

## Melanom

## THERAPEUTISCHE HIGHLIGHTS 2021

Elke Engels

In Bezug auf bösartige Hauttumoren hat sich in diesem Jahr viel Spannendes entwickelt, was neue diagnostische und therapeutische Wege ermöglicht. Prof. Dr. med. Axel Hauschild (Kiel) beantwortet die wichtigsten Fragen und geht auf die therapeutischen Innovationen ein.

### Was ist aus Ihrer Sicht eine innovative therapeutische Neuheit in der Dermatoonkologie?

Es gibt viele spannende Ansätze, die anlässlich des ASCO 2021 und anderer onkologischer Kongresse im Gespräch waren. Beispielsweise bei der Therapie des Melanoms. Hier wurde die Zulassungsstudie zu Ipilimumab und Nivolumab „CheckMate-067“ diskutiert. Durch die Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren konnte bei der Wirkstoffkombination jetzt ein medianes Überleben von 6 Jahren gezeigt werden.

### Was bedeutet das für die Praxis?

Das ist ein sehr konstantes Ergebnis. Besonders hervorzuheben ist, dass die Rate der Patienten, die noch einen Progress aufweisen, in der vergangenen Zeit quasi bei null liegt. Damit eröffnen sich Chancen, vielleicht doch eines Tages über Heilung sprechen zu können. Ich betone: Heilung! Die progressionsfreie Überlebensrate nach 6,5 Jahren stellt gleichzeitig einen Anhalt dar, wen wir wahrscheinlich heilen können. Bei der Kombination sind das 34 % im Vergleich zu 29 % bei der Nivolumab-Monotherapie.

### Ist diese Studie richtungsweisend?

Für mich ist die beste Nachricht aus dieser Studie: Die Dauer der Remission wurde nach 6,5 Jahren Nachbeobachtungszeit immer noch nicht im Median erreicht, weder für die Kombination noch für die Monotherapie. Und ja, solche therapeutischen Möglichkeiten sind richtungsweisend und besser als ich jemals vermutet hätte.

### Was ist in Bezug auf Verträglichkeit und Lebensqualität zu sagen?

Durch die Kombination zweier Immuncheckpoint-Inhibitoren fällt die Verträglichkeit leider nicht so gut aus wie bei der Monotherapie mit Nivolumab, was zu erwarten war. Aber über die Jahre haben die Dermato-Onkologen das Nebenwirkungsmanagement hervorragend gelernt, und nun sind wir die Lehrer für andere onkologische Fachdisziplinen!

### Gibt es weitere Highlights in Bezug auf die Melanomtherapie?

Ja, definitiv, beispielsweise die neue Kombinationstherapie aus Nivolumab und Relatlimab, einem LAG-3-Antikörper. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie

„RELATIVITY-047“, die auf dem ASCO vorgestellt wurden, sind positiv. Die Phase-III-Studie in der First-Line-Situation bei Melanompatienten im Stadium IV untersuchte die Monotherapie mit Nivolumab versus einer Kombination aus Nivolumab plus dem LAG-3-Antikörper Relatlimab. 714 Patienten waren eingeschlossen. Ergebnis: Das progressionsfreie Überleben war sowohl im Median als auch nach 12 Monaten deutlich besser für die Kombination. Nach 12 Monaten lag die progressionsfreie Überlebensrate bei der Kombination bei 48 % versus 36 % bei der Monotherapie.

### Hat die Kombinationstherapie alle zu erwartenden Prognosen erfüllt?

Nicht alle. Enttäuschend war, dass die Autoren der Zulassungsstudie keine Daten zur Remissionsrate, der Dauer der Remissionen und/oder dem Gesamtüberleben präsentieren konnten.

### Wie war die Verträglichkeit?

In Bezug auf Nebenwirkungen und Verträglichkeit war die Kombinationstherapie Nivolumab/Relatlimab schlechter verträglich als Nivolumab alleine. Von den behandelten Patienten hatten 18,9 % mittelschwere und schwere Nebenwirkungen, die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 14,6 %. Es wurden aber keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen im Vergleich zu bisherigen Therapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren festgestellt.

Dennoch ist die Kombinationstherapie eine wichtige Behandlungsoption, zumal die Ergebnisse dieser Studie auch in der neoadjuvanten Situation belegt werden konnten. Weitere Studien zur Kombinationstherapie mit LAG-3-Antikörpern in der adjuvanten Situation werden schon jetzt vorbereitet. Es bleibt zu hoffen, dass die Zulassung einer Fixkombination aus Nivolumab plus LAG-3-Antikörper Relatlimab zeitnah erfolgt, damit wir diese Innovation unseren Melanompatienten anbieten können.

### Das metastasierte Aderhautmelanom ist schwierig zu therapieren. Was gibt es bei dieser Indikation an neuen Optionen?

Nun, hier gibt es eine neue Substanz mit Zulassungschancen. In Kürze könnte Tebentafusp beim metastasierten Aderhautmelanom in der Erstlinienbehand-

## DER EXPERTE



**Prof. Dr. med. Axel Hauschild**  
DERMATOLOGIKUM KIEL  
sowie  
Klinik für Dermatologie, Venerologie  
und Allergologie  
Universitätsklinikum Schleswig-  
Holstein; Campus Kiel

lung zur Verfügung stehen. Hierzu wurden auf der Jahrestagung der American Association for Cancer Research (AACR) die Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie von Piperno-Neumann, Hassel, Rutkowski et al. vorgestellt. Unter der Therapie mit diesem Immuntherapeutikum, einem „bispezifischen Fusionsprotein (Tebentafusp; IMCgp100)“ konnte das Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen, metastasierten Aderhautmelanom signifikant verbessert werden.

### Was heißt das konkret?

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben unter Tebentafusp 21,7 Monate im Vergleich zu 16,0 Monaten unter der Behandlung mit Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin in der Kontrollgruppe (stratifizierte Hazard Ratio [HR] 0,51; 95%-KI 0,37–0,71;  $p < 0,0001$ ). Die 1-Jahres-Gesamtüberlebensraten in den Behandlungs- und Kontrollarmen betragen 73,2 % bzw. 58,5 %.

### Worauf beruht dieser Therapieerfolg?

Es gibt ein neues Wirkprinzip: Tebentafusp führt zytotoxische T-Zellen zu den Aderhautmelanom-Metastasen und attackiert sie. Das funktioniert allerdings nur bei HLA-A2-positiven Tumoren, d. h. bei ca. 50 % aller Patienten mit diesem seltenen Tumor.

### Was wünschen Sie sich für die Therapie des Melanoms bis 2025?

Ich wünsche mir, dass die Versorgung der Hauttumorpatienten mit einem Therapieversagen in der Erstlinientherapie noch besser wird. Mein sehnlichster Wunsch ist und bleibt allerdings die Entwicklung einer effizienten medikamentösen Prävention bei Patienten mit einem hohen Risiko für multiple epitheliale Hauttumoren!