

01. Oktober 2019

Checkpoint-Inhibition in der adjuvanten und metastasierten Situation hat für Patienten mit Melanom das Überleben neu definiert

Seit Januar 2019 ist der Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) als Monotherapie auch zur adjuvanten Behandlung des malignen Melanoms im Stadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen zugelassen - neben dem bewährten Einsatz als Monotherapie beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanom bei Erwachsenen. Bei einem Satellitensymposium von MSD im Rahmen des ESMO-Kongresses 2019 stellten Experten aktuelle Studiendaten zur Checkpoint-Inhibition in der Adjuvanz und in der fortgeschrittenen Situation vor, diskutierten die Langzeitperspektiven der Melanom-Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor und Möglichkeiten des Absetzens der Medikation bei Patienten mit kompletten Remissionen.

Die Experten in Barcelona erklärten einhellig, dass die Fortschritte in der Immuntherapie, aber auch der zielgerichteten Therapie die Überlebensperspektive für Patienten mit malignem Melanom im letzten Jahrzehnt dramatisch verbessert haben. Das Überleben sei bei dieser Erkrankung geradezu neu definiert worden. Dazu würden Weiterentwicklungen in der adjuvanten Situation ebenso beitragen wie Fortschritte in der fortgeschrittenen/metastasierten Situation.

Prof. Dr. Reinhard Drummer, Zürich, Schweiz, berichtete, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab und zielgerichtete Therapien in der adjuvanten Situation bei Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion des Tumors gut wirksam seien. Durch diese adjuvanten Behandlungsstrategien könne etwa die Hälfte der Rezidive verhindert werden. Interferon- α , das zuvor in der Adjuvanz zur Verminderung des Rezidivrisikos eingesetzt worden war, sei damit abgelöst, aber auch Ipilimumab solle im adjuvanten Setting nicht mehr verwendet werden. Auch in klinischen Studien sollten die Kontroll-Arme mit diesen beiden Medikationen abgebrochen werden, so Drummer. Heute ständen mit den PD-L1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab, die für alle Patienten geeignet seien, sowie der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren wirksame Optionen für die Adjuvanz zur Verfügung. Speziell für **Pembrolizumab** sei nachgewiesen, dass der Checkpoint-Inhibitor bei Patienten mit **BRAF-mutierten Tumoren oder BRAF-Wildtyp-Tumoren gleichermaßen gut** wirke. Es bestehe aber nach wie vor ein **hoher Bedarf an prädiktiven Biomarkern**, um den Therapieerfolg einer Behandlung bestmöglich vorhersagen zu können.

Wie Drummer berichtete, beruht die Zulassung von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms auf den Daten der Phase-III-Studie **KEYNOTE-054** bei 1.019 erwachsenen Patienten mit vollständig reseziertem Grad-III-Melanom (1). Unter Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen) wurde eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (RFS) gegenüber Placebo dokumentiert (1-Jahres-Rate 75,4% vs. 61,0% und 18-Monats-Rate 71,4% vs. 53,2%). Pembrolizumab führte im Vergleich zu Placebo zu einer Verminderung des Rezidiv- oder Sterberisikos um 43% (1). Für die Zukunft sieht Drummer auch hoffnungsvolle Ansätze durch neoadjuvanten Therapien. Diese seien aber derzeit noch experimentell und sollten nur im Rahmen von klinischen Studien angewendet werden.

Immuntherapien und zielgerichtete Therapien bieten laut Prof. Dr. Caroline Robert, Paris, Frankreich, auch **gute Langzeitperspektiven** für Patienten mit fortgeschrittener, nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung. Mit zielgerichteten Therapien könnten Studien zufolge heute 5-Jahres-Überlebensraten von 34% mit einer zielgerichteten Therapie, von 43% mit Pembrolizumab und von 52% mit der Kombination Ipilimumab/Nivolumab erreicht werden. Die Kombination sei allerdings auch die Therapieoption mit der höchsten **Toxizität**, sodass für viele Patienten die Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor wie Pembrolizumab besser geeignet sei, so Roberts.

Für Patienten, die auf Pembrolizumab mit einer kompletten Remission ansprechen, bestehe zudem die Möglichkeit, die Medikation abzusetzen, ohne dass sich das Rückfallrisiko wesentlich erhöhe (2). Dies komme der Vorstellung von einer möglichen Heilung der Erkrankung schon sehr nahe, so Robert. Voraussetzung für einen **Absetzversuch** sei allerdings, dass der Patient mindestens 6 Monate lang Pembrolizumab erhalten habe und die komplette Remission zweifelsfrei gesichert sei.

CS

Quelle: Satellitensymposium „Redefining Survival: Latest advances in the treatment of melanoma“ im Rahmen des ESMO-Kongresses 2019, 30. September 2019 in Barcelona, unterstützt von MSD Sharp & Dohme GmbH

Literatur:

(1) Eggermont AMM et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 1789-801

(2) Robert C et al. *J Clin Oncol* 2018;36:1649-1653