

Melanom: Therapie nach Versagen der Inhibition von PD-1/PD-L1

Für Patientinnen und Patienten mit Melanom bleiben bisher wenig Optionen, sollte ihre Erkrankung nach einer Inhibitionstherapie von PD-1/PD-L1 fortschreiten. In einer Phase-II-Studie wurde nun eine Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab geprüft.

Inhibitoren der Immuncheckpoints PD-1 („programmed cell death protein 1“) und PD-L1 („programmed cell death 1 ligand“) sind eine wertvolle Option in der Behandlung des Melanoms. Doch für jene Betroffene, deren Erkrankung im Anschluss an diese Therapie fortschreitet, fehlt es an weiteren Behandlungsoptionen. Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurde nun die Kombination aus dem Multikinaseinhibitor Lenvatinib und dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab bei solchen Personen untersucht.

In die Studie wurden Patient*innen mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III–IV aufgenommen, bei denen die Erkrankung binnen zwölf Wochen nach der letzten Dosis eines PD-1/

L1-Inhibitors fortschritt. Dabei durfte der Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Agenzien gegeben worden sein, darunter auch CTLA („cytotoxic T-lymphocyte-associated protein“)-4-Inhibitoren. Die Patient*innen erhielten Lenvatinib einmal täglich oral sowie maximal 35 Gaben Pembrolizumab (i. v. alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität). Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechratenrate (ORR).

Insgesamt wurden 103 Personen behandelt. Das mediane Follow-up betrug 15,3 Monate. Die ORR lag in der gesamten Population bei 21,4 %, es gab 3 (2,9 %) komplette Responses und 19 (18,4 %) partielle. Die mediane Ansprechdauer

lag bei 8,3 Monaten. Unter jenen 30 Personen, bei denen die Krankheit nach vorheriger Gabe von Anti-PD-1- plus Anti-CTLA-4-Antikörpern fortgeschritten war, wurde sogar eine ORR von 33,3 % erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben betragen in der gesamten Population 4,2 beziehungsweise 14 Monate.

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen vom Schweregrad 3–5 traten bei 47 Behandelten (45,6 %) auf.

Fazit: Die Kombination aus Lenvatinib plus Pembrolizumab führt bei Melanompatient*innen mit Progress nach einer PD-1/L1-Therapie zu einer klinisch bedeutsamen, dauerhaften Antwort. Das galt auch für jene Personen, die eine Kombination aus PD-1- und CTLA-4-Inhibitoren erhalten hatten.

Dr. Christian Behrend

Arance A et al. Phase II LEAP-004 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Melanoma With Confirmed Progression on a Programmed Cell Death Protein-1 or Programmed Death Ligand 1 Inhibitor Given as Monotherapy or in Combination. *J Clin Oncol.* 2023;41:75-85

Melanom: Triplekombi mit Atezolizumab noch ohne Überlebensvorteil

In der Erstanalyse der Studie IMspire150 war die Nachbeobachtung noch zu kurz für eine Berechnung des Gesamtüberlebens. Nun liegt eine Interimsanalyse mit Überlebensdaten vor.

In der noch laufenden IMspire150-Studie werden 514 erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-mutiertem, inoperablem und zuvor unbehandeltem malignem Melanom im Stadium IIIc oder IV untersucht, die an 108 Einrichtungen in 20 Ländern behandelt werden. Sie wurden zu gleichen Teilen einer Kombinationstherapie mit Atezolizumab, Vemurafenib und Cobimetinib oder einer Kombination von Vemurafenib und Cobimetinib mit Placebo unterzogen. Eine erste Berechnung ergab einen Nutzen des PD-L1 („programmed cell death 1 ligand-1“)-Hemmers Atezolizumab in Kombination mit dem BRAF- und dem MEK-Hemmer

mit Blick auf das progressionsfreie Überleben von 22 %.

Inzwischen liegen Daten vor, die auf einen medianen Follow-up von 29,1 Monaten zurückgehen. 273 Patientinnen und Patienten sind inzwischen verstorben, 126 in der Atezolizumab- und 147 in der Kontrollgruppe. Das Überleben betrug in der Interimsanalyse im Median 39,0 Monate mit Atezolizumab und 25,8 Monate mit Placebo statt Atezolizumab. Die Differenz erreichte keine statistische Signifikanz.

An Nebenwirkungen dominierten in der Atezolizumab-Tripletherapie-Gruppe erhöhte Kreatinkinase (53 %), Diarrhö (50 %) und Fieber (50 %), in der Kontroll-

gruppe Diarrhö (56 %), erhöhte Kreatinkinase (48 %) und Hautausschlag (43 %). Ernste Nebeneffekte erlitten 48 % und 42 %; acht Personen in der Atezolizumab- und sechs in der Kontrollgruppe starben. Zwei der Fälle in der Atezolizumab-Gruppe wurden auf die Tripletherapie zurückgeführt (fulminante Hepatitis und Leberversagen), ein Fall in der Kontrollgruppe auf Cobimetinib (pulmonale Blutung).

Fazit: Das weitere Follow-up der IMspire150-Studie hat bislang kein verbessertes Gesamtüberleben von Personen mit fortgeschrittenem, auf BRAF-V600-Mutation positivem Melanom durch eine Tripletherapie aus Atezolizumab, Vemurafenib und Cobimetinib verglichen mit Placebo, Vemurafenib und Cobimetinib ergeben. *Dr. Robert Bublak*

Ascierto PA et al. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;24:33-44