

Immuntherapie beim metastasierten Melanom

34. Zwickauer Onkologie-Symposium 18. März 2017

Dr. med. D. Mechtel

Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie,

Heinrich-Braun-Klinikum gGmbH - Standort Zwickau

Vielleicht besser:

Immuntherapie beim metastasierten Melanom- Aktueller Stand der Therapie

34. Zwickauer Onkologie-Symposium 18. März 2017

Dr. med. D. Mechtel

Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie,

Heinrich-Braun-Klinikum gGmbH - Standort Zwickau

Potentielle Interessenskonflikte

Berater- und/oder Vortragshonorare

- BMS
- MSD
- Novartis
- Roche
- ALK
- Pfizer



Die Experten sind sich einig: Mit der Zulassung von Vemurafenib liegt zur Therapie des malignen Melanoms nach langen Jahren des therapeutischen Stillstands ein Medikament vor, das vielen Hautkrebspatienten eine völlig neue Behandlungsoption ermöglicht. v.l.n.r. Dr. med. Dr. Hans-Ulrich Jelitto, Dr. K. Peter Hirth, Dr. Hagen Pfundner, Prof. Dr. Axel Hauschild (Foto: MEDIZIN ASPEKTE, J. Wolff)



Krebserkrankungen: ein gesellschaftliches Problem

- 40 % aller Männer und 30 % aller Frauen erkranken an „Krebs“
- 460.000 Neuerkrankungen/Jahr (D) ohne NMSC (BCC, SCC, MCC etc. der Haut)
- 220.000 Todesfälle/Jahr (D) = ca. 45 % Mortalität
- Sterbealter mit Krebs: ca. 73 Jahre
- 4 bis 5 Mio. Menschen leben nach/mit Krebs

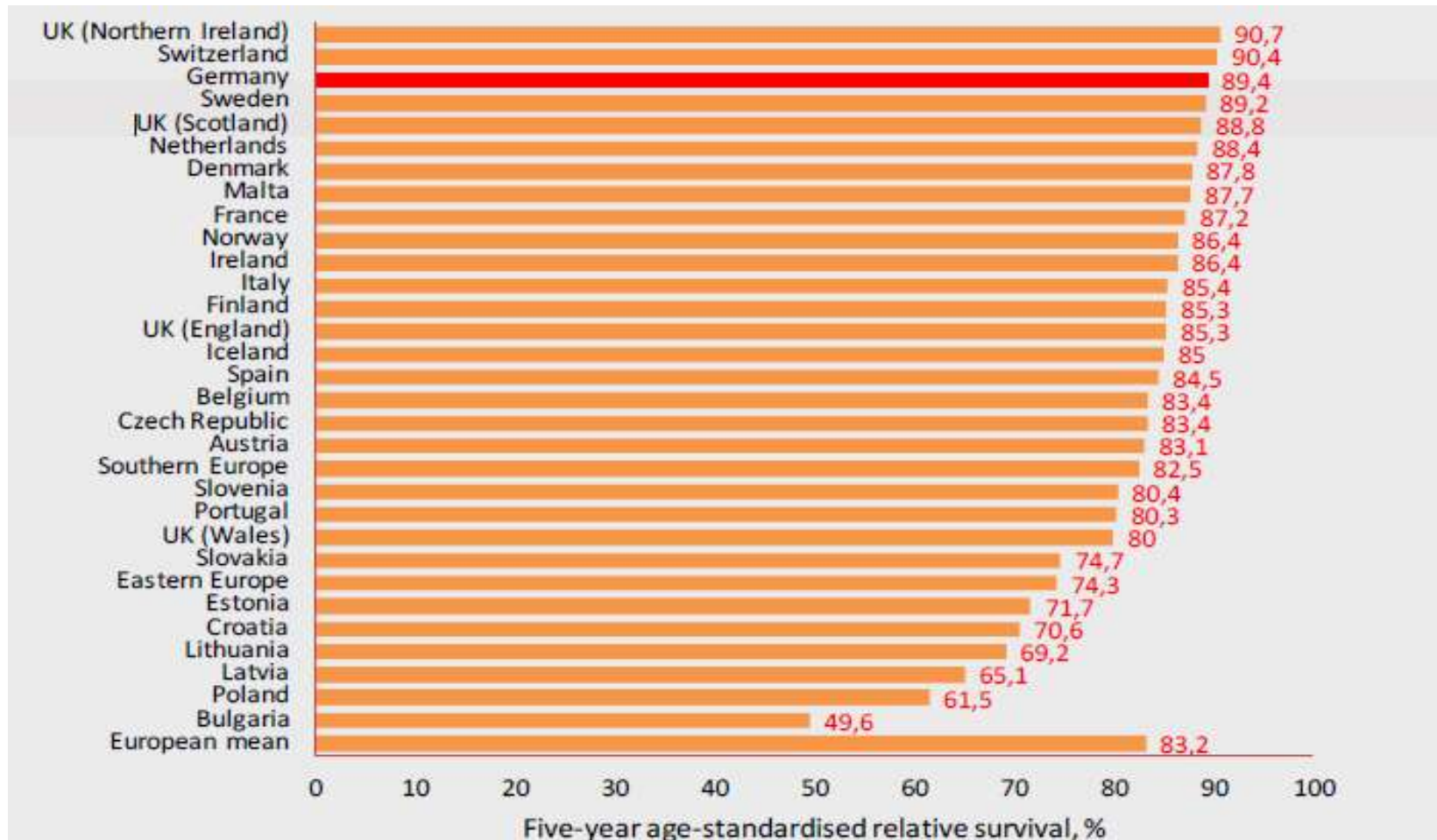
Krebsregister in Europa

Populationsbasierte Register-Studie aus Europa („EUROCARE-5“)

- 29 Staaten und 107 Krebsregister aus ganz Europa involviert.
- Überlebensdaten von 22 Millionen Krebspatienten, die zwischen 2000 und 2007 an Primärtumoren erkrankten.
- Altersspezifische 5-Jahres-Überlebensdaten für verschiedene Tumoren und Melanom.

de Angelis et al., Lancet Oncol 2014;15:23-34

Melanomüberleben in Europa



de Angelis et al., Lancet Oncol 2014;15:23–34

Melanomüberleben in Europa

- 100%ige Registrierung der Daten in Skandinavien, Irland, Großbritannien, Österreich, Baltische Staaten, etc.
- Deutschland: nur 23% der Daten verfügbar --- kein nationales Krebsregister!
- Das Überleben für Melanom in der Schweiz (90,4%) und Deutschland (89,4%) ist genial hoch, Österreich liegt nur im Mittelfeld (83,1%).

Melanomüberleben in Europa

- Schlechtes Melanom-Überleben in Osteuropa (Bulgarien: 49,6%).
- Früherkennung ist wichtig!
Voraussetzung: Zugang zu guter medizinischer Versorgung.
- Kein nationales Screening bis 2009.





Therapie des fernmetastasierten Melanoms



Fernmetastasiertes Melanom – Zielgerichtete Therapien/ Immuntherapien

Therapie metastasiertes Melanom

- **Zunächst:** Staging zur Tumorausbreitung und Mutationsanalyse (aber erst am AJCC Tumor-Stadium IIIB).
- **Dann:** Diskussion des Kasus in der interdisziplinären Tumorkonferenz mit schriftlichem Therapiebeschluss.
- Zertifizierte Organtumorzentren (>40 Hauttumorzentren) in Deutschland.
- Keine Alleingänge einzelner Disziplinen mehr!

Metastasiertes Melanom: Neuzulassungen seit 2011

➤ BRAF/MEK-Inhibitoren:

Dabrafenib (Tafinlar®) + Trametinib (Mekinist®)

Vemurafenib (Zelboraf®) + Cobimetinib (Cotellic®)

➤ CTLA-4-Antikörper:

Ipilimumab (Yervoy®)

➤ PD-1-Antikörper:

Nivolumab (Opdivo®), Pembrolizumab (Keytruda®)

➤ Vakzine: T-VEC (Imlytic®)

Alte und neue MM-Therapien

	RR	PFS	Überleben (median)
Chemotherapie	10 %	2 Monate	10 Monate
Polychemotherapie	15 %	3,5 Monate	10 Monate
BRAF-Hemmer alleine	58 %	7 Monate	18 bis 20 Monate
BRAF + MEK-Hemmer	80 %	12 Monate	25 Monate
Ipilimumab	12 %	3 Monate	12 Monate
PD-1-AK	55 %	6 Monate	25 Monate
PD-1 + Ipilimumab	42 %	13 Monate	30 + Monate ?

Therapie relevante Mutationen

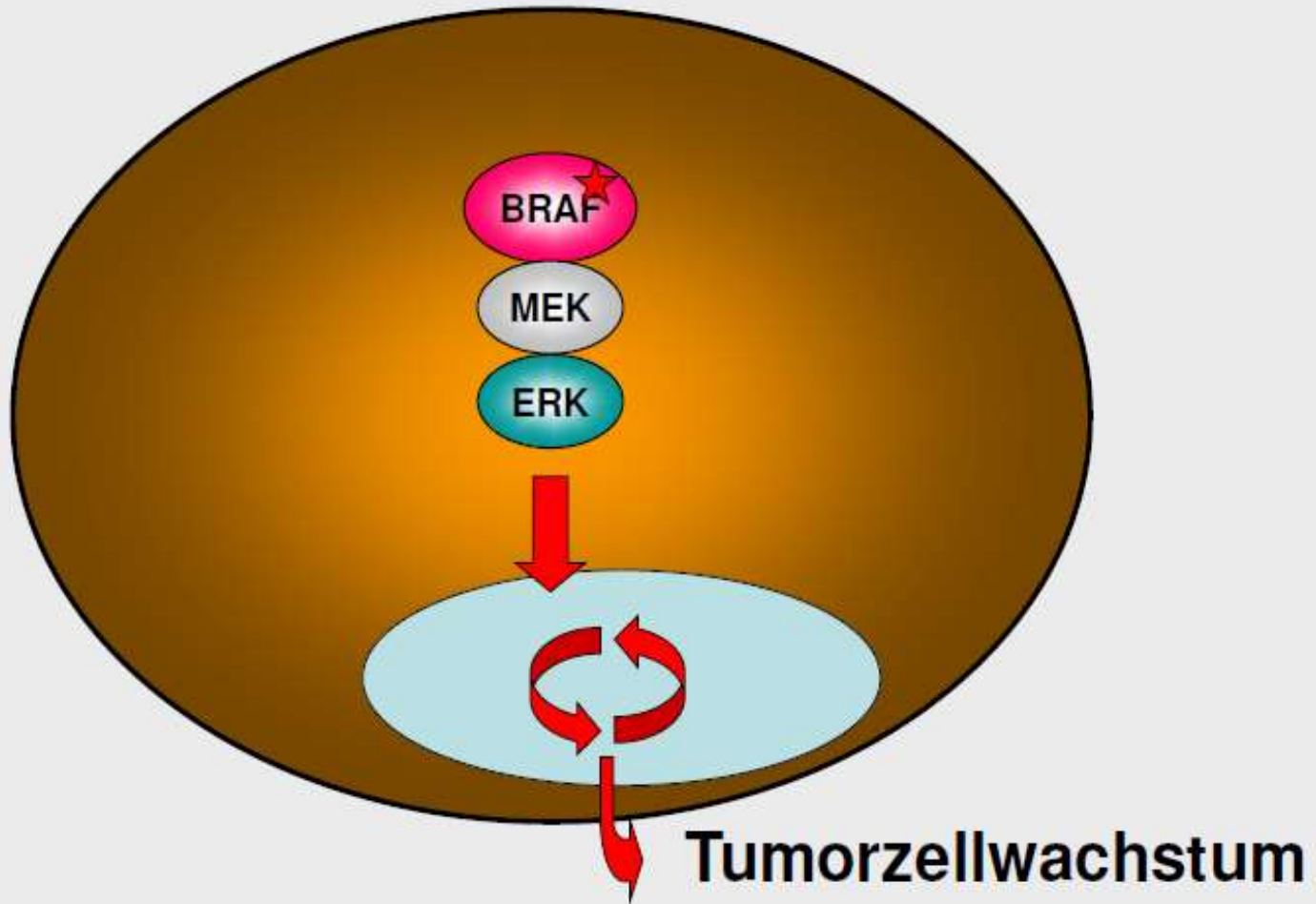
- BRAF (bei ca. 40% aller Melanome), NRAS (ca. 20%), CKIT (ca. 1-2%)
- Konsistenz zwischen Primärtumor und Metastasen des Melanoms: ca. 95%
- Diese Mutationen gehen nicht „verloren“.
- **Aber** : Deutsche Melanom-S3-Leitlinie:
Molekularpathologisches Routinescreening von Metastasen ab AJCC-Stadium IIIB

Mutationsanalysen

- BRAF (V600: 88 %, V600K: 10 %) bei allen Patienten mit Metastasen (40 % Positivität)
- Testung am (alten) Paraffinmaterial möglich
- NRAS-Testung nur bei BRAF-negativen Tumoren (dann 40 % Positivität)
- CKIT-Testung nur bei ALM-Primarius oder Schleimhaut-MM (nur dort 15 % Positivität)

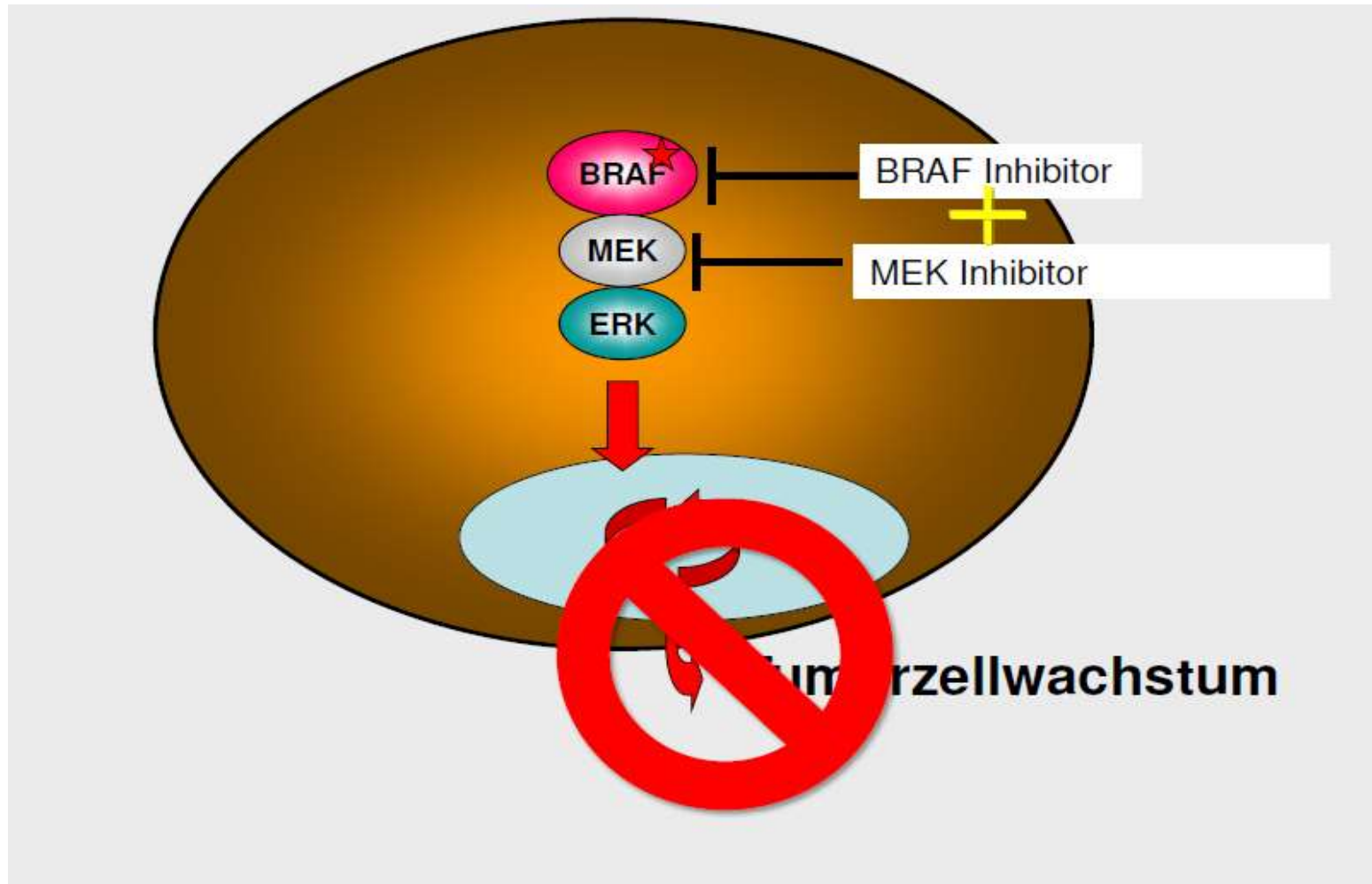
BRAF- Inhibitoren

Targeted Therapies



BRAF- Inhibitoren

Targeted Therapies



BRAF- Inhibitoren

- 1. Zulassung für Dabrafenib und Trametinib (COMBI-d und COMBI-v Studien; Fa. Novartis)
- 2. Zulassung für Vemurafenib und Cobimetinib (coBRIM-Studie; Fa. Roche)
- Jetzt auch positive Studie zu Encorafenib und Binimetinib (COLUMBUS-Studie, Fa. Pierre-Fabre, EU bzw. Array Pharma,USA)

Dabrafenib und Trametinib (COMBI-d)

A: Dabrafenib alleine (2x150 mg/d)

B: Dabrafenib (2x150 mg/d) + Trametinib (2 mg/d)

- 423 Stadium IV Melanompatienten mit V600E/K Mutationen
- Primärer Studienendpunkt: („investigatorassessed“) PFS
- Jetzt: OS-Update und Subgruppenanalyse

Flaherty et al, J Clin Oncol. 2016;34: (suppl; abstr 9502)

Dabrafenib und Trametinib (COMBI-d)

- PFS (3 Jahre): 30% (B) vs. 22% (A)
- OS (3 Jahre): 44% (B) vs. 32% (A)
- OS (3 Jahre) für Kombination bei erhöhter vs. *normaler LDH bei Therapiebeginn*: 54% vs. 25%
- Anzahl der nach PD behandelten Pat. im Kombinationsarm: 48%

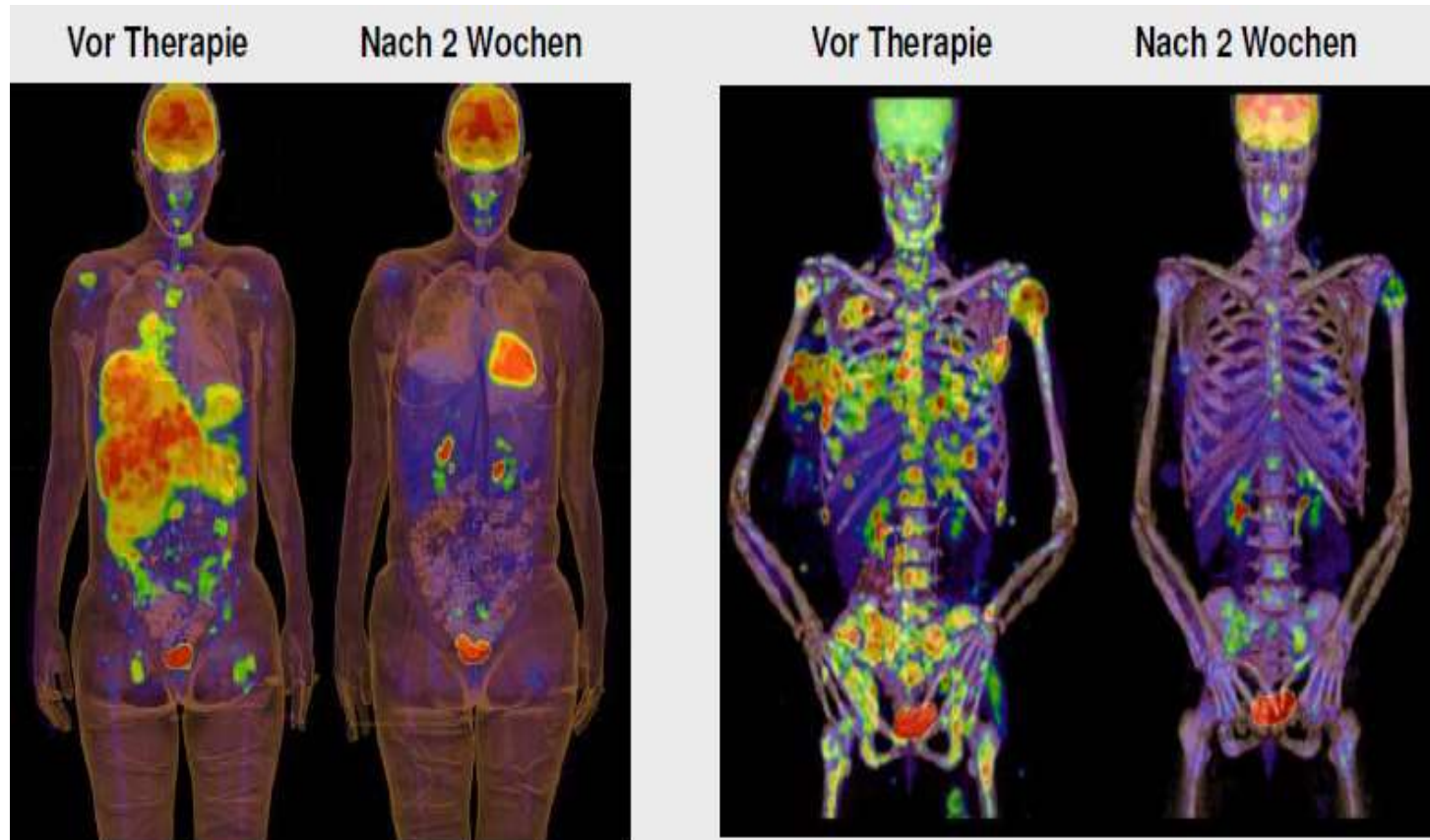
Flaherty et al, J Clin Oncol. 2016;34: (suppl; abstr 9502)

Sekundäre Resistenz der BRAF-Inhibitoren



Wagle et al, J Clin Oncol 2011 ; 29: 3085-3096

BRAF-Inhibitoren: Schnelle Tumorremissionen im PET



Dank an Drs. Grant McArthur und Rod Hicks,
Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien

BRAF-Inhibitoren

- Alle BRAF/MEK-Inhibitor Kombinationen sind signifikant besser wirksam als die Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren alleine.
- Therapieabbruchrate: identisch
- Weniger kutane, aber mehr Fieber, Schüttelfrost und gastrointestinalen Nebenwirkungen mit der Kombinationstherapie.
- Die Lebensqualitätsanalysen der randomisierten Studien zeigen konsistent bessere Ergebnisse für die Kombination!

BRAF-Inhibitoren

- Europäische Zulassung für Dabrafenib + Trametinib und für Vemurafenib + Cobimetinib
- 3-J-Ü-R für Dabrafenib/Trametinib: 44%
- Kombination = neuer Therapiestandard für BRAF-mutierte Melanome!
- LDH = prognostischer und prädiktiver Biomarker für metastasierende Melanome
- Zukunft für Encorafenib und Binimetinib?



Immuntherapien

Schadendorf & Hauschild 2013

YEAR IN REVIEW

MELANOMA IN 2013

Melanoma—the run of success continues

Dirk Schadendorf and Axel Hauschild

In 2013, new insights on the molecular features of cutaneous melanoma provided a paradigm shift in our understanding of the biology of this disease. Exploiting immune checkpoint blockade and the use of BRAF-targeted or MAPK-targeted agents contributed to important progress in the treatment and management of cutaneous melanoma.

Schadendorf, D. & Hauschild, A. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **11**, 75–76 (2014); published online 14 January 2014; doi:10.1038/nrc11onc.2013.246

Melanoma is a common malignancy in the West, causing the majority (75%) of deaths related to skin cancer and with an incidence of 15–25 per 100,000. Despite efforts for early detection and prevention, approximately 20% of patients with melanoma die

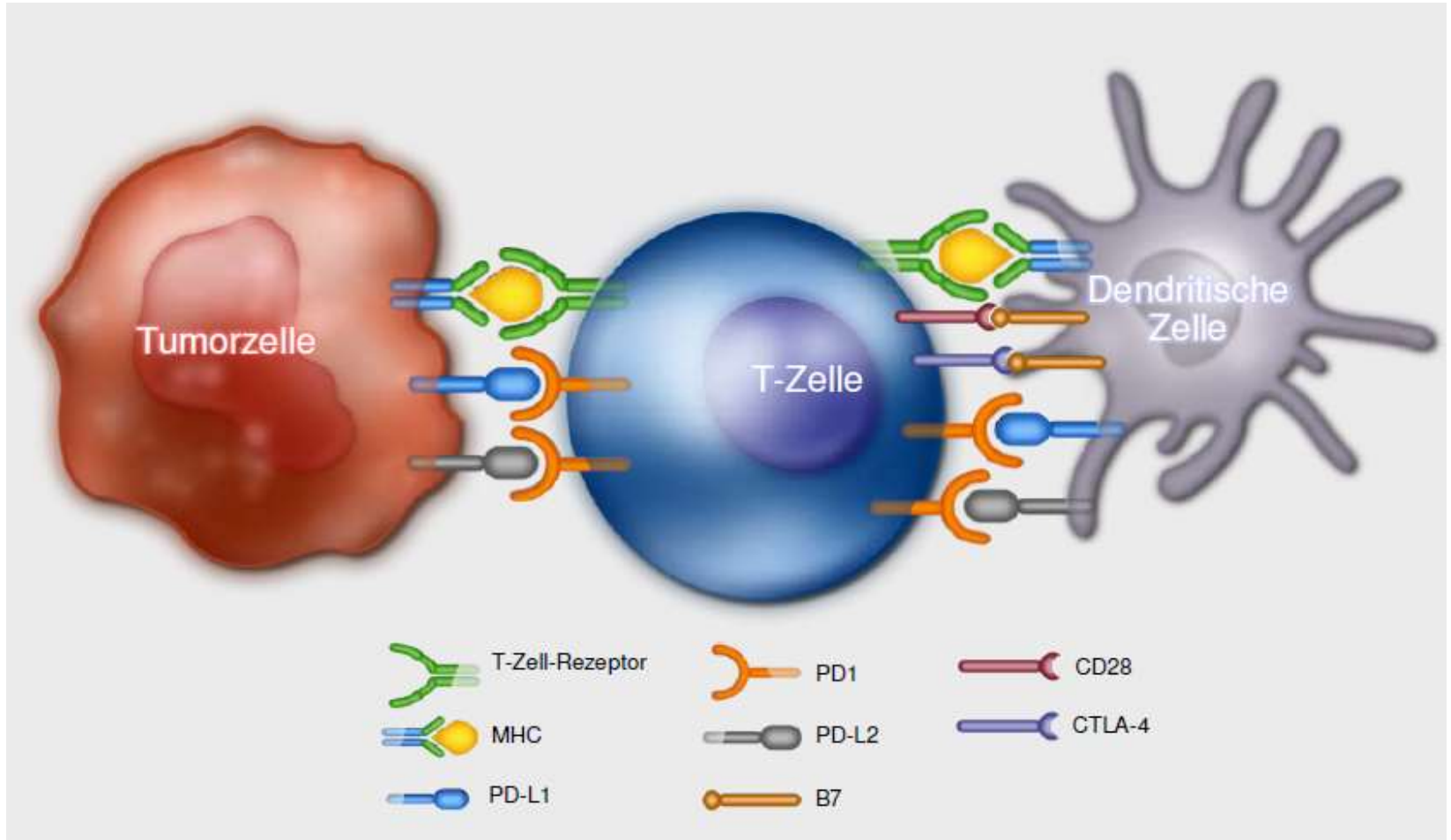
of these drugs. Researchers, therefore, had to focus on the analyses of resistance mechanisms of BRAF inhibition to optimize therapy for metastatic melanoma. The acquired resistance to BRAF inhibition was shown to be the result of MAPK



Photodisc/Getty

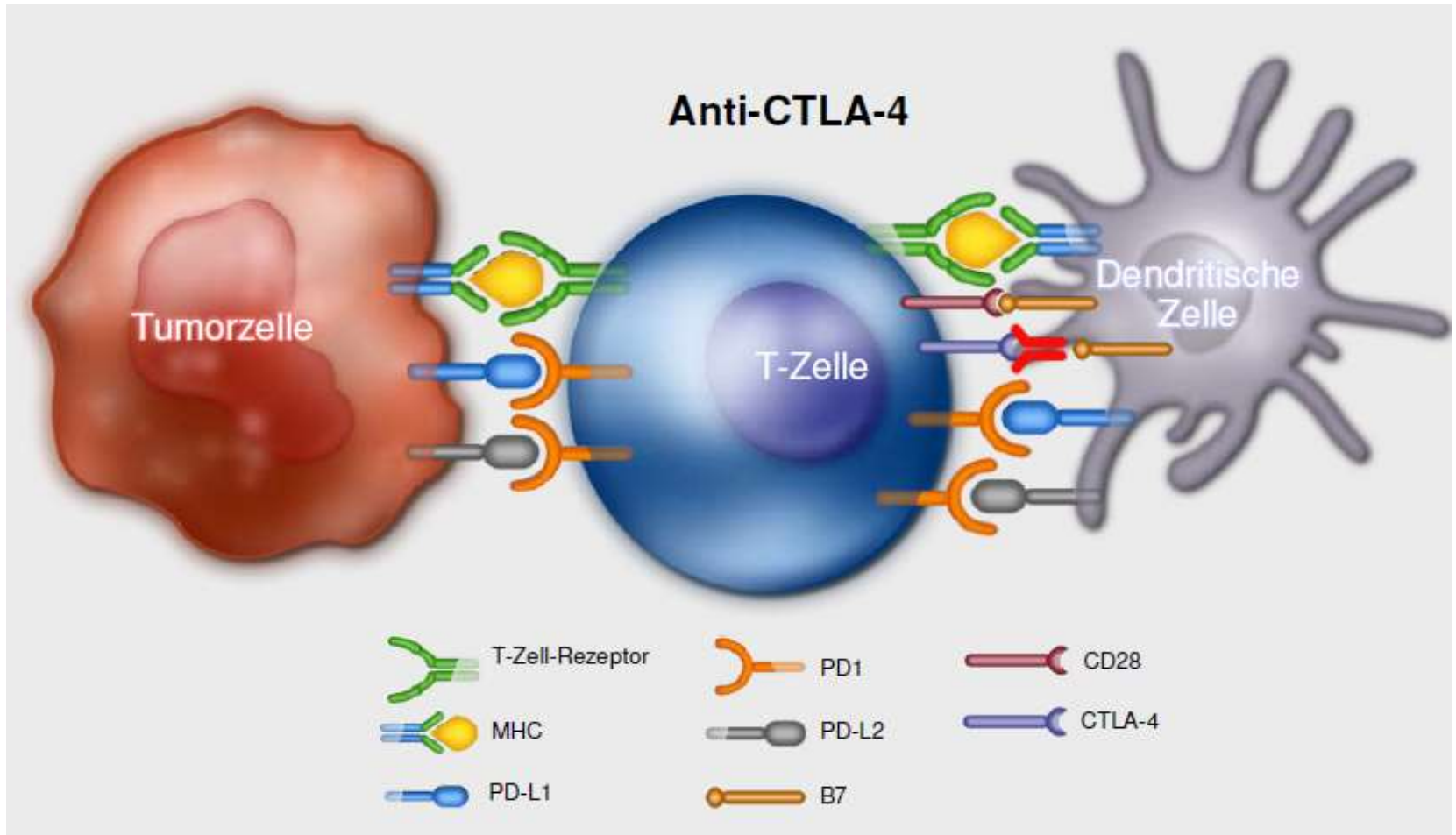
Nature Reviews Clin Oncol 2014;11:75

Die Immun-Checkpoint-Blockade



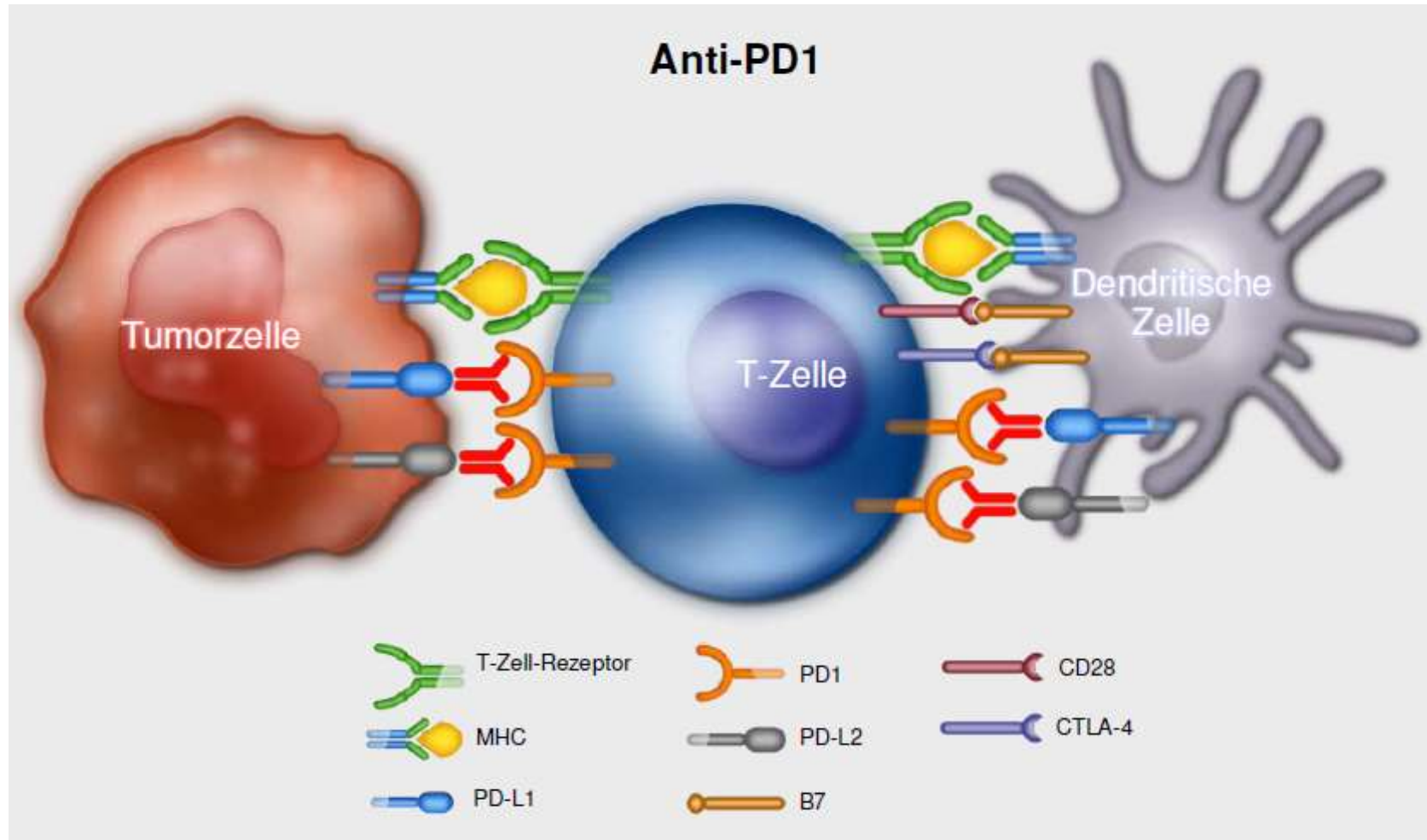
Adapted from Sznol M et al., Presented at ASCO 2013: oral presentation CRA9006

Die Immun-Checkpoint-Blockade - Anti-CTLA-4



Adapted from Sznol M et al., Presented at ASCO 2013: oral presentation CRA9006

Die Immun-Checkpoint-Blockade – Anti-PD1



Adapted from Sznol M et al., Presented at ASCO 2013: oral presentation CRA9006

Die Immun-Checkpoint-Blockade – Anti-PD1

- Wirksam in first- und second-line Therapie
- Geeignet für BRAF-Wildtyp und BRAF-mutierte Melanome
- Gute Remissionsraten: first-line ca. 40%
- Progressionsfreies Überleben: ca. 6 Mon.
- Wenig schwere Nebenwirkungen
(ca.12% CTC Grad 3/4), wenige und eher „milde“ Autoimmunitätserkrankungen (Kolitis, etc.)
- Kaum Therapieabbruch (5%) durch Toxizitäten

Die Immun-Checkpoint-Blockade – Anti-PD1

- Nivolumab und Pembrolizumab bisher gleich gut wirksam und auch gleich gut tolerabel.
- Unterschiedliche Applikationsschemata (Nivolumab: alle 2 Wo., Pembrolizumab alle 3 Wo.)
- Bisher unklar: medianes Überleben und Langzeitüberlebensdaten (3 Jahre +)?

Pembrolizumab (Keytruda) KEYNOTE-001

655 Stadium IV Melanom-Patienten in Phase-I-Dosis-Eskalationsstudie

- Ipi-naive und Ipi-vorbehandelte Patienten in der 2 mg/kg bzw. 10 mg/kg Dosisgruppe
- 56% AJCC Stadium M1c Patienten, 35% mit erhöhter LDH im Serum
- 32% vorbehandelt, 8% mit Hirnmetastasen
- Überwiegend BRAF Wildtyp (75%)

Ribas et al, JAMA 2016;315,1600-9

Pembrolizumab (Keytruda) KEYNOTE-001

Therapieresultate für first-line Patienten (n=152)

- ORR: 45,1% (13,5% CR)
- Rem.-Dauer: >3 Jahre (36 Mon: 57%)
- CR-Dauer: **89% weiterhin anhaltend**
- Medianes PFS: 5,0 Monate
- PFS nach 3 Jahren: 30%
- Medianes OS: 32,2 Monate
- 3-Jahres-Überlebensrate: 40%

Ribas et al, JAMA 2016;315,1600-9

Nivolumab (Opdivo): Langzeitüberleben

- Ergebnisse der Phase-I-Studie (CA209- 002) von 107 vorththerapierten Melanompatienten mit Dosisescalation (0,1-10 mg/kg KG) von Nivolumab alle 2 Wo. appliziert
- Maximale Therapiedauer: 96 Wochen
- PFS nach 30 Mon.: 19% (für alle Pat.) vs. 26% für die 3 mg/kg-Kohorte (= zugelassene Dosis für Melanom-Patienten)

Hodi et al, AACR 2016 Annual Meeting (abstract CT001)

Nivolumab (Opdivo): Langzeitüberleben

Zeitpunkt	Überlebensrate (%) für 3 mg Nivolumab
1 Jahr	65
2 Jahre	47
3 Jahre	41
4 Jahre	35
5 Jahre	35

Medianes Überleben: 20,3 Monate

Hodi et al, AACR 2016 Annual Meeting (abstract CT001)

Zusammenfassung

Gutes medianes und Langzeitüberleben für Monotherapie mit den beiden PD-1 Antikörpern ist bewiesen:

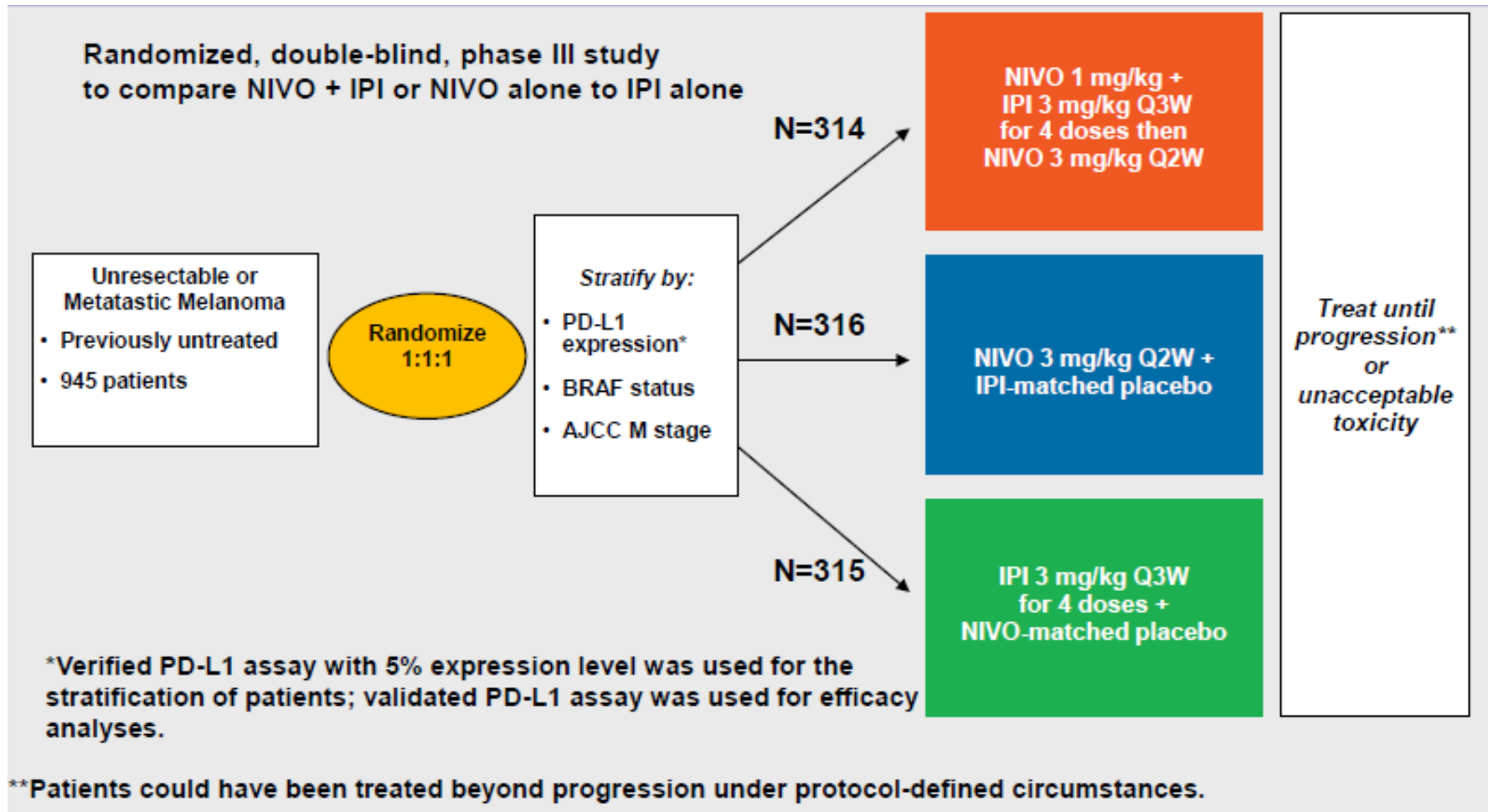
- Biomarker für gutes Therapieansprechen:
prätherapeutisch vorhandene intratumorale T- Zell-
Infiltration (TILs)
- Besseres Therapieresultat mit niedrigen LDH- Werten
bei Therapieeinleitung
- Derzeit: unklare (=keine) Rolle der PD-L1 Expression
auf Tumor- und Immunzellen

Kombinierte Immuntherapien

Ipilimumab in Kombination mit PD-1-Antikörpern

- **CHECKMATE-067 Studie:** Ipi + Nivo
vs. Nivo vs. Ipi (3 Therapiearme)
- **CHECKMATE-069 Studie:** Ipi + Nivo
vs. Ipi (2 Therapiearme)
- **KEYNOTE-029 Studie:** Ipi („low dose“) +
Pembro („full dose“)

Randomisierte Studie zu Ipilimumab und Nivolumab (Checkmate 067 Studie)



Wolchok et al, J Clin Oncol 2016, suppl, abstr 9505

CHECKMATE-067 Studie

Update der Studienergebnisse zu Nivo+Ipi (A) vs. Nivo (B) vs. Ipi (C); Nachbeobachtungszeit: 18 Mon.

PFS:	11,5 Mon vs. 6,9 vs. 2,9 Mon.
ORR:	57,6% vs. 43,7% vs. 19,0%
CR:	12,1% vs. 9,8% vs. 2,2%
RR (PD-L1+):	72,1% vs. 57,5% vs. 21,3%
Remissionsdauer:	?(n.e). vs. 22,3% vs. 14,4 Mon.
RR (PD-L1-):	54,8% vs. 41,3% vs. 17,8%
Therapieabbruch:	38,7% vs. 10,5% vs. 15,4%

Wolchok et al., J Clin Oncol. 2016;34 suppl; abstr 9505

Zusammenfassung

Aktuell: EMA-Zulassung für Ipi+Nivo-Kombination

- Nur die CHECKMATE-067-Studie lässt den direkten Vergleich der Kombi zu Nivolumab alleine zu.
- Ergebnisse zu Überlebensunterschieden aus dieser Studie erst (Ende?) 2017.
- Die Kombination ist erheblich toxischer als die PD-1-Antikörper in der Monotherapie, aber auch kürzer (wegen notwendigem Therapieabbruch).
- **Aber: Trotz NW-bedingtem Therapieabbruch anhaltender Therapieerfolg bei fast allen Patienten!**

Zusammenfassung

Deutsche S3-Leitlinie Melanom AJCC-Stadium IV- Therapie („first line“)

- BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombination (nur bei nachgewiesener BRAF-Mutation im Tumor)

Oder

- PD-1-Antikörper als Monotherapie

Oder

- Ipilimumab mit Nivolumab als Kombination

Aber: aktuell keine Evidenz für Priorisierung!



Andere Immuntherapien

Talimogene Laherparepvec (T-VEC)

Prospektive randomisierte Zulassungsstudie an 426 metastasierten MM-Pat. mit Stad. III/IV

- 52% vorbehandelte Pat., „nur“ 23% Stad. IV, M1c
- Vergleich: Herpes simplex-basierte onkolytische Vakzine (T-VEC) vs. s.c. appliziertes GM-CSF
- T-VEC wurde intraläsionär mit größen- und zahlabhängiger Dosierung in Hautfiliae injiziert
- Studienendpunkt: „dauerhafte“ Remissionen

Talimogene Laherparepvec (T-VEC)

Ergebnisse:	T-VEC	vs.	GM-CSF
Dauerhafte RR:	16,3%	vs.	2,1%
CR:	10,8%	vs.	1,0%
Stad. III vs. IV:	30/69%	vs.	31/69%
Vorbehandelt:	53%	vs.	54%
Medianes OS (alle)	23,3	vs.	18,9 Mon.
Toxizität (CTC 3/4)	11%	vs.	5%
Therapieabbruch	4%	vs.	2%

Andtbacka et al., J Clin Oncol. 2015;33:2780-8

T-VEC und Ipilimumab

62 jährige Frau, Befund vor Therapiebeginn, August 2015



Prof. Hausschild, Uni Kiel

T-VEC und Ipilimumab

62 jährige Frau, anhaltende komplette Remission, September 2016



Prof. Hausschild, Uni Kiel

Zusammenfassung

Talimogene Laherparepvec (T-VEC)

- EMA-Zulassung: T-VEC seit Dezember 2015
- Behandlung nur nach Schulung des Teams (mit Apotheke) möglich - wir arbeiten daran.
- Nischenindikation für kutane Metastasen (IIIB/C, Stad. IV M1A) oder neuer Kombinationspartner für Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Ipi; PD1-AK)
- **Aktuell:** Zulassungsstudie zu Pembro +/- T-VEC



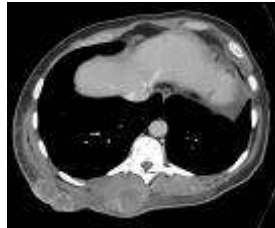
Adjuvante Therapien

Adjuvante Therapie: Ipilimumab

- Zulassungsrelevante Studie (EORTC 18071)
- Randomisierung von 951 Melanom-Patienten mit AJCC-Stadium IIIA/B/C
- Keine Interferon-Vorthherapie erlaubt
- **10 mg/kg KG** (4x alle 3 Wochen, danach über 3 Jahre alle 3 Monate) Ipilimumab oder Placebo (gleiches Applikationsschema)
- 2. Zwischenauswertung präsentiert (ESMO)
- Mediane Nachbeobachtungszeit: 5,2 Jahre

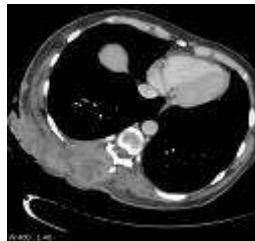
Eggermont et al, N Engl J Med 2016; Epub

Ansprechen Ipilimumab Patientenbeispiel



Screening

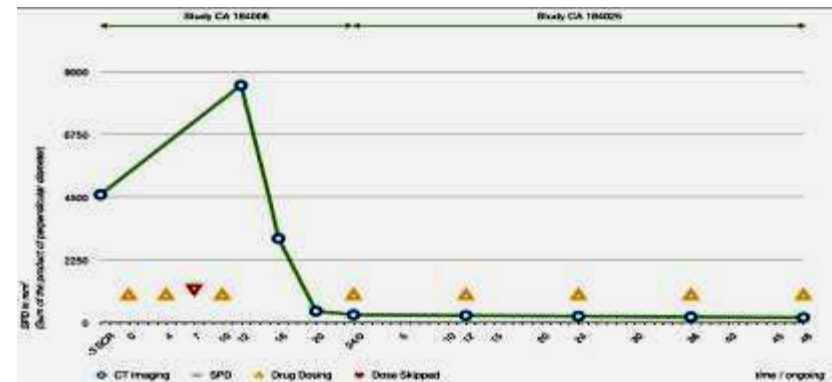
Week 96
Durable & ongoing response
without signs of IRAEs



Week 12
Initial increase in
total tumour burden
(mWHO PD)



Week 16
Responding

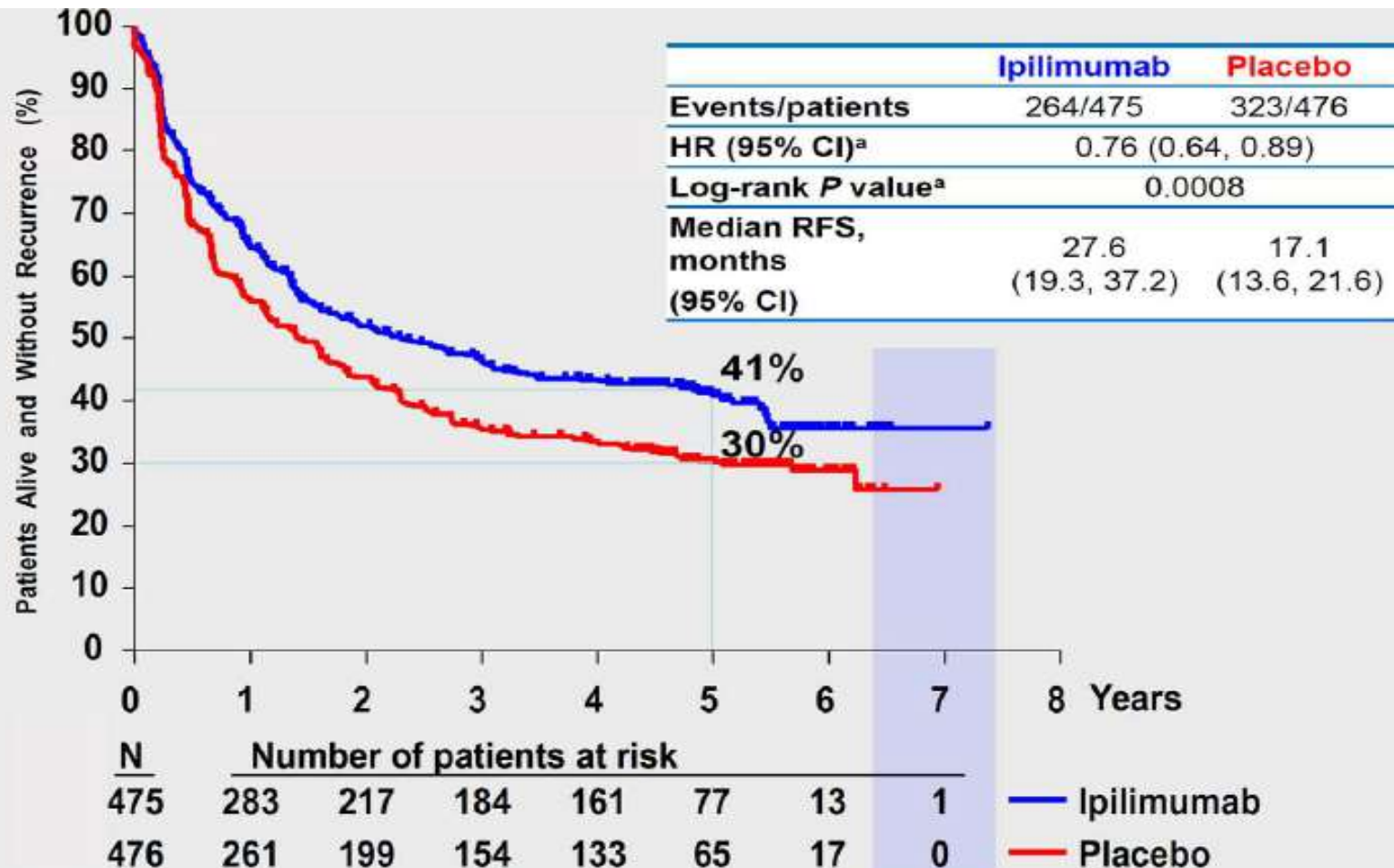


Harmankaya et al. Presented at EADO 2009, Vienna, Austria

Ipilimumab zur second line Therapie des fortgeschrittenen inoperablen metastasierten Melanoms

Adjuvante Therapie: Ipilimumab

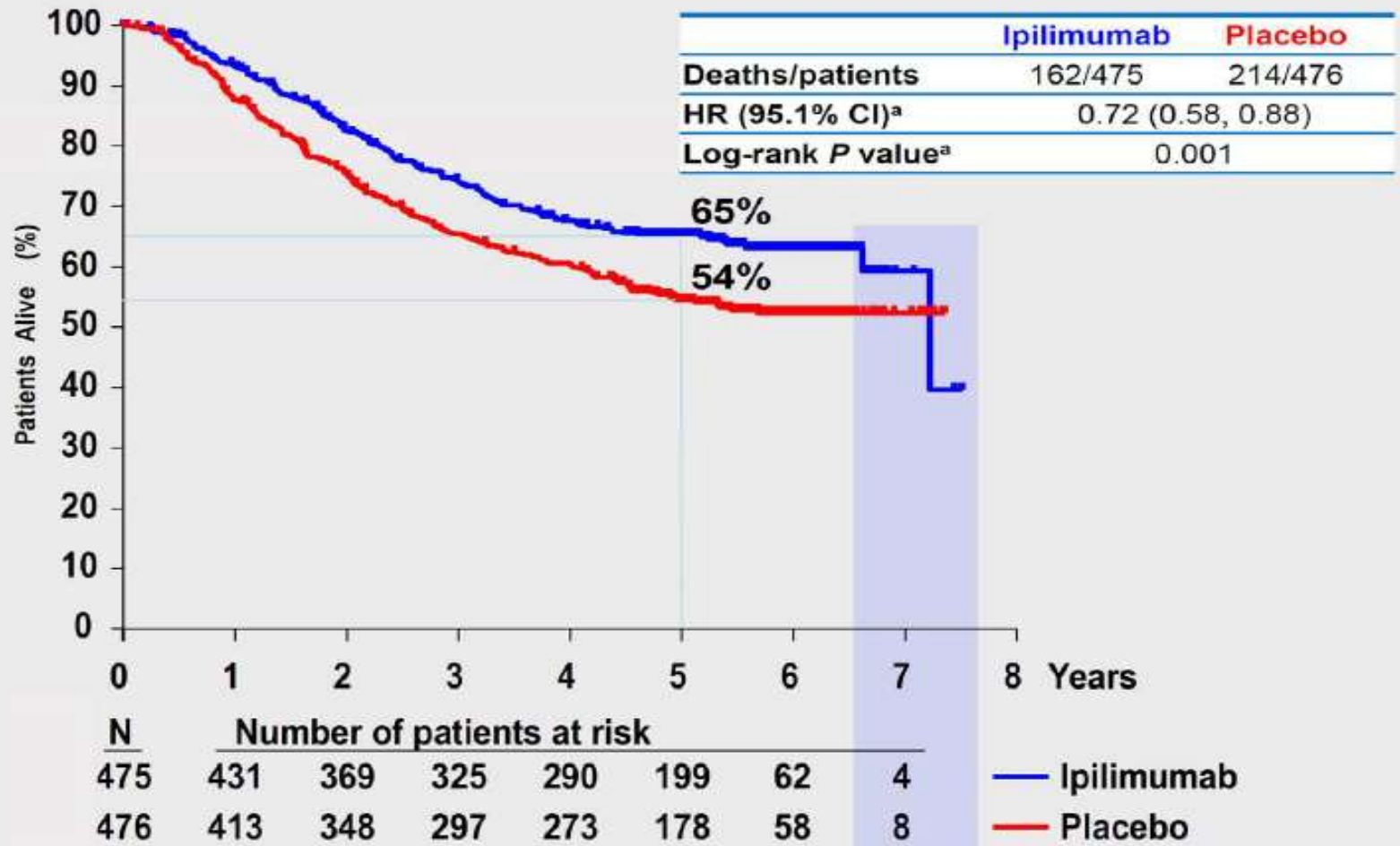
Rezidivfreies Überleben



Eggermont et al, N Engl J Med 2016; Epub

Adjuvante Therapie: Ipilimumab

Gesamtüberleben



Eggermont et al, N Engl J Med 2016; Epub

Adjuvante Therapie: Ipilimumab

- Deutlich mehr schwerere NW
(CTC Grad 3/4; v.a. Autoimmunerkrankungen)
Ipilimumab: **54,1%**
Placebo: 4,0%
- Therapieabbrüche:
Ipilimumab: **48,0%!**
Placebo: 1,5%
- 5 Ipilimumab-bedingte Todesfälle (1,1%)

Eggermont et al, N Engl J Med 2016; Epub

Adjuvante Therapie: Ipilimumab

- **Deutscher** adjuvanter Therapiestandard:
Interferone (LDI oder HDI)
- **International** favorisierte Alternative: „wait and see“
- **Jetzt:** toxische, aber wirksame (OS-Benefit!)
Hochdosis-Ipilimumab-Therapie mit 10 mg/kg
- **FDA-Zulassung in 2015: aber bisher nur Therapie mit Freeware durch Herstellerfirma**
- Diskussion um Preis für diese Therapie und evtl. Therapiealternative (3 mg/kg über 1 Jahr)

Alea iacta est.



Gute Preise – Gute Besserung (in der Onkologie)?

Kosten / Preisgestaltung in der Onkologie

Der Preis des Lebens

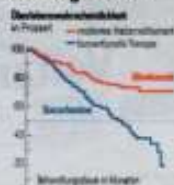
Die Krebsbehandlung macht große Fortschritte. Der Fluch des Erfolgs: Die Kosten steigen exponentiell. Das Gesundheitssystem droht zu kollabieren

Ulrich Kahlholz kennt sein Fluch. Seit über 30 Jahren ist er in der Krebstherapie mit tätig. Er hat wiederholt seinen Zettel erlebt. „Früher konnten wir Patienten nichts bieten, außer Chemotherapie“, erinnert sich der Vorstandsvorsitzende des Charité Comprehensive Cancer Center. „Patienten, die früher nach einem halben Jahr gestorben wären, bekommen heute eine solide Therapie. Und wenn wir sie nach fünf Jahren verabschieden, geht es ihnen immer noch gut.“ So tickt Kahlholz, Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebtkongresses, dem Expertenforum in Berlin häufig anwesend. „Feststehend“ findet er die Tatsache: „Wir stehen in der Tumorerkrankung eine regelrechte Revolution.“

Die Schattenseite: Die Kosten explodieren, und es stellen sich Fragen, die kaum einer zu denken wagt – geschweige denn öffentlich anspricht. Wo darf der Patient nicht kosten? Wie viel ist ein Lebensjahr wert, ein halbes Jahr nach nur etwas Hoffnung? Und: Wer entscheidet das?

Ein Tropfen, noch ein Tropfen, wieder ein Tropfen. Eines eine Stunde läuft die Infusion mit Nivolumab in die Vene. Für Patienten, die an schwarzem Hautkrebs (malignem Melanom) jo-

Hoffnung für viele



Patienten mit metastasierendem Hautkrebs leben dank der neuen Immuntherapie deutlich länger. Konventionelle Chemotherapie hat hier kaum Erfolg.
Quelle: The New England Journal of Medicine (NEJ)

Medscape Medical News > Oncology

New Adverse Event in Cancer Treatment: 'Financial Toxicity'

Nick Mulcahy

April 25, 2013

Neue Melanommedikamente: Verfügbarkeit in Europa

Internet-basierte Umfrage in 29 europäischen Ländern (Mai 2015 bis Mai 2016)

- 34 führende onkologische Zentren
- Fragen: Zahl der MM, Zulassungs- und Erstattungssituation der neuen Substanzen; Behandlung der eigenen Patienten? Studien?
- **Westeuropa:** ca. 70% der Patienten haben Zugang zu allen Innovationen (BRD: >90%)
- **Osteuropa :** <10% der Pat. können trotz Zulassung mit Innovationen behandelt werden

Kandolf-Sekulic et al, ESMO 2016, abstr 1389

„Wieviel darf ein Jahr Lebensverlängerung kosten?“

- Kostenintensive Therapien in der Onkologie
- Kosten-Nutzen-Rechnung für PD-1-AK
- Diskussion um 80.000 € Maximalbetrag in NL
- **Aber:** Dialyse (3x/Woche): 216.000 €/Jahr
- GKV-Medikamentenausgaben in D (2012): gesamt 30,6 Milliarden Euro
- Beispiel: Immuntherapie bei 50.000 Patienten mit Lungenkrebs (Therapiekosten 100.000 €/Jahr) $\approx$ 5 Milliarden €/Jahr

Interview mit Christian Blank (NCL, HL); Spiegel online; 20. Sept. 2014



Personalisierte Medizin **Fortschritt** oder
falsches Versprechen?

Zertifizierte Fortbildung: Erbliche Herzrhythmusstörungen – Indizien erkennen Seite 623

Patientenrechtgesetz: Kodifizierung ohne Gewinn an Rechtssicherheit Seite 1614

www.aerzteblatt.de



Danke für Ihre Aufmerksamkeit

