

Vismodegib überzeugt beim fortgeschrittenen Basaliom

Der spezifische Hemmer des Hedgehog-Signalweges, Vismodegib (Erivedge®), hat beim inoperablen fortgeschrittenen Basaliom markante Überlebensvorteile gezeigt. In der Zulassungsstudie ERIVANCE wurden in diesem fortgeschrittenen Hauttumorstadium, für das es bisher keine Therapieoption gab, markante objektive Ansprechraten sowie eine eindruckliche Ansprechdauer ermittelt.

New England Journal of Medicine

Das Basalzellkarzinom (auch Basaliom genannt) ist der häufigste maligne Tumor überhaupt und betrifft 80% der malignen weissen Hautkrebsformen.

Die geschätzte Inzidenz in der Schweiz beträgt mehr als 100/100 000 pro Jahr (1). Zwar kann das Basaliom meistens chirurgisch (die komplette Exzision ist Therapie der Wahl) oder auch strahlentherapeutisch erfolgreich behandelt werden, dennoch kommt es zu lokal fortgeschrittenen Stadien oder – in selteneren Fällen – zu Metastasenbildung. Bis vor Kurzem gab es für diese Situation keine zugelassene Therapie, die mittlere Lebenserwartung bei Metastasierung betrug 8 Monate (1). Seit diesem Jahr ist Vismodegib (Erivedge®) für diese Situation auch in der Schweiz zugelassen*.

Therapeutikum mit neuartigem Wirkprinzip

Die neueren molekulargenetischen Studien zeigten, dass fast alle Basaliome genetische Veränderungen im sogenannten Hedgehog-Signaltransduktionsweg aufweisen, welche zu einer unkontrollierten Proliferation von Basalzellen führen. Die Veränderungen verursachen einen Funktionsverlust des «patched homologue 1» (PTCH1), welches normalerweise die Signalwirkung des 7-Transmembran-Proteins «smoothed homologue»

(SMO) hemmt. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden kleine Moleküle als Inhibitoren des Hedgehog-Signaltransduktionsweges entwickelt, die die zielgerichtete Therapie von chirurgisch nicht sanierbaren Basaliomen ermöglichen. Diese Substanzen binden an SMO und blockieren die Signalweiterleitung. Die neue, oral verabreichbare Substanz Vismodegib ist das erste Medikament seiner Substanzklasse. Eine Phase-I-Studie mit 33 Patienten mit fortgeschrittenem Basaliom ergab eine bestätigte Ansprechrate von 58% und eine mediane Ansprechdauer von 12,8 Monaten.

Internationale, einarmige, offene Zulassungsstudie

Die Phase-II-Studie von A. Sekulic und Kollegen (2), welche für die Zulassung/Markteinführung eingereicht wurde, untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Therapie mit Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basaliom in breiterem Rahmen. Im multizentrischen, nicht randomisierten, offenen Studiendesign wurden sowohl Patienten mit metastasiertem als auch mit lokal fortgeschrittenem Basaliom eingeschlossen, die für eine Operation oder Strahlentherapie nicht in Betracht kamen. Auf eine Kontrollgruppe wurde in dieser Studie verzichtet aufgrund der Tatsachen, dass es insgesamt eine kleine Patientenpopulation mit diesen Krankheitsstadien gibt, dass spontanes Ansprechen in diesen Situationen bisher fehlt und dass keine effektiven Therapien existieren. Auf dem ASCO-

Jahresmeeting 2013 wurden die aktuellen Daten nach 18-monatigem Follow-up vorgestellt (3).

Alle Patienten erhielten täglich 150 mg Vismodegib, und zwar bis zur Krankheitsprogression, bis zu nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Therapieabbruch. Ein Behandlungsunterbruch bis zu 4 Wochen war zur Erholung von den Therapie-nebenwirkungen erlaubt.

Primärer Endpunkt war die unabhängig gemessene objektive Ansprechrate (ORR): Die anfängliche Hypothese war, dass die Ansprechrate grösser als 20% bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basaliom und grösser als 10% bei metastasiertem Basaliom sei. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Ansprechdauer. In die Wirksamkeitsanalyse flossen alle behandelten Patienten ein, bei denen der unabhängige Pathologe ein Basaliom im Tumorgewebe bestätigt hatte.

Resultate

104 Patienten im Durchschnittsalter von 62 Jahren wurden an 31 Zentren in den USA, Europa und Australien eingeschlossen: 33 Patienten mit metastasiertem Basaliom und 71 mit lokal fortgeschrittenem Basaliom (von den Letzteren wurden nachträglich 7 Patienten von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen, da der unabhängige Pathologe kein Basaliom feststellte).

Objektive Ansprechrate (ORR)

Bei den 33 Patienten mit metastasiertem Basaliom (24 Männer) – die meisten hatten 3 oder mehr Fernmetastasen (meist in der Lunge) – betrug die objektive Ansprechrate (ORR) in der Primäranalyse 30% und im Follow-up 18 Monate, danach 48,5%. Damit war der primäre Endpunkt schon in der Primäranalyse erreicht (welcher signifikant höher lag als in der Hypothese, die von 10% ausging). Bei den 63 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basaliom betrug die ORR 43% (in der Primäranalyse) und 60,3% im

* Indikation gemäss «Arzneimittel-Kompendium»: «Erivedge® ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.»

Tabelle:

Zusammenfassung der Wirksamkeits- und Überlebensdaten (Messung der Studienärzte) (nach [3])**A: Primäranalyse (Daten-Cut-off am 26.11.2010)**

	Metastasiertes Basaliom (n = 33)	Lokal fortgeschrittenes Basaliom (n = 63)
Objektive Ansprechrate n (%)	15 (45,5%)	38 (60,3%)
Stabile Krankheit n	15	15 (24%)
Progression n	2	6
Komplettes Ansprechen	0	20
Mittlere Ansprechdauer (Monate)	(n = 15) 12,9	(n = 38) 7,6
Mittleres PFS (Monate)	9,2	11,3
Medianes OS (Monate)	Nicht erreicht	Nicht erreicht
1-Jahres-Überlebensrate %	75,5	91,6

B: 18-Monates-Analyse (Daten-Cut-off am 29.5.2012)

	Metastasiertes Basaliom (n = 33)	Lokal fortgeschrittenes Basaliom (n = 63)
Objektive Ansprechrate n (%)	16 (48,5%)	38 (60,3%)
Stabile Krankheit n	14	15
Progression n	2	6
Komplettes Ansprechen	0	20
Mittlere Ansprechdauer (Monate)	(n = 16) 14,7	(n = 38) 20,3
Mittleres PFS (Monate)	9,3	12,9
Medianes OS (Monate)	30,9	Nicht erreicht
1-Jahres-Überlebensrate %	78,7	93,1

Follow-up (primärer Endpunkt, der ebenfalls signifikant höher war als in der Hypothese, die von 20% ausging). 13 Patienten (21%) sprachen komplett an.

Mediane Ansprechdauer

Die mediane Ansprechdauer betrug beim metastasierten Basaliom zunächst 12,9 Monate und verbesserte sich in der Analyse nach 18 Monaten auf 14,7 Monate. Beim lokal fortgeschrittenen Basaliom betrug die Ansprechdauer 7,6 Monate in der Primärtherapie und 20,3 Monate in der 18-Monats-Analyse.

PFS und Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben (OS) beim metastasierten Basaliom betrug 30,3 Monate (zum Vergleich: ohne zielgerichtete Therapie wird das OS in der Literatur mit 8 Monaten angegeben) und konnte beim lokal fortgeschrittenen Basaliom noch nicht bestimmt werden.

Das mediane PFS bei Patienten mit metastasiertem Basaliom betrug 9,3 Monate und bei denen mit lokal fortgeschrittenem Basaliom 12,9 Monate. Weitere Details, jeweils nach Sicht der unabhängigen und der Studienprüfärzte, sind in der *Tabelle* aufgeführt.

Unerwünschte Begleitwirkungen

Zu den Nebenwirkungen, die bei mehr als 30% der Patienten auftraten, gehörten Muskelkrämpfe, Alopezie, Geschmacksstörungen, Gewichtsverlust und Fatigue. Mehr als die Hälfte hatten nur Grad-1- und -2-Begleitwirkungen. Dennoch wurden bei einem Viertel schwere Nebenwirkungen beobachtet, und dabei kam es zu 7 Todesfällen in der Primäranalyse und weiteren 11 nach der Follow-up-Analyse nach 18 Monaten, deren Ursachen nach Meinung der Studienärzte nicht medikamentenbezogen waren.

Folgerungen

Die Autoren folgern, dass Vismodegib nach Primär- sowie Folgeanalyse nach 18 Monaten, welche eine verlängerte Ansprechdauer und ein Langzeitsicherheitsprofil bestätigten, eine neue Therapieoption bei fortgeschrittenem Basaliom darstellt. Laufende und künftige Studien sollen weiter klären, welche Rolle Vismodegib in der Therapie weniger fortgeschrittener Basaliome spielen kann. ▲

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Gaus B, Anliker M.: Maligne Hauttumoren aus Sicht des Dermatologen. *Schweiz Zeitsch Onkol* 2012; 4: 5–10.
2. Sekulic A et al.: Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171–79.
3. Sekulic A et al.: Long-Term Safety and Efficacy of Vismodegib in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma (aBCC): 18-Month Update of the Pivotal ERIVANCE BCC Study. *J Clin Oncol* 3013; 31, Abstract 9037 and Poster.