

25. April 2016

Duale Therapieoption beim malignen Melanom bewährt sich

„Die Kombination von BRAF-Inhibitor Vemurafenib und MEK-Inhibitor Cobimetinib wird die Monotherapie beim malignen Melanom komplett ablösen“, ist sich Prof. Axel Hauschild, Kiel, sicher. Er und seine Kollegen, Prof. Stephan Grabbe, Mainz, und Dr. Michael Fluck, Hornheide, diskutierten den Einsatz des „neuen Therapiestandards“ und zogen ein erstes Resümee über die Erfahrungen im klinischen Alltag.

Für Patienten mit einer BRAFV600-Mutation steht seit November 2015 mit dem MEK-Inhibitor (MEKi) Cobimetinib (Cotellic®) in Kombination mit dem BRAF-Inhibitor (BRAFi) Vemurafenib (Zelboraf®) eine hoch effiziente Weiterentwicklung zur Verfügung. Die Doppelblockade des Signalwegs führt zu einer verzögerten Resistenzentwicklung und damit zu einer länger anhaltenden Tumorkontrolle, so Hauschild.

Die Daten der Zulassungsstudie für die Kombinationstherapie Cobimetinib plus Vemurafenib belegen im Update eine erhöhte Wirksamkeit für das progressionsfreie Überleben (PFS) mit einer Verlängerung um 5,1 Monate (HR=0,58) auf 12,3 Monate gegenüber der Monotherapie mit Vemurafenib. Durch die Nutzung der Synergie beider Medikamente konnte das klinisch wichtige mediane Gesamtüberleben (OS) auf 22,3 Monate vs. 17,4 Monate bei Monotherapie mit Vemurafenib verlängert werden (HR=0,70; p=0,005). Besonders überzeugend ist laut Hauschild die schnell einsetzende Wirkung der Medikamente: „Es ist sehr beeindruckend im FDG-PET zu beobachten, wenn die metabolische Aktivität der Metastasen sich schon nach 7 Tagen im Rückgang befindet.“ In der Phase-Ib-Studie Brim7, in der zwischen BRAFi-naiven Patienten und BRAFi-vorbehandelten Patienten differenziert wurde, konnte ein Ansprechen von 87,3% erreicht werden. Die Frage der Studie, ob zuerst der BRAFi, gefolgt von der Kombination aus BRAFi und MEKi oder initial die Kombination von Vorteil ist, wurde eindeutig zugunsten der Kombination beantwortet: Das Gesamtüberleben in der Zweitlinientherapie betrug 8,4 vs. 28,5 Monate, wenn gleich die Kombination gegeben wurde. „Das sind 20 Monate Unterschied, die für sich sprechen“, so Hauschild.

Entgegen der Erwartung verstärkter Nebenwirkungen bei einer Kombinationstherapie ist das Gegenteil eingetreten, erklärte Grabbe. Denn durch die Kombination mit dem MEKi wird die „paradoxe Aktivierung“ des BRAF/MEK-Signaltransduktionswegs in gesunden, nicht-BRAF-mutierten Zellen blockiert. Diese Aktivierung führt bei Monotherapie in der Haut zu Photosensitivität als Nebenwirkung. Die „kritische Phase“ des Auftretens von unerwünschten Ereignissen sind die ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn, danach sind Nebenwirkungen eher selten, sagte Grabbe.

Diarrhoe, Exantheme, Arthralgien, Übelkeit, Fieber, Erbrechen und erhöhte Leberfunktionswerte sowie Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht treten auch unter der Kombinationstherapie auf,

sind aber meist gut handhabbar. Kardiale Nebenwirkungen beschäftigen die Mediziner im klinischen Alltag am meisten, so Grabbe. Ein extensives Monitoring ist bei Patienten mit erhöhten QR-Werten nötig.

Aus dem klinischen Alltag konnte Fluck eine erhöhte Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination aus BRAFi und MEKi sogar bei sehr kranken Patienten mit erhöhten LDH-Werten sowie bei einer seltenen BRAF-Doppelmutation belegen; die Therapie sollte allen Patienten mit malignem Melanom zugutekommen, so die einhellige Meinung der Experten.

ghk

Quelle: Satellitensymposium „Cobimetinib/Vemurafenib: Der neue Therapiestandard beim Melanom?“, DKK, Berlin, 25.02.2016; Veranstalter: Roche