

Update der Aktualität

Therapeutische Situation beim metastasierten Melanom

Das metastasierte Melanom war bis vor wenigen Jahren eine Erkrankung mit infauster Prognose. Konventionelle Chemotherapien brachten keine Lebensverlängerung. Das mediane Überleben lag bei 6 bis 9 Monaten. Mit der Entwicklung zielgerichteter Behandlungen im „Mitogen-activated protein (MAP)“ Kinase Signalweg sowie von Immuntherapien wie CTLA-4 und PD(L)-1 Antikörpern haben sich die heutigen Aussichten deutlich verbessert.

Le mélanome métastatique était jusqu'à il y a quelques années, une maladie de mauvais pronostic. La chimiothérapie conventionnelle ne produit aucune prolongation de la vie. La survie médiane était de 6–9 mois. Avec le développement de traitements ciblés dans la voie de signalisation de la «mitogen-activated protein (MAP)» kinase et des immunothérapies telles que les anticorps CTLA-4 et PD (L)-1, les perspectives d'aujourd'hui se sont considérablement améliorées.

Konventionelle Chemotherapie und Angiogenese-Inhibition

Keine der systemischen Therapien inklusive dem Zytostatikum Dacarbazin (DTIC), welches bis vor kurzem noch als Standardbehandlung eingesetzt wurde, konnte in einer randomisierten Phase 3 Studie einen signifikanten Überlebensvorteil beim metastasierten malignen Melanom (MMM) zeigen (1). Im Weiteren wurden diverse Phase 2 Studien mit dem monoklonalen VEGF-Antikörper Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt. Vor allem bei rasch proliferierenden Hochrisiko-Tumoren (hohe LDH) und BRAF wild-Typ Patienten, bei welchen wegen der hohen symptomatischen Tumorlast eine rasche Tumorregression notwendig ist, scheinen diese Kombinationen den grössten Nutzen zu haben (2,3). Der Einsatz von Bevacizumab ausserhalb von prospektiven Studien kann zu diesem Zeitpunkt aber nicht generell empfohlen werden und sollte nur in Ausnahmefällen in Absprache mit Spezialzentren eingesetzt werden.

Zielgerichtete Therapien des „Mitogen-activated protein“ (MAP)- Kinase Signalweges

Beim malignen Melanom (MM) spielen genetische Aberrationen eine wichtige Rolle (Abb. 1). Rund 40–60% aller Patienten mit metastasiertem MM weisen eine sog. BRAF-Mutation auf, wobei die BRAFV600E Mutation die häufigste molekulare Veränderung darstellt. Im Rahmen einer grossen Phase 3 Studie wurden über 600 Patienten mit BRAF-Mutationen mit dem oralen BRAF-Inhibitor Vemurafenib (V) behandelt (4). Sämtliche primären und sekundären Endpunkte im Vergleich zum Kontrollarm DTIC wurden hierbei erreicht:

- ▶ Etwa 6x höhere Ansprechrate (57% vs. 9%)



Dr. med. Michael Mark Chur

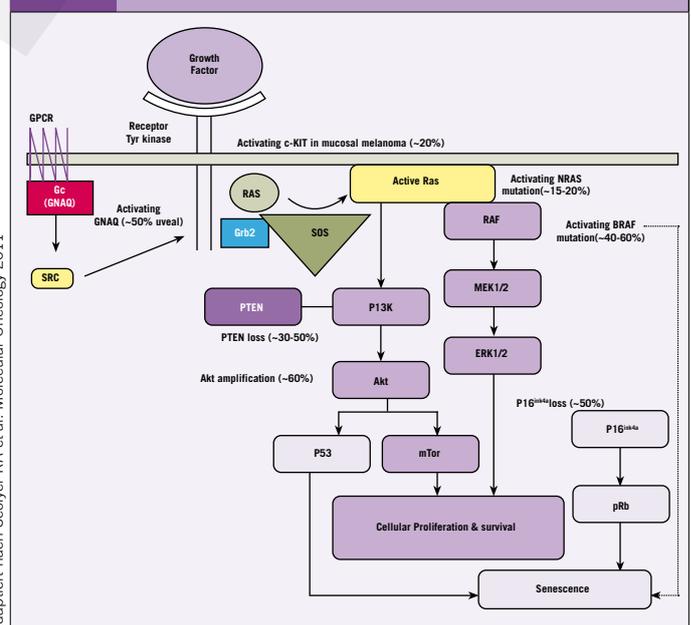


PD Dr. med. Roger von Moos Chur

- ▶ Progressionsfreies Überleben von 6.9 versus 1.6 Monate
- ▶ Gesamt-Überlebensrate 13.6 versus 9.7 Monate
- ▶ 12-Monats-Überlebensrate 56% versus 44%

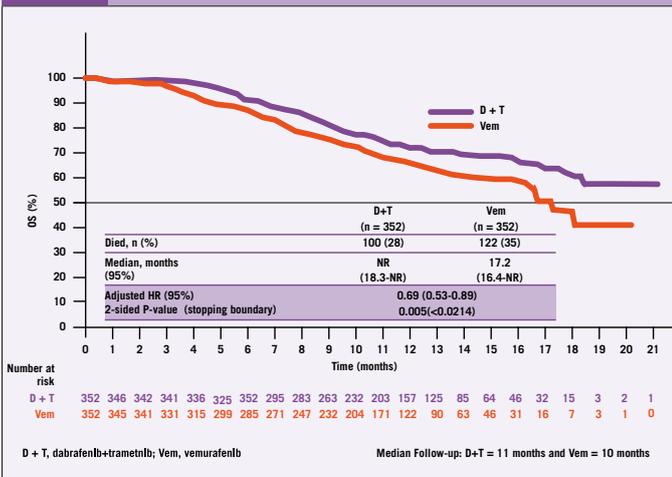
Mit Dabrafenib (D) steht ein weiterer BRAF-Inhibitor zur Verfügung, mit welchem eine signifikante Aktivität bei der Behandlung von Patienten mit BRAF-mutiertem MMM nachgewiesen werden konnte (5). Der Benefit scheint demjenigen von V vergleichbar; der bisher fehlende Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens ist wohl durch die hohe Cross-over Rate von 57% zu erklären. Das Neben-

ABB. 1 Molekulare Veränderungen beim metastasierten Melanom



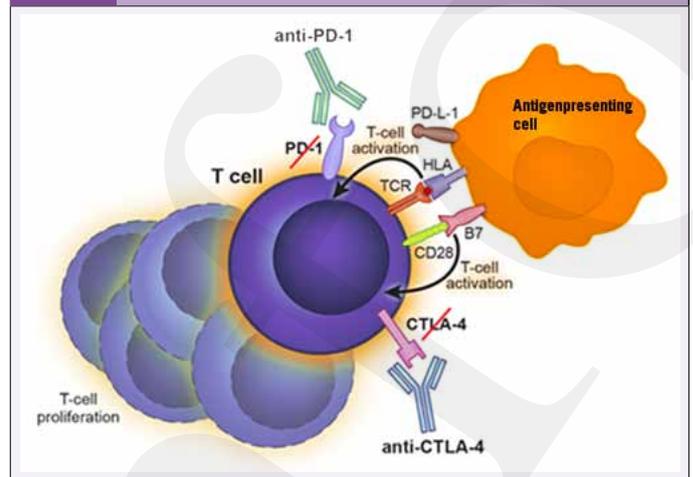
Adaptiert nach Scolyer RA et al. Molecular Oncology 2011

ABB. 2 Gesamtüberleben in der COMBI-v Studie



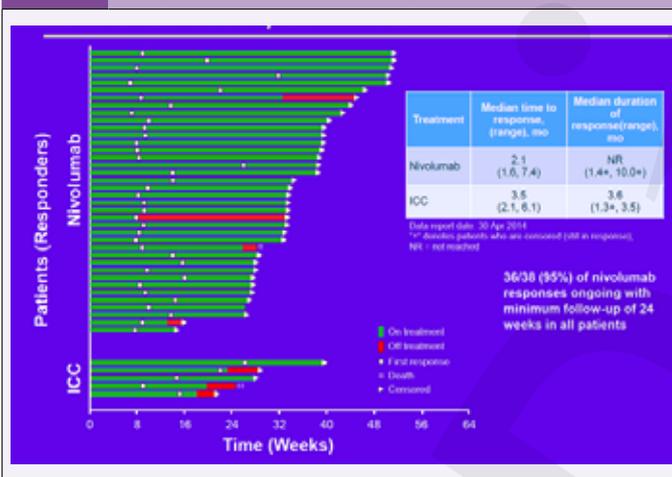
Adaptiert nach Robert C et al. ESMO-org.26.-30. September 2014

ABB. 3 Checkpoint-Inhibitoren: Wirkungsmechanismus



Adaptiert nach Weber JS et al. J Clin Oncol 2012;30:2691-97

ABB. 4 Zeitpunkt und Dauer des Ansprechens mit Nivolumab



Adaptiert nach Weber JS et al. LBA3_PRR/Abstract7218. ESMO 2014

keit, Photosensitivität (v.a. bei V) und Hautexantheme. Zudem können sich Plattenepithelkarzinome der Haut entwickeln, weshalb eine regelmässige dermatologische Kontrolle unabdingbar ist. Ob allenfalls auch Plattenepithelkarzinome an anderen Lokalisationen als der Haut entstehen ist Gegenstand von Untersuchungen. Febrile Reaktionen stellen eine spezifische und häufig störende Nebenwirkung von D dar, welche oft supportive Massnahmen oder gar Therapieunterbrüche erforderlich machen.

Eine weitere wirksame Substanzgruppe in der Behandlung des BRAF-mutierten MMMs sind MEK-Inhibitoren, insbesondere in Kombination mit einem BRAF-Hemmer. Die Hochregulierung von MEK (mitogen-activated protein kinase) stellt einen der Resistenzmechanismen in der Behandlung des BRAF-mutierten MMMs dar, welche in der Mehrzahl der Fälle ca. 6 Monate nach Therapiebeginn mit einem BRAF-Inhibitor eintritt und eine Krankheitsprogression zur Folge hat. Am diesjährigen ESMO Meeting wurden aktualisierte Daten verschiedener Phase 3 Studien, in welchen ein BRAF-Inhibitor mit oder ohne MEK-Inhibitor in der Erstlinienbehandlung des MMMs verglichen wurde. Die Kombination D mit dem MEK-wirkungsprofil der BRAF-Hemmer beinhaltet Arthralgien, Müdig-

Inhibitor Trametinib (T) verbessert beispielsweise im Vergleich zu einer D-Monotherapie die Ansprechrate von 51 auf 67% und führt zu einer signifikanten Verbesserung des PFS (HR=0.75; 95% CI 0.57-0.99; p=0.035) (6). Interessanterweise ist mit der Kombinationstherapie die Lebensqualität insgesamt besser im Vergleich zur Monotherapie mit geringerem Auftreten von sekundären Hauttumoren. Demgegenüber scheint die Kombination D+T das Auftreten febriler Zustände zu verstärken. In der COMBI-v Studie konnte mit der dualen Behandlung D+T im Vergleich zu V gar eine Verbesserung des Gesamt-Überlebens erreicht werden (Abb. 2). Es besteht in der Schweiz bereits die Möglichkeit D+T in der ersten Linie beim MMM mit nachgewiesener BRAF V600E/K-Mutation im Rahmen eines "expanded access program (EAP)" einzusetzen.

MEK-Inhibitoren – allenfalls in Kombination mit einer Chemotherapie – zeigen weitere Aktivität bei NRAS-mutierten MMM, welche in ca. 20% der Fälle vorliegen. Weitere Studienresultate speziell bei dieser Mutation werden wir vermutlich bereits nächstes Jahr sehen.

Gespannt dürfen wir auf die Langzeitdaten dieser Untersuchungen sowie auf die Resultate weiterer bereits laufender Kombinationsstudien mit neuen BRAF- und MEK-Inhibitoren warten.

Immuntherapien

Antikörper gegen die Protein-Rezeptoren „zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen 4“ (CTLA-4) und „programmed death 1“ (PD-1) an der Oberfläche von T-Zellen oder an deren Liganden an Tumorzellen (PD-L1) verhindern die Toleranz gegen Eigengewebe und verstärken eine Immunantwort gegen den Tumor (Abb. 3).

Der CTLA-4 Antikörper Ipilimumab war die erste Substanz, welche im Rahmen zweier Phase 3 Studien den primären Endpunkt eines verbesserten Überlebens erreichen konnte. Dies sowohl als Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit einer Chemotherapie (7) als auch als Erstlinientherapie in Kombination mit DTIC (8). Dabei betrug das mediane Gesamtüberleben mit Ipilimumab plus DTIC 11.2 versus 9.1 Monate mit DTIC alleine (HR 0.72; p<0.01). Das 1- und 2-Jahresüberleben konnte praktisch verdoppelt werden. Die Ansprechraten mit Ipilimumab sind mit 15% gering und im Bereich einer Behandlung mit DTIC anzusiedeln. Interessanterweise kann die Antitumor-Wirkung von Ipilimumab sehr spät nach mehreren Monaten eintreten und lange anhalten. Ipilimumab

ist beim metastasierten Melanom in der Schweiz nach Vorbehandlung in der Dosis von 3 mg/kg KG registriert und kassenpflichtig. Schwere Autoimmun-Nebenwirkungen können während der Behandlung auftreten und erfordern das Einleiten gezielter Massnahmen, weshalb nur mit der Substanz sehr vertraute Ärzte solche Behandlungen durchführen sollten.

Ein weiterer Fortschritt scheint mit den humanisierten monoklonalen PD-1 Antikörpern erreicht worden zu sein. In einer Phase 1/2 Studie mit Nivolumab bei ausgedehnt vorbehandelten Patienten mit MMM wurden Ansprechraten von 32%, ein medianes PFS von 9.7 sowie ein medianes Gesamtüberleben von 20.3 Monaten nachgewiesen (9). Nach 1, 2 und 3 Jahren waren noch 63%, 48% und 41% der Patienten am Leben.

Am diesjährigen ESMO Meeting wurden bereits Nivolumab-Daten einer randomisierten Phase 3 Studie (Nivolumab versus Investigator's Choice Chemotherapie-ICC) bei Ipilimumab- und z.T. mit einem BRAF-Inhibitor-vorbehandelten Patienten präsentiert. Auch in der Phase 3 Studie blieb die Ansprechrate bei 31%, welche bei 95% der Patienten mindestens 24 Wochen anhielt (Abb. 4). Die höhere klinische Aktivität von Nivolumab gegenüber ICC wurde unabhängig vom BRAF-Mutations- oder PD-L1-Expressions-Status wie auch der Ipilimumab-Vorbehandlung beobachtet. Gespannt erwarten wir die Daten für das Gesamtüberleben.

Pembrolizumab ist ein weiterer aktiver PD-1 Antikörper in der Behandlung des MMMs. Aktualisierte Daten einer Phase 1 Studie zeigten Ansprechraten von 32%, ein Gesamtüberleben von 69% nach 12 und 62% nach 18 Monaten. Das mediane PFS betrug 5.5 Monate; 45% der Patienten blieben nach 6 Monaten progressionsfrei (10). Pembrolizumab kann in der Schweiz im Rahmen eines EAP's nach Ipilimumab- und BRAF-Vorbehandlung eingesetzt werden.

Das Nebenwirkungsprofil der PD-1 Antikörper scheint gegenüber Ipilimumab klare Vorteile zu haben. Insbesondere treten schwere Autoimmunreaktionen deutlich seltener auf, weshalb weniger Therapieabbrüche resultieren müssen.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Etablierung zielgerichteter Substanzen im MAP-Kinase Signalweg sowie der Immuntherapien haben die Prognose des MMMs verbessert. Trotzdem kommt es nach einigen Monaten dieser Behandlungen in vielen Fällen zu einer Krankheitsprogression. Welche immuntherapeutischen Moleküle künftig eingesetzt werden sollen und in welcher Sequenz oder gar in Kombinationen ist zum jetzigen Zeitpunkt völlig offen. Ob auch bei Patienten mit BRAF-Mutationen primär eine Immuntherapie erfolgen soll wurde bis dato in keiner Studie prospektiv geprüft. Des Weiteren muss bei

Immuntherapien die Frage der Biomarker wie PD-L1 Expression zur Selektion von Patienten geklärt werden. Bei BRAF-mutierten MMM wird nach weiteren Resistenzmechanismen wie beispielsweise dem „Cyclin D-CDK4/6-INK4A-Rb Signalweg“ geforscht. Deren Entdeckung führte zur Entwicklung weiterer zielgerichteter Moleküle wie CDK4/6-Inhibitoren, welche sich bereits in der klinischen Prüfphase befinden.

Durch die neuen therapeutischen Ansätze hat das MMM Modellcharakter für die Behandlung von anderen Tumorerkrankungen erreicht. Dennoch sollten wir unsere Anstrengungen zur weiteren Verbesserung der Behandlung nicht reduzieren und wo immer möglich Patienten in klinischen Studien behandeln.

Dr. med. Michael Mark
michael.mark@ksg.ch

PD Dr. med. Roger von Moos

Abteilung Medizinische Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital Graubünden
Loerstrasse 170, 7000 Chur

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

- Eigentler TK et al. Palliative therapy in disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomized clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4(12):748-759
- Kim et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30(1):34-41
- von Moos R et al. First-line temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma: a multicentre phase II trial (SAKK 50/07). *Ann Oncol* 2012;23(2):531-6
- McArthur GA 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. *Lancet Oncol* 2014;15:323
- Hauschild et al. An update on BREAK-3, a phase III randomized trial: Dabrafenib versus dacarbazine in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (Abstract 9013). *American Society of Clinical Oncology 2013 meeting*
- LBA_PR-COMBI-v and 1091PD-COMBI-d. *ESMO 2014*
- Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711
- Robert C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517
- Hodi et al. Long-term survival of ipilimumab-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial (abstract 9002). *2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting*
- Hamid O et al. Randomized comparison of two doses of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 for ipilimumab-refractory (IPI-R) and IPI-naïve (IPI-N) melanoma (MEL) (abstract 3000). *2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting*

Weitere Referenzen, die aus Restriktionsgründen nicht aufgeführt sind, können bei den Autoren erfragt werden.

Take-Home Message

- ◆ Ipilimumab ist beim MMM in der Schweiz nach Vorbehandlung registriert und kassenpflichtig
- ◆ Vemurafenib und Dabrafenib sind in der Schweiz beim MMM mit einer BRAFV600(E)-Mutation registriert und kassenpflichtig
- ◆ Wenn immer möglich sollten Patienten mit MMM im Rahmen einer Studie behandelt werden

Message à retenir

- ◆ L'ipilimumab est admis et remboursé par l'assurance de la santé publique en Suisse chez le MMM après prétraitement
- ◆ Le vemurafenib et le dabrafenib sont enregistrés et remboursés en Suisse par l'assurance de la santé publique pour le MMM avec une mutation de BRAFV600 (E)
- ◆ Si possible, les patients avec MMM doivent être traités dans une étude