



Dermatonkologie

13 Neue BRAF-/MEK-Hemmer-Kombination für Melanomtherapie // **14** Reseziertes Stadium-III-Melanom: Länger rezidivfrei mit PD-1-Hemmer adjuvant // **15** Metastasiertes Melanom: Erneuter Versuch mit BRAF-Inhibitor sinnvoll // **15** Freie DNA als Zeichen der Tumormast bei Patienten mit metastasiertem Melanom // **16** Adjuvante Therapie schon für Stadium-II-Melanome? und weitere Themen vom Post-Chicago Melanoma/Skin-Cancer Meeting // **18** Leitliniengerechte Versorgung von Melanompatienten

Neue BRAF-/MEK-Hemmer-Kombination für Melanomtherapie

Die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor ist neben der Checkpoint-inhibitor-Therapie Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms mit BRAF-V600-Mutation. In der Phase-III-Studie COLUMBUS erwies sich Encorafenib plus Binimetinib als eine verträgliche Option.

Die neue Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Encorafenib plus den MEK-Inhibitor Binimetinib hat bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom in der offenen Phase-III-Studie COLUMBUS nicht nur das progressionsfreie Überleben (PFS) gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie verlängert, sondern auch ein besseres Sicherheitsprofil gezeigt, wie das Forscherteam um den Schweizer Reinhard Dummer feststellen konnte.

Jede BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombination führt zu typischen unerwünschten Wirkungen, so leiden Patienten bei Einsatz der Kombination Dabrafenib/Trametinib häufig unter Fieber und die Kombination Vemurafenib/Cobimetinib ist mit Fotosensitivität und Hauttoxizitäten assoziiert. Die Wissenschaftler suchten deshalb nach Wirkstoffkombinationen mit besser tolerierbaren Nebenwirkungen und kombinierten in der COLUMBUS-Studie Encorafenib, das zu einer anhaltenden BRAF-Inhibition führt, mit Binimetinib, wovon sich die Forscher eine vereinfachte Dosismodifikation erhoffen, da es eine kürzere Halbwertszeit als andere MEK-Inhibitoren aufweist.

In die randomisierte Studie aufgenommen wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem kutanem Melanom oder unbekanntem primärem Melanom mit BRAF-V600E- oder

BRAF-V600K-Mutation. Die Patienten hatten einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group

[ECOG]-Performancestatus 0 oder 1) und waren therapienaiv oder nach einer Immuntherapie progredient. 577 von 1.345 gescreenten Patienten bekamen randomisiert entweder die orale Kombination aus Encorafenib (1-mal täglich 450 mg) und Binimetinib (45 mg 2-mal täglich), Encorafenib allein (1-mal täglich 300 mg) oder Vemurafenib oral (2-



COLUMBUS-Studie auf dem ASCO 2018: Erste Daten zum Gesamtüberleben

Reinhard Dummer, Zürich, Schweiz, hat auf der ASCO-Jahrestagung 2018 erste Daten aus der COLUMBUS-Studie zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) und aktualisierte Daten zum primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nach im Median 36,8 Monaten Nachbeobachtung präsentiert [Dummer R et al. ASCO. 2018; Abstr 9504]. Patienten mit BRAF-V600-mutiertem, fortgeschrittenem Melanom, die Encorafenib plus Binimetinib (COMBO450) erhalten hatten, lebten im Median deutlich länger als Patienten mit Vemurafenib-Monotherapie (33,6 vs. 16,9 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,61; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,47–0,79; zweiseitiger $p < 0,001$). Das PFS blieb stabil: 14,9 Monate unter COMBO450 versus 7,3 Monate unter Vemurafenib (HR 0,51; 95 %-KI 0,39–0,67). Unter anderen BRAF-MEK-Inhibitor-Kombinationen oder etablierten Therapien seien mediane PFS-Daten von circa zwölf Monaten und OS-Daten von rund 24 Monaten berichtet worden, so Dummer. Wichtig zu wissen ist Dummer zufolge, dass die meisten Patienten nach Abset-

zen der Behandlung eine Anti-PD-1- oder Anti-CTLA-4-Therapie erhalten hatten. Laut Dummer traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Er hält die neue Kombination für eine vielversprechende Therapieoption. Darin stimmte er mit dem Diskutanten Douglas B. Johnson, Nashville, TN/USA, überein. Die Frage, ob COMBO450 verträglicher sei als die bisher zugelassenen Kombinationen von BRAF- und MEK-Inhibitoren finde er schwierig zu beantworten, erklärte Johnson. Zwar habe COMBO450 keine einzelne dominante Nebenwirkung, aber definitiv ein anderes Spektrum. Für Patienten, die etwa aufgrund kardialer Komorbidität keine MEK-Inhibitor-Therapie vertragen, halte er eine Encorafenib-Monotherapie für eine gute Möglichkeit. Für eine fundierte Beurteilung müssten die Langzeitdaten abgewartet werden. Weitere Studien müssten außerdem klären, welche Aktivität BRAF-MEK-Inhibitor-Kombinationen nach einer Immuntherapie hätten und wie erworbenene Resistenzen überwunden werden könnten, forderte Johnson. *Sabrina Grab*