

Hauttumoren auf dem ASCO 2018

# Aktuelles zur Therapie von Melanom und Merkelzellkarzinom

Immunonkologische Checkpoint-Inhibitoren und BRAF/MEK-Inhibitoren sind beim malignen Melanom in der metastasierten Situation etabliert und rücken nun in das adjuvante Setting vor. In der Sitzung zu Hauttumoren wurde auf der Jahresversammlung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) die Immuntherapie auch als wirksame Option beim aggressiven Merkelzellkarzinom in allen Therapielinien bestätigt.

## Adjuvante Melanom-Therapie mit Nivolumab

Etwa 50–80 % der Melanom-Patienten mit Erkrankung im Stadium III und IV rezidivieren nach Resektion mit kurativer Intention innerhalb von fünf Jahren. Mit Ipilimumab wurde in einer Phase-III-Studie der EORTC ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo gezeigt. Die Phase-III-Studie CheckMate 238 konnte nun einen Vorteil der adjuvanten Therapie mit Nivolumab gegenüber Ipilimumab demonstrieren (1).

Jeweils 453 Melanom-Patienten mit komplett reseziertem Stadium IIIB/IIIC oder IV und hohem Rezidivrisiko erhielten in der CheckMa-

te 238-Studie Nivolumab plus Ipilimumab-Placebo oder Ipilimumab plus Nivolumab-Placebo für die Dauer von einem Jahr. Der primäre Studienendpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS).

Der bereits beim ESMO 2017 präsentierte Therapievorteil der Nivolumab-Therapie im adjuvanten Setting wurde mit den aktuell beim ASCO präsentierten 24-Monats-Daten konsistent bestätigt. Nach 12, 18 und 24 Monaten waren 70 %, 66 % und 63 % der Patienten unter Nivolumab ohne Rezidiv. Im Ipilimumab-Arm waren es 60 %, 53 % und 50 %. Das Risiko für das Auftreten von einem Rezidiv wurde mit Nivolumab gegenüber dem aktiven

Komparator Ipilimumab um 34 % hochsignifikant gesenkt.

In Subgruppenanalysen wurde der RFS-Vorteil für Patienten mit einer PD-L1-Expression <5 % (HR 0,73) und ≥5 % (HR 0,54) gezeigt. Ebenso profitierten Patienten im Stadium III und IV besser von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab, wie auch Patienten in den Subgruppen mit den Tumor-Stadien IIIB und IIIC (▶ Abb. 1A und ▶ Abb. 1B) (alle HR 0,68). Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren (HR 0,73) und BRAF-Wildtyp-Tumoren (HR 0,61) zeigten einen größeren Therapieerfolg unter der Nivolumab- als unter der Ipilimumab-Behandlung. Der Therapievorteil mit Nivolumab wurde außerdem in allen anderen präspezifizierten Subgruppen, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, mit/ohne Ulzeration oder Lymphknotenbeteiligung gesehen.

## OS-Vorteil mit Encorafenib/Binimetinib

In der Phase-III-Studie COLUMBUS wurden Encorafenib plus Binimetinib (COMBO450) versus Vemurafenib versus Encorafenib beim BRAF-mutierten Melanom verglichen. Beim ASCO wurden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) präsentiert (2). In die Studie

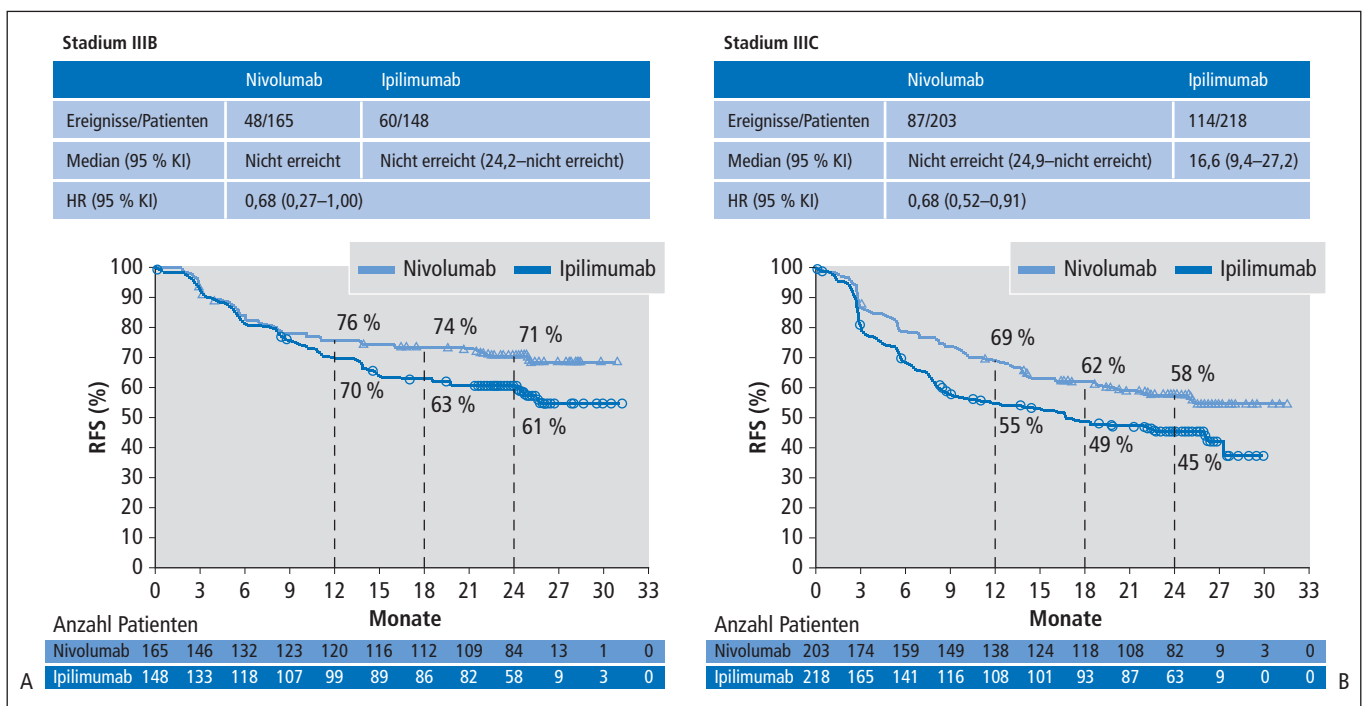


Abb. 1 (A, B) Rückfall-freies Überleben (RFS) unter Nivolumab versus Ipilimumab bei Patienten mit Tumoren in den Stadien IIIB und IIIC (mod. nach [1])

wurden 577 Patienten mit metastasiertem Melanom eingeschlossen, die bisher nicht behandelt wurden oder eine vorhergehende Therapielinie erhalten hatten. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) der COMBO450 versus Vemurafenib (median 14,9 vs. 7,3 Monate; HR 0,51; p=0,001).

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36,8 Monaten wurde ein ebenfalls signifikanter Unterschied bezüglich der OS-Ergebnisse gezeigt werden: Das mediane OS betrug 33,6 Monate unter COMBO450 versus 16,9 Monate unter Vemurafenib (HR 0,61; p<0,001) (► Abb. 2). Das OS unter der COMBO450 versus Encorafenib unterschied sich hingegen nicht signifikant (median 33,6 vs. 23,5 Monate; HR 0,81; p=0,123).

Ein Ansprechen wurde bei 64 % der Patienten unter COMBO450, 52 % unter Encorafenib und 41 % unter Vemurafenib gesehen. Komplette Remissionen erreichten 11 %, 7 % und 8 % der Patienten in den drei Studienarmen.

## Immuntherapie beim Merkelzellkarzinom

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein seltener und aggressiver Hautkrebs, der häufig mit dem Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV) assoziiert ist. Der PD-1/PD-L1-Signalweg ist beim Merkelzellkarzinom häufig hochreguliert, und die PD-1/PD-L1-Blockade hat sich als effektiv gezeigt. Drei Studien zur immunonkologischen Therapie des Merkelzellkarzinoms in verschie-

denen Erkrankungsphasen wurden als Höhepunkte des ASCO in der Oral Session zu Hauttumoren präsentiert (3–5).

## Nivolumab in der neoadjuvanten Therapie

In der CheckMate 358-Studie wurde Nivolumab als neoadjuvante Therapie bei Patienten mit resektablem Merkelzellkarzinom eingesetzt (3). 29 Patienten wurden in die Phase-I/II-Studie eingeschlossen und erhielten Nivolumab in einer Dosierung von 240 mg an zwei Tagen (d1+15) vor der Operation (d29). Der primäre Endpunkt war die Sicherheit und Tolerierbarkeit der neoadjuvanten Nivolumabgaben. Die Nachbeobachtungszeit nach der ersten Nivolumab-Dosierung betrug im Median 67,1 Wochen. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale und keine Toxizitäten vom Grad 5 oder klinisch relevanten Toxizitäten beobachtet.

Bei den 27 Patienten, die eine Operation erhielten, kam es durch die Immuntherapie nicht zu einer Verzögerung des Eingriffs. Bei 40 % der darauf auswertbaren 25 Patienten wurden die Zielläsionen um >30 % reduziert. Die mediane Änderung ab Baseline betrug -19,2 %. Ein pathologisches komplettes Ansprechen (pCR) wurde laut zentraler Beurteilung bei 47 % der Patienten, ein gutes pathologisches Ansprechen (MPR; ≤10 % Resttumorgewebe) bei 18 % der Patienten gesehen.

Nach sechs Monaten lebten 92,1 % der Patienten und nach 12 Monaten 72,6 % der Pa-

tienten progressionsfrei. Alle 15 Patienten mit pCR oder MPR waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten progressionsfrei. Die Gesamtüberlebensrate betrug nach 18 Monaten 100 % und nach 24 Monaten 75,0 %. In einem historischen Vergleich (Daten von 247 MCC-Patienten nach Operation im AJCC-Stadium III) überlebten 93 % der Patienten 6 Monate, 84 % 12 Monate und 73 % der Patienten 18 Monate.

## Pembrolizumab in der Erstlinie

In einer US-amerikanischen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie wurde die Behandlung mit Pembrolizumab in der Erstlinie des MCC geprüft und aktuell beim ASCO Langzeitdaten dieser Studie präsentiert (4). Zwischen Januar 2015 und Mai 2017 wurden 50 Patienten in die offene Phase-II-Studie eingeschlossen. Ein Ansprechen zeigten 56 % der Patienten: Bei 24 % wurde eine komplette und bei 32 % der Patienten eine partielle Remission beobachtet. Das Ansprechen war unabhängig vom PCPyV-Status (59 % bzw. 53 %).

Bei den meisten der ansprechenden Patienten war die Remission bei Auswertung anhaltend. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug unter Pembrolizumab 16,8 Monate. Während im historischen Vergleich unter Chemotherapie nur 70 %, 44 %, 29 %, 20 %, 18 % und 10 % der Patienten 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monate überlebten, wurden mit der Pembrolizumab-Therapie für die gleichen Zeiträume OS-Raten von 86 %, 72 %, 69 %, 69 %, 64 % und 64 % beobachtet.

## Metastasiertes MCC: Avelumab als Zweitlinie

Mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Avelumab wurde in der prospektiven, einarmigen Phase-II-Studie JAVELIN Merkel 200 die Grundlage zur ersten Zulassung in den USA gelegt. Beim ASCO wurde nun eine Auswertung dieser Studie mit einer Nachbeobachtung von mindestens 24 Monaten präsentiert (5). Die JAVELIN Merkel 200-Studie schloss 88 Patienten mit vorbehandeltem MCC ein. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zur Zeit der präsentierten explorativen Zwischenauswertung 29,2 Monate.

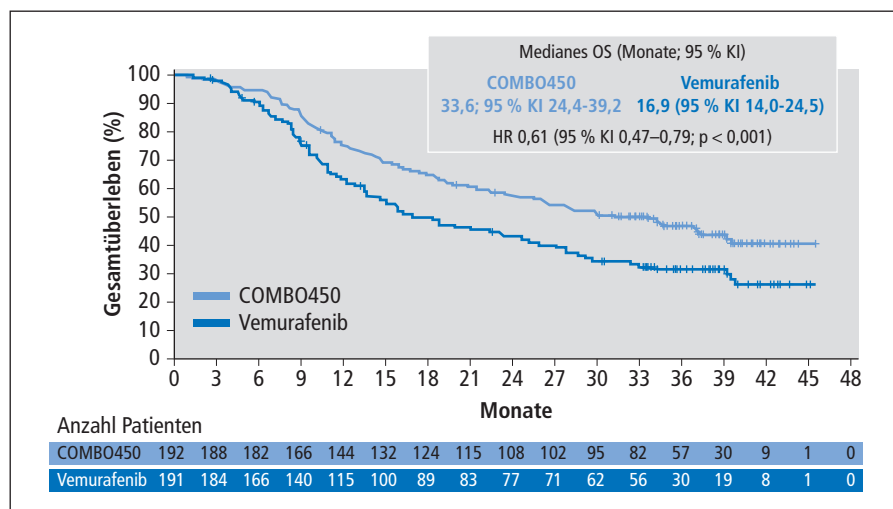


Abb. 2 Gesamtüberleben unter COMBO450 versus Vemurafenib (mod. nach [2])

Die Patienten hatten die Avelumab-Therapie für median 3,9 Monate erhalten, 10,2 % der Patienten waren noch unter Therapie. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale oder keine Therapie-assoziierten Todesfälle berichtet. Ein Ansprechen wurde bei 33 % der Patienten gesehen, 11,4 % der Patienten erreichten eine komplette und 21,6 % eine partielle Remission. Das Ansprechen war lang anhaltend, die mediane Dauer des Ansprechens war zur Zeit der Auswertung noch nicht erreicht. Extrapoliert wurde, dass 67 % der Remissionen für mehr als 2 Jahre anhalten. Das mediane PFS betrug 2,7 Jahre, wobei sich mit PFS-Raten von 29 % nach 12 und 18 Monaten sowie 26 % nach 24 Monaten offenbar ein Pla-

teau ausbildet. Bezüglich des Gesamtüberlebens wurde ein Median von 12,6 Monaten beobachtet, mit OS-Raten von 50 % nach einem Jahr und 36 % nach zwei Jahren.

Dr. Ine Schmale, Westerburg

## Literatur

1. Weber J et al. Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase 3 trial (CheckMate 238). ASCO 2018, Abstract 9502.
2. Dummer R et al. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-mutant melanoma. ASCO 2018, Abstract 9504.

3. Topalian SL et al. Nivolumab as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma in CheckMate 358. ASCO 2018, Abstract 9505.
4. Nghiem P et al. Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced Merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy. ASCO 2018, Abstract 9506.
5. Nghiem P et al. Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registration study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. ASCO 2018, Abstract 9507.

**Quelle:** 54. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vom 1. bis 5. Juni 2018, Chicago/USA.