

Fortgeschrittenes Melanom/BRAF-Mutation

Unter BRAF-/MEK-Hemmer bestätigtes Langzeitüberleben

Die BRAF-/MEK-Hemmer erweisen sich als effektiv und gleichbleibend sicher in der Langzeittherapie bei fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-Mutation. Das bisher längste Follow-up über 5 Jahre mit diesem Ergebnis zeigte jetzt eine Studie mit Dabrafenib plus Trametinib. Diskutiert wird die Stellung in der Erstlinientherapie unter Einbezug der Erstlinientherapie bei verschiedenen Tumorcharakteristika.

Bisher waren Langzeitresultate zur Wirksamkeit und Verträglichkeit unter kombinierter BRAF/MEK-Hemmer-Therapie bei nicht resektablem/metastasiertem Melanom auf eine Beobachtungszeit von rund 3 Jahren beschränkt. Der Arm C der randomisierten Phase-II-Studie BRF113220, welche sich über rund 3,5 Jahre erstreckte, zeigte nach schnellem klinischem Ansprechen dauerhafte Wirkung unter Dabrafenib (Tafinlar®) plus Trametinib (Mekinist®) mit einem 3-Jahres-Gesamtüberleben von 38%.

Längste Therapiestudie mit BRAF-/MEK-Hemmer

Georgina V. Long, Sydney/Australien, stellte zum «ASCO 2017» die aktualisierten 5-Jahres-Langzeitdaten mit Dabrafenib/Trametinib vor (1). In dem Studienarm waren 162 Patienten mit BRAF-Mutationen für eine der drei Therapien randomisiert:

- ▲ Arm A: Monotherapie mit Dabrafenib (150 mg zweimal täglich)
- ▲ Arm B: Dabrafenib + Trametinib (150 mg zweimal täglich/1 mg einmal täglich)
- ▲ Arm C: Dabrafenib + Trametinib (150 mg zweimal täglich/2 mg einmal täglich).

Patienten, die unter Dabrafenib (Arm A) progredierten, konnten auf Studienarm C wechseln; bis 13. Oktober 2016 hatten 83% auf diese Kombination gewechselt. Die 4- und 5-Jahres-Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurden zunächst für die Studienarme A und C analysiert.

Resultate: Nach 5 Jahren leben 28%, 13% erreichen ein PFS

Zum Analysezeitpunkt, Oktober 2016, waren 80% der Patienten unter Dabrafe-

nib-Monotherapie und 70% unter der Kombination gestorben, damit war die Dabrafenib-plus-Trametinib-Therapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen. Die 4-Jahres-OS-Daten unter der Kombination betragen 30%, die 5-Jahres-OS-Daten 28% – damit stabilisierte sich die OS-Kurve. Auch die PFS-Kurve blieb stabil mit 4- und 5-Jahres-Raten von jeweils 13%.

Gleichbleibend wie in früheren Auswertungen profitierten am meisten die Patienten mit normalen Laktatdehydrogenase-(LDH-)Werten (5-Jahres-OS: 45%) und vor allem diejenigen mit normalen LDH-Werten und weniger als 3 Metastasen (5-Jahres-OS: 51%). Das längere Follow-up zeigte über den ganzen Therapiezeitraum keine neuen Toxizitäten.

COMBI-MB: Dabrafenib/Trametinib bei Hirnmetastasen

Eine weitere klinische Studie untersuchte Wirksam- und Verträglichkeit der Kombination, und zwar bei Patienten mit Hirnmetastasen infolge ihres BRAF-V600-mutierten Melanoms (2). Hirnmetastasen treten häufig bei metastasiertem Melanom auf und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Bereits die Dabrafenib-Monotherapie hatte bei Hirnmetastasen klinische Wirkung gezeigt. Michael A. Davies, Texas, erläuterte die offene COMBI-MB-Studie in Phase II, in der Dabrafenib/Trametinib in 4 Kohorten mit hirnmetastasiertem Melanom (MBM) untersucht wurde: Die Kohorte A (in der zirka die Hälfte der Teilnehmer eingeschlossen war und die als Referenzgruppe galt) hatte ein BRAF-V600E-mutiertes, asymptomatisches MBM und keine vorherige lokale Therapie gehabt. Die Kohorten

B, C und D waren teils lokal behandelt worden und hatten teils weitere BRAF-V600-Mutationen; Kohorte D litt bereits unter Symptomen der Hirnmetastase.

Das primäre Studienziel war die intrakranielle Ansprechrate (IRR) in Kohorte A («Null-Hypothese» IRR ≤ 35%). Sekundäre Endpunkte schloss die IRR in den Kohorten B, C und D ein, ausserdem die extrakranielle Ansprechrate (ERR), die Gesamtansprechraten (ORR), die jeweiligen Krankheitskontrollraten (IDCR/EDCR/ODCR), ferner das PFS, das OS und die Sicherheit.

Resultate der ersten Analyse: 125 Patienten waren eingeschlossen, unter ihnen 76 in Kohorte A (jeweils 16 in B bis D), beim Daten-Cut-off Ende November 2016 waren sie im Schnitt 9 Monate behandelt. In Kohorte A betrug die IRR 58% (IDCR, 78%), die ERR 55% (EDCR, 80%), und die ORR 58% (ODCR, 80%). Das mediane PFS war 5,6 Monate; das 6-Monats-OS erreichte 79% der Patienten, 31 (41%) Patienten waren im weiteren Follow-up. Das mediane OS betrug 10,8 Monate. 48% hatten Grad-3- oder -4-Nebenwirkungen. Die Studienärzte folgerten, dass die BRAF/MEK-Hemmer-Therapie bei Hirnmetastasen wirksam ist (primäres Studienziel getroffen), die Ansprechraten vielversprechend sind, das Ansprechen aber wenig dauerhaft ist.

Fragen zur Wahl der Erstlinientherapie BRAF/MEK-Hemmer oder Immuntherapie?

Die Studien sind im weiteren Follow-up zu evaluieren, und auch bei laufenden Studien mit den BRAF/MEK-Hemmern Vemurafenib (Zelboraf®) und Cobimetinib (Cotellic®) heisst es abzuwarten. Gleichzeitig sind die Optionen mit Immuntherapie in den Therapieentscheid bei metastasiertem Melanom einzuschliessen, mit welchen bei gleicher Indikation ebenfalls ausgeprägte Erfolge erzielt werden.

Zur Frage, welche Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen Melanomen zu befür-

worten sei, gab Dr. med. Rodabe Amaria, Onkologin am Anderson Cancer Center, Texas, interessante Einblicke im Rahmen eines Interviews (3). Sie betonte dabei, dass die Frage zur Erstlinientherapie unter den Experten sehr kontrovers diskutiert werde. Sie selbst setze BRAF/MEK-Inhibitoren vor allem bei Patienten mit BRAF-mutierter, symptomatischer Erkrankung ein, wenn Schmerz, Organkompression, steigende LDH-Werte oder auch Hirnmetastasen vorhanden sind. Sie verwies hier auf schnellen Wirkungseintritt, häufig mit Besserung der Symptomatik einige Tage nach Therapiebeginn. Die Medikation könne die Tumormasse verkleinern und damit den Weg für die Immuntherapie in der Zweitlinie bereiten, denn die Immuntherapie sei bei grosser Tumorlast nicht wirksam. Gemäss Dr. Amaria wird die Immuntherapie mittels CTLA-4- und PD-1-Blockade grundsätzlich eher bei asymptomatischer Krankheit für die Erstlinientherapie bevorzugt, weil sie nachweislich dauerhaften Benefit durch langdauerndes Ansprechen bringt und potenziell heilen kann.

Kontroverse Standpunkte – zwei neue Studien sollen Klärung bringen

Allerdings werde das «Dogma» dieser Empfehlung durch aktuelle Studiendaten nun infrage gestellt, da auch die BRAF/MEK-Hemmer dauerhafte Ansprechraten bewirkten, insbesondere bei Patienten mit geringer Tumorlast, weniger als drei Metastasenlokalisationen und normalen LDH-Werten. Zudem, so Amaria, erweise sich Ipilimumab/Nivolumab auch bei Hochrisikopatienten (symptomatisch, hohes LDH, Hirnmetastasen) als wirksam. Sie verweist dabei unter anderem auf die aktuell vorgestellte Check-Mate204-Studie, welche Ipilimumab/Nivolumab bei symptomatischen und asymptomatischen Hirnmetastasen untersucht hat (siehe Kongressbericht hierzu in der Folgeausgabe; SZO 4.2017 respektive ab Oktober unter www.ch-onkologie.ch). Zur Frage der Erstlinientherapie sollen, so die Onkologin aus Texas, zwei laufende klinische Studien Aufschluss geben: Die Phase-III-Studie NCT02224781 prüft randomisiert die Effektivität der Upfront-Gabe von Ipilimumab/Nivolumab, und da-

nach Dabrafenib/Trametinib bei Progression gegenüber der umgekehrten Therapiefolge. Primärer Endpunkt ist hier das Gesamtüberleben, definiert als der Anteil der Patienten, die nach zwei Jahren Therapie noch leben. Verschiedene klinische Charakteristika werden dabei analysiert. Eine Parallelstudie (NCT02631447) läuft in Europa mit drei Therapiearmen: A: Upfront-BRAF/MEK-Hemmer, danach Ipilimumab/Nivolumab bei Progression; B: die umgekehrte Therapiefolge, sowie C: 8 Wochen BRAF/MEK-Hemmung, ein obligatorischer Wechsel auf die kombinierte Immuntherapie und danach bei Progression die zielgerichtete BRAF/MEK-Hemmer-Therapie. ■

Bärbel Hirrle

Referenzen:

1. Long GV, Eroglu Z, Infante J et al.: 5-year overall survival (OS) update from a phase 2, open-label trial of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma (MM). ASCO Annual Meeting 2017; #9505.
2. Davies MA, Robert C, Long GV et al.: COMBI-MB: A phase II study of combination dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600-mutant (mut) melanoma brain metastases (MBM). ASCO Annual Meeting 2017; #9506.
3. Amaria RN: First-line therapy in advanced BRAF-mutant melanoma. In: Clinical Corner. ASCO Daily news. June 5, 2017. www.asco.org/dn