

Fortgeschrittenes malignes Melanom

Langzeitnutzen einer Kombination von TK-Hemmern bestätigt

Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF^{V600}-Mutation profitieren langanhaltend von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib. Im Vergleich zur Monotherapie mit Vemurafenib zeigt die Kombinationstherapie eine anhaltende Wirksamkeit ohne neue Sicherheitssignale (1).

Encorafenib (Braftovi®) und Binimetinib (Mektovi®) sind zwei Tyrosinkinase-(TK-)Hemmer, die an verschiedenen Stellen den RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg hemmen. Mit diesen Substanzen steht eine moderne zielgerichtete Kombinationstherapie für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF^{V600}-Mutation zur Verfügung (1–4). Bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden erstmals 5-Jahres-Daten aus der COLUMBUS-Studie (2, 3) mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 65,2 Monaten präsentiert. Die mediane Nachbeobachtung hinsichtlich des Gesamtüberlebens betrug 70,4 Monate (1).

Langandauernde Wirksamkeit unter Kombinationstherapie

Zum Zeitpunkt der Auswertung bestätigte sich das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) von 14,9 Monaten unter der Therapie mit Encorafenib plus Binimetinib. Dagegen lag der Wert für die mit Vemurafenib behandelte Gruppe bei 7,3 Monaten (HR Kombination vs. Vemurafenib = 0,51) (1). «Dass die Werte nach fünf Jahren stabil bleiben, ist eine gute Nachricht, denn es bedeutet, dass wir die Erkrankung mit der Kombinationstherapie auch im fortgeschrittenen Stadium gut kontrollieren können», betonte Prof. Christoffer Gebhardt aus Hamburg (D) bei einem Pressegespräch von Pierre Fabre. Das werde vor allem auch an der PFS-Rate deutlich: Im Vergleich zur Monotherapie mit Vemurafenib mit 10,2 Prozent lag diese unter der Kombination nach fünf Jahren bei 22,9 Prozent (1).

Die Gesamtansprechrate (ORR) unter Encorafenib plus Binimetinib lag nach fünf Jahren bei 64,1 Prozent im Vergleich zu 40,8 Prozent unter Vemurafenib. Die Dauer des Ansprechens lag im Median bei 18,6 Monaten unter der Kombinationstherapie und bei 12,3 Monaten unter Vemurafenib (1). «Die 5-Jahres-Daten untermauern hier eindrucksvoll das tiefe und langanhaltende Ansprechen auf die Therapie mit Encorafenib plus Binimetinib», betonte Gebhardt: «Mehr noch, nach zentralem Review war die Erkrankung bei 92,2 Prozent der Patienten unter der Kombinations-

therapie unter Kontrolle.» Bei der Monotherapie mit Vemurafenib betrug diese Rate 81,2 Prozent (1).

Deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie beim Gesamtüberleben

Mit einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 33,6 Monaten schnitt die Kombinationstherapie ebenfalls deutlich besser ab, wohingegen das OS unter Vemurafenib im Median bei 16,9 Monaten lag (Kombination vs. Vemurafenib HR: 0,64).⁷ Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 34,7 Prozent unter der Kombination im Vergleich zu 21,4 Prozent unter der Monotherapie. «Über die Zeit sieht man deutlich, wie sich die Kurven trennen und auch getrennt bleiben», kommentierte Gebhardt. Insbesondere Patienten mit normalen Laktat-Dehydrogenase-Werten (LDH) scheinen von der Therapie stärker zu profitieren: Bei ihnen lag das OS unter der Kombinationstherapie in der aktuellen Auswertung im Median bei 51,7 Monaten und somit bei über vier Jahren. Patienten mit erhöhten LDH-Werten überlebten im Median 11,4 Monate (1).

Keine neuen Sicherheitssignale

Die Sicherheitsdaten entsprachen dem bekannten Profil der Kombinationstherapie, es gab keine neuen Sicherheitssignale. Die häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse (≥ 30 %; alle Grade) nach fünf Jahren unter der Kombinationstherapie waren: Übelkeit (44 %), Durchfall (39 %), Erbrechen (33 %), Fatigue (30 %) und Arthralgie (30 %). Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen gut handhabbar, potenziell einschränkende neue Ereignisse in der Nachbeobachtung unter Encorafenib-Binimetinib-Therapie, wie z. B. Fieber Grad 3/4 (3,6 %), wurden nur mit eher geringer Frequenz beobachtet. Hinsichtlich der Lebensqualität war die Kombinationstherapie der Monotherapie mit Vemurafenib ebenfalls überlegen (4). ▲

AZA

Quelle: Pressemeldung von Pierre Fabre, Freiburg (D)

Referenzen:

1. Dummer R et al.: Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. ASCO 2021: Abstract und Präsentation #9507
2. Dummer R et al.: Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-615.
3. Dummer R et al.: Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(10):1315-27
4. Gogas H et al.: Quality of life in patients with BRAF-mutant melanoma receiving the combination encorafenib plus binimetinib: Results from a multicentre, open-label, randomised, phase III study (COLUMBUS). *Eur J Cancer.* 2021;152:116-128.