

Malignes Melanom

Die Story der Immuntherapie wird weiterschrieben

Die Erfolgsstory der immunonkologischen Therapien begann beim malignen Melanom, als vor wenigen Jahren mit dem CTLA4-Inhibitor Ipilimumab und den PDI-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab Medizingeschichte geschrieben wurde. Beim diesjährigen ASCO wurden Langzeitergebnisse der ersten immunonkologischen Studien gezeigt, und mit dem PD-L1-Inhibitor Avelumab konnten auch beim Merkelzellkarzinom vielversprechende Ergebnisse erreicht werden. Darüber hinaus bleiben die zielgerichteten Therapien gleichwertige, wertvolle Therapieoptionen.

Langzeitdaten zur Monotherapie mit Pembrolizumab

Die Phase-Ib-Studie KEYNOTE-001 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie bei insgesamt 655 Melanompatienten mit oder ohne Ipilimumab-Vortherapie. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von nunmehr 32 Monaten (1) befinden sich noch immer 23% der Patienten unter Therapie. Pembrolizumab (Keytruda®) wurde für median 5,6 Monate und durchschnittlich 11,4 Monate gegeben. Das Gesamtüberleben (OS) der ITT-Population betrug im Median 24,4 Monate. Nach 2 Jahren lebten noch 50% der Patienten, nach 3 Jahren 40%. Therapienaive Patienten profitierten länger mit einem medianen OS von 32,2 Monaten; die 2- respektive 3-Jahres-OS-Raten betrugen 61% und 45%. Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht bei unterschiedlichen Pembrolizumab-Dosierungen oder wenn mit Ipilimumab vorbehandelt wurde. Andauernde Remissionen wurden nach 2 Jahren bei 73% und nach 3 Jahren bei 57% der Patienten beobachtet. Patienten mit komplettem Ansprechen zeigten dauerhafte Remissionen, auch wenn die Therapie aufgrund des Therapieerfolgs beendet wurde (weitere Details in Tabelle 1).

Über die Hälfte überlebt 2 Jahre

Die dreiarmige, randomisierte Phase-III-Studie KEYNOTE-006 verglich Pembrolizumab in zwei Schedules gegenüber Ipilimumab. Beim ASCO 2016 wurden

die finalen Ergebnisse (2) bezüglich des OS präsentiert. Mit einer Nachbeobachtungszeit von median 23 Monaten zeigte sich ein signifikanter OS-Unterschied (Hazard Ratio, HR = 0,68; p < 0,001). Die 1-Jahres-OS-Rate betrug 74% (Pembrolizumab q2w), 68% (Pembrolizumab q3w) und 59% (Ipilimumab), die 2-Jahres-OS-Rate 55%, 55% und 43%. Der Überlebensvorteil wurde in allen untersuchten Subgruppen gesehen. Trotz unterschiedlicher Zeit des Therapieaussetzens traten vergleichbar häufig Nebenwirkungen in allen Studienarmen auf. Etwa 10% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab

In der Phase-III-Studie CheckMate-067 wurde die Kombination von Nivolumab (Opdivo®) mit Ipilimumab (Yervoy®) ge-

gen die jeweiligen Monotherapien verglichen. In einer ersten Auswertung nach 9 Monaten Nachbeobachtungszeit wurde bereits eine signifikante Überlegenheit bezüglich des PFS und des Ansprechens der beiden Nivolumab-haltigen Arme gegenüber Ipilimumab-Monotherapie gezeigt.

Nun wurden aktualisierte Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten mit einer Nachbeobachtungszeit von wenigstens 18 Monaten (3) präsentiert. 945 Patienten waren plazebokontrolliert behandelt mit:

- ▲ Nivolumab (1 mg/kg q3w) plus Ipilimumab (3 mg/kg q3w) für vier Zyklen, danach Nivolumab (3mg/kg, q2w) bis Tumorprogress, oder
- ▲ Nivolumab (3 mg/kg, q2w) bis Tumorprogress oder
- ▲ 4x Ipilimumab (3 mg/kg, q3w), jeweils mit entsprechenden Plazebogaben.

In der aktualisierten PFS-Auswertung bestätigte sich die Überlegenheit beider Nivolumab-Studienarme gegenüber der Ipilimumab-Monotherapie. Nach 12 Monaten waren 49%, 42% und 18% der Patienten in den drei Therapiearmen und nach 18 Monaten 46%, 39% und 14% progressionsfrei. Die Hazard Ratio im Vergleich zur Ipilimumab-Monotherapie betrug 0,42 (bzw. 0,56) mit p-Werten < 0,00001. Es sprachen 57,6%, 43,7% sowie 19,0% der Patienten an. Die mediane

Tabelle 1:

Gesamtüberleben unter Pembrolizumab in der KEYNOTE-001-Studie (adaptiert nach [1]).

	n	Medianes Gesamtüberleben (OS) (95%-KI), Monate	24-Monate-OS-Rate, %	36-Monate-OS-Rate, %
Pembrolizumab (2 Q3W)	162	23,5 (18,3-35,0)	49	38
Pembrolizumab (10 Q3W)	313	22,9 (18,5-31,1)	49	39
Pembrolizumab (10 Q2W)	180	25,9 (18,9-41,8)	52	43
Ipilimumab-vorbehandelt	342	20,0 (17,8-27,1)	46	41
Ipilimumab-naiv	313	28,8 (23,1-32,2)	54	41
nicht vorbehandelt*	149	32,2 (27,1- «nicht erreicht»)	61	45

*Ausschliesslich Patienten mit mukosalen Melanomen.

Tabelle 2:

Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) in der CheckMate-067-Studie mit Nivolumab (NIVO) und Ipilimumab (IPI) in Monotherapien und in Kombination (adaptiert nach [3])

Medianes PFS (95%-KI)	Nivolumab + Ipilimumab	NIVO	IPI
ITT-Population	11,5 (8,9-16,7)	6,9 (4,3-9,5)	2,9 (2,8-3,4)
HR (95%-KI) vs. NIVO	0,76 (0,60-0,92) ^a	–	–
PD-L1-Expression			
≥ 5%	«nicht erreicht» (9,7-«nicht erreicht»)	22,0 (8,9-«nicht erreicht»)	3,9 (2,8-4,2)
HR (95%-KI) vs. NIVO	0,87 (0,54-1,41) ^a	–	–
< 5%	11,1 (8,0-22,2)	5,3 (2,8-7,1)	2,8 (2,8-3,1)
HR (95%-KI) vs. NIVO	0,74 (0,58-0,96) ^a	–	–

HR= Hazard Ratio; ^aexploratorischer Endpunkt.

Dauer der Remissionen war unter der Kombination nicht erreicht und betrug in den Monotherapie-Armen 22,3 Monate (Nivolumab) respektive 14,4 Monate (Ipilimumab).

In Subgruppenanalysen wurde der Wirksamkeitsvorteil in den beiden Nivolumab-Armen gegenüber Ipilimumab-Monotherapie für alle untersuchten Subgruppen gesehen. Die aktualisierten Sicherheitsdaten zeigen keine neuen Signale oder Unterschiede zur ersten Auswertung (weitere Details, u.a. zum PDF nach Grad der PD-L1-Expression, in Tabelle 2).

Avelumab erzielt vielversprechende Ergebnisse beim Merkelzellkarzinom

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein seltener, aggressiver Hauttumor mit schlechter Prognose im metastasierten Stadium. Die Entstehung des Tumors wird unter anderem mit dem Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV) in Verbindung gesetzt. Derzeit bestehen wenige Therapieoptionen, und die eingesetzten Chemotherapien konnten keinen Überlebensgewinn zeigen.

Da PD-L1 beim Merkelzellkarzinom auf den Tumorzellen exprimiert wird, wurde in der Phase-II-Studie JAVELIN Merkel 200 (4) der PD-L1-Inhibitor Avelumab im Zweitliniensetting eingesetzt. In die Studie wurden 88 immunkompetente MCC-Patienten im Stadium IV eingeschlossen, unabhängig vom PD-L1- oder dem MCPyV-Status. Avelumab wurde in einer Dosierung von 10 mg/kg q2w bis zum Tumorprogress oder dem Auftreten

nicht tolerierbarer Nebenwirkungen behandelt. Der primäre Endpunkt war das Ansprechen nach RECIST-Kriterien.

Mit Avelumab wurde ein Ansprechen bei 31,8% der Patienten erreicht; 9,1% zeigten ein komplettes Ansprechen. 92% der Remissionen blieben über 6 Monate und länger erhalten. Im Schnitt betrug das PFS 2,7 Monate und das OS 11,3 Monate. Subgruppenanalysen verwiesen darauf, dass mehr Patienten profitieren, wenn nur eine Therapielinie vor Avelumab gegeben wurde (im Vergleich zu ≥ 2 Therapielinien). Therapieassoziierte Nebenwirkungen traten bei 70,5% der Patienten auf, Fatigue (bei 23,9%), und infusionsbedingte Reaktionen (bei 17,0%) waren die häufigsten Nebenwirkungen. Bei vier Patienten (4,5%) wurden Grad-3-Toxizitäten (allesamt abnorme Laborwerte) beobachtet. Es traten keine Grad-4- oder Grad-5-Nebenwirkungen auf. 1 Patient brach die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen ab.

MEK-Inhibitor Binimetinib bei NRAS-mutiertem Melanom

Etwa 20% aller Patienten mit metastasiertem Melanom weisen eine NRAS-Mutation auf, die den MAPK-Signalweg aktivieren und damit zur Zellproliferation und Hemmung der Apoptose der Tumorzellen führen kann. Tumoren mit NRAS-Mutation sind in der Regel aggressiver und gehen mit einer schlechten Prognose einher.

Die NEMO-Studie (5) untersuchte den MEK-Inhibitor Binimetinib bei Patienten mit nicht resektablem oder metastasier-

tem kutanem, NRAS-mutiertem Melanom. Die im Verhältnis 2:1 randomisierte Studie schloss 402 Patienten ein, die entweder Binimetinib (45 mg PO bid) oder Dacarbazin (1000 mg/m² i.v. q3w) erhielten. Primärer Endpunkt war das PFS. Median wurden Patienten über 13 Wochen mit Binimetinib und über 9 Wochen mit Dacarbazin behandelt.

Der primäre Studienendpunkt wurde erreicht, Patienten lebten unter Binimetinib median 2,8 Monate und unter Dacarbazin 1,5 Monate progressionsfrei (HR = 0,62; p < 0,001). Laut Subgruppenanalysen scheinen insbesondere Patienten mit fortgeschrittenen Stadien und höherer Metastasenlast zu profitieren. Zudem war der Therapieerfolg grösser, wenn die Patienten im Vorfeld mit einer Immuntherapie behandelt wurden. Ein Ansprechen zeigten 15% der Patienten im Binimetinib-Arm versus 7% unter Dacarbazin, und weitere 41% versus 17% erreichten eine Stabilisierung ihrer Erkrankung. An Nebenwirkungen wurden unter Binimetinib die MEK-Inhibitor-typischen Nebenwirkungen gesehen. 25% der Patienten brachen die Therapie mit Binimetinib ab.

Fazit für die Praxis

Die Langzeitdaten der immunonkologischen Therapien beim kutanen Melanom bestätigen lang anhaltende Remissionen für einen Teil der Patienten. Beim metastasierten Merkelzellkarzinom scheint die Gabe von Avelumab eine potenziell neue Therapieoption zu sein. Patienten mit NRAS-mutiertem Melanom profitieren von einer Therapie mit dem MEK-Inhibitor Binimetinib.

Ine Schmale

Referenzen:

1. Robert C et al.: Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. ASCO-Jahrestagung 2016, Vortrag, Abstr. #9503.
2. Schachter J et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. ASCO-Jahrestagung 2016, Vortrag, Abstr. #9504.
3. Wolchok JD et al.: Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). ASCO-Jahrestagung 2016, Vortrag, Abstr. #9505.
4. Kaufman H et al.: Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic Merkel cell carcinoma previously treated with chemotherapy: results of the phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. ASCO-Jahrestagung 2016, Vortrag, Abstr. #9508.
5. Dummer R et al.: Results of NEMO: A phase 3 trial of binimetinib (BINI) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant cutaneous melanoma. ASCO-Jahrestagung 2016, Vortrag, Abstr. #9500.