

Symposium: Neueste Entwicklungen und Perspektiven in der zielgerichteten Therapie (Targeted Therapy) von Hauterkrankungen

Zielgerichtete Pharmakotherapie und Immuntherapie des malignen Melanoms

Prof. Dr. Carola Berking

*Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Ludwig-Maximilians-Universität München*

Die Dermato-Onkologie bleibt im Fokus der Dermatologie und der Krebsmedizin insgesamt nicht nur wegen der steigenden Inzidenzraten von Hautkrebs und der verbesserten nicht-invasiven und molekularen Diagnostik, sondern auch und vor allem wegen der vielen neuen Wirkstoffe aus den Bereichen der mutationsbasierten zielgerichteten Therapie und der Immuntherapie, allen voran der Immun-Checkpoint-Blockade. Da diese Medikamente das Überleben der metastasierten Melanompatienten signifikant und nach den neuesten Studienergebnissen auch nachhaltig verlängern können, hat ein primär kurativer Ansatz den in der Ära der Chemotherapie rein palliativen Ansatz abgelöst. Der Anwendungsbereich dehnt sich aktuell immer weiter auf andere Hautkrebsformen (Merkelzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom) und andere Krebsarten (Lungen-, Nieren-, Blasen-Karzinom, Kopf-Hals-Tumoren) aus und der breite Einsatz im adjuvanten Bereich für operierte Hochrisiko-Melanompatienten steht kurz bevor.

Für das inoperabel metastasierte Melanom gibt es seit 2011 insgesamt 8 neu zugelassene Medikamente, die sich grob in zwei Klassen unterteilen lassen: Die zielgerichteten Therapien (BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib, MEK-Inhibitoren Trametinib und Cobimetinib) und die Immuntherapien (Checkpoint-Inhibitor gegen CTLA-4: Ipilimumab; Checkpoint-Inhibitoren gegen PD1: Pembrolizumab, Nivolumab; Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab; viral-onkolytische Therapie intraläsional: T-VEC). Zwei weitere Wirkstoffe der zielgerichteten Therapie, nämlich der BRAF-Inhibitor Encorafenib und der MEK-Inhibitor Binimetinib, stehen als dritte Kombination wahrscheinlich demnächst zur Verfügung. Die Phase-III-Studie (Columbus) hat die Erwartungen bezüglich einer hohen Ansprechrate von rund 70 % erfüllt und bezüglich des progressionsfreien Überlebens mit 14,9 Monaten sogar übertroffen.

Für die bereits zugelassenen Substanzen stellen folgende neue Studiendaten weitere Meilensteine in der Melanomtherapie dar:

1) Frühzeitiger Einsatz in der adjuvanten Situation von Hochrisikopatienten

Die neuen für das inoperabel metastasierte Melanom zugelassenen Substanzen werden in klinischen Studien jetzt auch adjuvant eingesetzt, d.h. zur Verhinderung eines Rezidivs nach operativer Entfernung aller Melanommetastasen im Stadium III und/oder IV. Nachdem bereits 2016 in einer verblindeten Phase-III-Studie (EORTC18071) ein Überlebensvorteil von Hochdosis-Ipilimumab im Vergleich zu Placebo dargelegt werden konnte, konnten auf dem ESMO2017-Kongress ein Vorteil für Nivolumab gegenüber Ipilimumab (Checkmate-238-Studie), ein Vorteil für Dabrafenib+Trametinib gegenüber Placebo (COMBI-AD-Studie) und ein Vorteil von Vemurafenib gegenüber Placebo (BRIM8-Studie) gezeigt werden. Zulassungen für diese Substanzen werden



erwartet. Bis dahin stehen Studienprogramme für geeignete Patienten aktuell zur Verfügung (Checkmate 915 Studie; IMMUNED-Studie). Aufgrund der positiven Studienergebnisse kann in absehbarer Zeit mit einer Veränderung des klinischen Standards in dem Sinne gerechnet werden, dass bereits Hochrisiko-Melanompatienten in der adjuvanten Situation eine zielgerichtete Therapie oder eine Immuntherapie angeboten bekommen werden.

2) Langzeitaussichten für Patienten mit metastasiertem Melanom

Für die zielgerichtete Therapie wurden die 5-Jahres-Verlaufsdaten der Phase-II-Studie zum Einsatz von Dabrafenib und Trametinib vorgestellt. Nach 5 Jahren waren in dem Arm der zugelassenen Dosierung noch 13 % der Patienten progressionsfrei und das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 28 %. Obwohl Langzeitdaten der Phase-III-Studien noch ausstehen, deutet sich auch bei der zielgerichteten Therapie an, dass eine Untergruppe von Patienten langfristig profitiert.

Für die Immuntherapien wurden neue Langzeitdaten der Keynote-006-Studie (Pembrolizumab versus Ipilimumab) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,9 Monaten vorgestellt. Nach dieser Zeit lag die Rate des progressionsfreien Überlebens für Pembrolizumab bei 31 % und die Überlebensrate bei 50 %. 104 Patienten beendeten planmäßig nach 2 Jahren die Therapie, 24 davon hatten zum Beendigungszeitpunkt eine komplette Remission, 68 eine partielle Remission und 12 eine stabile Erkrankung. In 9,7 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit nach Therapieende hatten 7 Patienten einen Progress. Dies deutet darauf hin, dass die PD1-Inhibition eventuell nicht dauerhaft, sondern nur bis zu einem bestimmten Ansprechen durchgeführt werden muss.

3) Erfolgsaussichten bei Patienten mit schlechter Ausgangslage, insbesondere Hirnmetastasen

Patienten mit Hirnmetastasen haben eine besonders schlechte Prognose und sind in der Regel von den Phase-III-Studien/Zulassungsstudien ausgeschlossen. Auf dem ASCO2017-Kongress wurden mehrere Phase-II-Studien gezielt für Patienten mit Hirnmetastasen vorgestellt. Die BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombination Dabrafenib+-Trametinib zeigte ein intrazerebrales Ansprechen von 56-59 %, aber nur vereinzelt komplette Remissionen. Die mediane Ansprechdauer betrug 6,5-7,3 Monate bei asymptomatischen Patienten und 4,5 Monate bei symptomatischen Patienten. Mit der Immuntherapie konnte in der australischen ABC-Studie und in der Checkmate-204-Studie eine intrazerebrale Remissionsrate von 50 % bzw. 55 (davon 15 % bzw. 21 % komplette Remissionen) unter Verwendung der Kombination Nivolumab + Ipilimumab gezeigt werden. Die mediane Ansprechdauer war in beiden Studien noch nicht erreicht worden und unerwartete Toxizitäten wurden nicht beobachtet.

Weitere Entwicklungen in der Therapie des malignen Melanoms werden erwartet. Aktuell rekrutierende oder in Planung befindliche Studien konzentrieren sich auf Kombinationen aus verschiedenen Therapieansätzen, wie BRAF- + MEK- + PD1/PDL1-Inhibitor (Trilogy-Studie; Combi-i-Studie), festgelegte Sequenzen aus BRAF- + MEK-Inhibitor + PD-L1-Inhibitor (ImmunoCobiVem-Studie; ImmunoTarget-Studie) sowie Kombinationen aus verschiedenen Immuntherapeutika (Masterkey-Studie: Pembrolizumab+-T-VEC; PD1-Inhibitoren+-IDO-Inhibitoren; PD1-Inhibitor+-LAG3-Inhibitor).

