

Sonderdruck aus

Onkologische Welt

2021
12. Jahrgang
Seite 311–312



Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF^{V600}-Mutation

Anhaltender Langzeitnutzen von Encorafenib
plus Binimetinib durch
5-Jahres-Daten untermauert

Copyright & Ownership

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *Onkologische Welt* ist

Eigentum von Thieme.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart, Germany

ISSN 1869-0874

www.thieme.de

 **Schattauer**

Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF^{V600}-Mutation

Anhaltender Langzeitnutzen von Encorafenib plus Binimetinib durch 5-Jahres-Daten untermauert

Seit Oktober 2018 steht mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib eine zielgerichtete Kombinationstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF^{V600}-Mutation zur Verfügung. Die 5-Jahres-Daten der Zulassungsstudie COLUMBUS*, die bei der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) von Prof. Reinhard Dummer, Zürich, präsentiert wurden, bestätigen den anhaltenden Langzeitnutzen der Kombination.

In der 3-armigen Phase-III-Studie COLUMBUS erhielten insgesamt 577 Patienten aus 162 Zentren in 28 Ländern die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination Encorafenib [1] plus Binimetinib [2] oder eine Monotherapie mit den BRAF-Inhibitoren Encorafenib oder Vemurafenib [3, 4]. Eingeschlossen waren im fortgeschrittenen Stadium nicht vorbehandelte oder nach Erstlinien-Immuntherapie progrediente Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF V600E- oder V600K-Mutation [3, 4]. Beim ASCO 2021 wurden aktualisierte Daten der COLUMBUS-Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 65,2 Monaten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von

70,4 Monaten für das Gesamtüberleben (OS) vorgestellt [5].

5-Jahres-Daten bestätigen anhaltenden Langzeitnutzen

Die 5-Jahres-Daten bestätigen eine anhaltende Wirksamkeit der Kombination von Encorafenib plus Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie nach zentralem Review, mit einem medianen PFS von 14,9 versus 7,3 Monaten (Hazard Ratio [HR] Kombination versus Vemurafenib 0,51; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,40–0,67) [5]. Die 5-Jahres-PFS-Rate betrug 22,9 versus 10,2%, mit einer Reduktion des Risikos für einen Progress um 49% durch die Kombinationstherapie (HR 0,51; 95% KI 0,40–0,67) (► **Abb. 1**) [5].

Bezüglich des OS wurde mit Encorafenib plus Binimetinib ein Median von 33,6 Monaten (95% KI 24,4–39,2) erreicht, im Vergleich zu 16,9 Monaten (95% KI 14,0–24,5) unter Vemurafenib [5]. Die 5-Jahres-OS-Rate lag bei 34,7% im Kombinationsarm (95% KI 28,0–41,5) versus 21,4% im Vemurafenib-Monotherapiearm (95% KI 15,7–27,8). Das Sterberisiko war unter Therapie mit Encorafenib plus Binimetinib um 36% geringer als unter der Therapie mit Vemurafenib (HR 0,64; 95% KI 0,50–0,81) [5].

In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse wurden Hinweise darauf beobachtet, dass Patienten mit LDH-Werten im Normbereich (71,4% der Studienpopulation im Kombinationsarm) insbesondere von der Kombinationstherapie mit Encorafenib plus Binimetinib profitieren: Das Gesamtüberleben betrug für diese Patienten median 51,7 Monate (95% KI 36,8–67,3), während Patienten mit erhöhtem LDH-Wert im Median 11,4 Monate (95% KI 9,0–17,4) überlebten [5].

Tieferes Ansprechen und gute Verträglichkeit

Die Gesamtansprechrate (ORR) nach zentralem Review war unter Encorafenib plus Binimetinib mit 64,1% (95% KI 56,8–70,8) versus 40,8% (95% KI 33,8–48,2) höher als unter

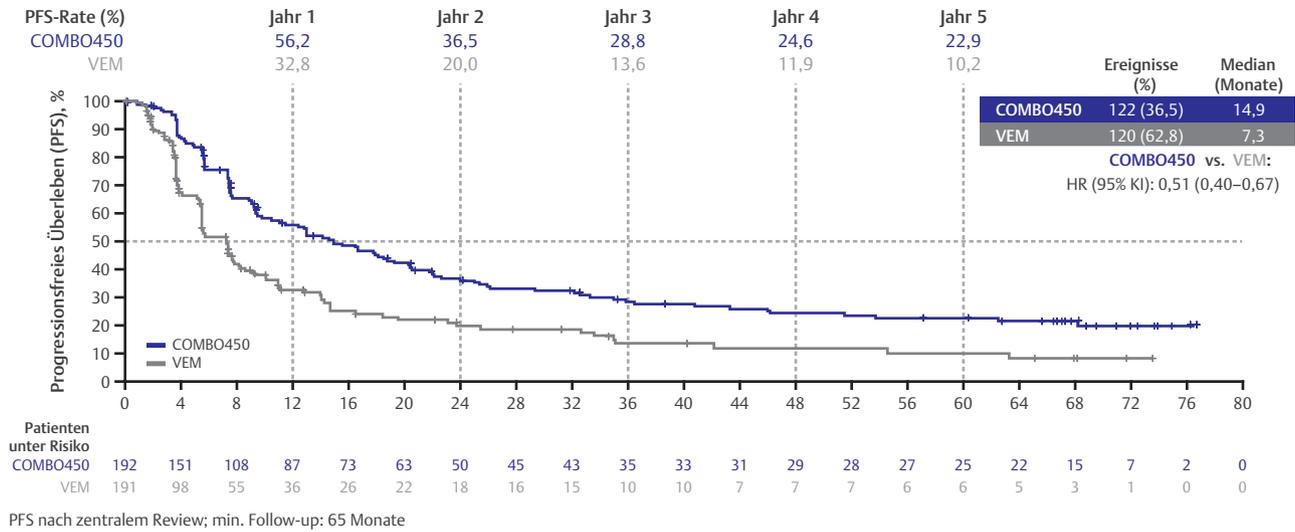
Vemurafenib [5]. Ein komplettes Ansprechen (CR) wurde von 14,1 versus 8,4% der Patienten erreicht. Bei der Hälfte der Patienten bildete sich der Tumor zurück (PR) gegenüber von 32,5% unter Monotherapie. Die Erkrankung schritt bei 7,8 vs. 18,8% weiter fort. Die Dauer des Ansprechens betrug im Median 18,6 versus 12,3 Monate [5]. Mit einer stabilen Erkrankung als bestem Ansprechen bei 28,1 versus 40,3% der Patienten unter Kombinations- versus Vemurafenib-Monotherapie wurde eine hohe Krankheitskontrollrate von 92,2% (95% KI 87,4–95,6) versus 81,2% (95% KI 74,9–86,4) nach zentralem Review beobachtet [5].

Die Sicherheitsdaten der aktualisierten Auswertung der COLUMBUS-Studie entsprachen dem bekannten Profil der Kombinationstherapie, es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet [5]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse aller Grade, die bei ≥ 30% der Patienten unter der zielgerichteten Kombination auftraten, waren Übelkeit (44,3%), Diarrhoe (39,1%), Erbrechen (33,3%), Fatigue (30,2%) [5] und Arthralgie (30,2%). Potenziell einschränkende neue Ereignisse der Grade 3 und 4, wie Hypertonus (7,3%), Fieber (3,6%), Abdominalschmerzen (3,1%), Diarrhoe (2,6%) oder Erbrechen (2,6%) wurden unter Encorafenib-Binimetinib-Therapie nur mit eher geringer Frequenz beobachtet [5].

Erste SECOMBIT-Daten bestätigen COLUMBUS-Studie

Erste Ergebnisse aus der laufenden internationalen, offenen Phase-II-Studie SECOMBIT bestätigen die Kombination von Encorafenib plus Binimetinib als Erstlinientherapie [6]. Eingeschlossen wurden Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom mit BRAF^{V600}-Mutation, die Therapie-naiv bezüglich der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung waren [6]. Eine vorherige adjuvante Behandlung (außer im Stadium IV), einschließlich CTLA4 und PD-(L)1-gerichteten Checkpoint-Inhibitoren, war erlaubt, nicht aber mit BRAF-Inhibitoren [5]. Die Patienten erhielten 1:1:1-randomisiert die Sequenz En-

* Design der Studie COLUMBUS Part I: Part I der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie COLUMBUS verglich die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie mit Encorafenib plus Binimetinib mit den BRAF-Inhibitor-Monotherapien Vemurafenib bzw. Encorafenib. Eingeschlossen wurden 577 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem malignen Melanom mit BRAF^{V600}-Mutation (Subtyp V600 E oder K), die im fortgeschrittenen Stadium unbehandelt waren oder einen Progress nach einer Linie mit Immuntherapie aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 in die folgenden Therapiearme: Encorafenib 450 mg/qd plus Binimetinib 45 mg/bid (COMBO450; n = 192), Encorafenib 300 mg/qd (ENCO300; n = 194) oder Vemurafenib 960 mg/bid (VEM; n = 191). Primärer Endpunkt war das PFS nach zentraler Auswertung unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Vemurafenib [3, 4].



► **Abb. 1** Progressionsfreies Überleben (PFS) mit der Kombinationstherapie aus Encorafenib und Binimetinib versus der Monotherapie mit Vemurafenib [5].

corafenib plus Binimetinib in der 1. Therapielinie bis zum Progress, gefolgt von Ipilimumab plus Nivolumab in der 2. Therapielinie (Arm A; n=69) versus Ipilimumab plus Nivolumab bis zum Progress, gefolgt von Encorafenib plus Binimetinib (Arm B; n=71) versus 8 Wochen Encorafenib plus Binimetinib ohne Progress und anschließend Ipilimumab plus Nivolumab, gefolgt von Encorafenib plus Binimetinib (Arm C; n=69; Off Label) [6]. Primärer Studienendpunkt ist das OS (Single-Stage-Design für jeden einzelnen Arm; keine formelle komparative Testung zwischen den Armen) [6].

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,5 Monaten wurden bei der letztjährigen Jahresversammlung der European Society for Medical Oncology (ESMO 2020) PFS-Daten zur Erstlinientherapie der Arme nach lokalem Review mit einem Median von 15,8 Monaten (Arm A; 95% KI 9,5–22,2) und 7,2 Monaten (Arm B; 95% KI 3,2–11,3) berichtet [6]. Die Ansprechrate in der Erstlinientherapie lag bei 83% (Arm A; 95% KI 74–92) versus 45% (Arm B; 95% KI 34–54) mit einem kompletten Ansprechen bei 22 versus 15% der Patienten. Bei 61 versus 30% bildete sich der Tumor zurück. Ein Progress trat bei 7 versus 10% der Patienten auf [6]. Bemerkenswert ist, dass 41% in Arm A und 48% in Arm B der in die SECOMBIT-Studie eingeschlossenen Patienten einen erhöhten LDH-Wert aufwiesen [6].

Es wurden keine neuen Sicherheitssignale in der Erstlinientherapie identifiziert [6]. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren konsistent mit denen der COLUMBUS-Studie [3–6].

Reifere Daten der SECOMBIT-Studie zum PFS wie auch zum OS werden für die 2. Jahreshälfte 2021 erwartet. Zudem werden Biomarkeranalysen zur Charakterisierung der Patienten mit Ansprechen und zur Identifizierung von Resistenzmechanismen durchgeführt [6].

Fazit für die Praxis

Die 5-Jahres-Wirksamkeitsdaten der COLUMBUS-Studie bestätigen den Vorteil der BRAF/MEK-gerichteten Therapie mit Encorafenib plus Binimetinib gegenüber der alleinigen BRAF-gerichteten Therapie mit Vemurafenib bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem, BRAF^{V600}-mutiertem Melanom [5]. Für die Kombinationstherapie wurde eine lange Wirksamkeit mit einer 5-Jahres-PFS-Rate von 22,9% und einem medianen OS von 33,6 Monaten beobachtet [5]. Es sprachen nahezu 2 Drittel der Patienten auf die Therapie an [5]. Die Erstliniendaten zur Behandlung mit Encorafenib plus Binimetinib aus der SECOMBIT-Studie bestätigen die Ergebnisse der COLUMBUS-Studie [3–6]. Das Sicherheitsprofil war in beiden Studien kon-

sistent mit vorherigen Ergebnissen und unerwünschte Ereignisse im Allgemeinen gut handhabbar [3–6].

Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Literatur

- [1] Fachinformation BRAFTOVI®, Pierre Fabre Médicament, August 2021 unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi> (letzter Abruf: 8. September 2021)
- [2] Fachinformation MEKTOVI®, Pierre Fabre Médicament, August 2021 unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi> (letzter Abruf: 8. September 2021)
- [3] Dummer R et al. Lancet Oncol 2018; 19: 603–615
- [4] Dummer R et al. Lancet Oncol 2018; 19: 1315–1327
- [5] Dummer R et al. ASCO 2021, Abstract und Präsentation 9507
- [6] Ascierto P et al. ESMO2020, Abstract und Präsentation LBA2621

Publikationshinweis

Dieser Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der Pierre Fabre Pharma/Oncologie, Freiburg im Breisgau.



DIE KRAFT ÜBER SICH HINAUSZUWACHSEN

Braftovi® 50 mg/75 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Encorafenib **Zus.:** 1 Hartkapsel enth. 50 mg/75 mg Encorafenib. Sonst. Bestandt.: Kapselinhalt: Copovidon (E1208), Poloxamer 188, mikrokristall. Cellulose (E460i), Bernsteinsäure (E363), Crospovidon (E1202), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b). Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Druckertinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglykol (E1520). **Anw.:** Encorafenib in Kombin. m. Binimetinib zur Behandl. von Erw. m. nicht-resezierbarem od. metastasiertem Melanom mit BRAF V600 Mutation. Encorafenib in Kombin. m. Cetuximab zur Behandl. von Erw. m. metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine syst. Vortherapie erhalten haben. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenw. bei gleichztg. Anw. von Braftovi und Binimetinib zur Beh. des Melanoms:** *Sehr häufig:* Anämie, periph. Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschm., Sehstörungen, Ablösung retinales Pigmentepithel, Blutungen, Hypertonie, Abdominalschm., Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Muskelerkrankungen/Myalgie, Rückenschm., Schm. in d. Extremitäten, Pyrexie, periph. Ödem, Fatigue, Anstieg Kreatinkinase im Blut, Anstieg Transaminasen, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Plattenepithelkarzinom d. Haut, Basalzellkarzinom, Papillom d. Haut, Überempfindlichk., Geschmacksstörung, Uveitis, linksventrikul. Dysfunktion, venöse Thromboembolie, Kolitis, akneiforme Dermatitis, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom, Erythem, Pannikulitis, Photosensitivität, Nierenversagen, Anstieg von: Kreatinin im Blut, alkal. Phosphatase im Blut, Amylase, Lipase. *Gelegentl.:* Gesichtslähmung, Pankreatitis, Rhabdomyolyse. **Bei alleiniger Anw. v. Braftovi im Rahmen von klin. Studien mit Melanom-Pat.:** *Sehr häufig:* Papillom d. Haut, melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, Schlaflosigk., Kopfschm., periph. Neuropathie, Geschmacksstörung, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperpigment. d. Haut, Arthralgie, Myalgie, Schm. in d. Extremitäten, Rückenschm., Fatigue, Pyrexie, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Plattenepithelkarzinom d. Haut, neues prim. Melanom, Überempfindlichk., Gesichtslähmung, supraventrikul. Tachykardie, akneiforme Dermatitis, Exfoliation der Haut, Photosensitivität, Arthritis, Nierenversagen, Anstieg von: Transaminasen, Kreatinin im Blut, Lipase. *Gelegentl.:* Basalzellkarzinom, Uveitis, Pankreatitis, Anstieg Amylase. **Nebenw. bei gleichztg. Anw. von Braftovi und Cetuximab zur Beh. des Kolorektalkarzinoms:** *Sehr häufig:* Melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, Schlaflosigk., periph. Neuropathie, Kopfschm., Blutungen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschm., Diarrhoe, akneiforme Dermatitis, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Arthralgie/muskuloskeletale Schm., Myopathie/Muskelerkrankungen, Schm. in d. Extremitäten, Rückenschm., Fatigue, Pyrexie. *Häufig:* Plattenepithelkarzinom d. Haut, Papillom d. Haut, neues prim. Melanom, Überempfindlichk., Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, supraventrikul. Tachykardie, Hyperpigment. d. Haut, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Hyperkeratose, Alopezie, Erythem, Nierenversagen, Anstieg Kreatinin im Blut, Anstieg Transaminasen. *Gelegentl.:* Basalzellkarzinom, Pankreatitis, Exfoliation der Haut, Anstieg Amylase, Anstieg Lipase. Nicht über 30°C lagern. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise: siehe Fachinformation. Stand: 08/2021 Pierre Fabre Pharma GmbH, Jechtinger Str. 13, 79111 Freiburg.

Mektovi® 15 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Binimetinib. **Zus.:** 1 Filmtablette enth. 15 mg Binimetinib. Sonst. Bestandt.: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristall. Cellulose (E460i), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat (E470b). Überzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol 3350 (E1521), Titandioxid (E171), Talkum (E533b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anw.:** Binimetinib in Kombin. m. Encorafenib zur Behandl. von Erw. m. nicht-resezierbarem o. metastasiertem Melanom mit BRAF V600 Mutation. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff oder einen der sonst. Bestandt. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Anämie, periph. Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschm., Sehstörungen, Ablösung retinales Pigmentepithel, Blutungen, Hypertonie, Abdominalschm., Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Muskelerkrankungen/Myalgie, Rückenschm., Schm. in d. Extremitäten, Pyrexie, periph. Ödem, Fatigue, Anstieg Kreatinkinase im Blut, Anstieg Transaminasen, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Plattenepithelkarzinom d. Haut, Basalzellkarzinom, Papillom d. Haut, Überempfindlichk., Geschmacksstörung, Uveitis, linksventrikul. Dysfunktion, venöse Thromboembolie, Kolitis, akneiforme Dermatitis, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom, Erythem, Pannikulitis, Photosensitivität, Nierenversagen, Anstieg von: Kreatinin im Blut, alkal. Phosphatase im Blut, Amylase, Lipase. *Gelegentl.:* Gesichtslähmung, Pankreatitis, Rhabdomyolyse. Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise: siehe Fachinformation. Stand: 08/2021. Pierre Fabre Pharma GmbH, Jechtinger Str. 13, 79111 Freiburg.