

## Hauttumoren

### Immunonkologische Therapien beim Melanom und Merkelzellkarzinom

**Mit den immunonkologischen Checkpoint-Inhibitoren wurden beim malignen Melanom die ersten Durchbrüche erreicht. Mittlerweile ist die Immuntherapie in der metastasierten Situation etabliert und rückt nun in die Adjuvanz vor. Auch bei den aggressiven Merkelzellkarzinomen sind die Checkpoint-Inhibitoren wirksame Therapieoptionen, wie in der mündlichen Session zu Hauttumoren beim ASCO bestätigt wurde.**

#### Melanom: konsistente Ergebnisse unter Nivolumab-Therapie

Auch nach kurativer Resektion rezidivieren 50 bis 80% der Melanompatienten mit Erkrankung im Stadium III und IV innerhalb von 5 Jahren. Mit Ipilimumab wurde in der Phase-III-Studie der EORTC ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo erreicht. Die Phase-III-Studie CheckMate 238 zeigte wiederum einen Vorteil der adjuvanten Therapie mit Nivolumab (Opdivo®) gegenüber Ipilimumab (Yervoy®) (1).

Jeweils 453 Melanompatienten mit komplett reseziertem Stadium IIIB/IIIC oder IV und hohem Rezidivrisiko erhielten in der CheckMate 238-Studie

- Nivolumab plus Ipilimumab-Placebo oder
- Ipilimumab plus Nivolumab-Placebo für die Dauer von 1 Jahr. Der primäre Studienendpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS), sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit.

#### Hochsignifikante Risikosenkung auch nach 2 Jahren

Der bereits beim ESMO 2017 präsentierte Therapievorteil der Nivolumab-Therapie im adjuvanten Setting wurde mit den beim diesjährigen 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 eines Rezidivs wurde mit Nivolumab gegenüber dem aktiven Komparator Ipilimumab um 34% hochsignifikant gesenkt (risikofreies Überleben: RFS).

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 mehr von Nivolumab verglichen mit Ipilimumab, wie auch Patienten in den Subgruppen mit den Tumorstadien IIIB und IIIC (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 durch Nivolumab wurde ausserdem in allen anderen prä-spezifizierten Subgruppen wie beispielsweise Alter, Geschlecht, mit/ohne Ulzeration oder Lymphknotenbeteiligung gesehen.

#### Melanom: Ergebnisse nach Absetzen der Pembrolizumab-Therapie

Checkpoint-Inhibitoren sollen bei Melanompatienten in der Regel bis zum Tumorprogress gegeben werden. Da auf die Therapie ansprechende Patienten sehr lange Remissionen zeigen und bei diesen Patienten eine chronische Erkrankung oder sogar Heilung diskutiert wird, stellt sich die Frage nach einem möglichen Absetzen der immuntherapeutischen Medikationen. In der KEYNOTE-006-Studie wurde Pembrolizumab (in 2 Dosierungen) bei Patienten mit maximal einer vorangegangenen Therapie für einen begrenzten Zeitraum von 2 Jahren gegeben. Das Gesamtüberleben wurde im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV signifikant verlängert. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von nunmehr 45,9 Monaten wurden der-

zeit Patienten charakterisiert, welche die 2 Therapiejahre vervollständigten (2).

Von insgesamt 556 Patienten, die in der KEYNOTE-006-Studie in die Pembrolizumab-Arme randomisiert wurden, beendeten 18,5% die vorgesehenen 2 Therapiejahre. Von diesen Patienten wiesen 27,2% als bestes Ansprechen eine komplette Remission (CR), 63,1% ein partielles Ansprechen (PR) und 9,7% eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) auf. Von den Patienten mit CR als bestem Ansprechen lebten 95,8% nach 18 Monaten progressionsfrei, Patienten mit PR zeigten eine 18-Monats-PFS-Rate von 91,3% und Patienten mit SD eine solche von 66,7%. Insgesamt waren 86% der Patienten, die 2 Jahre Pembrolizumab-Therapie vervollständigten, 20 Monate nach Behandlungsende noch ohne Tumorprogress.

Bei 19 Patienten, die 2 Jahre Pembrolizumab erhalten hatten, trat ein Progress nach Therapiebeendigung auf. 8 dieser Patienten wurden erneut mit Pembrolizumab behandelt, und bei 7 Patienten wurde wieder eine Krankheitskontrolle erreicht.

#### Immuntherapie beim Merkelzellkarzinom

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein seltener und aggressiver Hautkrebs, der häufig mit dem Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV) assoziiert ist. Bisher war die Chemotherapie die einzige Behandlungsoption für Patienten mit nicht resezierbarem MCC. Obwohl es sich um einen chemosensitiven Tumor handelt, ist die Ansprechdauer nach Chemotherapie in den seltensten Fällen anhaltend, und ein Überlebensvorteil aufgrund der Chemotherapie konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Der PD-1/PD-L1-Signalweg ist beim Merkelzellkarzinom häufig hochreguliert, und die PD-1/PD-L1-Blockade hat sich als effektiv erwiesen. Drei Studien zur immunonkologischen Therapie des Merkelzellkarzinoms in verschiedenen Erkrankungsphasen wurden als Höhepunkte des ASCO in der Oral Session zu Hauttumoren präsentiert (3–5).

### Neoadjuvante Therapie mit Nivolumab

In der CheckMate358-Studie wurde Nivolumab als neoadjuvante Therapie bei Patienten mit resektablem Merkelzellkarzinom eingesetzt (3). 29 Patienten wurden in die Phase-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 Nivolumab-Gaben. Sekundär wurden immunologische Veränderungen im Blut und im Tumorgewebe untersucht.

Die Patienten waren im Median 69 Jahre alt und wiesen Tumoren im AJCC-Stadium II (27,6%), III (69,0%) und IV (3,4%) auf. Bei 69% der Patienten war der PD-L1-Status auswertbar, 30% dieser 20 Patienten hatten eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ , 70% eine solche von  $< 1\%$ . Der PCPyV-Status war bei 21 Patienten (72,4%) auswertbar und innerhalb dieser Patientengruppe bei 71,4% positiv und bei 28,6% negativ.

Von den 29 Studienteilnehmern erhielten 26 Patienten 2 Dosen und 3 Patienten 1 Dosis Nivolumab. 27 Patienten unterzogen sich der Operation. Die Nachbeobachtungszeit nach der ersten Nivolumab-Dosierung betrug im Median 67,1 Wochen. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale und keine Grad-5- oder klinisch relevanten Toxizitäten beobachtet. Bei den 27 Patienten, die sich einer Operation unterzogen, 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;  $\leq 10\%$  Resttumorgewebe) bei 18% der Patienten gesehen. Nach 6 Monaten lebten 92,1% der Patienten und nach 12 Monaten 72,6% der Patienten 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.

### Dauerhafte Tumorregression mit Pembrolizumab

In einer US-amerikanischen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie wurde die Behandlung mit Pembrolizumab in der Erstlinie des MCC geprüft. Beim ASCO 2018 wurden Langzeitdaten dieser Studie präsentiert (4). Zwischen Januar 2015 und Mai 2017 wurden 50 Patienten mit einem medianen Alter von 70 Jahren in die offene Phase-II-Studie eingeschlossen. 86% der Patienten wiesen Fernmetastasen auf, 14% hatten eine rezidierte lokal fortgeschrittene Erkrankung. Bezüglich des PCPyV-Status waren 64% der Patienten positiv und 36% negativ.

Bei 96% der Patienten traten therapieassoziierte Nebenwirkungen aller Grade auf ( $\geq$  Grad 3: 28%), 14% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, und 1 Patient verstarb therapieassoziiert.

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.

### Langzeitdaten zur Zweitlinientherapie mit Avelumab

Mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Avelumab (Bavenico®) wurde in der prospektiven, einarmigen Phase-II-Studie JAVELIN Merkel 200 die Grundlage zur ersten Zulassung geschaffen. Bei der diesjährigen ASCO-Jahrestagung wurde nun eine Auswertung dieser Studie mit einer Nachbeobachtung von mindestens 24 Monaten präsentiert (5). Die JAVELIN-

Merkel-200-Studie schloss 88 Patienten ein. Die Patienten waren im Schnitt 72,5 Jahre alt, hatten bereits 1 (59,1%), 2 (29,5%) oder 3 und mehr Therapielinien (11,4%) erhalten. Bei mehr als der Hälfte der Patienten bestand bei Studieneinschluss eine Viszeralmetastasierung.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zur Zeit der präsentierten explorativen Zwischenauswertung 29,2 Monate. Die Patienten hatten die Avelumab-Therapie für median 3,9 Monate erhalten, und 10,2% der Patienten waren noch unter Therapie. Für die 79 Patienten, die die Therapie abbrachen, wurden als Gründe die progressive Erkrankung (47,7%), das Versterben (11,4%), Nebenwirkungen (10,2%) und die Entziehung des Einverständnisses (8,0%) angegeben. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale berichtet, und es traten keine therapieassoziierten Todesfälle auf. 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 und die mediane Dauer des Ansprechens zur Zeit der Auswertung noch nicht erreicht. Extrapoliert wurde, dass 67% der Remissionen für mehr als 2 Jahre anhalten würden. 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 Plateau ausbildet. Bezüglich des Gesamtüberlebens wurde ein Median von 12,6 Monaten beobachtet, mit OS-Raten von 50% nach 1 Jahr und 36% nach 2 Jahren. ■

Ine Schmale

#### Referenzen:

- 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, Abstr. #9502.
- Long GV et al.: 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab after 2 years in patients with ipilimumab-naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006. ASCO 2018, Abstr. #9503.
- Topalian SL et al.: Nivolumab as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma in CheckMate 358. ASCO 2018, Abstr. #9505.
- 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, Abstr. #9506.
- Nghiem P et al.: Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. ASCO 2018, Abstr. #9507.