

Die Systemtherapie beim fortgeschrittenen Melanom

Aktuelle Optionen in der klinischen Praxis

Immuncheckpoint- und MAP-Kinase-Inhibitoren stellen die Grundpfeiler der aktuellen Melanomtherapie dar. Sie haben in den letzten Jahren das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) sowie die Lebensqualität der Patienten stark verbessert. In der aktuellen Entwicklung zeigt sich eine Tendenz zur früheren Systemtherapie bereits im adjuvanten Setting. Trotz der grossen Fortschritte der letzten Jahre ist der Bedarf an weiteren Systemtherapien, insbesondere bei Versagen der aktuellen Standardtherapien, gross.

VALERIO DEL PRETE, RALPH P. BRAUN, REINHARD DUMMER, JOANNA MANGANA

SZO 2019; 1: 14-18.



Valerio Del Prete



Joanna Mangana



Ralph P. Braun



Reinhard Dummer

Sentinel-Lymphknotenbiopsie und Lymphadenektomie

Auch mit der neuen, seit 2018 gültigen Staging-Klassifikation (AJCC, 8. Edition) empfiehlt es sich, bei allen Patienten bei Erstdiagnose eine Bildgebung (Sonografie oder PET-CT, je nach Tumordicke) durchzuführen. Werden radiologisch keine metastasensuspekten Läsionen gefunden, sollte eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) evaluiert werden. Die Resultate der SLNB fliessen aufgrund ihrer prognostischen Aussagekraft weiterhin direkt in die TNM-Klassifikation und sind somit essenzieller Bestandteil, um eine stadiengerechte Behandlung zu gewährleisten (1). Dies gilt umso mehr seit der Zulassung der adjuvanten Therapie. Wir empfehlen deshalb, bei ansonsten intakter Lebenserwartung, eine SLNB ab T1b-Tumorstadium durchzuführen.

Fällt die SLNB positiv aus oder liessen sich bereits radiologisch pathologische Lymphknoten nachweisen,

kann eine Lymphadenektomie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle in Erwägung gezogen werden. Allerdings wird diese aufgrund fehlender Auswirkung auf das OS (2, 3) auch in den neuen ESMO-Guidelines (Artikel im Druck) nur noch bei klinisch detektierbaren Metastasen empfohlen. Ab einer positiven SLNB (\geq Stadium III) stehen heute diverse systemische Therapeutika auch im adjuvanten Setting zur Verfügung.

Mutationsanalyse

Die Bestimmung des Mutationsstatus der BRAF-V600-Region ist für die Wahl der systemischen Therapie von zentraler Bedeutung. Diese wird in zirka 40 bis 50% der kutanen Melanome gefunden (70–80% V600E-, 20–30% V600K- oder andere seltenere Mutationen) (4). Hingegen hat die Bestimmung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe im klinischen Alltag im Vergleich zu anderen Tumoren weiterhin einen untergeordneten Stellenwert. Obwohl der zusätzliche Benefit einer kombinierten Immuncheckpointblockade (Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4) bei starker Expression im Vergleich zur Anti-PD-1-Monotherapie geringer ist (5), wird diese Therapieentscheidung primär vom Allgemeinzustand des Patienten, den Komorbiditäten sowie der Erkrankungsdynamik abhängig gemacht. Je nach Melanomsubtyp und Erkrankungsstadium kann die Analyse auf NRAS-, c-Kit- (mukosale und akrolentiginöse Melanome) sowie GNA11- und GNAQ-(uveale Melanome-)Mutationen erweitert werden. Diese sind zum aktuellen Zeitpunkt aber frühestens für die Wahl einer Zweitlinientherapie oder für die Evaluation einer Studienteilnahme von Bedeutung.

ABSTRACT

Current treatment in advanced melanoma

The introduction of the MAP-kinase pathway inhibition, especially with combined BRAF and MEK inhibitors, and immune checkpoint blockade has considerably improved the responses and overall survival of metastatic melanoma patients. However, remodeling of the treatment landscape has resulted in an emerging management complexity with the development of combinatorial or sequential strategies in order to attain an efficient anti-tumor activity. Reliable immunologic or molecular biomarkers allowing us a safe and accurate prognosis for treatment response in either advanced or adjuvant setting are still missing.

Keywords: metastatic melanoma, BRAF inhibitors, MEK inhibitors, CTLA-4 antibodies, PD-1 antibodies.

Tabelle:

Studienübergreifende Zusammenstellung der publizierten Daten (beste Werte, keine Direktvergleiche), NE = Nicht erreicht

Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse

| | Ipilimumab + Nivolumab (19) | Nivolumab (19) | Pembrolizumab (10, 20) | Ipilimumab (19) | Vemurafenib + Cobimetinib (14,15) | Dabrafenib + Trametinib (16) | Encorafenib + Binimetinib (6, 17) |
|------------------------------------|--------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Ansprechrate (CR + PR), % | 58 | 45 | 42 | 19 | 70 | 67 | 75 |
| Mediane Ansprech- dauer, Monate | 50 | NE | NE | 14 | 13 | 12 | 16 |
| 3-Jahres-PFS, % | 39 | 32 | 31 | 10 | | 22 | 28 |
| 3-Jahres-OS, % | 58 | 53 | 48 | 34 | 39 | 44 | 47 |

Erstlinientherapie

Während für BRAF-V600-mutierte Tumoren sowohl die MAP-Kinase-Inhibitoren als auch die Checkpoint-Inhibitoren infrage kommen, besteht diese Therapieoption für BRAF-Wildtyp-Patienten nicht. Obwohl die initialen Ansprechraten auf Kinase-Inhibitoren mit bis zu 75% über jener der Checkpoint-Inhibitoren liegen (6), entwickeln viele Patienten im Verlauf eine Sekundärresistenz. Dies hat zur Folge, dass sich die medianen PFS auf 11 bis 15 Monate beschränken (6–8) und die 3-Jahres-OS-Daten unter jene der Checkpoint-Inhibitoren zu liegen kommen (Tabelle).

Demgegenüber weist die aktuelle Datenlage zwar für das PFS unter Checkpoint-Inhibitoren aufgrund der tieferen Ansprechrate im Vergleich geringere Werte auf; wenn man aber die Beständigkeit des Ansprechens betrachtet, scheint diese den Kinasehemmern überlegen zu sein (Tabelle). Passend dazu wurde bei den im Rahmen der KEYNOTE-001-Studie erreichten kompletten Remissionen unter Pembrolizumab (16%) eine anhaltende 2-Jahres-Rezidivfreiheit von 91% nachgewiesen, und zwar selbst in der Subpopulationsgruppe, welche die Therapie im Verlauf absetzte (64%) (9). Auch die Analysen der KEYNOTE-006-Studie hielten die Hoffnung auf Langzeitremissionen aufrecht, indem sie nach einer auf 24 Monate limitierten Behandlungsdauer mit Pembrolizumab Ansprechraten von 91% für partielle Remissionen und 67% für «stable disease» nach 18 Monaten beschrieben (10). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in dieser Analyse 20 Monate.

Diese Aspekte müssen bei der Abwägung der Therapiewahl berücksichtigt werden. Tendenziell neigt man dazu, in Fällen hoher Tumorlast und rascher Krankheitsdynamik die Kinase-Inhibitoren aufgrund des rascheren Ansprechens zu favorisieren (11). Stellt sich unter dieser Behandlung eine Stabilisierung der Situation ein, kann im Sinne einer langfristigen Prognoseverbesserung der Wechsel auf Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Allerdings gibt es hierzu bis jetzt keine prospektiven Daten, die diesen hypothetischen Vorteil bestätigen. Eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) ist für beide Therapien ein

negativer prädiktiver Marker. Während bei dieser Subpopulation die Ansprechrate auf Checkpoint-Inhibitoren tiefer liegt (12), kommt es unter Kinase-Inhibitoren früher zu einer Sekundärresistenz (13).

Kinase-Inhibitoren

Für BRAF-V600-mutierte Tumoren hat sich die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibition gegenüber der entsprechenden Monotherapie aufgrund verbesserter Ansprechraten (PFS und OS), verzögerter Resistenzentwicklung sowie Reduktion der Nebenwirkungen eindeutig durchgesetzt. Die zurzeit zugelassenen Kombinationstherapien (Tabelle) unterscheiden sich primär durch pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften, welche sich in leicht unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen widerspiegeln. Bezüglich ihrer Effizienz sind sie mehrheitlich vergleichbar, wobei direkte Head-to-Head-Studien vorerst fehlen (14–16). Die neueste in Europa bereits zugelassene Kombination ist aktuell Encorafenib + Binimetinib. Diese überzeugte in der Zulassungsstudie (COLUMBUS) mit einem medianen PFS von 14,9 Monaten und einem medianen OS von 33,6 Monaten (17). Diese Werte liegen über den bisher für die anderen Kombinationen publizierten Daten, allerdings war der prozentuale Anteil der Studienpopulation mit einer LDH-Erhöhung in der COLUMBUS-Studie leicht tiefer. Die Zulassung in der Schweiz wird für Mitte 2019 erwartet.

Für NRAS-Mutationen sind aktuell keine Inhibitoren zugelassen, und es wird weiterhin an einer geeigneten Therapie geforscht. Obwohl in Phase-II- und frühen Phase-III-Studien ein gewisses Ansprechen auf MEK-Inhibitoren nachgewiesen wurde, ist der Effekt auf das OS noch offen (18). Für c-Kit-Mutationen bestehen theoretisch spezifische Inhibitoren (Imatinib); allerdings kommen diese aufgrund ihrer deutlich schlechteren Wirksamkeit lediglich bei Versagen der Erstlinientherapie infrage. Eine Zulassung fehlt ebenfalls.

Checkpoint-Inhibitoren

Zwei komplementäre Immuncheckpoints können derzeit mit den zugelassenen Antikörpern (AK) ange-

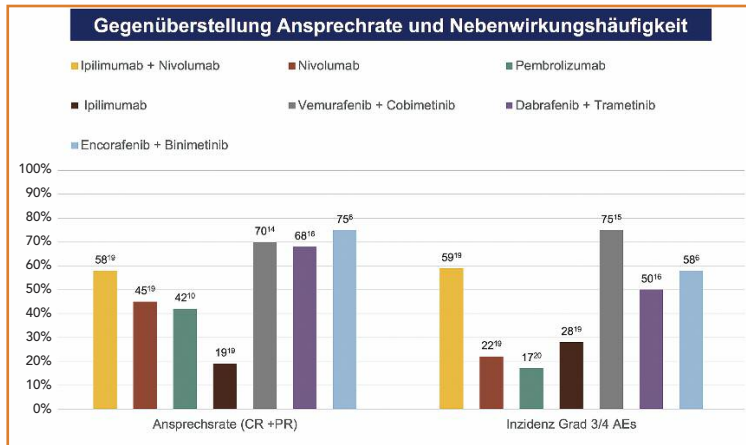


Abbildung 1: Studienübergreifende Zusammenstellung der publizierten Daten (keine Direktvergleiche)

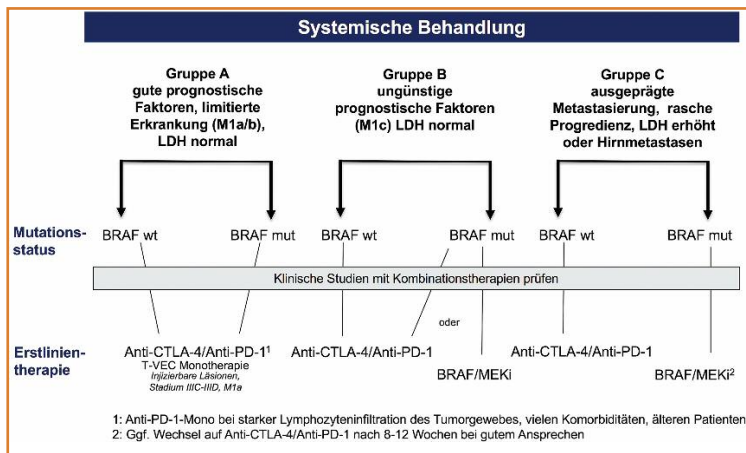


Abbildung 2: Systemtherapie: Vorgeschlagener Algorithmus für die Erstlinientherapie

gangen werden. Während der Anti-CTLA-4-AK (Ipilimumab) zu einer erhöhten CD4+-Aktivierung und einer Proliferation von CD8+-T-Zellen führt, interferieren die Anti-PD-1-AK (Nivolumab, Pembrolizumab) durch Blockierung des entsprechenden Rezeptors auf der T-Zelle mit dem Tarnmechanismus der Tumorzellen und führen so zu einer verbesserten Tumorerkennung. Die besten Ansprechraten von bis zu 58% werden zurzeit für die Kombinationstherapie dieser synergistischen Antikörper (Ipilimumab + Nivolumab) beschrieben (19). Im Vergleich dazu dürften die Ansprechraten für die Anti-PD-1-Monotherapien zirka 10% tiefer liegen («underpowerter» Direktvergleich [19]/studienübergreifender Vergleich [20]). Allerdings ist diese Effizienzsteigerung auch mit einer deutlichen Potenzierung der Toxizität verbunden (Abbildung 1). So weist die Kombinationstherapie eine etwa 3-fach erhöhte Inzidenz von Grad-3- und -4-Nebenwirkungen im Vergleich zur Anti-PD-1-Monotherapie auf (19). Dieser Kompromiss muss für jeden Patienten individuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten sowie der Dynamik der Erkrankung abgewogen werden.

Während die Anti-PD-1-Monotherapie bei zerebral metastasiertem Melanom schlechter abschneidet, stellt sie ansonsten bei «low tumor burden» (d.h. nur Lymphknoten oder Lungenmetastasen [11]) eine deutlich besser verträgliche, gut vertretbare Alternative dar.

Die Ipilimumab-Monotherapie hat mittlerweile als Erstlinientherapie keinen Stellenwert mehr. Lediglich im Falle einer Progredienz unter Anti-PD-1-Monotherapie kann sie insbesondere bei BRAF-Wildtyp-Tumoren als Zweitlinientherapie in Erwägung gezogen werden. Ob bezüglich des OS bei langsam progredienten Patienten eine sequenzielle Anti-PD-1- und Anti-CTLA-4-Blockade der simultanen Therapie unterlegen ist, bleibt noch ungenügend geklärt, sodass die Entscheidung primär von oben erwähnten Kofaktoren abhängig gemacht wird.

T-VEC (Talimogen laherparepvec)

Ein neueres Therapeutikum ist ein gentechnisch verändertes humanes Herpesvirus 1, welches ebenfalls zu den Immunonkologika gezählt wird. Die Injektion erfolgt direkt in (sub-)kutane und/oder nodale Metastasen. Dort führt es, nebst seiner lokalen onkolytischen Wirkung, zusätzlich zur Produktion von GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor). Über die Makrophagen kommt es so zu einer verbesserten Antigenpräsentation (21), und die dadurch erreichte Immunstimulation kann zu einem Ansprechen in nicht injizierten Läsionen führen. Da ein Überlebensvorteil nur für Patienten ohne viszerale Metastasen nachgewiesen wurde, ist die Behandlung vorerst nur mit dieser Limitation zugelassen (Stadien IIIB, IIIC und IVM1a). Eine Studie zur Kombination mit Pembrolizumab in fortgeschrittenen Stadien wird aktuell durchgeführt (AMGEN 265, NCT02263508); die ersten Resultate sind 2019 zu erwarten.

Hirnmetastasen

Da unbehandelte Hirnmetastasen für viele Studien als Ausschlusskriterium gelten, ist die Datenlage hierzu deutlich dünner. Obwohl Hirnmetastasen weiterhin mit einer schlechteren Prognose verbunden sind, zeigen die bisherigen prospektiven Studien mit den modernen Therapien an kleinen Kohorten ebenfalls ein gutes initiales Ansprechen. Dieses betrug für die Kombinationstherapie Ipilimumab + Nivolumab 55% (ohne Vorbehandlung) (22) und für Dabrafenib + Trametinib 44 bis 59% (je nach Subpopulation) (23). Auch hier scheint die Dauer des Ansprechens bei den Kinase-Inhibitoren weniger lang zu sein. Inwiefern die stereotaktische Radiotherapie und die neurochirurgische Resektion symptomatischer oder kritischer Läsionen zur Verbesserung der Gesamtprognose beitragen, bleibt unklar; allerdings haben sie im klinischen Alltag für die temporäre Tumorkontrolle einen unabdingbaren Stellenwert. Hingegen sollte

die Indikation einer Ganzhirnbestrahlung selbst bei multiplen Läsionen aufgrund des potenziellen Ansprechens auf die Systemtherapie mit äusserster Zurückhaltung gestellt werden.

Adjuvante Therapie

Obwohl Ipilimumab 2015 den Weg für die adjuvante Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren ebnete, wurde es in der Zwischenzeit bereits durch das deutlich besser verträgliche und wirksamere Nivolumab verdrängt (vollständig reseziertes Stadium III und IV). Während die adjuvante Therapie mit Ipilimumab zu einer absoluten Rezidivreduktion von 10,5% nach 5 Jahren gegenüber Placebo führte (24), überzeugte Nivolumab in der direkten Vergleichsstudie bei noch deutlich kürzerem Beobachtungszeitraum mit einer Hazard-Ratio von 0,65 (25).

Zusätzlich wurde die Kombination Dabrafenib + Trametinib ebenfalls für das vollständig resezierte Stadium III bei vorhandener BRAF-V600-Mutation zugelassen. Da die Zulassungsstudien zum Zeitpunkt der «AJCC, 7. Edition» entstanden und für das Stadium IIIA ausschliesslich Patienten mit Mikrometastasen > 1 mm eingeschlossen wurden, muss die komplexe Datenlage als noch jung erachtet und aufgrund unterschiedlicher Einschlussstadien und Vergleichsarme mit der nötigen Vorsicht verglichen und interpretiert werden.

Während die Daten für das sich zurzeit für diese Indikation in Zulassungsprüfung befindende Pembrolizumab den erwarteten Vorteil der Anti-PD-1-Therapie gegenüber Placebo mit einer Hazard-Ratio von 0,57 (26) in der kurzen Beobachtungszeit bestätigen, gibt es aktuell noch keine Daten für den Langzeitverlauf. Allerdings haben die 4-Jahres-Daten der COMBI-AD-Studie den anhaltenden Effekt der adjuvanten Therapie für Dabrafenib und Trametinib bestätigt und die extrapolierte Langzeitprognose einer absoluten Rezidivreduktion von 17% gegenüber Placebo ermöglicht (27). Ebenso lässt ein vorsichtiger Vergleich der 2-Jahres-PFS-Daten für die Stadien IIIB und C von 63% für Dabrafenib und Trametinib (27) sowie von 64% für Nivolumab (28) aktuell eine vergleichbare Wirksamkeit der Therapien vermuten. Es ist anzunehmen, dass sich die Vorteile im PFS zumindest bis zu einem gewissen Grad direkt auf das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) sowie auch auf das OS der behandelten Population übertragen lassen. Die Follow-up-Daten bestätigten dies sowohl für Ipilimumab (24) als auch für Dabrafenib und Trametinib (29). Inwieweit sich dies auch für die adjuvante Anti-PD-1-Therapie bestätigt und gegebenenfalls von der weiteren Therapieentwicklung bei metastasiertem Leiden beeinflusst wird, bleibt abzuwarten. Ebenso müssen Subpopulationsanalysen in Abhängigkeit der langfristigen absoluten Rezidivreduktion zur weiteren Risiko-Nutzen-Stratifizierung beitragen.

Ausblick

Nebst dem Bedarf an weiterführenden Therapien – denn zirka 50% aller Patienten zeigen sich primär oder sekundär gegenüber den bestehenden Therapieoptionen resistent – sind immer noch viele Fragen bezüglich der idealen Kombination und Sequenz der aktuell angewandten Wirkstoffe offen. Eine Vielzahl von Phase-II- und -III-Studien widmen sich derzeit diesen Themen. Unter anderem wird nach der wirkungsvollsten Reihenfolge sowie dem optimalen Therapiewechselzeitpunkt beim metastasierten BRAF-mutierten Melanom gesucht (SECOMBIT-Studie, NCT02631447).

Ebenso wird in dieser Population die Wirksamkeit der simultanen Verabreichung von Dabrafenib + Trametinib kombiniert mit Anti-PD-1-AK (Spartalizumab) gegenüber der zugelassenen Therapie Dabrafenib + Trametinib verglichen (Combi-I Studie, NCT02967692). Ferner wird auch im adjuvanten Setting die Kombinationstherapie Ipilimumab + Nivolumab der Nivolumab-Monotherapie gegenübergestellt (BMS 915, NCT03068455) sowie die Erweiterung der adjuvanten Therapie auf die Stadien IIB und IIC geprüft (KEYNOTE-716, NCT03553836).

Noch in früheren Phasen befinden sich Studien mit spannenden Resultaten im neoadjuvanten Setting. Bezüglich neuer Therapieansätze steht aktuell das «lymphocyte-activation-gene-3» im Fokus. Die Blockade dieses ebenfalls inhibitorischen Checkpoints soll zusammen mit der PD-1/PD-L-Blockade ebenfalls zu einer gesteigerten Tumorimmunogenität und einer Reaktivierung der erschöpften T-Zell-Antwort führen. Mehrere Studien untersuchen diese Kombinationstherapie beim vorbehandelten, therapieresistenten respektive -refraktären, metastasierten Melanom (BMS 20, NCT01968109 und Novartis Platform, NCT03484923). ■

Merkpunkte

- **Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IIIC/IV sollten** stets in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden, um die systemischen Therapieoptionen sowie infrage kommende klinische Studien zu evaluieren.
- **Bei BRAF-Wildtyp** ist die Kombinationstherapie mit Checkpoint-Inhibitoren, je nach Alter und Tumorload, und gegebenenfalls mit anti PD-1-Monotherapie zu diskutieren.
- **Bei BRAF-mutierten Melanomen** ist bei symptomatischen Patienten die Kombinationstherapie BRAF/MEK-Hemmer, bei asymptomatischen Patienten mit geringerer Tumorlast und normalem LDH-Wert die Kombination Ipilimumab + Nivolumab indiziert.
- **Ab Stadium IIIA** (Cut off 1 mm im SLN) ist eine adjuvante Therapie mit anti-PD1-Monotherapie oder bei BRAF-mutierten Patienten auch mit Dabrafenib + Trametinib zu evaluieren.
- **Die Indikation für eine Ganzhirnbestrahlung** sollte zurückhaltend gestellt werden; die systemische Therapie steht bei asymptomatischen M1d-Patienten im Vordergrund.

Dr. med. Valerio Del Prete
(Erstautor, Korrespondenzadresse)
Assistenzarzt
E-Mail: Valerio.DelPrete@usz.ch

Dr. med. Joanna Mangana
(Letztautorin, Korrespondenzadresse)
Oberärztin
E-Mail: Johanna.Mangana@usz.ch

Prof. Dr. med. Ralph Braun
Leitender Arzt

Prof. Dr. med. Reinhard Dummer
Klinikdirektor i.V.
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich

Interessenkonflikte:

Valerio Del Prete: keine.

Joanna Mangana has temporary consultant or advisory relationships (Merck/Pfizer), Pierre Fabre, BMS and travel support from Merck Sharp & Dohme and Pierre Fabre outside of the submitted work.

Ralph Braun: keine.

Prof. Reinhard Dummer has intermittent, project focused consulting and/or advisory relationships with Novartis, Merck Sharp & Dohme (MSD), Bristol-Myers Squibb (BMS), Roche, Amgen, Takeda, Pierre Fabre, Sun Pharma, Sanofi outside the submitted work.

Quellen:

1. Gershenwald JE, Scolyer RA: Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(8): 2105–2110.
2. Leiter U et al.: Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016; 17(6): 757–767.
3. Faries MB et al.: Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376(23): 211–222.
4. Hodis E et al.: A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012; 150(2): 251–263.
5. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *Correspondence. N Engl J Med* 2015; 373(13): 1270–1271.
6. Dummer R et al.: Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(5): 603–615.
7. Larkin J et al.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371(20): 1867–1876.
8. Robert C et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 30–39.
9. Robert C et al.: Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1668–1674.
10. Long GV et al.: 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J Clin Oncol* 2018; 36(15_suppl): 9503–9503.
11. Silva IP, Long GV: Systemic therapy in advanced melanoma: integrating targeted therapy and immunotherapy into clinical practice. *Curr Opin Oncol* 2017; 29(6): 484–492.
12. Larkin J et al.: Efficacy and safety in key patient subgroups of nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naïf vs. patients with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *Eur J Cancer* 2015; 51: S664–S665.
13. Robert C et al.: 3301 Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 2015; 51: S663.
14. Ascierto PA et al.: Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1248–1260.
15. Dreno B et al.: Efficacy and safety of cobimetinib (C) combined with vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: analysis from the 4-year extended follow-up of the phase 3 coBRIM study. *J Clin Oncol* 2018; 36(15_suppl): 9522–9522.
16. 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): 1631–1639.
17. Dummer R et al.: Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(10): 1315–1327.
18. Dummer R et al.: Results of NEMO: A phase III trial of binimetinib (BINI) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2016; 34(15_suppl): 9500–9500.
19. Hodi FS et al.: Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(10): 1480–1492.
20. Schachter J et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390(10105): 1853–1862.
21. Dranoff G.: GM-CSF-based cancer vaccines. *Immunol Rev* 2002; 188: p. 147–54.
22. Tawbi HA et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018; 379(8): 722–730.
23. Davies MA et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 863–873.
24. Eggermont AM et al.: Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 75(19): 1845–1855.
25. Weber J et al.: Adjuvant Nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824–1835.
26. Eggermont AM et al.: Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1789–1801.
27. Hauschild A et al.: Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3441–3449.
28. Weber JS et al.: Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol* 2018; 36(15_suppl): 9502–9502.
29. Long GV et al.: Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1813–1823.