

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 Tumoransprechens (medianes PFS von 6 bis 7 Monaten) unter 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 mu-

tierten 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 Vemurafenib/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 Gesamtüberleben 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.