

Melanom: Langzeitdaten für BRAF-/MEK-Inhibition

Die Kombination der Kinaseinhibitoren Dabrafenib und Trametinib war bereits in einer Zwischenanalyse der Dabrafenib-Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem Melanom überlegen. Nun liegen die 3-Jahres-Daten vor.

In die doppelblinde Phase-III-Studie COMBI-d waren 423 zuvor unbehandelte Patienten mit einem nicht resezierbaren Melanom im Stadium IIIC oder IV und einer BRAF-V600E/K-Mutation aufgenommen worden. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 2-mal täglich 150 mg des BRAF-Inhibitors Dabrafenib plus 1-mal täglich 2 mg des MEK-Inhibitors Trametinib als Dauertherapie bis zur Progression oder aber

Dabrafenib plus Placebo. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS); sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), die Gesamtansprechrate, die Ansprechdauer, die Sicherheit und die Pharmakokinetik.

Nach dem Daten-Cut-off im Februar 2016 zeigten sich bessere Ergebnisse für die Kombination. Damit wurden die Daten des 20 Monats-Follow-ups bestätigt. Nach 3 Jahren betrug die Rate für das PFS unter Dabrafenib plus Trametinib 22 % gegenüber 12 % unter der Monotherapie, die Rate für das OS 44 versus 32 %, und das, obwohl 25 Patienten im Monotherapie-Arm nach der 20-Monats-Analyse auf die Kombinationstherapie gewechselt hatten.

Die Rate für das 3-Jahres-OS unter der Kombination erreichte 62 % in der güns-

tigsten Subgruppe (normaler Laktatdehydrogenase[LDH]-Spiegel und < 3 von Metastasen betroffene Organe) gegenüber nur 25 % in der ungünstigsten Subgruppe (erhöhte LDH-Spiegel). Das Sicherheitsprofil von Dabrafenib plus Trametinib war mit den bisherigen klinischen Beobachtungen konsistent; beim Langzeitgebrauch ergaben sich keine neuen Warnhinweise.

Fazit: Diese Daten zeigen, dass sich mit einer Erstlinienbehandlung aus Dabrafenib plus Trametinib bei Patienten mit metastasiertem Melanom und BRAF-V600-Mutation ein langes, über 3 Jahre anhaltendes Überleben erreichen lässt.

Christina Berndt

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):1631-9.

Melanom: Prognosefaktoren für Kinaseinhibitoren

Eine gepoolte Analyse von Langzeitdaten sollte weiteren Aufschluss über Prädiktoren für einen Langzeitnutzen von Melanompatienten mit BRAF-Mutation unter der Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib bringen.

In die vorliegende gepoolte Analyse flossen 3-Jahres-Daten von Patienten (n = 563) aus den beiden randomisierten Phase-III-Studien COMBI-d und COMBI-v ein, die mit Dabrafenib plus Trame-

tinib behandelt wurden. Die Ergebnisse waren konsistent mit denen der individuellen Studien: Die Rate für das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug nach 3 Jahren 23 %, die für das Gesamt-

überleben (OS) 44 %. Die Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel zu Therapiebeginn und die Zahl betroffener Organe blieben stark assoziiert mit PFS und OS und/oder prädiktiv dafür. Darüber hinaus wurde die Summe der Läsionsdurchmesser (SLD) zu Beginn der Therapie als Prädiktor für die Krankheitsprogression identifiziert.

In der günstigsten prognostischen Gruppe (normaler LDH-Spiegel, SLD < 66 mm, < 3 betroffene Organe; n = 183/563 [33 %]), lag die PFS-Rate nach 3 Jahren bei 42 % (**Abb. 1**). Die Zahl betroffener Organe zu Therapiebeginn war ebenfalls prädiktiv für das Ergebnis von Patienten mit einem PFS von ≥ 6 Monaten.

Fazit: Diese umfassendste Analyse von Phase-III-Daten zu einer BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination beim Melanom zeigt, dass ein dauerhaftes Ansprechen über mindestens 3 Jahre bei Subgruppen von Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom möglich ist.

Christina Berndt

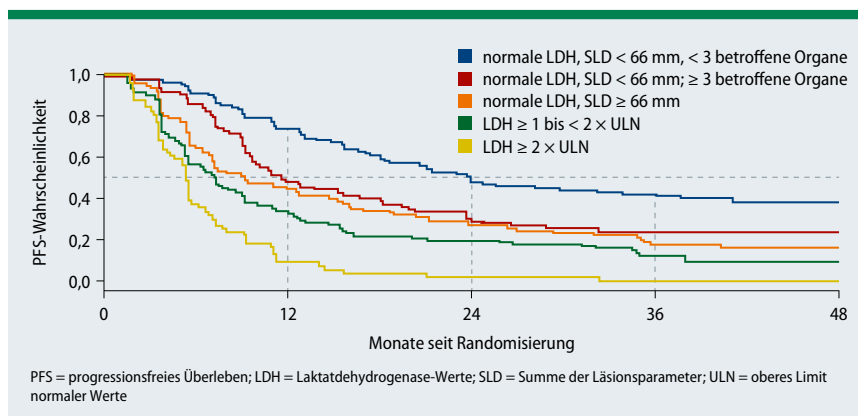


Abb. 1: Das progressionsfreie Überleben der Melanompatienten variierte je nach Subgruppe stark.

Schadendorf D et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer.* 2017; 82: 45-55.