

Aktuelle Systemtherapie des metastasierten malignen Melanoms

Zielgerichtete Therapien und Immuntherapie als vielversprechende Optionen

Current Systematic Therapies in Metastatic Malignant Melanoma

Targeted Therapy and Immunotherapy as Promising Options

Autoren

T. K. Eigentler, U. Leiter

Institut

Zentrum für Dermato-Onkologie der Universitäts-Hautklinik, Eberhard Karls Universität Tübingen

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-104849>

Akt Dermatol 2017; 43: 133–138

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Thomas Kurt Eigentler, Zentrum für Dermato-Onkologie Universitäts-Hautklinik Eberhard Karls Universität Tübingen, Liebermeisterstr. 25, 72076 Tübingen
Thomas.eigentler@med.uni-tuebingen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Noch bis vor wenigen Jahren galt das metastasierte Melanom als therapierefraktärer Tumor. Die aktuellen Zulassungen der Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie der PD-1-Checkpointinhibitoren erweitern das therapeutische Portfolio der Dermatoonkologie für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom deutlich. Für die Kombinationstherapien aus BRAF- und MEK-Inhibitoren werden mittlerweile objektive Ansprechraten von bis zu 70% mit einem medianen Überleben von rund 28 Monaten angegeben. Durch die Therapie mit CTLA-4-Inhibito-

ren scheinen zudem rund 20% der Patienten ein Langzeitüberleben zu erreichen. Mit der Verfügbarkeit der PD-1-Inhibitoren erhofft man sich, diesen Anteil der Patienten noch erhöhen zu können. Aktuell liegt das 2-Jahres-Überleben bei rund 40%. In Zukunft müssen klinische Studien klären, in welcher Sequenz, Kombination und Dauer die einzelnen Substanzen zum Einsatz kommen müssen, um das entscheidende Ziel für den Patienten zu erreichen: Eine Heilung oder zumindest der Übergang in eine langfristige, kontrollierte Erkrankung.

ABSTRACT

Only a few years ago metastatic melanoma was considered as a refractory disease. The latest approvals of the combined therapy of BRAF and MEK inhibitors, as well as the approvals of PD-1 checkpoint inhibitors enhance the therapeutic portfolio in dermatooncology for patients suffering from advanced melanoma significantly. With the combination of BRAF- and MEK-Inhibitors objective response rates of up to 70% can be achieved with a median survival of about 28 months. Moreover, due to the treatment with CTLA-4 inhibitors about 20% of patients appear to achieve a long term survival. PD-1 inhibitors are believed to be able to increase this proportion of patients. Right now, the 2-Year overall survival rate reaches approximately 40%. In the future, clinical trials need to clarify in what sequence, combination and duration of the individual substances must be used in order to achieve the ultimate goal for the patient: cure or at least the transition to a long-term, controlled disease.

Noch bis vor wenigen Jahren galt das metastasierte Melanom als therapierefraktärer Tumor. Trotz der Intensivierung der Chemotherapien, zeigte sich auch unter hochtoxischen Schemata keine signifikante Lebensverlängerung [1].

Seit der Erstbeschreibung von BRAF-V600-Mutationen im Jahre 2002 hat sich die therapeutische Landschaft dramatisch verändert [2]. Heutzutage wird bei jedem Patienten ab Stadium III ein Mutationsscreening des Tumors durchgeführt. Das am häufigsten mutierte Onkogen ist nach wie vor BRAF in etwa der Hälfte der Fälle. Bei 80% dieser Patienten liegt eine aktivierende Mutation vor, die durch den Austausch von Valin durch Glutaminsäure an Position 600 erfolgt (V600E-Mutation). Auch

ein Austausch von Valin durch Lysin (V600K) ist bei ca. 5% der Patienten eruiert. Eine erhöhte Aktivierung des MAP-Kinase-Signalweges geht konsekutiv mit einem gesteigerten Tumorstadium einher. Generell scheint es, dass solch aktivierende Mutation eher bei jüngeren Patienten an Lokalisationen mit intermittierender UV-Exposition auftreten. Bei älteren Patienten oder bei Primärlokalisationen im Kopf/Halsbereich, den Akren oder den Schleimhäuten erfolgt der Nachweis einer BRAF-Mutation in der Regel nicht [3].

Bei weiteren 15–20% lässt sich eine aktivierende Mutation im NRAS-Gen nachweisen. In >80% dieser Fälle kommt es zu einer Punktmutation, die zu einer Substituierung von Gluta-

minsäure durch Lysin an Position 61 führt. Bei Primärmelanomen schließen sich BRAF- und NRAS-Mutationen meist gegenseitig aus. Im weiteren Verlauf der Tumorerkrankung kommt es jedoch nicht selten zur Aktivierung der Telomerase und einer Unterbrechung der G1-S-Transition des Zellzykluses [4].

Zielgerichtete Therapie

BRAF-Inhibitoren

Initial wurden zur Therapie BRAF-V600-positiver Melanome spezifische Tyrosinkinaseinhibitoren wie Vemurafenib und Dabrafenib eingesetzt. In der Phase-III-Zulassungsstudie für Vemurafenib (BRIM-3) wurden insgesamt 675 Patienten randomisiert und erhielten entweder Vemurafenib (960 mg p. o. zweimal täglich) oder Dacarbazin (1000/m² i. v. alle 3 Wochen) [5]. Nach 6 Monaten zeigte sich unter Vemurafenib ein verbessertes Überleben im Vergleich zu Dacarbazin (84% vs. 64%). Die Ansprechraten lagen für Vemurafenib bei 48% und für Dacarbazin bei 5%. Die medianen Überlebenszeiten betragen 13,2 Monate bei Vemurafenib und 9,2 Monate unter DTIC. Vemurafenib kann multiple Nebenwirkungen induzieren. Bei etwa 30% der Patienten treten Exantheme der Haut (► **Abb. 1**), eine Photosensitivität, Gelenkschmerzen, Fatigue, Übelkeit, Alopezie und Juckreiz auf. Zusätzlich entwickeln rund 25% der Patienten kutane Plattenepithelkarzinome, mehrheitlich vom Keratoakanthomtyp, die entsprechend reseziert werden müssen. Bei einigen Patienten wurde das Auftreten von Zweitmelanomen beschrieben, die im Gegensatz zum Erstmelanom, keine BRAF-Mutation tragen. Die Toxizität ist bei entsprechender Aufklärung und Compliance des Patienten jedoch gut beherrschbar.

Mit Dabrafenib ist ein weiterer spezifischer BRAF-Inhibitor auf dem Markt verfügbar. In der Zulassungsstudie für Dabrafenib wurden 250 BRAF-(V600E)-Patienten randomisiert und erhielten entweder Dabrafenib 150 mg 2 × tgl. p. o. (187 Patienten) oder Dacarbazin 1000/m² iv. alle 3 Wochen (63 Patienten) [6]. Das mediane rezidivfreie Überleben betrug 5,1 Monate für Dabrafenib und 2,7 Monate für Dacarbazin ($p < 0,0001$).

Das Nebenwirkungsspektrum von Dabrafenib ist dem von Vemurafenib vergleichbar. Auch unter Dabrafenib zeigen sich Nebenwirkungen wie Exantheme, Gelenkschmerzen, Fatigue, Übelkeit, Alopezie und Juckreiz. 10% der Patienten entwickeln kutane Plattenepithelkarzinome, vorzugsweise ebenfalls Keratoakanthome. Unterschiede in der Toxizität zeigten sich in einer geringeren Photosensitivität, die für Dabrafenib bei etwa 3%, für Vemurafenib bei 30% liegt. Im Gegensatz zu Vemurafenib tritt bei Dabrafenib jedoch häufiger Fieber (Pyrexie) bei > 15% der Patienten auf.

MEK-Inhibitoren

Neben BRAF-Inhibitoren wurden auch MEK-Inhibitoren entwickelt, die im Rahmen von Studien bei Patienten mit einer BRAF- oder NRAS-Mutation erfolgreich eingesetzt wurden.

Der MEK-Inhibitor Trametinib wurde im Mai 2013 für die Behandlung des fortgeschrittenen nicht resezierbaren Melanoms durch die FDA zugelassen. Die Phase-III-Studie randomisierte 322 Patienten mit einer BRAF-V600E/K-Mutation, die entweder Trametinib (2 mg/d) oder Chemotherapie (Dacarbazin 1000/m²



► **Abb. 1** Arzneimittellexanthem unter Vemurafenib-Therapie.

i. v. alle 3 Wochen oder Paclitaxel 175 mg/m² i. v. alle 3 Wochen) in einer 2:1-Verteilung erhielten [7]. Patienten mit Progress unter der Chemotherapie durften in den Trametinib-Arm wechseln. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4,8 Monate im Trametinib- vs. 1,5 Monate im Chemotherapie-Arm ($p < 0,001$). Das Gesamtüberleben betrug nach 6 Monaten 81% im Trametinib- und 67% im Chemotherapie-Arm, trotz der Möglichkeit des Crossovers (HR 0,54; $p = 0,01$). Trametinib zeigt ein breites Spektrum von Nebenwirkungen. Am häufigsten ($\geq 10\%$) treten Exantheme, Diarrhöen, Lymphödeme, Akne-artige Hauterkrankungen, Stomatitis, Hypertonie (primär oder Verschlechterung eines bestehenden Hypertonus), Schmerzen im Abdomen, Hämorrhagien, Pruritus, Sebostase und Paronychien auf. Eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction wurde bei 7% der Patienten beobachtet. Bei 9% traten ophtalmologische Nebenwirkungen auf (Grad 1–2). Kutane Plattenepithelkarzinome wurden unter Trametinib nicht beobachtet.

Umgang mit Resistenzen auf BRAF- und MEK-Kinaseinhibitoren

Eine große Herausforderung ist die Entwicklung von Resistenzen auf BRAF- und MEK-Kinaseinhibitoren. Zahlreiche Mechanismen wurden zwischenzeitlich beschrieben [8]. Ein Schlüsselmechanismus ist die Reaktivierung des MAPK-Signalweges durch die Amplifikation von mutiertem BRAF oder das Auftreten von BRAF-Spleißvarianten. Zusätzlich wurden sekundäre

► **Tab. 1** Spezifische Inhibitoren des MAP-Kinase-Signaltransduktionsweges, bereits zugelassen oder verfügbar in klinischen Studien.

Wirkstoffname	Handelsname	Zulassung	Mutation	Dosierung
Vemurafenib	Zelboraf™	Zugelassen	BRAF	2 × 960 mg/d
Dabrafenib	Tafinlar™	Zugelassen	BRAF	2 × 150 mg/d
Encorafenib		In Studien	BRAF	300 – 450 mg/d
Trametinib	Mekinist™	Zugelassen in Kombination mit Dabrafenib	BRAF	2 mg/d
Binimetinib		In Studien	BRAF, NRAS	2 × 45 mg/d
Cobimetinib	Cottelic™	Zugelassen in Kombination mit Vemurafenib	BRAF	60 mg/d für 3 Wochen, 1 Woche Pause

Mutationen in NRAS und MEK unter der Therapie mit BRAF-Inhibitoren beschrieben. Selbst wenn BRAF-Kinaseinhibitoren erfolgreich den MAPK-Signalweg inhibieren, kann die Expression oder Aktivierung von Rezeptortyrosinkinasen wie PDGFR-β oder IGF1R über den PI3K-AKT-mTOR-Signalweg ein Proliferationssignal in den Nucleus projizieren.

Eine Möglichkeit, diese Resistenzbildung zu verzögern, ist der Einsatz einer kombinierten BRAF/MEK-Inhibition. Auch hierzu liegen bereits Daten aus großen Phase-III-Studien vor. In der sogenannten COMBI-D-Studie wurden insgesamt 423 therapie-naive Patienten mit BRAF-V600E-/V600K-Mutation entweder mit Dabrafenib plus Trametinib oder mit Dabrafenib plus Placebo behandelt [9]. Dabei war die Kombination der Monotherapie mit einer Ansprechrate von 69% vs. 53% überlegen, das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11 vs. 8,8 Monaten und das mediane Gesamtüberleben bei 25,1 vs. 18,7 Monaten. Sowohl Grad-3- als auch Grad-4-Toxizitäten traten in beiden Behandlungsarmen mit 32% vs. 31% vergleichbar häufig auf. Eine Ausnahme bildete die Pyrexie, die sich vorrangig unter Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib zeigte (52% vs. 25%). Unter der Kombination von Dabrafenib plus Trametinib traten dafür im Vergleich zur Kombination aus Dabrafenib plus Placebo seltener Hyperkeratosen, Plattenepithelkarzinome, neue Primärmelanome und andere Malignome auf.

In die COMBI-V-Studie wurden 704 therapie-naive Patienten mit BRAF-V600-mutiertem metastasiertem Melanom eingeschlossen und erhielten entweder Dabrafenib (150 mg 2 × täglich oral) plus Trametinib (2 mg 1 × täglich oral) oder Vemurafenib (960 mg 2 × täglich oral) [10]. Auch in dieser Studie erzielte die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate (64% vs. 51%), des medianen progressionsfreien Überlebens (11,4 vs. 7,3 Monate) und der Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten (72% vs. 65%). Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Therapieabbruch führten, umfassten Pyrexie (3%) und die Verminderung der linksventrikulären Auswurfraction (3%), die jeweils unter der Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib auftraten. Im Vemurafenib-Arm waren Arthralgien (2%) der häufigste Grund eines Therapieabbruches. Auch in dieser Studie traten unter der Kombination des BRAF- und MEK-Inhibitors im Vergleich zur BRAF-inhibitor-Monotherapie seltener Keratoakanthome/Plattenepithelkarzinome auf (1% vs. 18%).

In einer weiteren Phase-III-Studie (coBRIM) wurden 495 Patienten mit BRAF-V600-mutiertem metastasiertem Melanom

ohne Vortherapie entweder in den Kombinationsarm des BRAF-Inhibitors Vemurafenib mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib oder in den Therapiearm bestehend aus Vemurafenib plus Placebo randomisiert [11]. Wiederrum war die Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen – die objektive Ansprechrate lag bei 68% vs. 45%, das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 9,9 vs. 6,2 Monaten. Die 9-Monats-Überlebensrate betrug 81% für die Kombinationstherapie gegenüber 73% für die Monotherapie. Die Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib war nicht mit einer höheren Inzidenz von Grad 3–4-Nebenwirkungen (NCI-CTCAE) assoziiert. Unter Vemurafenib plus Cobimetinib traten im Vergleich zu Vemurafenib und Placebo folgende Nebenwirkungen in unterschiedlicher Häufigkeit auf: Diarrhoe (56% vs. 28%), Übelkeit (40% vs. 24%), Erhöhung der Kreatinkinase (31% vs. 3%), Photosensitivität (28% vs. 15%), Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (22% vs. 12%), Erbrechen (21% vs. 13%), Retinopathie (12% vs. <1%) und verminderte Ejektionsfraktionsrate (8% vs. 3%). Seltener zeigten sich unter der Kombinationstherapie Arthralgien (32% vs. 40%), Alopezie (15% vs. 30%), Hyperkeratosen (10% vs. 29%), Papillome der Haut (4% vs. 11%), Plattenepithelkarzinome (3% vs. 11%) und Keratoakanthome (1% vs. 10%).

Kombinationstherapie vs. Monotherapie

Zusammenfassend zeigte eine Metaanalyse von 16 randomisierten Studien mit BRAF- oder/und MEK-Inhibitoren die Überlegenheit der Kombinationstherapie eines BRAF-Inhibitors und eines MEK-Inhibitors gegenüber einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor oder einem MEK-Inhibitor [12]. Die Kombination eines BRAF-Inhibitors und eines MEK-Inhibitors verlängert das Gesamtüberleben im Vergleich zu BRAF-Inhibitoren allein (HR: 0,67, 95% CI: 0,56–0,81, P<0,0001) oder MEK-Inhibitoren (HR: 0,29, 95% CI: 0,22–0,37, P<0,0001) sowie das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu BRAF-Inhibitoren allein (HR: 0,58, 95% CI: 0,51–0,67, P<0,0001) oder MEK-Inhibitoren (HR: 0,48, 95% CI: 0,36–0,65, P<0,0001). Die objektive Ansprechrate der Kombinationstherapie waren denen einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor (OR: 2,00, 95% CI: 1,66–2,44, P<0,0001) oder einem MEK-Inhibitor (OR: 20,66, 95% CI: 12,22–35,47, P<0,0001) überlegen.

Eine Aufstellung des aktuellen Zulassungsstatus der einzelnen BRAF/MEK-Inhibitoren findet sich in ► **Tab. 1**.

Immuntherapien

Eine etablierte Strategie der Immuntherapie umfasst die Aktivierung des Immunsystems durch die Blockade des CTLA-4- (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) oder der PD-1/PD-L1-Interaktion. Im Rahmen von Immunantworten werden Tumorantigene über den T-Zell-Rezeptor (TCR) erkannt. Dieses Signal reicht zur Aktivierung der T-Zelle jedoch nicht aus. Hierfür ist ein zweites, co-stimulatorisches Signal erforderlich. Dieses wird insbesondere über CD28 und B7.2 vermittelt und wird benötigt, um eine Aktivierung zu erreichen. Nach einer solchen Aktivierung exprimieren T-Zellen weitere Rezeptoren. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang CTLA-4, welches mit höherer Affinität ebenfalls mit B7.2 interagiert. Während die Bindung von CD28 T-Zellen aktiviert, hemmt die Bindung zu CTLA-4 die T-Zell-Aktivität. Eine Blockade des CTLA-4-Rezeptors durch Antikörper führt somit zu einer Verstärkung der T-Zell-Antwort.

CTLA-4-Inhibitoren

Ipilimumab ist ein humaner IgG1 monoklonaler Antikörper, der CTLA-4 auf der T-Zelle blockiert. In der Zulassungsstudie wurden Ipilimumab und eine gp100-Peptid-Vakzine (gp100) in Kombination und als Einzelsubstanzen getestet [13]. Von 676 HLA-A*0201-positiven Patienten mit vortherapiertem, nicht-resezierbarem Melanom im Stadium III/IV erhielten Ipilimumab plus gp100 (403 Patienten), Ipilimumab (137 Patienten) oder gp100 (136 Patienten). Ipilimumab wurde in einer Dosis von 3 mg/kg viermalig alle 3 Wochen appliziert. Das mediane Gesamtüberleben betrug 10,0 Monate für Patienten, die Ipilimumab plus gp100, 10,1 Monate für Patienten die Ipilimumab allein erhalten hatten und 6,4 Monate für Patienten im gp100-Arm ($P < 0,003$). Schwere immunvermittelte Nebenwirkungen (Grad 3+) wurden bei etwa 15% der Ipilimumab-behandelten Patienten gegenüber 3% der gp100-behandelten Patienten beobachtet.

In einer weiteren Studie wurde die Kombinationstherapie aus Ipilimumab plus Dacarbazin mit Dacarbazin und Placebo verglichen [14]. 502 Patienten mit nicht-resezierbarem metastasiertem Melanom wurden 1:1 randomisiert und erhielten Ipilimumab (10 mg/kg KG) plus Dacarbazin (850 mg/m²) oder Dacarbazin (850 mg/m²) plus Placebo in Woche 1, 4, 7, und 10. Danach wurde die Monotherapie mit Dacarbazin alle 3 Wochen bis Woche 22 fortgesetzt. Patienten mit stabiler Erkrankung oder Ansprechen ohne Dosis-limitierende Nebenwirkungen erhielten Ipilimumab oder Placebo alle 12 Wochen als Erhaltungstherapie. Das Gesamtüberleben betrug in dieser Studie 11 Monate in der Ipilimumab plus Dacarbazin Gruppe und 9,1 Monate in der Dacarbazin plus Placebo Gruppe (HR: 0,72; $P < 0,001$). Die Überlebensraten waren höher in der Ipilimumab-Dacarbazin-Gruppe (Jahr 1: 47,3% vs. 36,3%, Jahr 2: 28,5% vs. 17,9%, Jahr 3: 20,8% vs. 12,2%). Grad 3–4-Nebenwirkungen traten bei 56,3% der Patienten mit Ipilimumab plus Dacarbazin (insbesondere laborchemische Leberenzymerrhöhung) bei 27,5% der Patienten mit Dacarbazin und Placebo auf ($P < 0,001$).



► **Abb. 2** MRT – prominente, T2-gewichtete Hypophysenhypophysitis im Rahmen einer Hypophysitis unter Ipilimumab.

Nebenwirkungen traten in beiden Studien bei rund 80% der Patienten unter Ipilimumab auf. Am häufigsten waren Fatigue, Diarrhoe und Übelkeit, gefolgt von Erbrechen, Obstipation, Fieber, Kopfschmerzen, Dyspnoe und Anämie. Juckreiz und Exantheme traten bei mehr als 20% auf. Diarrhoe als immunsosoziierte Nebenwirkung wurde bei 27% beobachtet, eine schwerere Colitis bei 8%. Autoimmunendokrinopathien wie Hypothyreoidismus, Hypopituitarismus, Hypophysitis (► **Abb. 2**) und Nebenniereninsuffizienz traten bei 8% der Patienten auf.

Zwischenzeitlich liegen für beide Studien Daten zum Langzeitüberleben vor [15, 16]. Die 3-Jahres-Überlebensraten betragen demnach 25% für Patienten, die Ipilimumab 3 mg/kg KG im Rahmen der Zulassungsstudie erhalten hatten, gegenüber 15% bei Patienten, die Ipilimumab in Kombination mit gp100 Peptidvakzin erhielten, und 10% bei Patienten nach alleiniger Peptidvakzinierung. Die 5-Jahres-Überlebensraten unter einer Erstlinientherapie mit Ipilimumab 10 mg/kg (Woche 1, 4, 7 und 10) in Kombination mit Dacarbazin (850 mg/m², q21 für 22 Wochen) betragen demnach 18,2% gegenüber 8,8% für Patienten, die eine Monotherapie mit Dacarbazin (850 mg/m², q21 für 22 Wochen) und Placebo (Woche 1, 4, 7 und 10) erhielten. Patienten mit einem objektiven Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung erhielten Ipilimumab oder Placebo alle 12 Wochen weiter als Erhaltungsdosis.

In einer gepoolten Analyse von insgesamt 4846 Patienten und Nachbeobachtungszeiten von mehr als 10 Jahren zeigte sich, dass Melanom-bedingte Todesfälle 3 Jahre nach Therapiestart kaum noch beobachtet werden.

PD-1-Checkpointinhibitoren

Neben Ipilimumab stehen 2 weitere zugelassene Immuntherapeutika zur Behandlung des nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms zur Verfügung. Die gemeinsame Zielstruktur

► **Tab. 2** Zugelassene Checkpointinhibitoren zur Immuntherapie des metastasierten Melanoms.

Wirkstoffname	Handelsname	Firma	Zielstruktur	Dosierung (Infusionen)
Ipilimumab	Yervoy™	Bristol-Myers Squibb	CTLA-4	3 mg/kg, 4 × alle 3 Wochen
Nivolumab	Opdivo™	Bristol-Myers Squibb	PD-1	3 mg/kg, alle 2 Wochen
Pembrolizumab	Keytruda™	MSD	PD-1	2 mg/kg, alle 3 Wochen

ist dabei der Programmed Death 1 (PD-1)-Rezeptor. Natürlicherweise hemmt PD-1 bei Interaktion mit seinen Liganden (insbesondere PD-L1) die Funktion von T-Zellen. Insbesondere hemmt die Bindung von PD-1 an PD-L1 die Interferon- γ -Produktion und die Funktion zytotoxischer Lymphozyten [17]. Durch die Blockade von PD-1 werden in vivo paralysierte Immunzellen reaktiviert und es kann zu einer verstärkten Antitumor-Immunität kommen.

Zu beiden Medikamenten liegen inzwischen Daten aus großen Studien vor. In einer Phase-III-Studie mit 418 Probanden zum Vergleich von Nivolumab gegenüber Dacarbazin bei therapie-naiven Patienten ohne eine BRAF-Mutation zeigte sich eine signifikant verbesserte 1-Jahres-Überlebensrate von 72,9% vs. 42,1% für jene Patienten, die Nivolumab erhalten hatten (HR 0,42, $p < 0,001$) [18]. Das progressionsfreie Überleben in der Studie war mit 5,1 Monaten vs. 2,2 Monaten für Patienten, die Nivolumab erhalten hatten, ebenfalls signifikant verlängert ($p < 0,001$). In dieser Studie war das Ansprechen auf die Therapie mit Nivolumab unabhängig von der Tatsache, ob der Tumor PD-L1 exprimiert oder nicht.

In einer weiteren Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die unter einer anti-CTLA-4-Therapie (Ipilimumab) progredient waren, wurde die Therapie mit Nivolumab gegenüber einer Chemotherapie verglichen [19]. In einer Subkohorte der ersten 120 Patienten, die Nivolumab erhielten, zeigte sich eine objektive Ansprechrate von 38% gegenüber 5% in einer Kohorte aus 47 Patienten, die eine durch den Prüfarzt empfohlene Chemotherapie erhielten. Zudem war die Häufigkeit schwerwiegender Toxizitäten geringer als im Chemotherapiearm (Grad 3–4-Toxizität: 5% vs. 9%).

Zulassungsrelevante Daten zu Pembrolizumab wurden im Rahmen einer großen Phase-I-Studie publiziert. Sie umfasste die 89 Patienten, die mit Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle 3 Wochen i. v. sowie 84 Patienten, die mit Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 3 Wochen i. v. behandelt wurden [20]. Die objektive Ansprechrate lag in dieser Studie bei 26%, sowohl für die 2 mg- als auch 10 mg-Dosierung. Zudem wurden in beiden Armen Stabilisierungen der Erkrankungen bei 25% bzw. 24% der Patienten nachgewiesen.

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde zudem in einer Phase-III-Studie geprüft, in der Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 2 Wochen oder 10 mg/kg KG alle 3 Wochen gegenüber Ipilimumab 3 mg/kg KG für 4 Gaben (alle 3 Wochen) appliziert wurde [21]. Das 6-Monats-progressionsfreie Überleben lag für die Pembrolizumab-Arme bei 47,3% (2-Wochen-Schema) vs. 46,4% (3-Wochen-Schema) vs. 26,5% für Ipilimumab ($p < 0,001$, Pembrolizumab 2+3-wöchig vs. Ipilimumab). Die geschätzten 12-Monats-Gesamtüberlebensraten lagen bei 74,1%

vs. 68,4% vs. 58,2% (HR: 0,63; Pembrolizumab 2-wöchig vs. Ipi, $p = 0,0005$; HR: 0,69; Pembrolizumab 3-wöchig vs. Ipi, $p = 0,0005$). Ebenso waren die Ansprechraten sowohl bei 2-wöchiger als auch 3-wöchiger Applikation von Pembrolizumab der Therapie mit Ipilimumab signifikant überlegen (33,7% vs. 32,9% vs. 11,9%; $p < 0,001$ für beide Pembrolizumab-Arme vs. Ipi). Die Häufigkeit schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3–5) war in beiden Pembrolizumab-Armen geringer als im Ipilimumab-Arm (13,3% vs. 10,1% vs. 19,9%).

Eine weitere, dreiarmlige Phase-II-Studie bei 540 Patienten, die unter Ipilimumab progredient waren, untersuchte das progressionsfreie Überleben [22]. Hier erhielten 180 Patienten Pembrolizumab 2 mg/kg KG, 181 Patienten Pembrolizumab 10 mg/kg KG jeweils alle 3 Wochen i. v. und 179 Patienten eine durch den Prüfarzt festgelegte Chemotherapie. Gegenüber der Chemotherapie konnte sowohl für die Pembrolizumab-Dosis von 2 mg/kg KG als auch für die Dosierung mit 10 mg/kg KG eine jeweils signifikant verbesserte Hazard ratio von 0,57 ($p < 0,001$) bzw. 0,50 ($p < 0,001$) ermittelt werden. Auch in dieser Studie war die Anzahl der schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad 3–4) in den Pembrolizumab-Armen geringer als im Chemotherapiearm (11% vs. 14% vs. 20%).

Die Hauptnebenwirkungen der Antikörper gegen PD-1 oder CTLA-4 sind insbesondere Autoimmunerkrankungen wie Pneumonitiden, Kolitiden, Nephritiden, Endokrinopathien und Autoimmunhepatitiden induzieren können. Eine enge Patientenführung ist daher unmittelbare Voraussetzung für die Therapie-durchführung. Wichtig ist, dass insbesondere Ipilimumab und weniger die PD-1-Antagonisten schwere und schwer zu behandelnde Kolitiden induzieren können.

Kombinierte Immuncheckpoint-Blockade vs. Monotherapie

Erste Daten zur kombinierten Immuncheckpoint-Blockade mit Nivolumab und Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab oder Ipilimumab bei Therapie-naiven Patienten unabhängig vom BRAF-Status liegen mittlerweile ebenfalls vor [23]. In der einer Phase-III-Studie wurden die Patienten in 3 Gruppen randomisiert (Nivolumab 3 mg/kg q14 plus Ipilimumab-matched placebo [$n = 316$] vs. Nivolumab 1 mg/kg q21 plus Ipilimumab 3 mg/kg q21 für 4 Gaben, nachfolgend Nivolumab 3 mg/kg q14 [$n = 314$] vs. Ipilimumab 3 mg/kg q21 für 4 Gaben plus Nivolumab-matched placebo [$n = 315$]). Dabei zeigte sich eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für die Schemata, die Nivolumab enthielten, im Vergleich zur Ipilimumab-Monotherapie (medianes PFS: 11,5 Monate für Nivolumab plus Ipilimumab vs. 2,9 Monate für Ipilimumab (HR für Tod oder Krankheitsprogress: 0,42; 99,5% CI,

0,31–0,57; $p < 0,001$), sowie 6,9 Monate für Nivolumab (HR im Vergleich zu Ipilimumab, 0,57; 99,5% CI, 0,43–0,76; $p < 0,001$). In dieser Studie wurden Therapie-bedingte Nebenwirkungen (CTC Grad 3 oder 4) bei 16,3% Patienten der Nivolumab-Gruppe, bei 55,0% der Patienten, die Ipilimumab plus Nivolumab erhalten haben und bei 27,3% der Patienten unter Ipilimumab beobachtet.

Eine Aufstellung der aktuell zugelassenen Checkpointinhibitoren findet sich in ► **Tab. 2**.

Fazit

Die Zulassung der Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie die Zulassung der Checkpointinhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab haben ein noch vor wenigen Jahren nicht zu erwartendes therapeutisches Portfolio für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom eröffnet. In Zukunft müssen klinische Studien klären, in welcher Sequenz, Kombination und Dauer die einzelnen Substanzen zum Einsatz kommen müssen, um das entscheidende Ziel für den Patienten zu erreichen, eine Heilung oder realistischer, den Übergang in eine langfristig gut kontrollierte Erkrankung mit Behandlungsschemata zu erreichen, die die Lebensqualität wenig beeinträchtigen.

Interessenkonflikt

Der Autor erhielt persönliche Zuwendungen für Vorträge und Beratertätigkeiten von: Roche, BMS, MSD, Novartis, GSK, Philogen, Leo, Almirall-Hermal.

Erstveröffentlichung

Dieser Beitrag wurde erstveröffentlicht in: *Kliniker* 2016; 45: 202–207.

Literatur

- [1] Eigentler T, Caroli U, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; 4: 748–759
- [2] Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949–954
- [3] Bauer J, Buttner P, Murali R et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 345–351
- [4] Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015; 373: 1926–1936
- [5] McArthur GA, Chapman PB, Robert C 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: 323–332
- [6] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358–365
- [7] Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367: 107–114
- [8] Charles J, Martel C, de Fraipont F et al. Mechanisms of resistance to anti-BRAF treatments. *Ann Dermatol Venereol* 2014; 141: 671–681
- [9] Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1877–1888
- [10] Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372: 30–39
- [11] Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867–1876
- [12] Mai R, Zhou S, Zhong W et al. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2015; 6: 28502–28512
- [13] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723
- [14] Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517–2526
- [15] Maio M, Grob JJ, Aamdal S 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: 1191–1196
- [16] Schadendorf D, Hodi FS, Robert C et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1889–1894
- [17] Wieder T, Brenner E, Braumüller H, Rocken M. Immuntherapie des Melanoms: Wirksamkeit und Wirkungsmechanismen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 28–37
- [18] Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320–330
- [19] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D 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 Oncol* 2015; 16: 375–384
- [20] Hamid O, Robert C, Daud A et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134–144
- [21] Robert C, Ribas A, Wolchok JD et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384: 1109–1117
- [22] Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 908–918
- [23] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23–34