Kombinierte BRAF-MEK-Hemmung lohnt sich

Die doppelte Hemmung des MAP-Kinase-Pfads zahlt sich für Melanompatienten aus: Zwar treten damit etwas häufiger schwere unerwünschte Wirkungen auf als bei einer Monotherapie, die Sterberate nach 14 Monaten ist jedoch um rund 30 % geringer.

Eine zielgerichtete Behandlung bei Melanompatienten mit BRAF^{V600}-Mutation kann bekanntlich das Leben deutlich verlängern. Besonders vielversprechend ist die Kombination von einem BRAF-Hemmer wie Vemurafenib oder Dabrafenib mit einem MEK-Hemmer. Dass diese Doppelstrategie funktioniert, konnte in der Phase-III-Studie coBRIM mit dem BRAF-Hemmer Vemurafenib und dem MEK-Hemmer Cobimetinib gezeigt werden: In einer ersten Auswertung lebten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom rund 50 % länger ohne Tumorprogression als mit alleinigem BRAF-Hemmer (9,9 versus 6,2 Monate). Auch die kombinierte Ansprechrate (komplett oder partiell) lag deutlich höher (68 % versus 45 %), ebenso die Rate für einen kompletten Tumorrückgang (10 % versus 4 %). Inzwischen liegt eine weitere Auswertung der noch laufenden Studie vor.

An der Studie hatten 495 Patienten mit nicht resezierbaren Tumoren im Stadium IIIC und IV teilgenommen. Alle hatten eine BRAF^{V600}-Mutation und noch eine Lebenserwartung von mindestens einem Jahr. Die Hälfte der Patienten erhielt neben Vemurafenib (960 mg zweimal täglich) Cobimetinib (60 mg/d), die übrigen den BRAF-Hemmer in Kombination mit Placebo. Behandelt wurde bis zur Tumorprogression.

Nach im Median 14,2 Monaten Beobachtungsdauer ergab sich unter der Kombinationstherapie eine progressionsfreie Lebenszeit von 12,3 Monaten, lediglich 7,2 Monate waren es unter der Vemurafenib-Monotherapie. Nachdem im August 2015 die Hälfte der Studienteilnehmer gestorben war, konnten auch die mediane Überlebenszeit berechnet werden: Sie beträgt 22,3 Monate unter der Kombinationstherapie und 17,4 Monate mit der Monotherapie. Aus den Daten ergeben sich 1-Jahres-Überlebensraten von 75 % und 64 % sowie 2-Jahres-Überlebensraten von 48 % und 38 %.

Bis Anfang 2016 hatten 70 % der Patienten mit der Kombitherapie partiell oder komplett auf die Behandlung angesprochen, 50 % waren es mit Vemurafenib plus Placebo, die Anteile waren damit etwas höher als in der ersten Auswertung. Noch stärker gestiegen war jedoch der Anteil mit kompletter Response: Er lag bei 16 % (Kombitherapie) und 11 % (Monotherapie). Hier kam es also mit einer gewissen Verzögerung bei einigen Patienten doch noch zu einem kompletten Tumorrückgang. Nach im Median 18,1 und 16,9 Monaten schritt die Erkrankung jedoch auch bei solchen Patienten erneut voran.

Biomarkeranalysen ließen nicht erkennen, welche Patienten besonders profitierten, Melanomkranke mit erhöhten Laktatdehydrogenase-Spiegeln hatten jedoch insgesamt eine schlechtere Prognose, unabhängig davon, ob sie eine Kombi- oder Monotherapie erhielten.

Der höhere Behandlungserfolg mit der Kombitherapie hat jedoch auch seinen Preis: Ernsthafte unerwünschte Wirkungen traten in der Cobimetinib-Gruppe häufiger auf (37 % versus 28 %). So wurden Grad-3-Pyrexien, -Retinopathien und -Photosensitivitätsreaktionen nur mit der Kombitherapie beobachtet. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren bei 14 % mit der Kombinations- und 7 % mit der Monotherapie erforderlich.

Fazit: Mit der Kombination Vemurafenib plus Cobimetinib lag auch die Sterberate innerhalb von etwas mehr als einem Jahr um knapp 30 % geringer. In der bisherigen Nachbeobachtungszeit sind keine neuen oder unerwarteten Ereignisse bemerkt worden. *Thomas Müller*

Ascierto PA et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1248–60