

BRAF-mutiertes Melanom

Die kombinierte Blockade von BRAF und MEK verlängert das Gesamtüberleben

Der häufigste Mechanismus der erworbenen Resistenz gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie beim BRAFV600-mutierten Melanom ist die Reaktivierung des MAPK-Signalwegs über MEK. In den Studien BRIM7 und coBRIM wurde daher der MEK-Inhibitor Cobimetinib zu Vemurafenib gegeben, um die Resistenz zu überkommen. Es wurden nun aktualisierte Ergebnisse der beiden Studien, die den Therapievorteil der doppelten Blockade in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) zeigen, präsentiert.

In der coBRIM-Studie führte die Kombination der beiden zielgerichteten Substanzen Vemurafenib und Cobimetinib zu einem klinisch relevanten und statistisch signifikanten Therapievorteil nach 7,3 Monaten Nachbeobachtungszeit: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war von 6,2 auf 9,9 Monate verlängert (HR = 0,51; $p < 0,0001$), die Ansprechrate von 45% auf 68% verbessert, mit kompletten Remissionen bei 10% versus 4% der Patienten (1). Die aktualisierten Ergebnisse, die in diesem Jahr beim ASCO-Jahresmeeting vorgestellt wurden, zeigen den konsistenten Therapievorteil auch nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,2 Monaten (2).

coBRIM-Studie: Bestätigter Therapieerfolg in allen Subgruppen

Die randomisierte Phase-III-Studie coBRIM verglich Vemurafenib (960 mg, bid) plus Cobimetinib (60 mg, qd) versus Vemurafenib plus Placebo bei 495 therapie-naiven Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom mit durch cobas@4800 nachgewiesener BRAF^{V600}-Mutation. Die Patienten wurden bis zum Krankheitsprogress oder nicht akzeptabler Toxizität behandelt. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren im Median 55 bis 56 Jahre alt, meist männlichen Geschlechts und zu drei Vierteln Europäer. Die Erkrankung befand sich bei 59% respektive 62% der Patienten im Stadium IV M1c. 46% (bzw. 43%) der Patienten hatten einen erhöhten LDH-Spiegel. Zur Zeit der Auswertung war die Erkrankung bei 57,9% der Patienten im Kombi-

nationsarm und bei 72,6% der Patienten im Kontrollarm progredient. Das mediane PFS betrug 12,25 versus 7,20 Monate. Dies kam einer Risikoreduktion für den Tumorprogress von 42% gleich (HR = 0,58). Die Kaplan-Meier-Kurven trennten sich frühzeitig und blieben konsistent separiert. Der Therapievorteil der Kombination bestätigte sich in allen Subgruppen, einschliesslich der Patienten mit erhöhten oder normalen LDH-Spiegeln sowie für Patienten mit V600E- und V600K-Mutationen. Ein Ansprechen wurde bei 69,6% versus 50,0% der Patienten beobachtet, mit einem kompletten Ansprechen bei 15,8% versus 10,5% der Patienten. Die Dauer des Ansprechens betrug im Median 12,98 versus 9,23 Monate.

Eine Analyse mit zusätzlich zur BRAF^{V600}-Mutation koexistierenden Mutationen identifizierte 55 Patienten (13%) mit zusätzlichen Mutationen, wobei 46 Patienten eine Mutation in RAS, RAF oder RTK aufwiesen. Die koexistierenden Mutationen waren nicht mit einem schlechteren PFS oder Ansprechen bei den Patienten der coBRIM-Studie assoziiert. Damit bestätigt die coBRIM-Studie den deutlichen klinischen Benefit der zusätzlichen Gabe von Cobimetinib zu Vemurafenib bei Patienten mit BRAF^{V600}-mutiertem Melanom.

Ergebnisse aus aktualisierter Phase-Ib-Studie BRIM7

Die Phase-Ib-Studie BRIM7 untersuchte die Sicherheit, Tolerierbarkeit, Pharmakokinetik und Effektivität von Cobimetinib und Vemurafenib (3). Cobimetinib wurde einmal täglich in den Dosierungen 60 mg, 80 mg und 100 mg gegeben und Vemurafenib zweimal täglich in den Do-

sierungen 720 mg und 960 mg. Für Cobimetinib gab es drei Schedules: 14 Tage Therapie und nachfolgend 14 Tage ohne Therapie (14/14), 21 Tage Therapie und 7 Tage ohne Therapie (21/7) sowie durchgehende Therapie (28/0). Zwei Patientenpopulationen wurden in der Studie evaluiert, zum einen BRAF-Inhibitor (BRAFi)-naive Patienten und zum anderen Patienten, die mit Vemurafenib behandelt wurden und darunter progredient waren.

Bis zum Datenschluss für die präsentierte Auswertung am 5. September 2014 waren 129 Patienten mit der Kombination behandelt worden. Die Patienten waren im median 53 (Vemurafenib-vorbehandelt) und 56 (BRAFi-naiv) Jahre alt und häufiger männlichen Geschlechts. Zwei Drittel der Vemurafenib-vorbehandelten Patienten hatte einen ECOG PS 1 versus ein Drittel der BRAFi-naiven Patienten. Die Mehrheit der Patienten hatten Tumoren im Stadium IV M1c, wobei mehr Patienten, die unter Vemurafenib progredient waren, in höheren Krankheitsstadien eingeschlossen wurden (M1c: 82% versus 70%). 62% der mit Vemurafenib vorbehandelten Patienten versus 46% der BRAFi-naiven Patienten hatten erhöhte LDH-Spiegel.

Resultate

Ein Ansprechen wurde bei 15% der Vemurafenib-vorbehandelten Patienten und eine Stabilisierung bei 42% der Patienten erreicht. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 6,8 Monate. Innerhalb der Kohorte der BRAFi-naiven Patienten sprachen 87% auf die Therapie an (CR: 16%). Die Dauer des Ansprechens betrug 14,3 Monate.

Das mediane PFS betrug 2,8 Monate für Patienten, die unter Vemurafenib progredient waren und 13,8 Monate für BRAFi-naive Patienten. Das mediane Gesamtüberleben (OS) erreichten Patienten mit Vemurafenib-Vortherapie nach 8,4 Monaten und BRAFi-naive Patienten nach 28,5 Monaten. Die 1-Jahres-OS-Rate betrug in den beiden Kohorten 34,7%

(bzw. 82,5%) und die 2-Jahres-OS-Rate 15,1% (bzw. 61,1%).

Nebenwirkungen wurden häufiger bei BRAFi-naiven Patienten beobachtet im Vergleich zu den Vemurafenib-vorbehandelten Patienten. Diese Differenz kann möglicherweise damit erklärt werden, dass Patienten mit vorheriger Vemurafenib-Therapie nur in Kohorten mit Dosierungen aufgenommen wurden, die bei der vorangegangenen Vemurafenib-Therapie toleriert wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen bei BRAFi-naiven Patienten waren Rash (87%), Diarrhö (83%), Fatigue (71%), Leberwertabnormalitäten (70%), Photosensitivität (67%) und Übelkeit (59%). An Nebenwirkungen Grad ≥ 3 traten Leberwertabnormalitäten (21%), Rash (14%), Anämie (11%), Arthralgien (11%) und Fatigue (10%) am häufigsten auf. Patienten, die unter Vemurafenib-

Therapie progredient waren, zeigten am häufigsten Diarrhö (47%), Rash (36%), Übelkeit (35%), Leberwertabnormalitäten (33%) und Fatigue (27%) sowie Grad ≥ 3 -Anämie (8%), -Leberwertabnormalitäten (6%), -Diarrhö (3%) und Übelkeit (3%).

Im BRAFi-naiven Studienarm kam es bei 60% der Patienten zu einer Dosismodifikation beider Therapien aufgrund von Nebenwirkungen und zum Therapieabbruch der Kombination bei 6% der Patienten. Bei Vemurafenib-vorbehandelten Patienten waren es 20% mit Dosismodifikationen und 2% mit Therapieabbruch.

Fazit

Die Autoren schlussfolgerten, dass Cobimetinib und Vemurafenib sicher kombiniert werden können. Das mediane Gesamtüberleben von 28 Monaten bei BRAFi-naiven Patienten mit fortgeschrit-

tenem BRAF-mutierten Melanom, gemeinsam mit den Daten der Phase-III-Studie coBRIM, zeigt die Aktivität von Cobimetinib plus Vemurafenib unter diesen Konditionen. Die Rate an kompletten Remissionen stieg auf 15% mit einer längeren Nachbeobachtungszeit, was auf eine persistierende Antitumoraktivität der kontinuierlichen Therapie schliessen lässt.

Ine Schmale

Referenzen:

1. Larkin J et al.: Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867-1876.
2. Larkin J et al.: Update of progression-free survival and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase 3 study of cobimetinib plus vemurafenib in advanced BRAF-mutated melanoma. *ASCO Annual Proceedings 2015; Oral Abstract Session; Abstr. #9006.*
3. Pavlick AC et al.: Extended follow-up results of phase Ib study (BRIM7) of Vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *ASCO Annual Proceedings 2015, Poster Session, Abstr. #9020.*