BRAF-mutiertes Melanom: Mehr Lebensqualität unter BRAF- plus MEK-Hemmung

Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom leben unter einer Dabrafenib/Trametinib-Kombination länger als unter einer Vemurafenib-Monotherapie, so das Ergebnis der COMBI-v-Studie. In einer explorativen Endpunktanalyse wurde der Lebensqualität unter beiden Optionen nachgegangen.

Für etwa die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem, nicht mehr resektablem Melanom und aktivierender BRAF-Mutation (V600E oder V600K) bietet sich die Therapie mit BRAF- und/oder MEK-Inhibitoren an. Limitiert wird die Behandlung durch Nebenwirkungen wie Photosensibilität, Fieber, sekundären Plattenepithelkarzinomen sowie Resistenzen, die bei circa 50 % der Patienten 6–7 Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Eine duale Hemmung von MEK und mutierten BRAF-Kinasen zeigt Vorteile gegenüber den Monotherapien bezüglich Tumoransprechen, Nebenwirkungen und Resistenzentwicklung, so die Ergebnisse dreier Phase-III-Studien.

In der COMBI-v-Studie mit 704 therapie-naiven Patienten mit metastasiertem Melanom und BRAF-V600-Mutation verglichen Onkologen die Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib plus dem MEK-Inhibitor Trametinib mit einer alleinigen Gabe des BRAF-Hemmers Vemurafenib. Dabei zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil zugunsten der Kombination – die Studie wurde vorzeitig gestoppt und den Patienten der Monotherapie-Gruppe ein Wechsel in die Kombinationsgruppe angeboten. Ob sich der Überlebensvorteil unter der Kombination auch in einer Verbesserung der Lebensqualität niederschlägt, war die Fragestellung dieser Studie.

Zu Beginn der Behandlung waren die Angaben in den gesundheitsbezogenen Fragebögen zur Lebensqualität (HR-QoL) vergleichbar. Im Verlauf der Studie verbesserten sich dann die Scores über nahezu alle Domänen unter der Kombination kontinuierlich und signifikant stärker als mit der Monotherapie. Auch diese Ergebnisse sprächen für die Kombination, so die Forscher.

Fazit: Bei Patienten mit metastasiertem Melanom und BRAF-V600-Mutation bietet die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor gegenüber einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie nicht nur einen signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben, sondern geht wohl auch mit einer verbesserten Lebensqualität einher.

Barbara Kreutzkamp

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 Oncol.* 2015;16(13):1389-98.

Interferontherapie beim malignen Melanom

Interferon-alfa-2b (IFN- α -2b) wird bei der Therapie des Melanoms im Stadium III hochdosiert eingesetzt, um das Rezidivrisiko zu senken. Wegen zahlreicher Nebenwirkungen wurde jetzt ein intermittierendes Regime getestet.

Patienten mit Melanom im Stadium III haben nach Resektion ein hohes Rezidivrisiko, gegen das eine adjuvante Therapie mit Hochdosis-IFN- α -2b (HDI) als Standard gilt. Sie besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase mit 20 MIU/m² täglich i. v. über 5 Tage pro Woche, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 10 MIU/m² täglich s. c. an 3 Tagen pro Woche über 48 Wochen. Die Liste möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führen können, ist lang. In einer Phase-III-Studie erhielten Patienten mit Melanom im Stadium III deshalb konventionelles HDI (n = 324) oder ein intermittierendes HDI-Regime (iHDI; n = 325). Das iHDI umfasste 3 Zyklen von jeweils 20 MIU/m² IFN- α -2b i. v. täglich für 5 Tage pro Woche über 4 Wochen, die im Abstand von

jeweils 4 Monaten verabreicht wurden. Primärer Endpunkt war das fernmetastasenfreie Überleben, sekundäre Endpunkte waren rezidivfreies und Gesamtüberleben sowie Verträglichkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Bei 627 auswertbaren Patienten gab es nach median 55 Monaten in der multivariaten Analyse keine signifikanten Unterschiede im fernmetastasenfreien (Hazard Ratio [HR] 1,21; p = 0,12) und Gesamtüberleben (HR 1,01; p = 0,85). Hingegen war die Rate für das rezidivfreie Überleben 5 Jahre nach konventioneller HDI-Therapie signifikant besser (48,5 vs. 42,6 %; HR 1,27; p = 0,03).

Unter HDI wurde die Therapie signifikant häufiger wegen Nebenwirkungen oder Einbußen der Lebensqualität abgebrochen als unter iHDI (26 vs. 14,8 %;

p < 0,001). Insgesamt war die Häufigkeit von Nebenwirkungen in beiden Gruppen gleich – mit Ausnahme von Anämie, die bei HDI häufiger war (48,1 vs. 30,9 %; p < 0,001). Die Inzidenz von Grad-3/4-Neutropenie war unter iHDI signifikant höher (38,9 vs. 30,1 %; p < 0,004). Hingegen waren Grad-3/4-Fatigue (11,9 vs. 21,2 %; p = 0,004) und neuropsychiatrische Nebenwirkungen vom Grad 3/4 (3,2 vs. 5,7 %; p = 0,33) unter iHDI seltener.

Fazit: Zwar erscheint iHDI hinsichtlich Sicherheit und Lebensqualität im Vergleich zum herkömmlichen HDI etwas vorteilhafter, das rezidivfreie Überleben ist jedoch signifikant schlechter. Es kann daher nach Ansicht der Forscher nicht zur adjuvanten Therapie beim Hochrisiko-Melanom empfohlen werden.

Kathrin von Kieseritzky

Mohr P et al. Intermittent High-Dose Intravenous Interferon Alfa-2b for Adjuvant Treatment of Stage III Melanoma: Final Analysis of a Randomized Phase III Dermatologic Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4077-84.