

Beispiel das Mammakarzinom und das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom.

**Quelle**

Prof. Dr. med. Sven Mahner, München, Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Trillsch, München, Prof. Dr. med. Jalid Sehouli, Berlin, Dr. med. Andreas Konieczny, München; Presseworkshop: „1 Jahr Zejula in Deutschland“, München, 20. November, veranstaltet von Tesaro.

**Literatur**

1. Berek JS, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol* 2018; 29:1784–92.
2. Mirza MR, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154–64.
3. Oza AM et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOTOV16/NOVA): results from a doubleblind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1117–25.



**Es stand in der AMT**

Palbociclib und Ribociclib: CDK4/6-Inhibitoren zur Therapie des Mammakarzinoms. *Arzneimitteltherapie* 2018;36:125–31.



**BRAF-MEK-Inhibition**

## Neue zielgerichtete Therapie zur Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassen

Beatrice Hamberger, Berlin

**Die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren hat die Prognose bei fortgeschrittenem BRAF-mutierten Melanom enorm verbessert. Mit der Zulassung von Encorafenib und Binimetinib steht seit September 2018 nun eine weitere Kombinationstherapie zur Verfügung. Daten der zulassungsrelevanten Studie COLUMBUS zeigen, dass durch die gleichzeitige Einnahme der beiden zielgerichteten Substanzen ein medianes Gesamtüberleben von knapp drei Jahren erreicht werden kann. In Berlin wurden die Studienergebnisse bei einer Launch-Pressekonferenz vorgestellt und in die bestehende Therapielandschaft eingeordnet.**

**D**as metastasierte Melanom führte im Jahr 2010 meist binnen sechs bis zwölf Monaten zum Tode. Nur etwa 10 bis 18 % der Patienten lebten noch fünf Jahre nach der Diagnose [1, 10]. Eine Wende leiteten die Immun-Checkpoint-Inhibitoren sowie die zielgerichteten Therapien mit BRAF-Inhibitoren ein. Heute liegen die Überlebenseaussichten im Median bei rund zwei bis drei Jahren; und sogar

Langzeitüberleben ist ein realistisches Therapieziel geworden [11, 12]. Im Bereich der gezielten Therapien hat sich inzwischen eine Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren durchgesetzt, da die Doppelblockade das Überleben gegenüber der alleinigen BRAF-Inhibition noch einmal deutlich verbessern konnte [2].

Im September hat die Europäische Kommission nun eine neue BRAF-MEK-Inhibitor-Kombinationstherapie zugelassen, die das Therapiespektrum um zwei vielversprechende Substanzen erweitert: Es handelt sich um den BRAF-Inhibitor Encorafenib (Braftovi®) und den MEK-Inhibitor Binimetinib (Mektovi®). Die orale Therapie darf erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom verabreicht werden, wenn eine BRAFV<sub>600</sub>-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen wurde [6, 7, 8, 9]. Diese krebstreibende Mutation liegt bei etwa jedem zweiten malignen Melanom vor.

**Kombinationstherapie verbessert das Überleben**

Die Zulassung basierte im Wesentlichen auf den Ergebnissen der COLUMBUS-Studie, in der eine objektive Ansprechrate von 76 % und ein medianes Gesamtüberleben von fast drei Jahren erreicht werden konnte (Tab. 1). Durch den direkten Vergleich der Kombinationstherapie (Combo450) mit einer Encorafenib-Monotherapie (ENCO300) sowie einer Monotherapie mit Vemurafenib (VEM) bekräftigte die dreiarmige

Studie, dass die gleichzeitige Blockade der Signalwegproteine BRAF und MEK wirksamer ist als die BRAF-Inhibition allein: Während das progressionsfreie Überleben unter Kombinationstherapie ein Median von 14,9 Monaten erreichte, betrug es im ENCO300-Arm 9,6 Monate und im VEM-Arm 7,3 Monate. Die Überlegenheit der Doppelblockade zeigte sich auch im Gesamtüberleben: 33,6 Monate versus 23,5 Monate (ENCO300) versus 16,9 Monate (VEM) [4, 5].

Der Unterschied beruht wahrscheinlich auf der nachhaltigen Inhibition des MAPK-Signalwegs durch Encorafenib. In biochemischen Untersuchungen war eine hohe Verweildauer von mehr als 30 Stunden am mutierten BRAFV600E-Protein nachgewiesen worden, im Gegensatz zu zwei Stunden bei Dabrafenib und 0,5 Stunden bei Vemurafenib [3, 8].

### Lange Behandlungsdauer möglich

Unter der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib wurden Nebenwirkungen beobachtet, die für diese Substanzklasse typisch sind: Übelkeit (44%), Diarrhö (38%), Erbrechen (32%), Fatigue (29%) und Arthralgie (28%) waren die häufigsten Nebenwirkungen. Das Auftreten von Pyrexie und Photosensitivität war mit 20 bzw. 4% gering [4]. Die relativ geringen Abbruchraten von 15% weisen auf ein recht gutes Verträglichkeitsprofil hin und zeigen, dass eine lange Behandlungsdauer bei hoher Dosisintensität möglich ist.

### Erst Immuntherapie oder BRAF-MEK-Inhibition?

In der Praxis stellt sich immer wieder die Frage, ob die Behandlung mit einer zielgerichteten- oder einer Immuntherapie begonnen werden sollte. Eine pauschale Antwort darauf gibt es nicht. Wenn bei hoher Krankheitslast, etwa schmerzhaften Knochenmetastasen, schnell etwas erreicht werden muss, wird ein BRAF-

Tab. 1. Studiendesign von COLUMBUS [4, 5]

Erkrankung	Nicht-reserzierbares oder metastasiertem Melanom mit einer BRAFV600-Mutation
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Binimetinib plus Encorafenib
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, offen, aktiv-kontrolliert, dreiarmlig
Eingeschlossene Patienten	Die Patienten (n=577) waren therapienaiv oder wiesen eine Progression unter oder nach einer Erstlinien-Immuntherapie auf
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Encorafenib 450 mg einmal täglich + Binimetinib 45 mg zweimal täglich (n = 192, COMBO450)</li> <li>■ Encorafenib 300 mg einmal täglich (n = 194, ENCO)</li> <li>■ Vemurafenib 960 mg zweimal täglich (n = 191, VEM)</li> </ul>
Primäre Endpunkte	Progressionsfreies Überleben (PFS) unter COMBO450 im Vergleich zur Monotherapie mit VEM.
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PFS unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit ENCO</li> <li>■ Gesamtüberleben</li> <li>■ Gesamtansprechrate</li> </ul>
Sponsor	Array BioPharma, Novartis
Studienregisternummer	NCT 01909453 (ClinicalTrials.gov)

MEK-Inhibition die erste Wahl sein. Vorteil der Checkpoint-Inhibitoren ist, dass sie zwar zu weniger, aber zu deutlich längeren Remissionen führen. Allerdings kann es unter Immuntherapien zu schwerwiegenden, irreversiblen Nebenwirkungen kommen, wohingegen sämtliche Nebenwirkungen von BRAF-MEK-Inhibitoren nach dem Absetzen wieder verschwinden.

In aller Regel werden die Patienten sequenziell behandelt, das heißt, die Therapie wird nach einer Tumorprogression gewechselt. Auch die nochmalige Gabe der gleichen Substanzen ist möglich. Für beide Therapieformen gilt: Je geringer die Tumorlast, desto größer der Therapieerfolg.

### Quelle

Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Essen, Prof. Dr. Axel Hauschild, Kiel; Launch-Pressekonferenz „Fortgeschrittenes Melanom: Neue Möglichkeiten in der

BRAF-MEK-Inhibition“, Berlin, 10. Oktober 2018, veranstaltet von Pierre Fabre.

### Literatur

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2017. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf> (Zugriff am 4. Oktober 2018).
2. Daud A, et al. J Hematol Oncol 2017;10:3.
3. Delord JP, et al. Clin Cancer Res 2017;23:5339–48.
4. Dummer R, et al. Lancet Oncol 2018;19:1315–27.
5. Dummer R, et al. Lancet Oncol 2018;19:603–15.
6. Europäische Kommission. Zulassungsregister „Braftovi – Encorafenib“ <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1314.htm> (Zugriff am 2. Oktober 2018).
7. Europäische Kommission. Zulassungsregister „Mektovi – Binimetinib“ <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1315.htm> (Zugriff am 2. Oktober 2018).
8. Fachinformation Braftovi®. Pierre Fabre Médicament. September 2018.
9. Fachinformation Mektovi®. Pierre Fabre Médicament. September 2018.
10. Hepner A, et al. Rev Assoc Med Bras 2017;63:814–23.
11. Michielin O, Hoeller C. Cancer Treat Rev 2015;41:660–70.
12. Sirokay-Kohlmeier J. Hautarzt 2018;69:249–59.