

Studienergebnisse - Zusammenfassung für Laien

Eine klinische Studie zum Vergleich von Vemurafenib plus Cobimetinib mit Vemurafenib allein bei Patienten mit *BRAF*^{V600}-Mutation-positivem, fortgeschrittenem Melanom*

*Der vollständige Studientitel ist am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt.

Über diese Zusammenfassung

Diese Zusammenfassung der Phase-III-Studie namens coBRIM (NCT01689519) soll Studienteilnehmern und Mitgliedern der Öffentlichkeit Informationen über die Gründe für die Durchführung der Studie geben und beschreibt ihre wichtigsten Ergebnisse.

Diese Zusammenfassung basiert auf den zum Erstellungszeitpunkt (Juni 2021) vorliegenden Daten. Inzwischen liegen möglicherweise weitere Informationen vor.

Eine einzelne Studie kann niemals alles aufzeigen, was wir über die Risiken und Vorteile eines Medikaments wissen müssen. Um diese Risiken und Vorteile genau zu verstehen, sind zahlreiche Studien erforderlich. Die Ergebnisse von dieser Studie können sich von denen anderer Studien mit demselben Medikament unterscheiden. Daher sollten Sie keine Entscheidungen im Hinblick auf Ihre Behandlung treffen, die ausschließlich auf dieser Zusammenfassung basieren, sondern vorher immer erst mit Ihrem Arzt darüber sprechen.

Inhalt der Zusammenfassung

1. Allgemeine Informationen über diese Studie
2. Wer hat an dieser Studie teilgenommen?
3. Was passierte während dieser Studie?
4. Was waren die Ergebnisse der Studie?
5. Welche Nebenwirkungen traten auf?
6. Wie hat die Studie die Forschung unterstützt?
7. Gibt es Pläne für weitere Studien?
8. Wo kann ich weitere Informationen finden?

Wir danken allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Die Studienteilnehmer haben den Wissenschaftlern dabei geholfen, wichtige Fragen zu „Melanomen“, einer Art von Hautkrebs, zu beantworten und mehr über das Studienmedikament zu erfahren.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, der Sponsor dieser Studie, dankt den Studienteilnehmern für ihre Mithilfe. Wenn Sie Fragen zu den Behandlungsoptionen in Ihrem Land haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Die wichtigsten Informationen über diese Studie

- In dieser Studie wurde untersucht, wie wirksam und sicher die Kombination von Vemurafenib und Cobimetinib bei Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem *BRAF*-Mutation-positivem Melanom ist.
- In dieser Studie erhielten die Teilnehmer ein Medikament namens *Vemurafenib*, entweder in Kombination mit einem Medikament ohne Wirkstoff (Placebo) oder mit einem anderen Medikament namens *Cobimetinib*. Welche Behandlung ein Patient erhielt, wurde nach dem Zufallsprinzip entschieden.
- In diese Studie wurden 495 Patienten aus 19 Ländern eingeschlossen.
- Das wichtigste Ergebnis war, dass die Zeit, bis sich der Krebs verschlimmerte, bei Patienten mit fortgeschrittenem *BRAF*-Mutation-positivem Melanom, die Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib erhielten, länger war, als bei denen, die Vemurafenib mit Placebo erhielten.
- Die Patienten, die die Kombinationsbehandlung erhielten, lebten länger als diejenigen, die Vemurafenib mit Placebo erhielten.
- Bei fast allen Studienteilnehmern (99 %) trat mindestens eine Nebenwirkung auf, die auf die Studienmedikamente zurückzuführen war.

1. Allgemeine Informationen über diese Studie

Warum wurde diese Studie durchgeführt?

Ein Melanom ist eine Art von Hautkrebs. Es gibt verschiedene Arten von Melanomen, aber über die Hälfte der Melanomfälle hängt mit Mutationen (Veränderungen) im *BRAF*-Gen zusammen. Die V600-Mutation ist in diesen Fällen recht verbreitet. Sie bewirkt, dass das B-Raf-Enzym überaktiv ist und führt zu Krebswachstum. Kenntnisse über die Eigenschaften des Krebses können Ärzten dabei helfen, zu entscheiden, welche Behandlungen erfolgreich sein könnten.

Patienten mit einem Melanom und V600-Mutationen im *BRAF*-Gen werden hier als Patienten mit *BRAF*-Mutation-positivem Melanom bezeichnet.

Patienten mit *BRAF*-Mutation-positivem Melanom erhalten Medikamente zur Senkung der Aktivität von B-Raf, was zur Behandlung des Krebses beitragen kann. Der Nutzen dieser Behandlungen hält jedoch nicht immer lange an. Darum werden für Patienten mit dieser Krebsart alternative Therapien entwickelt, die zwei oder mehr Medikamente kombinieren.

In diese Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem *BRAF*-Mutation-positivem Melanom eingeschlossen, deren Melanom zuvor noch nicht behandelt worden war.

Was waren die Studienmedikamente?

Vemurafenib ist ein Medikament zur Behandlung von fortgeschrittenen *BRAF*-Mutation-positiven Melanomen. Durch Hemmung des überaktiven B-Raf-Enzyms kann Vemurafenib den Tumor reduzieren und dadurch dafür sorgen, dass Patienten mit fortgeschrittenem Melanom länger leben.

In dieser Studie wurde Vemurafenib in Kombination mit *Cobimetinib* untersucht. Das Medikament Cobimetinib hemmt ein anderes Enzym, namens MEK, das am Tumorwachstum beteiligt ist. Es wird davon ausgegangen, dass der Tumor noch stärker reduziert werden kann, wenn die Enzyme B-Raf und MEK gleichzeitig gehemmt werden.

Was wollten die Forscher herausfinden?

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob die Kombination Vemurafenib plus Cobimetinib eine geeignete Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem *BRAF*-Mutation-positivem Melanom, die zuvor noch keine andere Behandlung erhalten haben, ist. Die Forscher verglichen diese Kombination mit einer Behandlung mit Vemurafenib plus Placebo (das ist eine Tablette, die kein Medikament enthält). Dadurch sollte festgestellt werden, ob durch die Hinzufügung von Cobimetinib die Verschlimmerung des Krebses stärker verlangsamt oder die Lebensdauer eines Patienten mehr verlängert werden kann als mit Vemurafenib allein (siehe auch Abschnitt 4 „Was waren die Ergebnisse der Studie?“).

Die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zu dem Zeitpunkt, an dem sich der Krebs zu verschlimmern beginnt (d. h. weiter wächst oder sich ausbreitet), der Patient unter unannehmbaren Nebenwirkungen leidet oder aus der Studie ausscheidet, wird als progressionsfreie Überlebenszeit bezeichnet.

Die Zeit zwischen dem Beginn der Studienbehandlung und dem Tod einer Person wird als Gesamtüberlebenszeit bezeichnet.

Die Wissenschaftler wollten auch mehr über die „Sicherheit“ der Studienmedikamente erfahren. Dazu untersuchten sie, bei wie vielen Patienten während der Studie Nebenwirkungen auftraten, welche Nebenwirkungen das waren und wie viele davon schwerwiegend waren (siehe Abschnitt 5 „Was waren die Nebenwirkungen?“).

Um welche Art von Studie handelte es sich?

Dies war eine Studie der „Phase 3“. Das bedeutet, dass Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib zuvor bereits an einer kleineren Anzahl von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom getestet wurde.

In dieser Studie nahm eine größere Zahl an Patienten mit fortgeschrittenem Melanom die Medikamente ein. Dadurch sollte festgestellt werden, ob die Kombination Vemurafenib plus Cobimetinib eine geeignete Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die zuvor noch keine andere Behandlung erhalten haben, ist.

Die Studie war „randomisiert“. Das bedeutet, dass nach dem Zufallsprinzip (wie beim Werfen einer Münze) entschieden wurde, welche Behandlung ein Patient erhält.

Dies war eine „Placebo-kontrollierte, doppelblinde“ Studie. Das bedeutet, dass einige Patienten eine Tablette ohne Wirkstoff (ein Placebo) und andere eine Tablette mit Cobimetinib erhielten. Die Studienteilnehmer wussten nicht, ob sie Vemurafenib plus Placebo oder Vemurafenib plus Cobimetinib erhielten. Das geschah, damit die Wissenschaftler die tatsächliche Wirkung des Medikaments, die nicht von Erwartungen beeinflusst war, untersuchen konnten.

2. Wer hat an dieser Studie teilgenommen?

Die Studie begann im Januar 2013 und wurde im Juli 2019 abgeschlossen. Diese Zusammenfassung beschreibt die Ergebnisse der 5-Jahres-Analyse der Studie und schließt Ergebnisse bis zum Studienende ein.

An der Studie konnten Patienten teilnehmen, die alle Einschlusskriterien erfüllten, u. a.:

- Über 18 Jahre alt
- Diagnose eines *BRAF*-Mutation-positiven, fortgeschrittenen Melanoms (Stadium 3C oder 4), das nicht operativ entfernt werden kann
- Das fortgeschrittene Melanom wurde zuvor nicht mit einem anderen Krebsmedikament behandelt
- Uneingeschränkte körperliche Aktivität oder Einschränkung bei körperlicher Anstrengung (ECOG PS 0–1)
- Keine aktive oder unbehandelte Krebserkrankung, die sich vom ursprünglichen Tumor auf das zentrale Nervensystem ausgebreitet hat (ZNS-Metastasen)

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag bei 55 Jahren und 60 Prozent der Studienteilnehmer waren Männer. Diese Zahlen waren ähnlich bei Patienten, die Vemurafenib plus Placebo und Vemurafenib plus Cobimetinib erhielten.

Die Studie wurde in 156 Studienzentren in 19 Ländern, die auf der folgenden Karte gezeigt sind, durchgeführt.



Australien
Österreich
Belgien
Kanada
Tschechische Republik
Frankreich

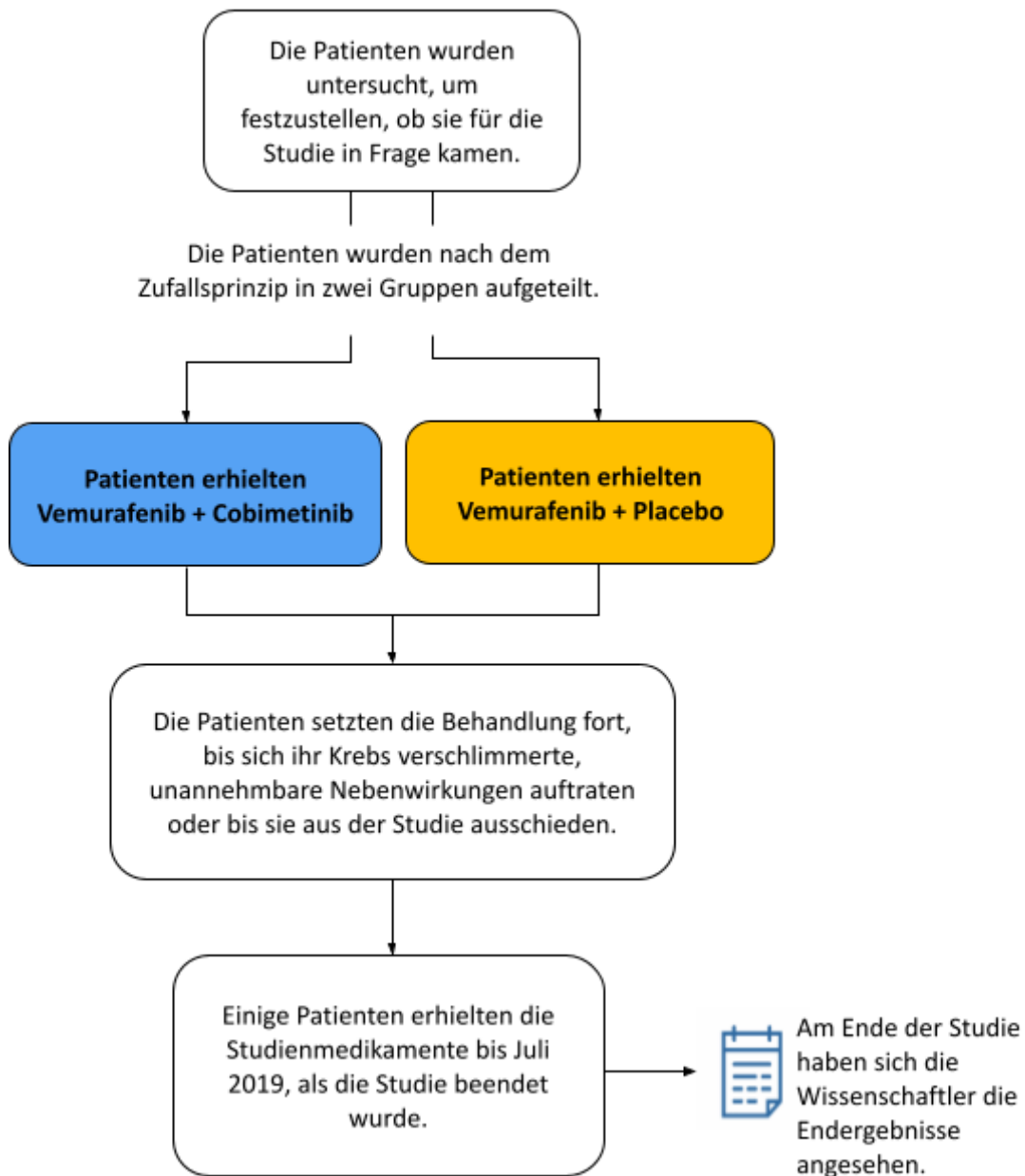
Deutschland
Ungarn
Italien
Israel
Niederlande
Neuseeland

Norwegen
Russland
Spanien
Schweiz
Schweden
Vereinigtes Königreich
USA

3. Was passierte während dieser Studie?

Die Studienteilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip einer der folgenden zwei Behandlungsgruppen zugeteilt:

- **Vemurafenib + Cobimetinib:** Vemurafenib 960 mg, zweimal täglich, jeden Tag. Cobimetinib 60 mg, einmal täglich über 21 Tage, dann 7 Tage Pause. 247 Patienten erhielten diese Behandlung.
- **Vemurafenib + Placebo:** Vemurafenib 960 mg, zweimal täglich, jeden Tag. Placebotablette, einmal täglich über 21 Tage, dann 7 Tage Pause. 248 Patienten erhielten diese Behandlung.



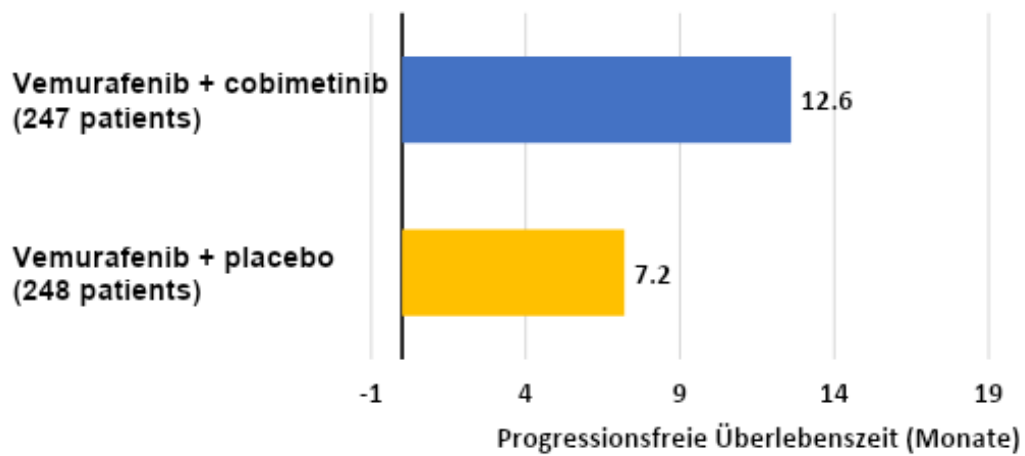
4. Was waren die Ergebnisse der Studie?

Wie lange lebten die Patienten, ohne dass sich ihr Krebs verschlechterte?

Die Forscher haben die progressionsfreie Überlebenszeit in den beiden Behandlungsgruppen bestimmt (siehe auch Abschnitt 1 „Was wollten die Forscher herausfinden?“). Sie wurde von Ärzten sowie von einem Expertenteam, einer sogenannten „unabhängigen Prüfungskommission“, bestimmt.

Bei der Hälfte der Patienten, die Vemurafenib und Cobimetinib erhielten, dauerte es 12,6 Monate, bis sich ihr Krebs verschlimmerte. Bei der Hälfte der Patienten, die Vemurafenib plus Placebo erhielten, dauerte es 7,2 Monate, bis sich ihr Krebs verschlimmerte.

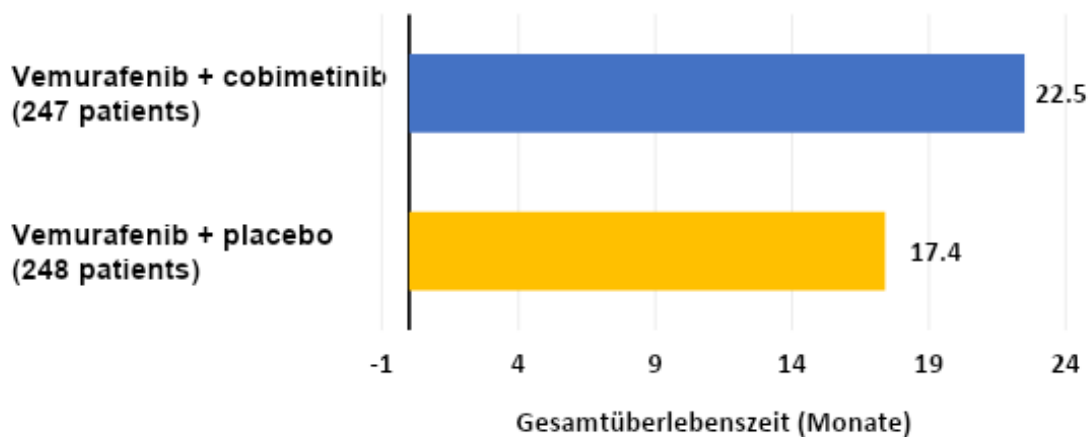
Wie lange lebten die Patienten in den zwei Behandlungsgruppen, ohne dass sich ihr Krebs verschlechterte?



Wie lange lebten die Patienten in den zwei verschiedenen Behandlungsgruppen?

Die Forscher haben die Gesamtüberlebenszeit in den beiden Behandlungsgruppen bestimmt (siehe auch Abschnitt 1 „Was wollten die Forscher herausfinden?“).

Bei den Patienten, die Vemurafenib plus Cobimetinib erhielten, war die Hälfte nach 22,5 Monaten noch am Leben, während bei den Patienten, die Vemurafenib plus Placebo erhielten, nach 17,4 Monaten die Hälfte noch am Leben war.



Wie lange lebten die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen?

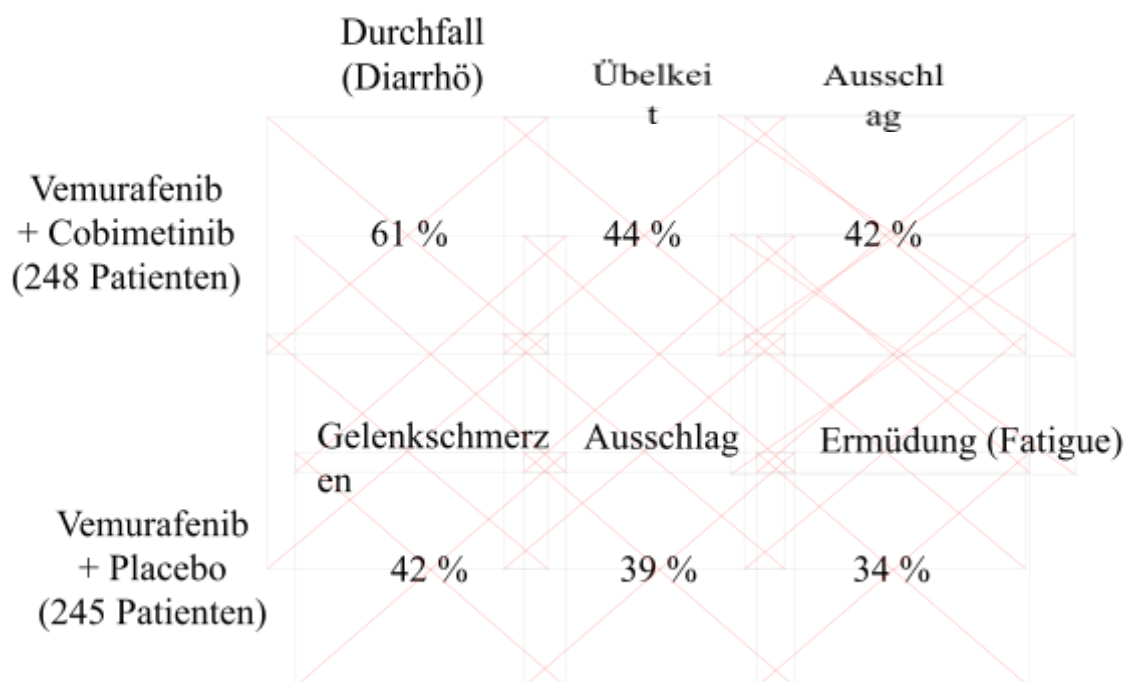
5. Welche Nebenwirkungen traten auf?

Nebenwirkungen (manchmal auch als „unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet) sind unerwünschte medizinische Probleme, die während der Studie auftreten und direkt mit den Studienmedikamenten in Zusammenhang stehen können oder auch nicht.

Als moderat werden Nebenwirkungen bezeichnet, die nicht lebensbedrohend sind, aber eine zusätzliche Behandlung erfordern. Als schwerwiegend werden Nebenwirkungen bezeichnet, die zum Tod führen oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern oder verlängern können. Die Zahl und der Schweregrad der Nebenwirkungen können unter Umständen dadurch verringert werden, dass die Dosis des Medikaments verringert wird oder der Patient eine andere Behandlung erhält.

In der Studie wurde die Sicherheit von Vemurafenib plus Cobimetinib im Vergleich zu Vemurafenib plus Placebo untersucht (siehe auch Abschnitt 1 „[Was wollten die Forscher herausfinden?](#)“). Dazu notierten die Forscher die Anzahl und Art der Nebenwirkungen, die bei den Patienten auftraten.

Bei fast allen Patienten in den beiden Behandlungsgruppen trat mindestens eine Nebenwirkung auf. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Ausschlag, Durchfall, Übelkeit und Gelenkschmerzen.³



Schwerwiegende Nebenwirkungen

Eine Nebenwirkung wird als „schwerwiegend“ angesehen, wenn sie lebensbedrohlich ist, eine Krankenhausversorgung erforderlich macht oder zu anhaltenden Problemen führt.

In dieser Studie trat bei 42 von 100 Patienten (42 %), die Vemurafenib plus Cobimetinib einnahmen, mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung auf, im Vergleich zu 29 % bei den Patienten, die Vemurafenib plus Placebo einnahmen.

In der Vemurafenib+Cobimetinib-Gruppe und in der Vemurafenib+Placebo-Gruppe starb jeweils ein Patient an einer schwerwiegenden Nebenwirkung, die mit einem der Studienmedikamente in Zusammenhang stehen könnte.

Während der Studie brachen einige Teilnehmer die Einnahme ihrer Medikamente aufgrund von Nebenwirkungen ab:

- 67 von 248 Patienten (27 %) in der Vemurafenib+Cobimetinib-Gruppe
- 30 von 245 Patienten (12 %) in der Vemurafenib+Placebo-Gruppe

6. Wie hat die Studie die Forschung unterstützt?

Die hier vorgestellten Informationen stammen aus einer einzelnen Studie an 495 Patienten mit fortgeschrittenem *BRAF*-Mutation-positivem Melanom. Anhand dieser Ergebnisse konnten die Forscher besser verstehen, welche Wirkung die Kombination von Vemurafenib und Cobimetinib bei der Behandlung von Melanomen, die auf Mutationen im *BRAF*-Gen zurückzuführen sind, hat.

Die in dieser Zusammenfassung vorgestellten Ergebnisse sind nur für Patienten mit fortgeschrittenem *BRAF*-Mutation-positivem Melanom, die zuvor keine Behandlung erhalten haben, relevant.

Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Vemurafenib und Cobimetinib bei Patienten mit fortgeschrittenem *BRAF*-Mutation-positivem Melanom eine wirksamere Behandlung ist als Vemurafenib allein. Die Patienten, die Vemurafenib plus Cobimetinib erhielten, lebten länger, bevor ihr Krebs sich verschlechterte als diejenigen, die Vemurafenib plus Placebo erhielten.

Die typischen Nebenwirkungen, die bei den Patienten in der Studie auftraten, ähnelten denen, die in früheren Studien für die gleichen Behandlungen festgestellt wurden.

Eine einzige Studie reicht in der Regel nicht aus, um alles über den Nutzen und die Risiken eines Medikaments zu verstehen. Es braucht zahlreiche Patienten in vielen Studien, um all das herauszufinden, was wir wissen müssen. Die Ergebnisse von dieser Studie können sich von denen anderer Studien mit demselben Medikament unterscheiden.

- Das bedeutet, dass Sie keine Entscheidungen auf Grundlage dieser einen Zusammenfassung treffen sollten. Sprechen Sie stets mit Ihrem Arzt, bevor Sie eine Entscheidung bezüglich Ihrer Behandlung treffen.

7. Gibt es Pläne für weitere Studien?

Es laufen weitere Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib als Krebsbehandlung untersucht werden.

8. Wo kann ich weitere Informationen finden?

Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auf den folgenden Websites:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689519>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003008-11/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-study-comparing-vemurafenib-versus-vemurafenib-plus-c-99807.html>

An wen kann ich mich wenden, wenn ich Fragen zu dieser Studie habe?

Wenn Sie nach dem Lesen dieser Zusammenfassung weitere Fragen haben:

- Besuchen Sie den Bereich [Klinische Studien für Patienten](#) und füllen Sie das Kontaktformular aus (forpatients.roche.com)

Wenn Sie an dieser Studie teilgenommen haben und Fragen zu den Ergebnissen haben:

- Sprechen Sie mit Ihrem Studienarzt oder den Mitarbeitern in Ihrem Studienzentrum.

Wenn Sie Fragen zu Ihrer eigenen Behandlung haben:

- Sprechen Sie mit dem für Ihre Behandlung zuständigen Arzt.

Wer hat diese Studie organisiert und finanziert?

Diese Studie wurde von F. Hoffmann-La Roche Ltd mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, organisiert und finanziert.

Vollständiger Studientitel und andere identifizierende Angaben

Der vollständige Titel dieser Studie lautet: A phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated *BRAF*^{v600} mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma [Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zu Vemurafenib im Vergleich zu Vemurafenib plus GDC-0973 bei zuvor unbehandelten BRAFv600-Mutation-positiven Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom]

Die Studie ist bekannt unter dem Namen GO28141 oder „coBRIM“

- Die ClinicalTrials.gov-Kennnummer für diese Studie ist: NCT01689519
- Die EudraCT-Nummer für diese Studie ist: 2012-003008-11

Literatur:

1. Ascierto et al Clinical Cancer Research 2021 (ePub vor der Druckausgabe)
2. Clinicaltrials.gov (NCT01689519)