

Metastasiertes Melanom

Dabrafenib und Trametinib als Kombinationstherapie

Dabrafenib ist ein oraler BRAF-Inhibitor. In Kombination mit dem oralen MEK-Inhibitor Trametinib verlängerte er in einer randomisierten Phase-II-Studie das Überleben von Patienten mit einem BRAF Val600Lys/Glu-Mutations-positiven Stage-IIIC- oder -IV-Melanom im Vergleich zur Monotherapie. Nun konnten australische Wissenschaftler in einer randomisierten Phase-III-Studie dieses positive Ergebnis bekräftigen.

Lancet 2015; 386: 444–451

Georgina V. Long und Kollegen des Melanoma Institutes, Australien, führten ihre doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie an 113 Orten in 14 verschiedenen Ländern durch. Die Patienten waren mindestens 18 Jahre alt und litten an einem histologisch gesicherten metastasierten Melanom der Stadien IIIC oder IV mit BRAF-Val600Glu- oder Val600Lys-Mutation. Patienten, die vorher eine systemische Therapie aufgrund einer fortgeschrittenen Krebserkrankung erhalten hatten, waren aus der Studie ausgeschlossen.

Von Mai bis November 2012 screenen die Autoren insgesamt 947 Patienten. Da viele keine BRAF-Mutation aufwiesen, blieben schließlich 423 geeignete Patienten übrig. Sie wurden auf 2 Gruppen randomisiert: 211 Patienten wurden mit Dabrafenib und Trametinib behandelt, 212 Patienten erhielten Dabrafenib und Placebo. Die Dosierung lag bei 150 mg Dabrafenib 2-mal täglich und bei 2 mg Trametinib 1-mal täglich.

Anfang 2015 wurde die Datensammlung beendet. Bis dahin befanden sich noch 64 (30%) der 211 Patienten der Kombinations-, aber nur 35 (17%) der 212 Patienten der Monotherapiegruppe in Behandlung nach vorgesehenem Schema. Im Durchschnitt blieben die Studienteilnehmer der Kombinationsgruppe 20 Monate in der Studie, während die Patienten der Dabrafenib-Gruppe nur 16 Monate teilnehmen konnten.

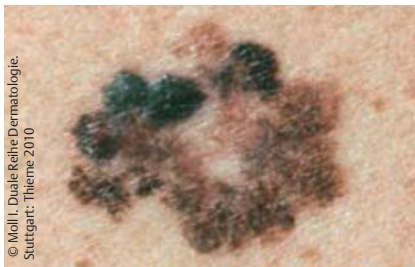
Verlängerte Lebenszeit

Bis zum Datenerhebungsende im Januar 2015 waren 99 (47%) der 211 Patienten der Kombinationsgruppe verstorben. In der Monotherapiegruppe waren es 123 (58%) von 212 Teilnehmern (Hazard Ratio 0,71; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,55–0,92; $p = 0,0107$). Das mittlere Gesamtüberleben betrug 25,1 Monate in der Kombinations- und 18,7 Monate in der Dabrafenibgruppe. Das 1- und 2-Jahresüberleben war in der Kombinations- höher als in der Monotherapiegruppe: Es betrug 74 bzw. 51% in der Kombinations- und 68 bzw. 42% in der Monotherapiegruppe. Das Gesamtüberleben war in der Kombinationsgruppe am höchsten. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs hatte bei 139 (66%) von 211 Patienten der Kombinationsgruppe eine Progression stattgefunden oder es war der Tod eingetreten. In der Monotherapiegruppe waren 162 (76%) von 212 Patienten von Progression betroffen oder verstorben (HR 0,67; 95%-KI 0,53–0,84; $p=0,0004$). Das mittlere progressionsfreie Überleben lag in der Kombinations- bei 11 und in der Monotherapiegruppe bei 8,8 Monaten.

Fazit

Die Kombinationstherapie bestehend aus Dabrafenib und Trametinib verbessert das Gesamtüberleben der Patienten mit BRAF-Val600-Mutations-positivem Melanom deutlich. Daher eigne sich die Kombinationstherapie eher als Standardtherapie bei dieser Erkrankung als eine Dabrafenib-Monotherapie, so die Autoren. Die Kombination mit einer Immuntherapie wird zur Zeit erforscht.

Dr. Dunja Voos, Pulheim



© Moll I., Duale Reihe Dermatologie, Stuttgart: Thieme, 2010