Malignes Melanom

Angekommen in der Ära von zielgerichteter Therapie und Checkpoint-Blockade

Mit den neuen zielgerichteten Therapien und Immuntherapien wurden insbesondere initial bei sehr vielen Patienten mit malignem Melanom eine gute Tumorkontrolle und verbesserte Überlebensraten möglich. Dennoch gibt es immer noch viele Patienten, bei denen die Tumorerkrankung fortschreitet und die aufgrund ihres Melanoms versterben. Daher wird weiter an der Verbesserung dieser Therapieprinzipien geforscht. Am diesjährigen ASCO-Treffen wurden insbesondere zur dualen Checkpoint-Blockade vielversprechende Daten vorgestellt.

PD-1-Hemmer bei therapienaiven Patienten

Sowohl für die Checkpoint-Blockade als auch für die Kombination von zielgerichteten Therapien und Checkpoint-Blockade liegen mittlerweile bei PD1-Blocker-naiven Patienten viele Erfahrungen aus Studien vor, berichtete Prof. Dirk Schadendorf aus Essen (D) auf einer Highlight-Session zum Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO). Die erzielten Raten liegen für das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival PFS) beispielsweise in der Studie IMspire150 nach einem Jahr unter der Kombination aus Vemurafenib (VEM) und Cobimetinib (COBI) bei 45%, in der Tripelkombination mit zusätzlich Atezolizumab bei 54% (1, 2). Diese Werte liegen in einem ähnlichen Bereich, wie sie in den Studien KEYNOTE-022 mit Pembrolizumab/Dabrafenib/Trametinib (3) und COMBI-i mit Spartalizumab/Dabrafenib/Trametinib (4) beobachtet wurden.

Suche nach prädiktiven Biomarkern

Am diesjährigen ASCO-Jahrestreffen wurde eine zusätzliche Analyse der Studie IMspire150 präsentiert (5). Darin wurde bei einem Teil der Patienten die Assoziation von Baseline-Befunden und Outcome-Parametern mit verschiedenen Biomarkern untersucht. Als der beste prädiktive Biomarker in der zielgerichteten Therapie erwies sich eine normale Laktatdehydrogenase (LDH): Patienten mit erhöhten LDH-Werten hatten eine niedrigere PFS-Zeit. Bei denjenigen Patienten, die zusätzlich zur VEM/COBI-Therapie den Checkpoint-Hemmer Atezolizumab erhielten, war eine weitere Prognoseabschätzung durch die Bestimmung des Interferon-gamma (IFN-γ, bessere Prognose mit höheren Spiegeln) und der Mutationsbelastung des Tumors (Tumor Mutational Burden, TMB; bessere Prognose bei hohem TMB) möglich, während sich diesbezüglich bei denjenigen, die nur die zielgerichtete Therapie erhielten, keine relevanten Unterschiede zeigten. Ähnliche Daten ergeben sich auch, wenn man nicht nach dem PFS analysiert, sondern nach der Ansprechrate, berichtete Schadendorf. Diese Daten bestätigen in einer Teilpopulation, dass LDH nach wie vor der stärkste Prädiktor ist. Aber: IFN-γ und TMB ermöglichten eine weitere Diskriminierung insbesondere bei den Patienten, die zusätzlich eine Checkpoint-Blockade erhielten, so das Fazit von Schadendorf.

Ernüchternde Daten zur Triplet-Therapie

In zwei neueren Studien wurde die Effektivität von Triplet-Therapien weiter untersucht, die aktuellen Ergebnisse wurden an der ASCO-Jahrestagung präsentiert. In der Studie TriDeNT – TRIplet combination Nivolumab (N) with Dabrafenib (D) and Trametinib (T) – wurden insgesamt 27 Patienten eines sehr heterogenen Patientenkollektivs behandelt: Sie waren entweder PD-1-Hemmer-naiv (n = 10) oder PD-1-Hemmer-refraktär (n = 17), und sie wiesen ein BRAF-mutiertes metastasiertes Melanom mit oder ohne aktive Gehirnmetastasen auf. Unter den PD-1-Hemmer-naiven Patienten wurde eine objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) von 100% festgestellt, ein Patient wies eine komplette Remission (Complete Response, CR) auf. Unter den PD-1-Hemmer-refraktären Patienten lag die ORR bei 88%, und 2 Patienten erreichten eine CR. Das Ansprechen wurde dabei nicht vom Vorhandensein von Gehirnmetastasen tangiert (6).

Die Autoren dieser Studie haben versucht, ihre Ergebnisse in den Kontext zu anderen Studien zu setzen. Die ORR lag in dieser Studie mit 92% deutlich höher als in anderen Studien, deren ORR um die 70% lag, wie Schadendorf berichtete. Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR) war mit 5,75 Monaten deutlich niedriger, ebenso das PFS mit 8,5 Monaten, das damit etwa halb so lang war wie in anderen Studien. Die Toxizität von 78% lag dagegen in einem ähnlichen Bereich wie auch schon in anderen Studien. Bei einer Fokussierung auf die Gruppe von Patienten mit Gehirnmetastasen fiel nach Einschätzung von Schadendorf ebenfalls kein wesentlicher Vorteil gegenüber den Erfahrungen mit einer Dualtherapie aus Dabrafenib und Trametinib auf. Auch die Ergebnisse in der Gruppe der PD-1-Hemmer-refraktären Patienten seien wegen der kleinen Anzahl schwer zu interpretieren: «Hier brauchen wir mehr Daten und mehr Zentren, die dazu beitragen.»

Eine weitere, an der ASCO-Jahrestagung vorgestellte Triplet-Studie ist die deutsche IMMU-Target-Studie, in der die Kombination aus Pembrolizumab (PEM), Encorafenib (ENC) und Binimetinib (BIN) geprüft wurde (7). Vorgestellt wurden die Ergebnisse des Phase-I-Teils dieser Studie. Bei den 14 behandelten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom im Stadium IIIB-IV (AJCC 2017) wurde eine ORR von 64% ermittelt, die Krankheitskontrollrate nach 12 Monaten lag bei 42%. Die PFS lag im Median bei 11 Monaten, und nach über 2 Jahren waren mehrere der Patienten immer noch in Behandlung, mehrere auch mit lang an-

haltender Tumorkontrolle. 8 der 14 Patienten hatten ein partielles Ansprechen gezeigt, einer ein komplettes Ansprechen und 3 weitere eine Stabilisierung. Diese Studie wurde beendet, weil dieses Triplet-Regime nun in einer anderen Studie geprüft wird.

Schliesslich wurde noch eine Triplet-Studie einer Arbeitsgruppe aus Boston an der ASCO-Jahrestagung vorgestellt. In dieser Studie folgte nach einer 2-wöchigen Run-in-Phase mit zielgerichteter Therapie (Dabrafenib und Trametinib) eine 6-wöchige Phase mit Triplet-Therapie unter Zugabe von Pembrolizumab, darauf folgte eine Pembrolizumab-Monotherapie über 2 Jahre (8). Die Studie sollte die Frage klären, ob Pembrolizumab in der Lage war, das Ansprechen, das in der Run-in-Phase mit der zielgerichteten Therapie erreicht wurde, zu stabilisieren. 13 von 18 Patienten sprachen initial auf die Triplet-Therapie an. Allerdings konnten nach 4 weiteren Monaten Pembrolizumab-Erhaltungstherapie nur 5 Patienten dieses Ansprechen auch halten. Das Studienziel einer Erhaltung des Erfolges nach der Triplet-Therapie durch die Pembrolizumab-Monotherapie wurde somit verfehlt. Daher kann dieses Vorgehen ausserhalb von klinischen Studien derzeit nicht empfohlen werden, so das Fazit von Schadendorf.

Auf einen Blick

- Die Bedeutung von Triplet-Therapien in der Behandlung von Melanompatienten im Stadium IV ist weiterhin unklar.
- Es zeichnet sich ab, dass TMB und die IFN-Signatur neben dem LDH-Wert weitere relevante Biomarker sind, die sowohl zur Prognoseabschätzung als auch zur Abschätzung der Wirksamkeit einer Checkpoint-Blockade genutzt werden könnten.
- Die Kombination von Checkpoint-Blockern unterschiedlicher Signalwege steigert nach bisherigen Daten die Effektivität im Vergleich zur PD-1-Hemmer-Monotherapie.
- Die Kombination eines PD-1-Hemmers mit einem LAG-3-Hemmer ist etwa so effektiv wie die Kombination eines PD-1-Hemmers mit einem CTLA4-Hemmer, aber offenbar deutlich besser verträglich.
- Auch im neoadjuvanten Therapieansatz scheint sich die duale Checkpoint-Blockade zu bewähren.

Vielversprechende Daten mit neuartiger dualer Checkpoint-Blockade

Von den bisherigen Therapieversuchen zur kombinierten Checkpoint-Blockade sind bereits viele fehlgeschlagen. Alleine die Kombination aus Nivolumab plus Ipilimumab zeigte einen numerischen Vorteil gegenüber der Nivolumab-Monotherapie, allerdings bei erheblicher Toxizität. Inzwischen wird mit dem Lymphozyten-Aktivierungsgen 3 (LAG-3) ein dritter Checkpoint-Signalweg erforscht, der diese Situation ändern könnte. Hierzu gab es an der ASCO-Jahrestagung 3 Präsentationen.

Die Checkpoint-Rezeptoren PD-1 und LAG-3 sind beide auf tumorinfiltrierenden T-Zellen zu finden und tragen zur Herunterregulation der T-Zell-Funktion bei. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte eine synergistische Wirkung dieser beiden Checkpoints sowie eine Reaktivierung der Tumorabwehr nach kombinierter Blockade nachgewiesen werden. Erste Daten bei Patienten mit Melanom wurden bereits vor 4 Jahren vorgestellt – damals wurde eine klinisch bedeutsame Antitumor-Aktivität sowie gute Verträglichkeit bei Patienten mit einem Melanom, das sich nach Anti-PD-1-Therapie als refraktär oder rezidivierend erwies, nachgewiesen (9).

Am Jahrestreffen wurden die Ergebnisse von RELATIVITY-047, einer ersten Studie (Phase II/III) bei therapienaiven Patienten, vorgestellt (10). Die ersten 400 Patienten dieser Studie wurden im Rahmen der Phase II behandelt. Es folgte eine Auswertungsphase, in der keine neuen Patienten aufgenommen wurden. Dann erfolgte der Wechsel in Phase III und der Einschluss weiterer Patienten, so dass in dieser Studie insgesamt 714 Patienten aufgenommen und 1:1 randomisiert wurden. Sie wurden 1:1 auf eine von zwei Therapiegruppen eingeteilt: Während die Kontrollgruppe nur Nivolumab (alle 4 Wochen) erhielt, bekam die Verumgruppe zusätzlich den LAG-3-Antikörper Relatlimab. Der primäre Endpunkt war das PFS; es lag nach einer medianen Beobachtungszeit von 13,2 Monaten im Kombinationsarm bei 10,1 Monaten und damit signifikant höher als im Kontrollarm mit 4,6 Monaten. Die Wissenschaftler attestierten der Kombination eine 25-prozentige Verbesserung der Tumorkontrolle im Vergleich zur alleinigen Nivolumab-Therapie. Die Patienten profitierten unabhängig von weiteren Faktoren wie Alter, Tumorlast, BRAF-Mutationsstatus oder Expression der Checkpoints PD-L1 und LAG-3 von der dualen Checkpoint-Blockade. Bezüglich der Verträglichkeit konnten unter der Kombination mit 14,6% nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche, versus 6,7% unter Nivolumab-Monotherapie, zwar Unterschiede festgestellt werden. Allerdings sei dies immer noch als «ausserordentlich gut verträglich» zu bewerten, betonte Schadendorf. Es wurde keine wesentliche neue Toxizität beobachtet. Die Kombination von LAG-3- und PD-1-Hemmung sei eine spannende neue Option, die klar ihren Studienendpunkt erreicht habe und über alle Subgruppen einen Vorteil zeige, so Schadendorf: «Sie stellt in meinen Augen einen neuen Standard of Care dar, sobald die neue Substanz zugelassen werden sollte.»

Diese Vorteile werden durch eine Studie mit Fianlimab, einem weiteren LAG-3-Antikörper, bestätigt (11). 48 Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom, von denen 33 zuvor noch keinen PD-1-Hemmer erhalten hatten und 15 bereits mit dieser Substanzgruppe vorbehandelt waren, erhielten Fianlimab in Kombination mit dem PD-1-Hemmer Cemiplimab. Ein Grossteil dieser Patienten wies eine LDH-Erhöhung auf – insgesamt also Patienten mit schlechter Prognose. Die ORR lag bei den Unvorbehandelten bei 67% und bei den Vorbehandelten bei 13%. Das Sicherheitsprofil entsprach hier dem, was bereits von den Monotherapien mit Cemiplimab und anderen PD-1-Hemmern bekannt ist. In ihren Schlussfolgerungen betonten die Autoren dieser Studie, dass die Kombination aus Fianlimab und Cemiplimab damit eine ähnliche klinische Aktivität gezeigt habe wie die Kombination aus einem PD-1- mit einem CTLA4-Hemmer, allerdings mit einer niedrigeren Rate an therapieassoziierten Nebenwirkungen.

Eine weitere, am ASCO-Treffen 2021 vorgestellte Studie zur dualen Checkpoint-Blockade testete Nivolumab mit Relatlimab im neoadjuvanten Ansatz (12). Die neoadjuvante Therapie sei ein interessanter Forschungsansatz, bei dem es darum

ginge, Patienten in eine Komplettremission zu bringen und zu prüfen, ob es möglich sei, die Remission mithilfe der neoadjuvanten Therapie auch möglichst lange zu erhalten, erläuterte Schadendorf. Die Patienten der multizentrischen Einzelarmstudie erhielten zunächst 2 Zyklen der Kombination aus Nivolumab und Relatlimab in Woche 1 und 5; anschliessend erfolgte in Woche 9 die operative Resektion des Melanoms. Nach der Operation erfolgte die Weiterbehandlung mit der dualen Checkpoint-Blockade mit maximal 10 weiteren Zyklen. Als primäres Studienziel wurde die pathologische, komplette Remissionsrate (pCR) bestimmt – das erreichten 17 der insgesamt 29 Patienten (59%). Weitere 2 Patienten (7%) erreichten eine nahezu komplette Remission, so dass insgesamt bei etwa zwei Dritteln der Patienten ein nahezu komplettes oder komplettes Verschwinden des Melanoms registriert wurde. Nach einem medianen Follow-up von 16 Monaten wurde ein OS von 95% und ein ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival, EFS) von 90% ermittelt. Das Toxizitätsprofil erwies sich auch in dieser Studie als sehr günstig; im Vergleich zu den Erfahrungen mit der kombinierten PD-1-/CTLA4-Hemmung zeigte sich eine deutlich bessere Verträglichkeit der neuartigen dualen Checkpoint-Blockade. ■

Adela Žatecky

Quelle: ASCO Direkt™, Highlight-Session «Dermatologische Tumoren» (organisiert von medtoday.de), online am 6. Juni 2021.

Referenzen:

1. *McArthur GA et al.: Evaluation of atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in previously untreated patients with BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: Primary results from the phase 3 IMspire150 trial. AACR 2020, Abstract CT012.*
2. *Gutzmer R et al.: Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10240):1835-1844.*
3. *Ferrucci PF et al.: KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. J Immunother Cancer. 2020;8(2):e001806.*
4. *Nathan P et al.: LBA43 Spartalizumab plus dabrafenib and trametinib (Sparta-DabTram) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial. ESMO 2020; Abstract LBA 43.*
5. *Robert C et al.: Effects of baseline lactate dehydrogenase (LDH), interferon gamma (IFN g) expression, and tumor mutational burden (TMB) on treatment response to first line atezolizumab (A) + vemurafenib (V) and cobimetinib (C) in BRAFV600 mutation positive advanced melanoma. ASCO 2021, Poster #9523.*
6. *Burton EM: Phase II Study of TRIplet combination Nivolumab (N) with Dabrafenib (D) and Trametinib (T) (TRIDeNT) in patients (pts) with PD-1 naïve or refractory BRAF-mutated metastatic melanoma (MM) with or without active brain metastases. ASCO 2021, Poster #9520.*
7. *Zimmer L et al.: Triplet therapy with pembrolizumab (PEM), encorafenib (ENC) and binimetinib (BIN) in advanced, BRAF V600 mutant melanoma: Final results from the dose-finding phase I part of the IMMU-Target trial. ASCO 2021, Poster #9532.*
8. *Zisman L et al.: Characterizing the tumor and immune landscape of melanoma patients treated with combined checkpoint blockade and MAPK targeted therapy. ASCO 2021, Poster #9522.*
9. *Ascierto PA et al.: Efficacy of BMS-986016, a Monoclonal Antibody That Targets Lymphocyte Activation Gene-3 (LAG-3), in Combination With Nivolumab in Pts With Melanoma Who Progressed During Prior Anti–PD-1/PD-L1 Therapy (mel prior IO) in All-Comer and Biomarker-Enriched Populations. ESMO 2017, Late Breaking Abstract 18.*
10. *Lipson E et al.: Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). ASCO 2021, Abstract #9503.*
11. *Hamid O et al.: Clinical activity of fianlimab (REGN3767), a human anti-LAG-3 monoclonal antibody, combined with cemiplimab (anti-PD-1) in patients (pts) with advanced melanoma. ASCO 2021, Poster #9515.*
12. *Amaria RN et al.: Neoadjuvant and adjuvant nivolumab (nivo) with anti-LAG3 antibody relatlimab (rela) for patients (pts) with resectable clinical stage III melanoma. ASCO 2021, Abstract #9502.*