

## Signifikant verlängertes Gesamtüberleben unter Dabrafenib plus Trametinib

Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem BRAF-mutiertem Melanom profitieren in der Erstlinie von der Kombination aus BRAF-Hemmung mit Dabrafenib (Tafinlar®) und MEK-Hemmung mit Trametinib. Dies ergaben jetzt zwei randomisierte Phase-III-Studien mit unterschiedlichem Design (1, 2). Gegenüber der alleinigen BRAF-Hemmung (mit Vemurafenib) zeigte die Dabrafenib/Trametinib-Kombination ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (2).

*New England Journal of Medicine*

Studien der letzten Jahre belegen, dass die zielgerichtete Therapie des MAPK-Signalwegs mit einem BRAF-Hemmer, Dabrafenib oder Vemurafenib, das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben (PFS, OS) verbessert – verglichen mit der Chemotherapie bei Melanompatienten mit BRAF-V600E- und -V600K-Mutationen. Allerdings kommt es unter dieser Monotherapie schon nach median 6 bis 8 Monaten zur Resistenzentwicklung mit Reaktivierung des MAPK-Signalwegs, welche in der Entwicklung von Sekundärtumoren, einschliesslich kutaner Plattenepithelkarzinome, resultieren kann.

In präklinischen Untersuchungen und klinischen Studien (darunter die Phase-II-Studie von Flaherty, [3]) hatte sich gezeigt, dass die doppelte Blockade – die BRAF- und die MEK-Inhibition – die Resistenzentwicklung signifikant verzögert und damit zu einem längeren medianen PFS führt und die proliferierenden Hautläsionen vermindert.

Zwei jüngst publizierte Phase-III-Studien – die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Long und Kollegen (1) mit 423 Patienten und die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie von Robert und Kollegen mit 704 Patienten (2) – evaluierten die Kombination Dabrafenib-Trametinib bei nicht vorbehandeltem metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutationen gegenüber einer alleinigen BRAF-Hemmer-Therapie. Beide zeigten signifikante Überlebensvorteile der BRAF-/MEK-Hemmer-Behandlung in der Erstlinie.

### Doppelblindstudie: Dabrafenib/Trametinib versus Dabrafenib

In der doppelblinden Vergleichsstudie von Long (1), durchgeführt zwischen Mai 2012 und Januar 2013 an 113 Zentren weltweit, wurden 423 Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IIIC oder IV mit BRAF-V600E- oder -V600K-Mutationen, welche nicht vorbehandelt waren, eingeschlossen. Sie erhielten randomisiert die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib oder Dabrafenib plus Plazebo. Primärer Endpunkt war das PFS; zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben (OS), die Ansprechrate und -dauer sowie die Sicherheit. Vorgesehen war eine Zwischenanalyse zum OS.

#### Resultate:

Das mediane PFS betrug 9,3 Monate in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe (vs. 8,8 Monate unter Dabrafenib allein) mit einer Hazard Ratio für Tod oder Progression von 0,75 ( $p = 0,03$ ).

Die Gesamtansprechrate betrug in der Kombinationstherapiegruppe 67% (vs. 51% in der Vergleichsgruppe;  $p = 0,002$ ). Nach 6 Monaten lebten 93% der Patienten in der Studiengruppe (= OS), aber nur 85% unter der Monotherapie mit Dabrafenib ( $p = 0,02$ ; HR: 0,63; 0,42–0,94). Die Nebenwirkungsrate war in beiden Gruppen ähnlich; allerdings kam es zu mehr Dosismodifikationen in der Kombinationstherapiegruppe. Die Rate kutaner

Plattenepithelkarzinome war niedriger in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe (2 vs. 9%); dagegen war Pyrexie häufiger (51 vs. 29%), verlief meist schwerer und war der häufigste Grund für Therapieabbruch.

Die errechnete Verringerung des Progressionsrisikos von 25% und die verbesserte Ansprechrate in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe lassen ebenfalls auf ein verlängertes Gesamtüberleben hoffen. Zum Zeitpunkt der Interimanalyse war das OS länger in der Kombinationsstudiengruppe. Die Studienärzte ergänzen, dass gemäss einer spontanen Subgruppenanalyse («post hoc subgroup analysis») Patienten mit einer sehr schlechten Prognose am meisten von der Kombination profitierten. Sie warten mit Spannung auf das Follow-up der Studie, bei dem sich diese Beobachtung bestätigen sollte.

### Grosse offene Studie: Dabrafenib/Trametinib versus Vemurafenib

Die im Januar 2015 publizierte offene Phase-III-Studie von Robert und Kollegen (2) schloss 704 Patienten mit metastasiertem BRAF-mutiertem Melanom ein (Rekrutierung Juni 2012 bis Oktober 2013 an 193 Zentren weltweit): Sie verglich in der Erstlinientherapie die Kombination aus dem BRAF-Hemmer Dabrafenib plus dem MEK-Hemmer Trametinib mit der Monotherapie mit dem BRAF-Hemmer Vemurafenib.

Primärer Endpunkt war hier das Gesamtüberleben. Zu den sekundären Endpunkten gehörten PFS, Gesamtansprechrate und -dauer sowie Sicherheit.

#### Resultate:

Bei der geplanten Interimanalyse zum Gesamtüberleben – zum Zeitpunkt, an dem 77% der erwarteten Todesfälle zu verzeichnen waren – betrug die OS-Rate nach 12 Monaten 72% (95%-KI: 67–77) in der Kombinationsgruppe – unter der Vemurafenib-Monotherapie dagegen nur 65% (59–70).

Dies entsprach einer Hazard Ratio für Tod unter der Kombination von 0,69 (0,53–0,89;  $p = 0,005$ ). Die vorgesehene Grenze für einen Zwischenstopp und möglichen Cross-over wurde hier erreicht und die Studie aus Gründen der erprobten Wirksamkeit in der Studiengruppe im Juli 2014 gestoppt.

Zu diesem Zeitpunkt betrug das mediane PFS 11,4 Monate in der Kombinationsgruppe versus 7,3 unter der alleinigen BRAF-Hemmung mit Vemurafenib (HR: 0,56;  $p < 0,001$ ) und die objektive Ansprechrate 64% in der Kombinationsgruppe (vs. 51%).

Die Häufigkeiten schwerer Nebenwirkungen und die Abbruchrate waren in beiden Gruppen ähnlich. Kutane Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome traten in 1% unter der Kombination und zu 18% in der Vemurafenib-Gruppe auf.

### Fazit

Die Autoren folgern, dass bei unbehandelten Patienten mit metastasiertem BRAF-mutiertem Melanom die Kombination aus dem BRAF-Hemmer Dabrafenib und dem MEK-Hemmer Trametinib zu einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben mit einer Verringerung

des Risikos für Tod von 31% führt. Zusammen mit früheren Phase-II- und -III-Studien zeigten die Ergebnisse klare Evidenz für den Nutzen der Kombination gegenüber der alleinigen BRAF-Hemmer-Therapie. ▲

Bärbel Hirrle

#### Quellen:

1. Long GV et al.: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *NEJM* 2014; 371: 1877–88.
2. Robert C et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *NEJM* 2015; 372: 30–39.
3. Flaherty KT et al.: Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *NEJM* 2012; 367: 1694–703.

## BRAF-V600-mutiertes fortgeschrittenes Melanom

# Vemurafenib plus MEK-Hemmer Cobimetinib verzögert signifikant den Krankheitsprogress

Bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem Melanom bewirkt die Zugabe des MEK-Hemmers Cobimetinib zur Standardtherapie mit Vemurafenib (Zelboraf®) ein signifikant verbessertes Ansprechen und progressionsfreies Überleben verglichen mit der alleinigen Gabe des BRAF-Hemmers. Dies ergab die internationale randomisierte Phase-III-Studie coBRIM, deren Resultate zum primären Endpunkt kürzlich publiziert wurden.

*New England Journal of Medicine*

Fast die Hälfte aller metastasierten Hautmelanome besitzen eine BRAF-V600-Mutation, welche eine konstitutive Aktivierung des Mitogen-aktivierten-Proteinkinase-(MAPK)-Signalwegs bewirkt. Diese Entdeckungen führten zur Entwicklung von Wirkstoffen, die auf diese Driver-Mutation zielen. Der BRAF-Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf®) wurde weltweit zugelassen auf der Basis von Studienresultaten der Phase-III-Studie von Chapman mit signifikant verlängertem Überleben (PFS, OS) sowie relativer Risikoreduktion für Tod um 63% und für Krankheitsprogression (74%), jeweils verglichen mit Chemotherapie. Ähnliche Ergebnisse wurden für einen anderen BRAF-Inhibitor, Dabrafenib (Tafinlar®), nachgewiesen.

Allerdings entwickeln sich häufig nach einer Periode des Tumorsprechens (medianes PFS von 6 bis 7 Monaten) un-

ter alleiniger BRAF-Hemmer-Therapie eine Resistenz und die Krankheitsprogression. Zu den Resistenzmechanismen gehört die Reaktivierung des onkogenen Signalwegs mittels MAPK in zirka zwei Dritteln der Fälle. Präklinische und klinische Daten zeigten, dass die Upfront-Hemmung von MEK- und mutierten BRAF-Kinasen eine Strategie für dauerhafteres Ansprechen sein kann verglichen mit der BRAF-Hemmung allein. Der oral verfügbare, selektive MEK-Hemmer Cobimetinib wurde im Kombination mit Vemurafenib bei fortgeschrittenen BRAF-V600-mutierten Melanomen bereits klinisch untersucht, und es kam zu vielversprechenden Resultaten. Zur Bestätigung und Untermauerung der frühen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination wurde die Phase-III-Studie coBRIM durchgeführt (1).

### Knapp 500 nicht vorbehandelte Patienten

Die Studie wurde im internationalen, sehr multizentrischen, randomisierten Design durchgeführt und schloss 495 Patienten mit nicht vorbehandeltem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem respektive metastasiertem Melanom (BRAF-V600-mutationspositiv) ein.

Randomisiert erhielten sie entweder die Kombination Vemurafenib/Cobimetinib oder Vemurafenib/Plazebo. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

#### Resultate:

Das mediane PFS betrug 9,9 Monate in der Studiengruppe und nur 6,2 Monate in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio für Tod und Krankheitsprogression 0,51; 95%-KI: 0,39–0,68;  $p < 0,001$ ). Die Evaluierung der PFS-Daten durch ein unabhängiges Prüfkomitee entsprach der der Studienärzte.

Die Rate an komplettem oder partiellem Ansprechen unter Vemurafenib/Cobimetinib betrug 68% (vs. 45%); komplettes Ansprechen erreichten 10% der Patienten in der Studiengruppe (vs. 4%). Zwischenanalysen zum Gesamtüberleben (OS) zeigten 9-Monats-Überlebensraten von 81% (95%-KI: 75–87) unter Ve-

murafenib/Cobimetinib (vs. 73% [65–80] unter Vemurafenib allein). Unter der Kombination kam es allerdings etwas häufiger zu Nebenwirkungen (Grad 3 und höher) mit einer Rate von 65% versus 59% ohne signifikanten Unterschied in der Therapieabbruchrate. Die Zahl sekundärer Hauttumoren lag niedriger in

der Vemurafenib/Cobimetinib-Gruppe. Die Studienärzte folgerten, dass bei BRAF-mutiertem Melanom in fortgeschrittenem Stadium die Zugabe des MEK-Hemmers zur BRAF-Hemmer-Therapie zu signifikanter Verzögerung der Krankheitsprogression und gemäss ersten Analysen auch zu verlängertem Ge-

samtüberleben führt, dies bei leicht erhöhter Rate an unerwünschten Begleitwirkungen. ▲

Bärbel Hirrle

Quelle:

1. Larkin J et al.: Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-mutiertem melanoma. NEJM 2014; 371: 1867–76.

## Kommentar

# Kombinierte BRAF-MEK-Blockade – und künftige Therapieausrichtungen

Die Resultate der kürzlich publizierten Studien von Larkin, Long und Roberts (1–3) verdeutlichen, wie sehr das Verständnis der wichtigsten Signalwege des inoperablen, fortgeschrittenen Melanoms die Therapie optimieren kann. Dies betont B.D. Curti, Portland/Oregon, im Kommentar (4) der Studien von Larkin und Long. Ziel der Forschungsbestrebungen werde es sein, eine Rationale für Therapiesequenzen aufzustellen, so Curti.

Curti stellt die Resultate der Studien von Larkin und Long, publiziert in der gleichen Ausgabe des «NEJM», in einer Tabelle gegenüber (Tabelle in adaptierter Version, s.u.). Er stellt im positiven Fazit fest, dass:

- ▲ das mediane Gesamtüberleben in beiden Studien nicht erreicht wurde (also bei einem Grossteil der Patienten deutlich mehr als 9-monatiges Überleben bestand);
- ▲ hauptsächlich Grad-2-Toxizitäten bestanden (5–13% Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen);
- ▲ die Resistenzentwicklung unter der BRAF-/MEK-Hemmung um 9 bis 10

Monate verzögert wurde (vs. 6–7 Monate unter alleiniger BRAF-Hemmung).

### In 4 Jahren 5 Wirkstoffe zugelassen

Curti begrüsst die rasante Entwicklung neuer Substanzen bei metastasiertem Melanom seit 2010 nach Jahrzehnten des Stillstands, in denen sogar die verwendete Erstlinientherapie von fraglichem Wert war (weil quasi ebenbürtig mit der «best supportive therapy»). Von der amerikanischen FDA wurden in rascher Folge bis heute 5 Substanzen mit verschiedenen Wirkprinzipien zugelas-

sen: der Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab, die BRAF-Hemmer Vemurafenib und Dabrafenib, der MEK-Hemmer Trametinib und der Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab.

Künftige Aufgaben werden sein, die Rolle der MAPK-Resistenz weiter zu klären, vor allem hinsichtlich immunologischer Veränderungen in den ersten Wochen der zielgerichteten Therapie, und ihren Einfluss auf die Tumorkontrolle unter der Behandlung. Darüber hinaus sei der Stellenwert der zielgerichteten Therapie in der Erstlinie sowie der eventuell nachfolgenden Immuntherapie zu klären, so Curti. ▲

hir

Quellen:

1. Larkin J et al.: Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-mutiertem melanoma. NEJM 2014; 371: 1867–76.
2. Long GV et al.: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. NEJM 2014; 371: 1877–88.
3. Robert C et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. NEJM 2015; 372: 30–39.
4. Curti BD: Rapid evolution of combination therapy in melanoma. NEJM 2014; 371: 1929–30.

Tabelle:

### Vergleich der wichtigsten klinischen Endpunkte unter BRAF-Monotherapie und kombinierter BRAF-/MEK-Hemmung in den Studien von Larkin und Long (adaptiert nach [3])

Endpunkte	Studie v. Larkin (3)		Studie v. Long (2)	
	Vemurafenib	Vemurafenib + Cobimetinib	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib
Objektives Ansprechen (%)	45	68	51	67
Komplettes Ansprechen (%)	4	10	9	10
Mediane PFS (Monate)	6,2	9,9	8,8	9,3
Überleben nach 9 Monaten (%)	73	81	77	85
Toxische Wirkungen, zu Therapieabbruch führend (%)	12	13	5	9