Immuntherapie beim Melanom: Nutzen trotz Behandlungsabbruch

Selbst nach dem Abbrechen der Therapie scheinen viele Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom Nutzen aus der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab zu ziehen. Das ergab eine retrospektive Analyse der Daten aus Phase-II- und -III-Studien.

Evaluieren wurden Phase-II- und Phase-III-Studien, in denen 409 Patienten die beiden Immuncheckpointinhibitoren Nivolumab und Ipilimumab erhalten hatten. Bei den Patienten, die die Therapie toxizitätsbedingt während der Induktionsphase beendeten ($n = 96$) und den Patienten, die sie fortsetzten ($n = 233$), wurde die Wirksamkeit verglichen; für die Analyse der Sicherheit wur-

den die Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt abbrachen ($n = 176$), mit den Nichtabrechern ($n = 231$) verglichen.

Nach einem Follow-up von mindestens 18 Monaten war das mittlere progressionsfreie Überleben in der Gruppe, die die Therapie fortsetzte, nicht signifikant länger als unter den Therapieabrechern (10,8 vs. 8,4 Monate; $p = 0,97$). Der Median für das Gesamtüberleben war in

beiden Gruppen noch nicht erreicht ($p = 0,23$). Die objektive Ansprechrates war unter den Abrechern in der Induktionsphase sogar etwas höher als unter den übrigen Patienten (58,3 vs. 50,2 %). Die meisten schweren Nebenwirkungen traten während der Induktionsphase auf; sie ließen sich in der Regel gut behandeln.

Christian Behrend

Schadendorf D et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*. 2017; <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.2289>.

Kombinierte BRAF-/MEK-Inhibition bei BRAF-V600-mutiertem Melanom: Langfristig vorteilhaft

Die Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib schneidet bei Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem Melanom auch in der Langzeitanalyse besser ab als die Monotherapie.

Schon die ersten Analysen der COMBI-d-Studie hatten gezeigt, dass die kombinierte BRAF-/MEK-Blockade mit Dabrafenib und Trametinib bei Patienten mit BRAF-V600E/K-mutiertem metastasiertem malignem Melanom das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) verbessern kann. Nun wurden die Daten nach 36-monatigem

Follow-up präsentiert. In der Phase-III-Studie waren 423 Patienten mit zuvor unbehandeltem inoperablem BRAF-mutiertem Melanom im Stadium IIIC oder IV randomisiert mit Dabrafenib (150 mg 2-mal täglich) plus Trametinib (2 mg 1-mal täglich) (D+T; $n = 211$) oder Dabrafenib plus Placebo (D+P; $n = 212$) behandelt worden.

Abb. 1: Patienten mit normaler LDH und weniger als 3 von Metastasen befallenen Organen profitieren am deutlichsten von der Kombination Dabrafenib plus Trametinib.

Die Rate für das 3-Jahres-PFS betrug unter D+T 22 %, unter D+P 12 % (Hazard Ratio [HR] 0,71; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,57–0,88), die Rate für das 3-Jahres-OS lag bei 44 bzw. 32 % (HR 0,75; 95 %-KI 0,58–0,96). 25 (12 %) Patienten, die zunächst mit der Monotherapie behandelt worden waren, wechselten auf die Kombinationstherapie, 6 (24 %) von ihnen hatten zuvor unter der Monotherapie einen Progress erlebt. Von den 76 Patienten der Kombinationsgruppe, die noch am Leben waren (davon 31 progressionsfrei), führten nach 3 Jahren 58 % die Therapie mit Dabrafenib und Trametinib noch immer weiter.

In der Gruppe mit den günstigsten Voraussetzungen (normale LDH und Metastasen in < 3 Organen) lag die 3-Jahres-OS-Rate bei 62 % (**Abb. 1**), in der Gruppe mit ungünstigen Voraussetzungen (erhöhte LDH) waren es nur 25 %. Neue unerwartete Nebenwirkungen traten auch unter der Langzeitanwendung nicht auf.

Fazit: Diese Ergebnisse unterstützen das Konzept einer Langzeittherapie mit Dabrafenib und Trametinib bei Patienten mit fortgeschrittenem BRAFV600-mutiertem Melanom. Kathrin von Kieseritzky

Long GV et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1631-9.