

## 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