

Wenn die Immuntherapie beim Melanom versagt

Oft wird die Behandlung mit Immuncheckpointinhibitoren (ICI) beim Melanom vom BRAF-Wildtyp einfach fortgesetzt, wenn sie eigentlich versagt hat. Eine Chemotherapie gilt als sinnlos. Aber stimmt das eigentlich?

In der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms vom BRAF-Wildtyp werden ICI, etwa gegen PD-1 („programmed cell death protein 1“), üblicherweise auch nach dem Fortschreiten der Krankheit weitergegeben – in der Hoffnung auf ein weiteres Ansprechen. Eine Chemotherapie als Second-line-Option gilt aufgrund älterer Studien dagegen als ineffektiv. Allerdings hat die Fortführung der Anti-PD-1-Therapie eine große gesundheitsökonomische Bedeutung, sie wird auch etwa von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA nicht empfohlen.

Kollegen von der Universität Nantes, Frankreich, haben diese übliche Praxis

deshalb einer kritischen Prüfung unterzogen. Sie haben retrospektiv ausgewertet, wie es sich auf das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom auswirkte, wenn diese nach dem Versagen einer Immuntherapie second line (oder auch third line) eine Chemotherapie erhielten. In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die binnen 11 Monaten in dem Universitätskrankenhaus auf diese Weise behandelt worden waren.

Insgesamt wurden 18 Patienten analysiert. Bei 16 von ihnen war das Ansprechen auf die Chemotherapie auswertbar. Demnach wurde bei 3 von 16 Patienten (19%) eine partielle Antwort erreicht,

bei 1 von 16 (6%) blieb die Krankheit stabil und bei 12 von 16 (75%) kam es zur Progression.

Das mediane Gesamtüberleben von Beginn der Chemotherapie an lag bei 12 Monaten; das mediane progressionsfreie Überleben bei 5,4 Monaten. Nach 6 Monaten lebten noch 81% der Patienten; bei 40% war die Krankheit in dieser Zeit nicht fortgeschritten.

Fazit: Die Krankheitskontrolle unter der Chemotherapie war mit 25% gering. Gleichwohl waren die Überlebensdaten der hier untersuchten Patienten überraschend gut. Sie übertrafen die Erwartungen aufgrund bisheriger Publikationen. Da die Patienten direkt vor der Chemotherapie mit Anti-PD-1-ICI behandelt worden waren, könnte dies ein Hinweis auf eine mögliche Synergie zwischen ICI- und Chemotherapie sein. *Christian Behrend*

Saint-Jean M et al. Chemotherapy efficacy after first-line immunotherapy in 18 advanced melanoma patients. *Medicine*. 2020; 99:29-34

Checkpointinhibitor ersetzen hochdosiertes Interferon-α2b in adjuvanter Therapie des Hochrisiko-Melanoms

Checkpointinhibitor erobern die adjuvante Therapie des operierten Hochrisiko-Melanoms. So unterlag das bisher genutzte adjuvante hochdosierte Interferon-α2b in der Phase-III-Studie E1609 der North American Intergroup dem CTLA-4 („cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4“)-Antikörper Ipilimumab.

Die Wissenschaftler der North American Intergroup konstatierten, dass hochdosiertes Interferon-α2b (HDI) keine Standardtherapie mehr in der adjuvanten Therapie des Hochrisiko-Melanoms ist, wenn die Patienten Zugang zu Checkpointinhibitoren haben. Denn Patienten mit operiertem Hochrisiko-Melanom (Stadium IIIB, IIIC, M1a oder M1b) zeigten in der E1609-Studie unter adjuvanten Ipilimumab (Ipi3; 3 mg/kg Körpergewicht [KG]) im primären Endpunkt ein längeres Gesamtüberleben (OS) verglichen mit der HDI-Therapie (Hazard Ratio [HR] 0,78; p = 0,044). Die 5-Jahres-OS-Rate betrug 72% in der Ipilimumab- und 67% in der

HDI-Gruppe. Der Überlebensvorteil entstand trotz anschließender Ipilimumab-basierter Salvagetherapie nach einer Tumorprogression im HDI-Arm. Im zweiten primären Endpunkt, „rückfallfreies Überleben (RFS)“, konnte kein signifikanter Vorteil erzielt werden. Im dritten Behandlungsarm ließ sich unter höher dosiertem Ipilimumab (Ipi10; 10 mg/kg KG) nur ein nicht signifikanter Trend für eine Verbesserung von OS und RFS feststellen.

38,6% der Patienten, die Ipi3 erhalten hatten, und 57,9% unter höher dosierter Therapie erlitten unerwünschte Wirkungen von Grad 3–5. Die Toxizität war sogar höher als zuvor im metastasierten Setting

berichtet: 18,2% unter Ipi3 und 34,1% unter Ipi10. Trotz der überlegenen Daten gegenüber der HDI-Therapie ist die Rolle von Ipilimumab in der Adjuvanz begrenzt, wie die Forscher selbst einräumen. Denn mittlerweile ist das verträglichere Nivolumab zugelassen, das in der adjuvanten Situation in der CheckMate-238-Studie effektiver war als Ipi10.

Fazit: Ipi3 hat das OS von Patienten mit einem Hochrisiko-Melanom nach der Operation im Vergleich mit einer HDI-Therapie signifikant verlängert. Der CTLA-4-Inhibitor könnte nach einer gescheiterten Therapie mit Nivolumab in der adjuvanten Situation eingesetzt werden. *Sabrina Kempe*

Tarhini AA et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):567-75