

## Malignes Melanom

### Bessere Überlebenszeiten durch Intensivierung und optimierte Reihenfolge der Therapien

**In der Therapie des malignen Melanoms konnten mit zielgerichteten Therapien und Checkpoint-Inhibitoren enorme Verbesserungen in den Überlebensraten erzielt werden. Auf dem ASCO-Kongress 2022 wurden neue Daten zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie vorgestellt. Bei Patienten in fortgeschrittenen Melanomstadien liegen aktuelle Auswertungen zur Tripeltherapie sowie zur sequenziellen Therapie vor. Über die wichtigsten Studien berichtete Prof. Dirk Schadendorf aus Essen (D) in einem Online-Highlightvortrag.**

#### Update zur adjuvanten Therapie

Seit wenigen Jahren gibt es zugelassene Therapien für das Stadium III des malignen Melanoms. Dabei handelt es sich um Antikörper aus der Gruppe der Checkpoint-Hemmer sowie um Small Molecules, mit denen eine zielgerichtete Therapie (TT) bei Patienten mit BRAF<sup>V600</sup>-Mutationen möglich ist. Zur TT präsentierte auf dem ASCO-Kongress Schadendorf als Erstautor eines internationalen Teams aus Wissenschaftlern die 5-Jahres-Daten der Zulassungsstudie COMBI-AD (1). Darin wurde bei Patienten mit reseziertem Melanom mit nachgewiesener BRAF<sup>V600</sup>-Mutation eine zielgerichtete adjuvante Therapie mit Dabrafenib (D) plus Trametinib (T) im Vergleich zu Placebo geprüft. Bezüglich des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) ergab sich nach 5 Jahren unter Verum ein Vorteil um 11% (65 vs. 54%) im Vergleich zu Placebo.

In Subgruppenauswertungen profitierten vor allem Patienten im Substadium IIID und mit hohem T- und N-Stadium,

also mit besonders schweren Ausgangsbefunden. Auch die IFN- $\gamma$ -Signatur im Tumor erwies sich als prognostischer Faktor; diese Beobachtung macht deutlich, dass inflammatorische Faktoren nicht nur bei der Checkpoint-Blockade, sondern auch bei der zielgerichteten Therapie eine Rolle für das Therapieansprechen spielen. Diese Ergebnisse bestätigten den klinischen Nutzen der adjuvanten Therapie mit D+T bei Melanompatienten und seien vergleichbar mit früheren Ergebnissen zum rezidivfreien Überleben (RFS), betonte Schadendorf.

Als weitere Arbeit zu diesem Thema wurde eine multizentrische Studie aus Deutschland präsentiert (2). Die Daten basieren auf einer retrospektiven Analyse aus 13 deutschen Hauttumorzentren, in denen insgesamt 814 Melanompatienten im Stadium III behandelt wurden. Der klinische Verlauf wurde in Abhängigkeit von der Behandlung analysiert. 533 Patienten erhielten eine Immuncheckpoint-Blockade (ICI), 114 eine zielgerichtete Therapie, 167 erhielten gar keine Behandlung (NoTx). Es fiel auf, dass diejenigen ohne Behandlung mit 73,8 Jahren im Median deutlich älter waren als die Patienten der beiden Therapiegruppen (57,4 Jahre für ICI und 55,1 Jahre für TT). Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 24,6 Monaten. Die Therapiedauer lag im Median bei 10,2 Monaten für die ICI und bei 11,7 Monaten für die TT.

Vorzeitige Therapieabbrüche wurden bei 51% der ICI- und bei 44% der TT-Patienten registriert. Die Gründe für Therapieabbrüche waren Nebenwirkungen

(18% bei ICI und 29% bei TT), Rezidive (30% bei ICI und 7% bei TT) sowie viel seltener der Wunsch der Patienten (3% bei ICI und 6% bei TT). Somit wurde die Therapie bei 49% unter ICI und bei 56% unter TT regulär beendet. Die hier beobachteten Behandlungsdaten deckten sich somit «ziemlich genau» mit den zuvor beobachteten Studiendaten, betonte Schadendorf.

Im Beobachtungszeitraum war der Anteil der Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, mit 48% am höchsten in der ICI-Gruppe. Ohne Therapie entwickelten 45% und in der TT-Gruppe 35% ein Rezidiv. Ein weiterer wichtiger Unterschied: Während in der ICI-Gruppe die meisten Rezidive unter der Therapie selbst auftraten, traten in der TT-Gruppe die meisten Rezidive nach einem Therapieabbruch oder nach Therapieende auf (Abb.). Die Zeit bis zum Rezidiv war daher in der ICI-Gruppe mit 6,1 Monaten deutlich kürzer als in der TT-Gruppe mit 17,6 Monaten (2). Unabhängig von der Behandlung sind die meisten Rezidive als Fernmetastasen aufgetreten. Insgesamt war das Rezidivrisiko unter der PD1-Blockade höher als unter der zielgerichteten Therapie.

Diese Daten sollen in der grossen europäischen Datenbank EuMelaReg mit Schweizer Beteiligung validiert werden (siehe Kasten).

#### Neoadjuvante Therapie

Zur neoadjuvanten Therapie wurde im letzten Jahr eine Übersicht zu den Überlebensraten unter verschiedenen Behandlungen veröffentlicht, darunter die Kombination von Ipilimumab (IPI) mit Nivolumab (NIVO) bei Melanompatienten im Stadium III (3). Darin wurde beschrieben, dass in der OpACIN-Studie in der neoadjuvanten Gruppe nach 2 Zyklen IPI (3 mg/kg) plus NIVO (1 mg/kg) ein hohes Ansprechen von 78% sowie eine 2-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidiv (RFS) von 80% erzielt werden konnte (3). Eine weitere Studie dieser

#### European Melanoma Registry

Die European Melanoma Registry (EuMelaReg) sammelt die Daten von Melanompatienten in Europa, um das Melanom-Management weiter zu verbessern. Derzeit beteiligen sich 15 Länder an der Datensammlung, welche die grösste Melanomdatenbank weltweit werden soll. Von Schweizer Seite ist das Swiss Melanoma Registry (SwiMelaReg) dem Projekt angeschlossen.



Weitere Informationen unter [www.eumelareg.org](http://www.eumelareg.org)

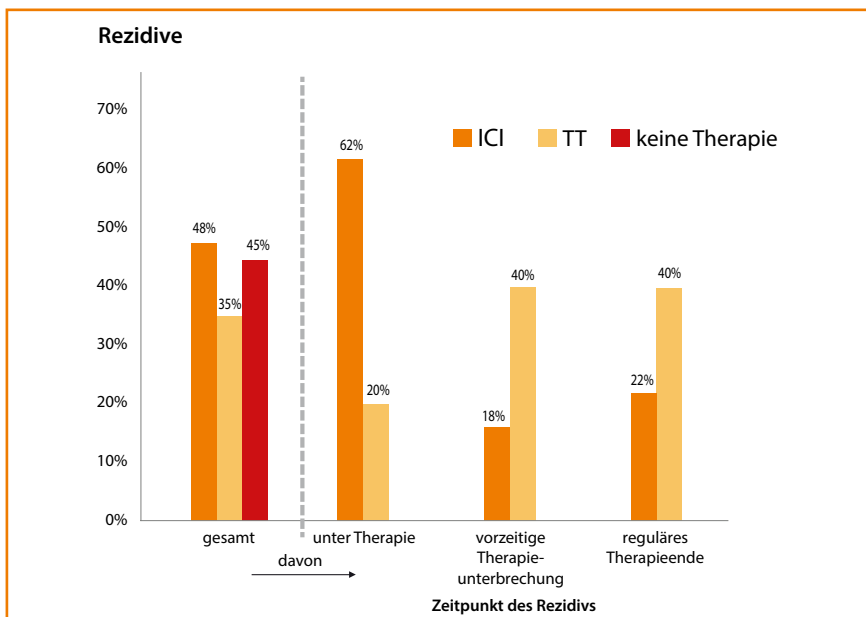


Abb.: Rezidive unter adjuvanter Therapie Quelle: Livingstone et al. (adaptiert nach 2)

Übersicht war die OpACIN-neo-Studie, in der verschiedene Dosierungsschemata dieser beiden Checkpoint-Hemmer im neoadjuvanten Setting verglichen wurden. Als bestes Schema erwiesen sich darin ebenfalls 2 Zyklen IPI (1 mg/kg) plus NIVO (3 mg/kg) im Abstand von 3 Wochen: Damit konnte eine Ansprechrate von 77% mit der geringsten Toxizität (immunbedingte Nebenwirkungen Grad 3: 20%) erzielt werden (3). Allerdings fehlten bisher die langfristigen Daten zu dieser Therapie. Auf dem ASCO-Kongress wurden nun die Langzeitdaten von OpACIN (n = 20) und OpACIN-neo (n = 86) vorgestellt (4). Schadendorf wies einschränkend auf die begrenzte Patientenzahl hin. Nach einem medianen Follow-up von 68,6 Monaten waren in der OpACIN-Studie die medianen Werte für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben (OS) noch nicht erreicht. In der grösseren OpACIN-neo-Studie waren nach einem medianen Follow-up von 48,8 Monaten RFS und OS ebenfalls noch nicht erreicht. Die 3-Jahres-Daten waren in beiden Studien ähnlich: So lag das RFS nach 3 Jahren in OpACIN bei 80,0% und in OpACIN-neo bei 81,9%; die OS-Raten betragen 90,0 in OpACIN und 91,9 in OpACIN-neo (4). Die Autoren sehen in ihren Ergebnissen eine Bestätigung der Dauer des Ansprechens auf eine neoadjuvante Checkpoint-Blockade bei Hochrisiko-Melanomen im Stadium III. Zu-

dem haben die Daten aus OpACIN-neo auch gezeigt, dass bei denjenigen, bei denen ein pathologisches Ansprechen erreicht wird, keine weitere adjuvante Therapie notwendig ist, um dieses Ansprechen langfristig zu halten.

Eine weitere Studie zur neoadjuvanten Therapie mit Dabrafenib und Trametinib (D+T) wurde von einer Arbeitsgruppe aus Sydney vorgestellt (5). Es wurden insgesamt 35 Patienten über 12 Wochen behandelt; auf dem ASCO-Kongress wurden hierzu die 5-Jahres-Daten präsentiert. Die Rate der pathologischen Komplettremissionen (pCR) lag bei 49%. Nach 5 Jahren lag das RFS bei 40%. Ernüchternd war dabei, dass diejenigen Patienten, die ursprünglich eine Komplettremission hatten (n = 17), nur etwa zur Hälfte nach 5 Jahren noch rezidivfrei waren (53%). Unter den Patienten ohne pCR (n = 18) betrug das RFS 28% nach 5 Jahren. Insgesamt zeige die neoadjuvante Therapie mit D+T eine gute Frühaktivität, allerdings mit einem weiterhin hohen Rezidivrisiko, wie die Autoren schlussfolgerten. Insofern sei diese Therapie möglicherweise im neoadjuvanten Setting nicht die beste erste Wahl, betonte Schadendorf.

### Tripeltherapie im Stadium IV

Zur Melanombehandlung im Stadium IV wurden auf dem ASCO-Kongress die Updates mehrerer Studien zur Tripeltherapie vorgestellt. Aus der Phase-I/II-Stu-

die KEYNOTE-022 wurden die Langzeitdaten zur Therapie mit Pembrolizumab (PEM) als Zugabe zu D+T im Vergleich zur alleinigen zielgerichteten Therapie mit D+T präsentiert (6). Durch die Zugabe von PEM konnte das PFS gesteigert werden, es lag im Median bei 17,0 Monaten unter der Tripeltherapie, verglichen mit 9,9 Monaten unter der dualen zielgerichteten Therapie. Das OS betrug im Median 46,3 Monate unter der Tripeltherapie und 26,3 unter D+T.

Prof. Reinhard Dummer aus Zürich präsentierte die 3-Jahres-Daten zur COMBI-i-Studie, in der bei 532 Patienten mit nicht resektablem, BRAF<sup>V600</sup>-mutiertem Melanom zusätzlich zu D+T entweder der PD-1-Rezeptorhemmer Spartalizumab oder Placebo gegeben wurden (7). In der Auswertung nach 3 Jahren war ein OS-Unterschied von etwa 7 Prozentpunkten zugunsten der Tripeltherapie erkennbar, der allerdings nicht signifikant und mit den bekannten Toxizitäten einer Tripeltherapie assoziiert war.

Es wurde analysiert, welche Patienten besonders von der Tripeltherapie profitierten. Neben Patienten mit eingeschränktem körperlichen Aktivitätsstatus (ECOG PS 1) zählten interessanterweise auch ältere Patienten dazu, bei denen man wohl wegen Toxizitätsbedenken von einer Tripeltherapie eher abgesehen hätte; darüber hinaus profitierten auch Patienten mit negativem PD-1-Liganden-Status und mit einer höheren Tumormasse überproportional von der Tripeltherapie. In der IMPemBra-Studie, die von einem Team aus Amsterdam vorgestellt wurde, wurden 4 Kohorten mit jeweils 8 Patienten mit BRAF<sup>V600</sup>-mutiertem Melanom gebildet (8): Verglichen wurde die Monotherapie mit PEM (Kohorte 1) mit verschiedenen Regimen der Tripeltherapie aus PEM mit D+T unterschiedlicher Therapiedauer (Kohorten 2–4). Während sich die einwöchige Zugabe von D+T bezüglich schwerer Nebenwirkungen nicht von der Pembrolizumab-Monotherapie unterschied, stieg mit zunehmender Dauer der Gabe von D+T die Toxizität deutlich an. In Kombination mit der zielgerichteten Therapie ergaben sich gegenüber der Monotherapie deutlich verbesserte PFS- und etwas verbesserte OS-Raten. Aufgrund der kleinen Kohorten sei es schwierig, Rückschlüsse zu zie-

hen, so die Einschätzung von Schadendorf. Die effektive Dosis, die benötigt würde, um Verbesserungen von PFS und OS durch die Tripeltherapie zu erzielen, solle nun an mehr Patienten evaluiert werden.

Insgesamt machten die Tripelstudien mit zunehmender Beobachtungsdauer deutlich, dass trotz erheblicher Toxizität die Dauer des Ansprechens und die Überlebensraten verbessert würden, so das Fazit des Experten. Dabei scheinen bestimmte Patientengruppen überproportional zu profitieren. Die Reduktion der Gesamtsterblichkeit durch die Tripeltherapie liege bei zusammenfassender Betrachtung aller Tripelstudien bei etwa 20%, betonte Schadendorf: «Das ist etwas, was sicherlich in der Nutzen-Risiko-Abwägung mit zu berücksichtigen ist.»

### Sequenz-Therapie als weitere Option

Eine andere Strategie zur Intensivierung der Behandlung ist die Sequenz-Therapie, bei der die verschiedenen Massnahmen nicht gleichzeitig, sondern nacheinander erfolgen. Auf dem ASCO-Kongress habe die SECOMBIT-Studie zu den am häufigsten diskutierten Studien gezählt, berichtete Schadendorf. 209 Patienten wurden in die dreiarmlige Studie randomisiert (9). Im Arm A erhielten die Patienten zuerst eine zielgerichtete Therapie aus Encorafenib und Binimetinib, bei einer Progression wurde mit IPI und NIVO weiterbehandelt. Die entgegengesetzte Reihenfolge, also zuerst die Checkpoint-Blockade mit IPI/NIVO und dann bei Progression der Wechsel auf die zielgerichtete Therapie mit Encorafenib/Binimetinib, wurde in Arm B geprüft. Im Arm C erhielten die Patienten eine «Sandwich»-Therapie: Erst Encorafenib/Binimetinib für 8 Wochen und dann direkt der Wechsel auf die Checkpoint-Blockade mit IPI/NIVO, bei Progression erneuter Wechsel auf die zielgerichtete Therapie. Insgesamt wurden 209 Patienten randomisiert, in der aktuellen Auswertung kam es pro Arm etwa bei der Hälfte der Patienten aufgrund einer Progression zu einem Therapiewechsel. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,1 Monaten zeigten sich für Arm B (Start mit

Checkpoint-Blockade) und C («Sandwich») deutliche Vorteile gegenüber Arm A (Start mit TT). Damit bestätigten die SECOMBIT-Daten den Trend der Behandlungssequenz, wie sie sich auch in anderen Studien als vorteilhaft erwiesen habe, betonte Schadendorf.

Zur Sequenztherapie präsentierte Schadendorf als Erstautor auf dem ASCO-Kongress die europäische ImmunoCobiVem-Studie (10). Hier wurde ein Run-in mit Vemurafenib plus Cobimetinib (V+C) über 12 Wochen gegeben; anschließend erfolgte bei allen stabilen Patienten die Randomisierung in zwei Studienarme. In Arm A wurde die Therapie mit V+C weiter fortgesetzt, in Arm B fand ein Wechsel auf die Checkpoint-Blockade mit Atezolizumab (Atezo) statt. Bei einer Krankheitsprogression wurde in beiden Armen auf das jeweils andere Therapieprinzip gewechselt; bei einer erneuten Progression wurde die Therapie eingestellt. Insgesamt wurden 185 Patienten rekrutiert, von diesen konnten 135 in einen der Studienarme eingeschlossen werden. Von den 50 ausgeschiedenen Patienten hat der überwiegende Anteil aufgrund der Toxizitäten von V+C die Studie abgebrochen.

Das primäre Studienziel war das progressionsfreie Überleben bis zur ersten Progression (PFS1). Nach einem Jahr waren 55% der Patienten aus Arm A und 29% aus Arm B noch progressionsfrei. Im Median betrug das PFS1 bei der Gruppe, die auf die Checkpoint-Blockade umgestellt wurde (Arm B), 5,9 Monate und bei der Gruppe mit fortgesetzter zielgerichteter Therapie (Arm A) 13,9 Monate ( $p = 0,001$ ). Das OS zeigte allerdings ein anderes Bild: Nach 1 Jahr lag die OS-Rate in Arm A bei 78% und in Arm B bei 79%. Nach 2 Jahren hatte sich der Unterschied zugunsten von Arm B noch erhöht, mit 58% in Arm A und 67% in Arm B. Dies war, wie Schadendorf weiter erläuterte, auf das erneute Ansprechen auf die zielgerichtete Therapie nach Progression unter Checkpoint-Blockade zurückzuführen. Im weiteren Verlauf glichen sich die OS-Kurven wieder an. Ein Run-in mit zielgerichteter Therapie und dann ein geplanter Wechsel auf PD-1-Blockade verlängerten das PFS und das Gesamtüberleben leider nicht, so das Fazit der Autoren. Eine

Umstellung der ICI-Monotherapie nach TT-Progression ist nur selten wirksam, aber umgekehrt ist die zielgerichtete Therapie oftmals noch in der Lage, ein Ansprechen nach Versagen der Checkpoint-Blockade zu erzielen.

Ein weiteres aufschlussreiches Projekt zur Sequenztherapie war eine Analyse der Outcome-Daten des European Melanoma Registry (EuMelaReg) (11). Darin wurden die Ergebnisse verschiedener systemischer Therapien und Behandlungsmuster bei Patienten mit BRAF<sup>V600</sup>-mutiertem, metastasiertem Melanom im Real-World-Setting analysiert. Es wurden insgesamt 1000 Patienten einbezogen, die in der Erstlinienbehandlung entweder eine BRAF-/MEK-Hemmer-Kombination oder einen PD-1-Hemmer als Einzelwirkstoff erhalten hatten oder mit einer ICI-Kombination aus PD-1- und CTLA4-Antikörpern behandelt worden waren. Als primäre Endpunkte wurden die Werte für OS und PFS-2 (Zeit bis zur zweiten Progression) ermittelt. Bereits in den Ausgangscharakteristika der Patienten zeigten sich Unterschiede: So sind Patienten, die einen schlechteren ECOG-Ausgangsstadium oder ein fortgeschrittenes Tumorstadium hatten, eher mit BRAF-/MEK-Hemmer-Kombinationen behandelt worden. Das mediane Follow-up für beide Gruppen betrug etwa 30 Monate. Auch nach Adjustierung bezüglich der unterschiedlichen Ausgangssituationen ergab sich sowohl bezüglich des OS (median 45,0 vs. 16,9 Monate) als auch des PFS-2 (median 21,9 vs. 12,3 Monate) ein deutlicher Vorteil für diejenigen Patienten, die zunächst mit der Checkpoint-Blockade behandelt worden waren. Aufgrund der schlechteren Ausgangsbedingungen könnten die Ergebnisse, wie Schadendorf einschränkend sagte, doch verzerrt sein. Trotzdem passten diese Real-World-Daten sehr gut zu den Beobachtungen aus den klinischen Studien. ■

Adela Žatecky

Quelle: ASCO Direct 2022, Highlight-Vortrag «Dermatologische Tumoren» von Prof. Dirk Schadendorf auf der Online-Plattform Medtoday.

Referenzen:

1. Schadendorf D et al.: Adjuvant dabrafenib plus trametinib (D + T) versus placebo in patients with resected stage III BRAFV600-mutant melanoma: Updated 5-year distant metastases-free survival (DMFS) analysis of COMBI-AD. ASCO 2022, Abstract 9563.
2. Livingstone E et al.: Multicenter real-world data of adjuvant treatment and disease outcome of patients with melanoma with high-risk of recurrence. ASCO 2022, Abstract 9570.
3. Menzies AM et al.: Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med.* 2021;27(2):301-309.
4. Versluis M et al.: Survival update of neoadjuvant ipilimumab + nivolumab in macroscopic stage III melanoma: The OpACIN and OpACIN-neo trials. ASCO 2022, Abstract 9572.
5. Menzies AM et al.: Neoadjuvant dabrafenib and trametinib (D+T) for stage III melanoma: Long-term results from the NeoCombi trial. ASCO 2022, Abstract 9580.
6. Ribas A et al.: Pembrolizumab (pembro) plus dabrafenib (dab) and trametinib (tram) in BRAF<sup>V600E/K</sup> mutant melanoma: Long-term follow-up of KEYNOTE-022 parts 1, 2, and 3. ASCO 2022, Abstract 9516.
7. Dummer R et al.: Dabrafenib (D) and trametinib (T) plus spartalizumab (S) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Three-year overall survival (OS) data from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial. ASCO 2022, Abstract 9527.
8. Rozeman EA et al.: IMPemBra, a phase 2 study comparing pembrolizumab with intermittent/short-term dual MAPK pathway inhibition plus pembrolizumab in patients with melanoma harboring the BRAFV600 mutation: Three-year survival data and translational analyses. ASCO 2022, Abstract 9552.
9. Ascierto PA et al.: Phase II study SECOMBIT (sequential combo immuno and target therapy study): A subgroup analysis with a longer follow-up. ASCO 2022, Abstract 9535.
10. Schadendorf D et al.: Efficacy and safety of sequencing with vemurafenib (V) plus cobimetinib followed by atezolizumab (Atezo) in patients (pts) with advanced BRAFV600-positive melanoma: Interim analysis of the ImmunoCobiVem study. ASCO 2022, Abstract 9548.
11. Weichenthal M et al.: EMRseq: Registry-based outcome analysis on 1,000 patients with BRAF V600-mutated metastatic melanoma in Europe treated with either immune checkpoint or BRAF-/MEK inhibition. ASCO 2022, Abstract 9540.