitoren und Checkpoint-Blocker bereits seit mehreren Jahren erfolgreich eingesetzt. Mittlerweile versucht man, die Effektivität durch neue Kombinationsstrategien weiter zu steigern. So wurde der IDO-Inhibitor Epacadostat in der Phase-I/II-Studie ECHO-202/KEYNOTE-037 mit Pembrolizumab kombiniert (6). Das Enzym IDO-1 (Indoleamin-2,3-dioxygenase 1) ist am Abbau von Tryptophan im Kynurenin-Weg beteiligt. Bei einer Abnahme von Tryptophan im Tumorgewebe und gleichzeitigem Anstieg von Kynurenin und weiteren Metaboliten kommt es in der Mikroumgebung des Tumors zu einem Shift in Richtung Immunsuppression. Damit kann sich der Tumor der Immunüberwachung entziehen. Das oral verfügbare Epacadostat wirkt als potenter kompetitiver Inhibitor von Tryptophan und blockiert so den Abbau dieser Aminosäure. Durch Kombination der Substanz mit Pembrolizumab

hofft man, die Immuntoleranz von Tumoren noch effektiver als durch die alleinige Checkpoint-Blockade ausschalten zu können, erläuterte Prof. **Omid Hamid**, Los Angeles/USA.

Mittlerweile wurden 65 Patienten mit der Kombination behandelt. Nach einem Follow-up von 45 Wochen erhalten derzeit noch 32 Patienten die Kombinationstherapie; sechs Patienten haben die zweijährige Therapie abgeschlossen. 56 % der Patienten sprachen mit einer objektiven Remission an, davon 14 % komplett. Bei insgesamt 71 % der Patienten wurde eine Tumorkontrolle erreicht. Hamid wies darauf hin, dass die Remissionen schnell eintraten und tief und lang anhaltend ausfielen. So blieben dreißig der insgesamt 35 Remissionen langfristig und bei vier von fünf Patienten selbst nach Therapieende bestehen. Das progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei median 12,4 Monaten. Ab Studienmonat 9 stellte sich ein Plateau ein, das etwa bis Monat 13 erhalten blieb. Auch das Sicherheitsprofil der Kombination kann laut Hamid als günstig bezeichnet werden, sodass er die Fortsetzung der bereits laufenden Phase-III-Studie mit der Kombination Epacadostat/Pembrolizumab als gerechtfertigt bezeichnete.

## Zielgerichtete und Immuntherapie kombinieren?

Im Gegensatz dazu hat sich die Kombination von Pembrolizumab mit dem D/T-Zweierregime in der Phase-I/II-KEYNOTE-022 als relativ toxisch erwiesen (7). Für die Studie wurden bislang 15 Patienten rekrutiert; zehn von ihnen (67 %) sprachen auf das Tripletregime mit einer bestätigten, ein weiterer mit einer unbestätigten Remission an. In vier Fällen kam es zur Tumorstabilisierung. Die mediane Ansprechdauer ist noch nicht erreicht (2,8 bis 26,5 Monate). Sieben Patienten sind nach einem Follow-up von median rund 20 Monaten weiterhin in Remission, berichtete Dr. **Antoni Ribas**, Los Angeles, USA.

Häufigste Nebenwirkungen vom Grad 3–4 waren erhöhte Leberwerte, Fieber und Neutropenien. Bei vier Patienten mussten Einzelsubstanzen des Regimes oder das gesamte Triplet nebenwirkungsbedingt abgesetzt werden. Diskutant Prof. **Paul Lorigan**, Manchester/Großbritannien, sprach die Befürchtung aus, dass die hohe Toxizität des Tripletregimes in KEYNOTE-022 und die teilweise überlappenden Toxi-

zitäten der Kombinationspartner wie Immunhepatitis und Leberfunktionsstörungen die optimale Applikation der Immuntherapie beeinträchtigen könnten. Daher ist zu prüfen, ob sequenzielle Therapien nicht ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil besitzen. Prinzipiell wertete Lorigan Strategien mit BRAF- und MEK-Inhibitor plus Checkpoint-Blocker als sinnvoll, da die Hemmung des MAP-Kinase-Wegs Änderungen in der Tumorumgebung induziert und Tumoren so gegenüber einer Immuntherapie sensibilisieren kann.

## Neue BRAF- und MEK-Inhibitoren

Mittlerweile wurden mit dem BRAF-Inhibitor Encorafenib und dem MEK-Inhibitor Binimetinib Zweitgenerationssubstanzen für die Therapie des BRAF-mutierten Melanoms entwickelt. Im ersten Teil der Phase-III-Studie COLUMBUS mit 577 nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom hat sich die Kombination beider Substanzen aufgrund der

PFS-Verdopplung im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie bereits als sehr effektiv erwiesen (14,9 vs. 7,3 Monate; HR 0,54;  $p < 0,001$ ) (8).

Im zweiten Studienteil mit 344 Patienten konnte die Kombination auch in niedrigerer Encorafenib-Dosis überzeugen: Hier wurde das PFS im Vergleich zur Monotherapie mit Encorafenib um gut fünf Monate verlängert (12,9 vs. 7,2 Monate; HR 0,57;  $p < 0,001$ ). Da der erste Studienteil ebenfalls einen Encorafenib-Monoarm beinhaltet hatte, war ein gepoolter Vergleich des niedriger dosierten Regimes mit der Monotherapie in beiden Studienteilen möglich. Er bestätigte die Überlegenheit der Kombination mit einer ebenfalls signifikanten PFS-Verlängerung um etwa 3,5 Monate, berichtete Prof. Dr. **Reinhard Dummer**, Zürich, Schweiz (12,9 vs. 9,2 Monate; HR 0,77;  $p = 0,029$ ).

Zudem wurde das Kombinationsregime unabhängig von der verwendeten Dosierung besser vertragen als Encorafenib allein. Doch zeichnet sich die höher dosierte Kombination bei vergleichbarer Verträglichkeit durch eine

stärkere Wirksamkeit aus, da ein längeres PFS und eine längere Ansprechdauer erreicht werden. Ob die neue Kombination die therapeutische Landschaft verändern wird, ist nach Lorigans Meinung noch offen. Er plädierte in seinem Diskussionsbeitrag dafür, zunächst die OS-Daten der COLUMBUS-Studie abzuwarten.

Dr. Katharina Arnheim, Freiburg

## Literatur

1. Hauschild A et al.; ESMO 2017; Abstract LBA6\_PR.
2. Long GV et al. N Engl J Med 2017; 377(19): 1813–1823.
3. Lewis K et al. ESMO 2017, Abstract LBA7\_PR.
4. Weber J et al. ESMO 2017, Abstract LBA8\_PR.
5. Weber J et al. N Engl J Med 2017; 377(19): 1824–1835.
6. Hamid O et al. ESMO 2017, Abstract 1214O.
7. Ribas R et al. ESMO 2017, Abstract 1216O.
8. Dummer R et al. ESMO 2017, Abstract 1215O.

**Quelle:** Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO) vom 8. bis 12. September 2017, Madrid/Spainien.