

*BRAF-mutiertes fortgeschrittenes Melanom  
(nicht resektabel, metastasiert)*

## Die duale Hemmung wird zur Standardtherapie

Neue Studienresultate bei Melanompatienten unter gemeinsamer BRAF- und MEK-Inhibition bestätigen eindrücklich das signifikant verlängerte Gesamt- und progressionsfreie Überleben (OS, PFS) gegenüber der alleinigen BRAF-Hemmer-Monotherapie (Vemurafenib). Die 2-Jahres-Resultate zeigen bisher längste Überlebensdaten von median über 2 Jahre. Die eingeschlossenen Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem Melanom vertrugen die Therapiekombination ausgezeichnet.

### COMBI-v mit Dabrafenib/ Trametinib

Die neuen Ergebnisse zum geschätzten 2-Jahres-Überleben in der Studie COMBI-v (1) mit der Kombination von Dabrafenib (D) (Tafinlar®) und dem MEK-Inhibitor Trametinib (T) (Mekinist®; bereits zugelassen durch die EMA) präsentierte Prof. Caroline Robert, Paris. Die randomisierte, offene Phase-III-Studie verglich die Kombination D + T versus Vemurafenib (Zelboraf®) in der Erstlinientherapie bei BRAF-V600E/K-mutationspositivem fortgeschrittenem Melanom. Die Analyse der bis zum 13. März 2015 erhobenen Daten ergab ein medianes Gesamtüberleben bei Patienten unter der Kombinationstherapie von 25,6 Monaten; in der Vemurafenib-Gruppe waren es dagegen nur 18 Monate (Hazard Ratio [HR]: 0,66; 95%-KI: 0,53–0,81;  $p < 0,001$ ). Auf der Basis dieser Daten hat die europäische Arzneimittelzulassungsbehörde (EMA) die Kombination von Dabrafenib und Trametinib am 1. September 2015 zugelassen.

### Gesamtüberleben 25,6 Monate – PFS 12,6 Monate

«Wir haben eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos von 34% bei Patienten mit der Kombinationstherapie gesehen», sagte Prof. Robert. «Der Anstieg beim Überleben für diese Patienten ist bemerkenswert, und das mediane Gesamtüberleben von mehr als 2 Jahren ist das längste, das bisher bei diesen Patienten in einer randomisierten

Phase-III-Studie erreicht werden konnte.» Nach 2 Jahren Therapie waren 51% der Patienten in der Kombinationsgruppe und 38% in der Monotherapiegruppe noch am Leben.

Bis zum März 2015 war etwa die Hälfte der Patienten (349 der 704 eingeschlossenen) gestorben; die Wissenschaftler hatten die Patienten im Schnitt 18 Monate lang beobachtet. «Seit unserem letzten Bericht über diese Studie haben wir zusätzliche 11 Monate Follow-up und 127 Todesfälle mehr. Damit sind die Daten reif, um eine Aussage hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu machen», sagte die Studienleiterin

Die aktualisierte Analyse ergab ferner ein höheres progressionsfreies Überleben (PFS) in der Kombinationsgruppe mit 12,6 respektive 7,3 Monaten (HR = 0,61; 95%-KI: 0,51–0,73;  $p < 0,001$ ). «Auch das PFS von 12,6 Monaten der Patienten mit der Kombinationstherapie ist das längste, das bisher in einer randomisierten Studie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation gesehen wurde», sagte Prof. Robert. Die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen blieb ähnlich in beiden Behandlungsgruppen. Es zeigten sich keine unerwarteten Toxizitäten während des längeren Beobachtungszeitraums.

### Lebensqualitätsstudie: beste Verträglichkeitswerte

Die Ergebnisse der assoziierten gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsstudie (2) zeigen signifikante und klinisch bedeutende Verbesserungen unter der Kombinationstherapie gegenüber der Mono-

therapie. Jeweils gemessen in 8-wöchentlichen Abständen erwiesen sich der allgemeine Gesundheitszustand, physische und soziale Funktionen sowie spezifische Symptome wie Schmerz, Schlaf- oder Appetitlosigkeit, Diarrhö und Fatigue als jeweils signifikant besser unter der D/T-Kombinationstherapie.

Eine weitere, retrospektive Studie (DESCRIBE II) evaluierte Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem metastasiertem Melanom, die eine Therapie mit D/T im Rahmen eines «named patient programs» (NPP) erhielten (3). Erste Zwischenergebnisse bei 224 Patienten stellte Dr. V. Atkinson vor: Die meisten Patienten hatten eine Mutation im Gen BRAF-V600E (66,1%), danach folgten BRAF-V600K (12,9%) und weitere BRAF-Mutationen. 88,9% waren im Performance-Status 0 bis 1, 91,1% waren im Krankheitsstadium IV, und 37,9% hatten Hirnmetastasen. Die D/T-Therapie war bei 62,1% die Erstlinientherapie; im Durchschnitt wurde über 8,8 Monate behandelt. Häufigste Nebenwirkungen waren Pyrexie (36,2%), Hautreaktionen (18,3%), Fatigue (12,5%) und Nausea (10,3%). Die Gesamtansprechrate betrug bei den nicht mit einem BRAF-Hemmer vorbehandelten Patienten ( $n = 139$ ) 61,9%, das mediane PFS 7,4 Monate und das mediane OS 20 Monate. Der Referent schloss, dass die Verträglichkeitsdaten sich mit allen Therapiestudien deckten. Die PFS- und OS-Daten, obwohl hier tiefer als in den Phase-III-Studien (COMBI-D; COMBI-v), bestätigen laut dem Studienleiter die signifikante Wirksamkeit von D/T in einer Patientenpopulation mit 38% Hirnmetastasen, Komorbiditäten und schnell fortschreitender Erkrankung aus dem «Compassionate Use».

Prof. Caroline Robert schloss: «Die Kombinationstherapie ist bereits in den USA erhältlich und nun also auch von der EMA zugelassen. Der Vorteil beim Gesamtüberleben bestätigt das grosse Potenzial dieser Kombination bei Patienten mit metastasiertem Melanom. Ein weiterer Aspekt, den es zu untersuchen gilt, wäre

ein direkter Vergleich mit einer Immuntherapie oder auch eine Kombination mit dieser.»

▲  
**Bärbel Hirrlinger**

Quellen:

1. Robert C et al.: 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. ECC 2015 Abstract # 3301.
2. Grob JJ et al.: COMBI-v: health-related quality of life (HRQoL) impact of the combination of dabrafenib and trametinib (D+T) vs vemurafenib (V) in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). ECC 2015 Abstract # 3345.

Publikation: Grob JJ et al.: Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet* 2015; 16: 1389–98.

3. Atkinson V et al.: Safety and effectiveness analysis of V600 BRAF-mutated metastatic melanoma (MM) patients (pts) from the dabrafenib (D) plus trametinib (T) named patient programme (NPP) – DESCRIBE II study. ECC 2015; Abstract 3337.