

## Aktuelle Daten zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-Mutation zeigen hohes Potenzial der Encorafenib/Binimetinib-Kombination

**Das maligne Melanom hat die höchste Metastasierungs- und Mortalitätsrate unter den Hautkrebsformen und stellt für Therapeuten nach wie vor eine große Herausforderung dar (1,2). Bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BRAF-mutierten Melanomen ist der heutige Standard in der zielgerichteten Therapie die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren (1). Bereits vorherige Analysen der COLUMBUS-Studie zur jüngsten Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Encorafenib und dem MEK-Inhibitor Binimetinib gaben Anlass zur Annahme, dass die Kombination eine vielversprechende neue Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-Mutation sein könnte. Durch eine aktuelle Auswertung der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie COLUMBUS, die beim ASCO 2018 in Chicago präsentiert wurde, konnte das hohe Potenzial der Encorafenib/Binimetinib-Kombination erneut bestätigt werden. Sowohl die Daten zum medianen Gesamtüberleben als auch zum progressionsfreien Überleben sind überzeugend, lautete das Résumé der Referenten im Rahmen eines von Pierre Fabre organisierten „Meet the Expert“ anlässlich des Post-Chicago Melanoma / Skin Cancer Meeting in München (3).**

Bei bis zu 50% aller fortgeschrittenen - unreserzierbaren oder metastasierten - Melanome liegen im BRAF-Gen aktivierende Mutationen vor, wobei V600E die häufigste Mutation ist (4,5). Ihr Vorliegen hat einen entscheidenden Einfluss auf die Wahl der Therapiestrategie: Um die Mutation gezielt zu adressieren, wird eine Kombination der Inhibitoren der Signalwegsproteine BRAF und MEK eingesetzt (6). Neben bereits zugelassenen Kombinationstherapien wird aktuell in der Phase-3-Studie COLUMBUS die neue Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Encorafenib und dem MEK-Inhibitor Binimetinib zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem malignem Melanom mit BRAF V600-Mutation untersucht (3). „Der BRAF-Inhibitor Encorafenib wurde mit dem Ziel entwickelt, wirksamer und verträglicher als die bisherigen Substanzen zu sein. Denn nach wie vor besteht für betroffene Patienten Bedarf an hochwirksamen und gut verträglichen Behandlungen“, erläutert Prof. Reinhard Dummer, stellvertretender Klinikdirektor der Dermatologischen Klinik des Universitäts-Spitals Zürich, beim „Meet the Expert“ in München (7).

Im ersten Teil der randomisierten Studie (N = 577; 1:1:1-Randomisierung) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie mit Encorafenib 450 mg 1x täglich (QD) und Binimetinib 45 mg 2x täglich (BID) mit den BRAF-Inhibitor-Monotherapien Encorafenib 300 mg QD und Vemurafenib 960 mg BID verglichen. „Mehr als 90% der Patienten erhielten die Studientherapie in Erstlinie, wobei eine Vorbehandlung mit Immuntherapie im fortgeschrittenen/metastasierten Setting zulässig war“, erklärte Dummer, Leiter und Erstautor der COLUMBUS-

Studie.

### **Überlegenheit beim PFS**

Die Studienergebnisse zeigten eine Überlegenheit der Kombination gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie hinsichtlich des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS, median 14,9 vs. 7,3 Monate; Hazard Ratio [HR]=0,54; 95%-KI: 0,41-0,71;  $p < 0,0001$ ) (8). Im nun aktualisierten Vergleich zwischen der Kombination und der Encorafenib-Monotherapie zeigte sich ebenso ein längeres medianes PFS unter der Kombinationstherapie (median 14,9 vs. 9,6 Monate; HR=0,77; 95%-KI: 0,59-1,00; nominelles  $p = 0,0498$ ) (3).

### **ASCO-Update 2018: Erste Daten zum Gesamtüberleben (OS)**

Das mediane Gesamtüberleben (OS), das erstmals auf dem ASCO gezeigt wurde, betrug 33,6 Monate für die Kombinationstherapie und 16,9 Monate unter Vemurafenib-Monotherapie (HR=0,61; 95%-KI: 0,47-0,79; nominelles  $p < 0,0001$ ) (3). Weiterhin betrug das Zwei-Jahres-Überleben mit der Kombinationstherapie 58% (3). Somit konnte die Behandlung mit der Kombination das Sterberisiko im Vergleich zur Behandlung mit Vemurafenib reduzieren (3).

### **Hohe Ansprechrate**

Die Rate des bestätigten objektiven Ansprechens lag unter der Kombinationstherapie bei 76% (Komplett-Ansprechen, CR: 19%) gegenüber 58% (CR: 10%) für die Encorafenib- und 49% (CR: 8%) für die Vemurafenib-Monotherapie nach lokaler Auswertung.

„Die Daten zeigen außerdem, dass der Einsatz von Immuntherapien im Anschluss an die untersuchten Therapien unabhängig von der Behandlungsgruppe ähnlich häufig erfolgte. Nachfolgende Immuntherapien hatten also offensichtlich keinen Einfluss auf die OS-Ergebnisse der Studie“, so Dummer. „Auch wenn kein direkter Vergleich der COLUMBUS-Studie zu Studien von anderen BRAF-MEK-Inhibitor-Kombinationen möglich ist, können wir sagen, dass sowohl die Daten zu PFS und OS als auch die hohe Ansprechrate durchaus höher liegen könnten als die der anderen Kombinationen.“

### **Einzigartiges pharmakologisches Profil**

Die Studienergebnisse reflektieren die besonderen pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs Encorafenib: „Im Vergleich zu anderen BRAF-Inhibitoren zeichnet sich Encorafenib durch eine sehr lange Verweildauer am BRAF Molekül aus“, so Prof. Axel Hauschild, Leiter der Arbeitsgruppe Dermatologische Onkologie an der Universitäts-Hautklinik Kiel. „In biochemischen Untersuchungen wurde eine Dissoziationshalbwertszeit von über 30 Stunden nachgewiesen – im Vergleich zu 2 und 0,5 Stunden für Dabrafenib und Vemurafenib.“ Diese verlängerte Suppression von BRAF überträgt sich – im Vergleich zu Vemurafenib – als stärkere und verlängerte Hemmung des Tumorwachstums im Mausmodell, wie Untersuchungen zeigten (7,9-10).

### **Vorteile in Mono- und Kombinationstherapie**

Frühe klinische Daten der Phase-I-Studie zeigten, dass Encorafenib bereits in der Monotherapie mit 60% Ansprechen bei Melanom-Patienten eine vielversprechende Wirksamkeit aufwies (10). Das mediane PFS der Monotherapie mit Encorafenib 300 mg QD lag in der COLUMBUS-Studie bei 9,6 Monaten (95%-KI: 7,4-14,8), und das OS bei 23,5 Monaten (95%-KI: 19,6-33,6) (3). In der Kombination des BRAF-Inhibitors mit dem MEK-Inhibitor Binimetinib konnte aufgrund der vergleichsweise guten Verträglichkeit die Dosis von Encorafenib auf 450 mg QD erhöht werden (11). „Weiterhin zeigte der zweite Teil der COLUMBUS-Studie den wichtigen Beitrag des MEK-Inhibitors Binimetinib für Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie“, so Hauschild.

### **Bessere Lebensqualität unter Kombinationstherapie**

Bei rund 64% der Patienten, die die Kombination erhielten, traten unerwünschte Ereignisse von Grad 3-4 auf (3). Jedoch führten nur bei 15% der Patienten Adverse Events zum Therapieabbruch. Die 5 häufigsten unerwünschten Ereignisse waren: Übelkeit (41%), Durchfall (36%), Erbrechen (30%), Fatigue (29%) und Arthralgie (26%) (8). Das Auftreten von Pyrexie (18%) und Photosensitivität (5%) war unter Encorafenib- / Binimetinib-Therapie relativ niedrig (8). Im Rahmen der COLUMBUS-Studie wurde zudem die gesundheitsbezogene Lebensqualität (hr QoL) mithilfe der Patientenfragebögen FACT-M und EORTC QLQ-C30 erhoben (12). „Die Lebensqualität unter der Kombinationstherapie wurde von Patienten konsistent und signifikant besser bewertet als von Patienten, die mit einer der beiden Monotherapien behandelt wurden“, so Prof. Axel Hauschild.

Nach Einschätzung der beiden Experten wird die jüngste Kombination im klinischen Alltag voraussichtlich eine wichtige Rolle einnehmen. Die Zulassung wird derzeit unter anderem von der European Medicines Agency (EMA) sowie der Schweizerischen Arzneimittelbehörde (Swissmedic) geprüft.

Quelle: Pierre Fabre Pharma GmbH

#### Literatur:

(1) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/024OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (letzter Abruf: 14. Juni 2018)

(2) Narayanan DL et al. *Int J Dermatol* 2010;49:978-86

(3) Dummer R et al. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl): abstr 9504 und Präsentation

(4) Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F et al. *Mod Pathol* 2018;31:24-38

(5) Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A et al. *Nat Genet* 2015;47:997-1002

(6) Hepner A et al. *Rev Assoc Med Bras* 2017;63:814-23

(7) Koelblinger P et al. *Curr Opin Oncol* 2018;30:125-33

(8) Dummer R et al. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-15

(9) Stuart DD, Li N, Poon DJ et al. *Cancer Res* 2012;72(8 Suppl):Abstract nr 3790

(10) Delord JP, Robert C, Nyakas M et al. *Clin Cancer Res.* 2017;23:5339-48

(11) Sullivan R et al. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl): abstr 9007 und Präsentation

(12) Gogas H, Dummer R, Ascierto PA et al. *Ann Oncol* 2017;28(suppl 5):428-48