

Inoperable plexiforme Neurofibrome

Koselugo® – erste PN-Therapie überhaupt

Selumetinib von Alexion ist die erste medikamentöse Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 1. Die meisten Patientinnen und Patienten erreichten darunter eine Remission, funktionale Besserung und/oder Schmerzreduktion.

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF 1) ist ein seltenes Tumorprädispositionssyndrom, das unter anderem mit Hautveränderungen, Knochenanomalien sowie kardiovaskulären, endokrinologischen und neuropsychologischen Störungen einhergehen kann.

30–50% der Betroffenen haben bereits bei Geburt unter der Haut oder in tieferen Körperregionen plexiforme Neurofibrome (PN). Diese sind primär gutartig, entarten aber in etwa 10% der Fälle in maligne periphere Nervenscheidentumoren, die früh metastasieren und ein

Hauptgrund für die verkürzte Lebenserwartung bei NF 1 sind.

Mit der Zulassung von Selumetinib (Koselugo®) für Kinder ab drei Jahre und Jugendliche mit NF 1 und symptomatischen, inoperablen PN gibt es erstmals eine Therapie, die das Tumolvolumen verkleinern und die tumorassoziierte Symptomatik reduzieren kann. Selumetinib ist ein selektiver MEK1/2-Inhibitor und ist seit August 2021 in Deutschland verfügbar.

Die zulassungsrelevanten Daten stammen aus der Phase-I/II-Studie SPRINT. In

Phase I wurden 24 Kinder/Jugendliche mit NF 1 und inoperablen PN mit Selumetinib (20–30 mg/m² Körperoberfläche [KOF] zweimal täglich) behandelt [Dombi E et al. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550–60]. Bei 71% der Behandelten kam es zu einer partiellen Remission (PR; Reduktion des Tumolvolumens um $\geq 20\%$). In der offenen Phase II der Studie erhielten 50 Kinder/Jugendliche mit inoperablen PN und mindestens einer PN-assoziierten Komplikation kontinuierlich Selumetinib (25 mg/m² KOF zweimal täglich) [Gross AM et al. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1430–42]. Hier erhielten 68% der Kinder/Jugendlichen eine (nach ≥ 3 Monaten) bestätigte PR; bei 56% war diese lang anhaltend (PR > 12 Zyklen). Die Rate des progressionsfreien Überlebens betrug nach drei Jahren 84%.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren leichte bis moderate gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö), akneiformer Hautausschlag und Paronychie. *Günter Springer/red.*

Gastrointestinale Stromatumoren

Qinlock® – Chance in vierter Therapielinie

Ripretinib von Deciphera ist ein Switch-Control-Kinaseinhibitor zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die mit mehr als drei Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), einschließlich Imatinib, vorbehandelt sind.

Aktivierende Mutationen in den Rezeptortyrosinkinasen KIT oder PDGFRA („platelet-derived growth factor receptor alpha“) zählen zu den häufigsten mutierten Onkogenen bei GIST. TKI wie Imatinib, Sunitinib (in der Zweitlinie) und Regorafenib (in der Drittlinie) adressieren diese Mutationen und haben die Prognose beim fortgeschrittenen GIST deutlich verbessert. Sekundäre Mutationen führen jedoch zu Resistenzen gegen die bisher zugelassenen TKI, die alle an der ATP-Bindungsstelle ansetzen. Ripretinib ist ein neuartiger Typ-II-Switch-Control-Tyrosinkinaseinhibitor, der die über ein breites Spektrum primär- und sekundär mutierten Kinasen KIT und PDGFRA hemmt. Der Wirkstoff bindet spezifisch und dauerhaft sowohl an die Switch-Pocket als auch an die Aktivierungsschleife.

Ripretinib (Qinlock®) ist in Deutschland seit Januar 2022 verfügbar. Basis der Zu-

lassung war die Phase-III-Studie INVICTUS, in der insgesamt 129 Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenen GIST und einem ECOG-Perfomancescore von 0–2 behandelt wurden [Blay JY et al. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):923–34]. Alle hatten nach wenigstens drei Vortherapien mit Imatinib, Sunitinib und Regorafenib einen Progress erlebt, oder sie waren intolerant gegenüber diesen Therapien. Im Verhältnis 2:1 randomisiert erhielten sie entweder Ripretinib (150 mg/d) oder Placebo.

Die Behandlung mit Ripretinib verbesserte signifikant das mediane progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo (6,3 vs. 1,0 Monate; $p < 0,0001$). Dies übertrug sich auch auf das mediane Gesamtüberleben, das unter Ripretinib um 8,5 Monate länger war als unter Placebo (15,1 vs. 6,6 Monate). Die objektive Ansprechrate betrug 9,4% unter Ripretinib und 0% unter Placebo ($p = 0,0504$).

Ripretinib war in der INVICTUS-Studie gut verträglich – unerwünschte Ereignisse (AE) waren überwiegend leicht oder nur mittelschwer ausgeprägt (Grad 1/2). Allerdings litten 49% der mit Ripretinib Behandelten unter Alopezie. Die häufigsten behandlungsbezogenen Grad-3/4-AE waren ein Anstieg von Lipasen, Hypertonie, Fatigue und Hypophosphatämie. Einer Auswertung der Patient-reported Outcomes (PRO) ergab, dass die Lebensqualität unter Ripretinib bis zu zehn Monate erhalten blieb – unabhängig davon, ob die Teilnehmenden eine Alopezie entwickelten oder nicht [Schöffski P et al. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1302].

Monika Walter/red.

Großes Interesse am Galenus-von-Pergamon-Preis 2023

Mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis werden seit 1985 in Deutschland jedes Jahr herausragende Arzneimittel-Innovationen ausgezeichnet, die auf den deutschen Markt gebracht worden sind. Ziel des von der Springer Medizin Verlag GmbH gestifteten Preises ist die Förderung pharmakologischer Forschung zur Entwicklung neuer, innovativer Arzneimittel. Vergeben wird der Galenus-von-Pergamon-Preis in den Kategorien „Primary Care“, „Specialist Care“ und „Orphan Drugs“. In diesem Jahr gab es ein besonders

