

Malignes Melanom

Vemurafenib neuer Standard bei BRAF-V600-Mutation

Nach 36 Jahren ist mit der europaweiten Zulassung des oral applizierbaren Serin-Threonin-Kinaseinhibitors Vemurafenib eine neue Standardtherapie für Patienten mit malignem Melanom verfügbar.

Etwa 40–50 % der malignen Melanome weisen eine aktivierende Mutation des *BRAF*-Gens auf, wobei vorwiegend in Position 600 Valin durch Glutamat (V600) ausgetauscht wird. In der Folge wird die BRAF-MEK-ERK-Signalkaskade überaktiviert. Vemurafenib (Zelboraf™) hemmt selektiv die mutierte Kinase BRAF-V600. Basis der Zulassung sind die Er-

gebnisse der Phase-III-Studie BRIM-3 [Chapmann P et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2507–16]. Verglichen mit der Dacarbazin-Standardtherapie verlängerte Vemurafenib signifikant das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS): OS median: 13,2 vs. 9,6 Monate; HR = 0,62; PFS median: 5,3 vs. 1,6 Monate; HR = 0,26; $p < 0,0001$. Die Ansprechrate im Vemurafenib-Arm war signifikant besser als im Dacarbazin-Arm (48,4 vs. 5,5 %; $p < 0,001$).

Vemurafenib hat eine andere Responsekinetik als Chemo- oder Immuntherapeutika: Bereits nach einer Woche verbessert sich

der Performance-Status der Patienten und innerhalb von ein bis zwei Wochen sinkt die metabolische Rate der Tumoren. Auch Patienten im M1c-Stadium, sogar mit Hirnmetastasen, sprechen auf Vemurafenib an. Die S3-Leitlinien für diese Indikation müssen demzufolge neu geschrieben werden, erklärte Axel Hauschild, Kiel.

Da Vemurafenib bereits vier Jahre nach Behandlung des ersten Patienten zugelassen wurde, sei es zudem ein sehr schnell entwickeltes Medikament in der Onkologie, konstatierte Hauschild. **FH**

Zulassungs-Presskonferenz anlässlich des Deutschen Krebskongresses am 23. Februar 2012 in Berlin; Veranstalter: Roche

mTOR-Inhibition in der Onkologie

Eine Option bei verschiedenen Tumoren

„Mammalian Target of Rapamycin“ (mTOR) ist eine Serin-Threonin-Kinase, die eine zentrale Stellung im PI3K/Akt-Signaltransduktionsweg einnimmt. Durch Inhibition von mTOR lässt sich das Wachstum verschiedener Tumoren effektiv bremsen.

Everolimus (RAD001, Afinitor®) ist bislang zur Therapie von zwei Tumorarten zugelassen, erklärte Diana Lüftner, Berlin: bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET) und beim Nierenzellkarzinom (RCC).

- Bei pNET verlängerte Everolimus in der RADIANT-3-Studie gegenüber Placebo das progressionsfreie Überleben von median 4,6 auf 11,0 Monate. 78 % der Patienten hatten in dieser Studie einen klinischen Benefit von Everolimus.
- Bei RCC-Patienten, die mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) gegen den Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGFR) vorbehandelt waren, verlängerte Everolimus in der RECORD-

1-Studie das progressionsfreie Überleben gegenüber Placebo von median 1,9 auf 5,4 Monate (Hazard Ratio 0,33; $p < 0,001$). Noch nicht zugelassen ist Everolimus beim Mammakarzinom. Auch hier profitierten die Patientinnen von Everolimus. In der BOLERO-II-Studie waren Patientinnen, die gegen einen nicht-steroidalen Aromataseinhibitor refraktär waren, mit Exemestan und zusätzlich mit Everolimus oder Placebo behandelt worden. Durch den mTOR-Inhibitor wurde das progressionsfreie Überleben von median 4,1 auf 11,0 Monate verlängert (HR 0,36; $p < 10^{-16}$). **jfg**

Journalisten-Wrap-up anlässlich des Deutschen Krebskongresses am 25. Februar 2012 in Berlin; Veranstalter: Novartis Pharma

Kurz notiert

Prävention und Therapie skelettaler Komplikationen mit Zoledronat

Im Jahr 2002 wurde Zoledronat zugelassen. Seit dieser Zeit sind über 4,6 Millionen Patienten mit dieser Substanz behandelt worden. In über 100 Ländern ist sie zur Prävention von skelettalen Ereignissen bei auf den Knochen ausgedehnten Tumorerkrankungen zugelassen.

Seit zehn Jahren profitieren Patienten von diesem Bisphosphonat. Neben der präventiven Wirkung besitzt Zoledronat (Zometa®) zudem als einziges Amino-Bisphosphonat die Zulassung zur Behandlung von Skelettkomplikationen bei Patienten mit Prostatakarzinom, die vor allem durch osteoblastische Metastasen verursacht werden. Die Zulassungsstudien zeigen ein gegenüber Placebo um 32 % verringertes Risiko für skelettale Ereignisse. Zusätzlich konnten eine signifikante Schmerzreduktion und eine Normalisierung der Knochenmarker belegt werden. Bei weiteren urologischen Tumoren sowie beim ossär metastasierten Mammakarzinom wird Zoledronat zur Prävention skelettaler Ereignisse eingesetzt.

Eine aktuelle Auswertung der MRC-Myeloma-IX-Studie – der mit 1.960 Patienten bislang größten Myelom-Studie – zeigt über den Knochenschutz hinaus eine signifikante Verlängerung des Überlebens um 5,5 Monate im Vergleich zum älteren Standard Clodronat (50,0 vs. 44,5 Monate) [Morgan GJ et al. *Lancet.* 2010;376:1989–99]. Schon in den ersten Behandlungsmonaten zeigte sich der Nutzen von Zoledronat. **AF**

Nach Informationen von Novartis Pharma