

ASCO 2012: Zielgerichtete Therapie bei fortgeschrittenem Hautkrebs

## Studien-Updates: Langzeitüberleben unter Vemurafenib und hohes Ansprechen auf Vismodegib

Frankfurt am Main (15. Juni 2012) – Auf dem diesjährigen Kongress der Amerikanischen Krebsgesellschaft (ASCO) in Chicago standen gleich zwei Medikamente gegen fortgeschrittenen Hautkrebs im Fokus: In der Indikation malignes Melanom wurden aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben für den BRAF-Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf®) präsentiert. Eine Studie mit dem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor Vismodegib bestätigte dessen signifikanten klinischen Benefit für Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (aBCC).

Die Zulassung von Vemurafenib als erste personalisierte First-Line-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom und einer BRAF-V600-Mutation im Februar 2012 basierte auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie BRIM-3 (BRAF Inhibitor in Melanoma) [1]. Zu diesem Zeitpunkt lag die 6-Monats-Überlebensrate der 337 Patienten im Vemurafenib-Arm bei 84 % gegenüber 64 % bei den 338 Patienten unter der Standard-Chemotherapie mit Dacarbazin (HR = 0,37;  $p < 0,001$ ). Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug in einer ersten Post-hoc-Analyse der BRIM-3-Daten 13,2 Monate (vs. 9,6 Monate unter Dacarbazin (HR = 0,62) [2]. Aufgrund der positiven Ergebnisse dieser Interimsanalyse wurde von der FDA auf Basis eines unabhängigen Data and Safety Monitoring Boards ein Crossover der Patienten des Dacarbazin-Arms zu Vemurafenib empfohlen und durchgeführt.

Update BRIM-3: Mediane OS beträgt 13,2 Monate

Die aktualisierten Ergebnisse (Cut-off: 1. Februar 2012) zeigen jetzt, dass der therapeutische Vorteil von Vemurafenib auch nach längerer Nachbeobachtung bestehen bleibt [3]: Das mediane OS lag unter Vemurafenib mit 13,6 Monaten signifikant höher als unter Dacarbazin (9,7 Monate; HR = 0,70;  $p = 0,0008$ ), so dass die Therapie mit Vemurafenib mit einer 30 %igen Verringerung des Sterberisikos einhergeht. Nach zwölf Monaten lebten im Vemurafenib-Arm noch 56 % der Patienten gegenüber 44 % im Chemotherapie-Arm.

Das Progressionsrisiko wurde durch Vemurafenib gegenüber der Vergleichschemotherapie hochsignifikant um 62 % gesenkt: Zum Zeitpunkt der Analyse lag das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im Vemurafenib-Arm bei 6,9 Monaten (vs. 1,6 Monate im Dacarbazin-Arm; HR = 0,38; p < 0,0001). Die Überlegenheit von Vemurafenib hinsichtlich dieses co-primären Endpunkts zeigte sich in allen Subgruppen. Der Vorteil im Gesamtüberleben bestand für fast alle Subgruppen – insbesondere auch für Patienten im Stadium M1c und erhöhten LDH(Laktatdehydrogenase)-Werten [3].

Nebenwirkungen der BRAF-Inhibition sind gut zu kontrollieren

Neben Hautausschlägen und Juckreiz traten in den klinischen Studien auch eine erhöhte Photosensitivität, Fatigue, Gelenkschmerzen als auch Hautläsionen wie Keratoakanthome oder Plattenepithelkarzinome auf. Derartige Hautläsionen sind durch eine regelmäßige Überwachung und chirurgische Exzisionen bei Auftreten gut zu kontrollieren und stellten in der BRIM-3-Studie keinen Grund für einen Therapieabbruch dar. Das Nebenwirkungsprofil von Zelboraf ist aus medizinischer Sicht in der Regel gut beherrsch- und behandelbar [3].

Fluor-18-Glucosyl-Deoxyglucose (FDG) ist ein Nucleotid

Das Basalzellkarzinom (BCC) ist mit einer jährlichen Inzidenz von zwei bis drei Millionen Betroffenen weltweit die häufigste Form von Hautkrebs [4]. Im Gegensatz zum malignen Melanom geht dieser Tumor nicht von den Melanozyten, sondern von der Basalzellschicht der Epidermis aus. Während beim malignen Melanom bei etwa 50 % der Patienten eine Mutation im BRAF-Protein vorliegt, findet sich beim BCC in mehr als 90 % der Fälle eine Mutation im Hedgehog-Signalweg. Der im adulten Gewebe normalerweise inaktive Signalweg wird durch die Mutation aktiviert, woraus eine erhöhte Genexpression und Zellproliferation resultiert.

Die Substanz Vismodegib ist das erste Medikament, das diesen Signalweg spezifisch hemmt und so entstellende bzw. potenziell lebensbedrohliche Läsionen beim lokal fortgeschrittenen (laBCC, locally advanced) oder metastasierten BCC (mBCC, metastatic) schrumpfen lässt.

Quelle: ERIVANCE: signifikante klinische Vorteile bestätigt

Vismodegib ist in den USA seit Januar dieses Jahres zugelassen. In die internationale, einarmige, multizentrische, offene Zulassungsstudie ERIVANCE BCC wurden 104 Patienten eingeschlossen, 71 Patienten mit laBCC und 33 Patienten mit mBCC. Sie erhielten täglich 150 mg Vismodegib in Form von Kapseln bis zur Progression, nicht tolerierbarer Toxizität oder Rücktritt von der Studie [5].

Der primäre Endpunkt dieser Phase-II-Studie – die objektive Ansprechrate (ORR) nach unabhängiger Überprüfung – wurde erreicht: Demnach sprachen 42,9 % der Patienten mit laBCC und 30,3 % der Patienten mit mBCC auf Vismodegib an [5].

Auf dem diesjährigen ASCO-Kongress wurden nun aktualisierte Daten zu den sekundären Endpunkten vorgestellt. Zu diesen zählt neben der Ansprechdauer unter anderem auch die durch den Prüfarzt beurteilte ORR, die bei Patienten mit laBCC 60,3 % und bei Patienten mit mBCC 48,5 % betrug. Die mediane Ansprechdauer lag bei Patienten mit mBCC bei 12,9 Monaten, bei Patienten mit laBCC lag sie zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht vor [6].

Die Zulassung für die Europäische Union (EU) wurde im Dezember 2011 beantragt. Während der Prüfung des Zulassungsantrags besteht für Patienten mit laBCC und mBCC die Möglichkeit, im Rahmen einer Expanded-Access-Studie auch jetzt schon von einer Behandlung mit Vismodegib zu profitieren.

Quelle:

1. Chapman P et al., N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516
2. McArthur G et al., Eur J Cancer 2011; 47 (Suppl 2): Abstract 28
- 3.

Chapman P et al., J Clin Oncol 2012; 30 (Suppl): Abstract 8502

4.

WHO 2012: <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>

5.

Dirix L et al., EMCC 2011, Abstract 1BA

6.

Sekulic A et al., J Clin Oncol 2012; 30(Suppl): Abstract 8579

---

*Quelle: Pressekonferenz der Firma Roche Pharma zum Thema "Aktuelles vom amerikanischen Krebskongress 2012" am 15.06.2012 in Frankfurt am Main (hB).*