

Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit *BRAF*-Mutation**BERING-CRC: Real-World-Daten bestätigen hohen Wert der zielgerichteten dualen Therapie mit Encorafenib plus Cetuximab**

Für das systemisch vorbehandelte metastasierte Kolorektalkarzinom (mCRC) mit *BRAF*^{V600E}-Mutation ist die Kombination aus Encorafenib plus Cetuximab die einzige leitliniengerechte Behandlungsoption. Die Phase-III-BEACON-CRC-Studie zeigte, dass die duale zielgerichtete Therapie signifikant wirksamer ist als die Chemotherapie-basierte Kontrolle. Erste Ergebnisse der Real-World- BERING-CRC-Studie deuten darauf hin, dass die Zweifachblockade auch unter Alltagsbedingungen die Prognose der Patienten mit *BRAF*^{V600E}-mutiertem mCRC verbessert.

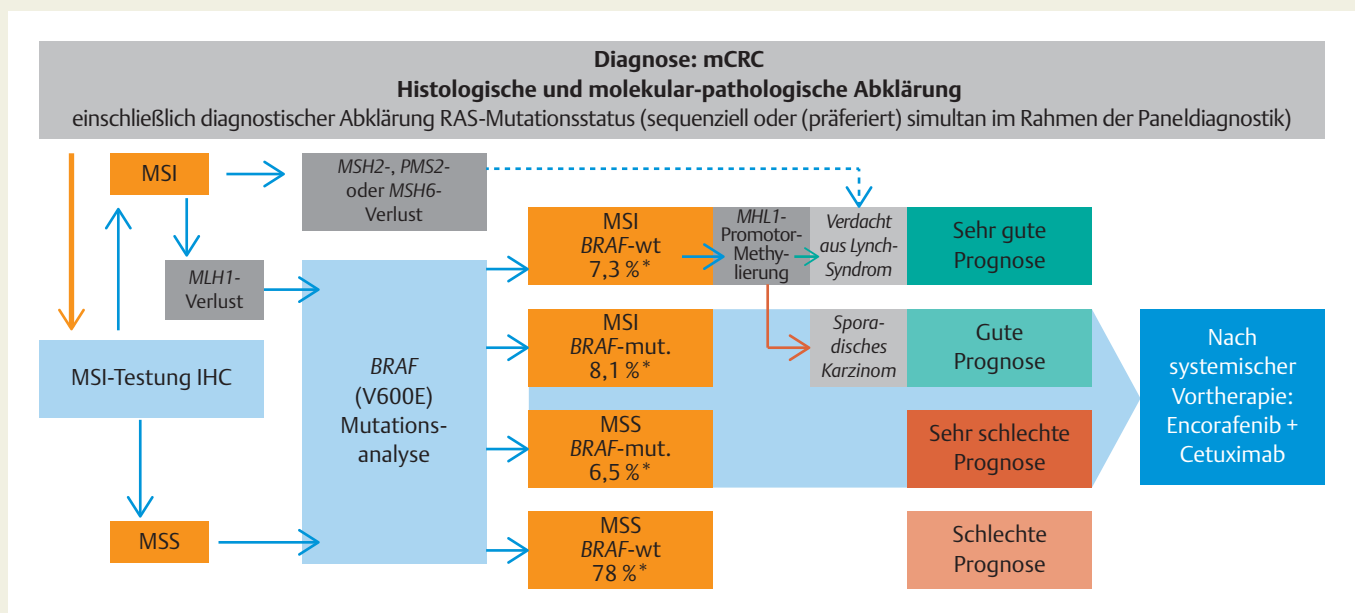
Rund 8–12 % der Patienten mit mCRC weisen eine Mutation des *BRAF*-Gens auf, meist im Kodon 600 [1, 2]. Das *BRAF*-Gen kodiert für die Proteinkinase BRAF, einem wichtigen Teil der MAP-Kinase-Signalkaskade. Die aktivierende Mutation im *BRAF*-Gen führt zu unkontrolliertem Zellwachstum, Zellmigration und Metastasierung [3]. *BRAF*^{V600E}-mutierte Karzinome zeichnen sich durch eine hohe Tumoraggressivität und eine außerordentlich schlechte Prognose aus. Patienten mit dieser Mutation haben bereits in der Erstlinie (Che-

motherapie ± Anti-VEGF) ein medianes progressionsfreies Überleben (mPFS) von nur etwa 4–6 Monaten [2]. Nur noch 53 % erhalten eine Zweitlinientherapie und noch weniger Patienten weitere Therapielinien [4]. Entsprechend hoch ist der medizinische Bedarf an wirksamen Therapieoptionen in dieser Hochrisikopopulation.

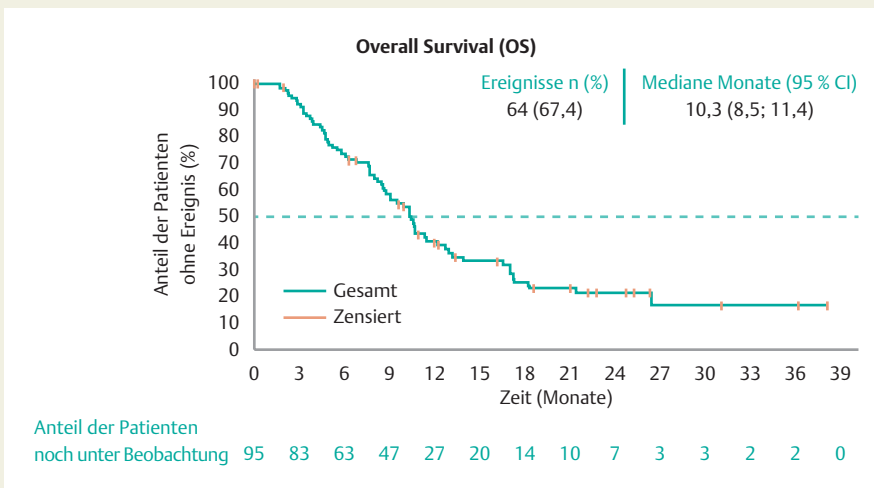
Leitlinien empfehlen Encorafenib plus Cetuximab beim *BRAF*^{V600E}-mutierten mCRC ab der Zweitlinie

Das Ansprechen auf die zielgerichtete Therapie mit Encorafenib plus Cetuximab scheint besser, je früher das Therapieschema angewandt wird. Eine frühzeitige Bestimmung des *BRAF*-Mutationsstatus ist somit von diagnostischer und insbesondere auch therapeutischer Relevanz und wird von den Leitlinien empfohlen.

Laut nationalen und internationalen Leitlinien gilt in der Erstlinientherapie für Patienten mit *BRAF*-mutiertem mCRC die Chemotherapie-Doublette (FOLFOX oder FOLFIRI) plus Bevacizumab als bevorzugte Behandlungsoption [2, 5]. Für nachfolgende Therapiesequenzen hat sich die Kombination aus Encorafenib und Cetuximab als neuer Therapiestandard für systemisch vorbehandelte Patienten mit *BRAF*^{V600E}-mutiertem mCRC etabliert [2]. Die Empfehlung basiert auf den positiven Ergebnissen der Phase-III-BEACON-CRC-Studie, die signifikante Überlebensvorteile im Vergleich zur Chemotherapie-basierten Kontrolle gezeigt hat [6]. Dabei scheint die Prognose besser, je früher das Therapieschema angewandt wird [7]. Aufgrund der deutlich schlechteren Prognose von Patienten mit *BRAF*^{V600E}-mutiertem mCRC betonen die Leitlinien die Wichtigkeit einer möglichst frühzeitigen Testung auf das Vorliegen von *RAS*- und *BRAF*-Mutationen beim mCRC [2, 8]. Dies ist notwendig, um eine an den Mutationsstatus angepasste Therapiesequenzplanung vornehmen zu können. Im Fall einer *BRAF*^{V600E}-Mutation wäre dies nach systemischer Vorthera-



► **Abb. 1** Diagnostischer Algorithmus mCRC bei/nach Ausschluss einer *RAS*-Mutation nach [9], prognostische Angaben und prozentuale Häufigkeit (*) nach [10]; MLH1, MSH2, MSH6, PMS2: DNA-Reparaturenzyme/-Komplexe; MSI-H: Mikrosatelliteninstabilität; MSS: Mikrosatellitenstabilität; wt: Wildtyp.



► **Abb. 2** Real-World-BERING-CRC-Studie: Untersuchung des Einsatzes von Encorafenib plus Cetuximab beim BRAFV600E-mutierten mCRC nach systemischer Vortherapie. In der FAS-Population (n=95) ergab die erste Wirksamkeitsanalyse ein mOS von 10,3 Monaten (Interimsanalyse, mediane Beobachtungszeit 5,9 Monate) [13]; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; mOS: medianes Gesamtüberleben (Overall Survival, OS).

pie Encorafenib plus Cetuximab. Solch eine Diagnostik soll bereits vor der Einleitung der Erstlinientherapie bei der Erstdiagnose des mCRC durchgeführt werden, auch um ggf. zusammen mit einer dMMR-Testung das Vorliegen eines Lynch-Syndroms ausschließen zu können [8]. Bei Vorliegen einer BRAF-Mutation in einem dMMR/MSI-H-Tumor kann ein Lynch-Syndrom weitestgehend ausgeschlossen werden. Eine frühzeitige Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus ist somit von diagnostischer und insbesondere auch therapeutischer Relevanz [8]. Sie ermöglicht einen verzögerungsfreien Start der Erstlinie und eine bessere Planung der Therapiesequenz. Es wird empfohlen, die BRAF-Analytik zeitgleich zur RAS-Analytik durchzuführen [8]. Dies erfolgt mittels Genpaneldiagnostik unter Verwendung von fokussiertem Next Generation Sequencing (NGS). Zusätzlich wird der Mikrosatellitenstatus (MSI/MSS) bestimmt. Der Mikrosatellitenstatus liefert weitere prognostische und prädiktive Informationen, insbesondere im Hinblick auf mögliche Immuntherapien bei MSI-H Tumoren. Patienten mit MSI und BRAF-Wildtyp weisen hierbei die beste, Patienten mit MSS und BRAF^{V600E} Mutation die schlechteste Prognose auf (Abb. 1) [8].

Encorafenib (Braftovi®) ist ein oraler potenter und hochselektiver ATP-kompetitiver BRAF-Kinase-Inhibitor. Durch die Blockade der BRAF-Kinase wird die Signalübertragung

in der MAPK-Signalkaskade unterbrochen. Der Wirkstoff ist seit Juni 2020 in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRC mit einer BRAF^{V600E}-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben (Fachinformation Braftovi®). Der monoklonale Antikörper Cetuximab blockiert spezifisch den EGF-Rezeptor, wodurch Resistenzmechanismen begrenzt und die Antitumoraktivität der Therapie erhöht wird [11].

Retrospektive Real-World-Daten mit Encorafenib plus Cetuximab

Im Gegensatz zu randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) mit ihren strengen Ein- und Ausschlusskriterien ermöglichen Real-World-Studien die Untersuchung einer weniger homogenen und oftmals kränkeren Patientenpopulation, die der tatsächlichen Versorgungsrealität besser entspricht. Eine retrospektive Real-World-Studie in 21 Zentren in Italien untersuchte die Wirksamkeit von Encorafenib plus Cetuximab bei Patienten mit BRAF^{V600E}-mutiertem mCRC unter realen klinischen Bedingungen [7]. Im Jahr 2022 wurden Daten von 97 Patienten veröffentlicht, die nach mindestens einer Therapielinie mit Encorafenib/Cetuxi-

mab behandelt worden waren. Das mPFS betrug 4,6 Monate und die ORR 20 %.

Die retrospektive Real-World-CONFIDENCE Studie aus Spanien analysierte BRAFV600E-mutierte mCRC-Patienten, die in der Zweitlinie Encorafenib/Cetuximab erhielten. Die Ergebnisse zeigten im Vergleich zu BEACON sogar ein tendenziell höheres mOS an (12,6 vs. 9,3 Monate), mPFS (5,0 vs. 4,3 Monate) und eine höhere ORR (32,1 vs. 20 %) trotz höheren Alters der Kohorte (66 Jahre) und einem hohen Anteil von Patienten mit synchroner Metastasierung (65 %) [12].

Prospektive Real-World-Studie BERING-CRC: Interimsanalyse zeigt vielversprechende Überlebenszeiten

Die erste noch laufende Real-World-Studie mit prospektivem Studiendesign BERING-CRC (NCT04673955) ist eine nicht interventionelle Studie (NIS), die erstmals den Einsatz von Encorafenib plus Cetuximab bei BRAF^{V600E}-mutiertem mCRC nach systemischer Vortherapie unter Alltagsbedingungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz untersucht. Ziel der Studie ist es, 300 Patienten aus 124 Zentren zu dokumentieren, die entsprechend der Zulassung behandelt werden. Der primäre Studienendpunkt ist die Bewertung der OS-Rate nach einem Jahr. Sekundäre Endpunkte sind Wirksamkeit, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung. Eine Interimsanalyse nach Einschluss der ersten 100 Patienten und nach einer medianen Beobachtungszeit von 5,9 Monaten wurde auf dem ASCO 2024 vorgestellt [13]. Im Vergleich zur BEACON-Zulassungsstudie waren die Teilnehmer älter (66,7 vs. 61 Jahre), weniger Patienten hatten einen ECOG-PS von 0 (0/1/2/3: BERING-CRC 36/47/8/2 % vs. BEACON CRC 51/47/2/0 %) und 14 % wiesen eine Metastasierung in ≥ 3 Organen auf. Bei den meisten Patienten (73 %) erfolgte die zielgerichtete Therapie unmittelbar nach der Erstlinie. Das mOS lag bei 10,3 Monaten (95 % KI: 8,5–11,4 Monate), das mPFS lag bei 5,3 Monaten (95 % KI: 3,9–5,7 Monate) und die ORR betrug 24,2 %, also etwas besser als die klinischen Ergebnisse der BEACON-Studie (► Abb. 2). Unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE) wurden bei 73 % der Patienten gemeldet (Grad 3/4:

38 %). Häufige (> 10 %) TEAEs waren: Hautausschlag (12 %) und Übelkeit (11 %). Das Sicherheitsprofil entsprach somit den Erwartungen und es traten keine neuen Sicherheitssignale auf [13].

Die längeren Überlebenszeiten in der Real-World-BERING-CRC-Studie könnten trotz der schlechteren Bedingungen der Teilnehmer mit den guten Versorgungsstrukturen der beteiligten Zentren zusammenhängen, wie etwa der Vernetzung onkologischer Praxen, der regelmäßigen Teilnahme an Tumorkonferenzen und an klinischen Studien [14]. Da die aktuelle Analyse explorativ und vorläufig ist, müssen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden. Eine umfassendere Analyse wird 2025 erwartet und soll zusätzliche Wirksamkeitsdaten und Daten zur Lebensqualität berücksichtigen.

FAZIT

Die Interimsdaten der Real-World-BERING-CRC-Studie aus Deutschland, Österreich und der Schweiz bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib plus Cetuximab beim mCRC mit BRAF^{V600E}-Mutation nach systemischer Vorthherapie auch unter realen Alltagsbedingungen.

Dr. Birgit Eschweiler, Oerlinghausen

Literatur

- [1] Taieb J et al. Br J Cancer 2019; 121: 434–442
- [2] Cervantes A et al. Ann Oncol 2023; 34: 10–32
- [3] Bond CE, Whitehall VLJ. Gastroenterol Res Pract 2018; 2018: 9250757
- [4] Martinelli E et al. ESMO Open 2022; 7: 100603
- [5] Hofheinz RD et al. Kolonkarzinom. Onkopedia-Leitlinie 2024. Im Internet: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@guideline/html/index.html>; Stand: 20.08.2024
- [6] Tabernero J et al. J Clin Oncol 2021; 39: 273–284
- [7] Boccaccino A et al. ESMO Open 2022; 7: 100506
- [8] Hummel M et al. Pathologie 2021; 42: 578–590
- [9] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. Im Internet: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>; Stand: Sept 2024 (AWMF Registrierungsnummer: 021/0070L)
- [10] Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 1151–1156
- [11] Corcoran RB et al. Cancer Discov 2012; 2: 227–235
- [12] Fernández-Montes A et al. ESMO Open 2024; 5: 100055

- [13] Stintzing S et al. 2024 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 2024; 42 (Suppl 16): #3551
- [14] Hermes-Moll K et al. Onkologe (Berl) 2021; 27: 1004–1010

Publikationshinweis

Dieser Artikel entstand mit freundlicher Unterstützung der Pierre Fabre Pharma GmbH, Freiburg.

Dr. Birgit Eschweiler ist freie Medizinerin

Braftovi® 50 mg/75 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Encorafenib **Zus.:** 1 Hartkapsel enth. 50 mg/75 mg Encorafenib. Sonst. Bestandt.: Kapselhülle: 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 Komb. m. Binimetinib: bei Erw. m. nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation, bei Erw. m. fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation. Encorafenib in Komb. m. Cetuximab: bei Erw. m. metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine syst. Vorthherapie erhalten haben. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** **Encorafenib 450 mg in Kombination mit Binimetinib:** 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 Erythrodysästhesiesyndrom, Erythem, Pannikulitis, Photosensitivität, Nierenversagen, Anstieg von: Kreatinin im Blut, alkal. Phosphatase im Blut, Amylase, Lipase. Gelegentl.: Gesichtslähmung, Pankreatitis, Rhabdomyolyse. Nicht bekannt: Tumor-Lyse-Syndrom. **Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg:** Sehr häufig: Papillom d. Haut, melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, Kopfschm., periph. Neuropathie, Geschmacksstörung, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperpigment. d. Haut, Arthralgie, Myalgie, Schm. in d. Extremitäten, Rückenschm., Fatigue, Pyrexie, Anstieg GGT. Häufig: cuSCC, Papillom 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. **Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab:** Sehr häufig: Melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, periph. Neuropathie, Kopfschm., Blutungen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschm., Diarrhoe, akneiforme Dermatitis, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Arthralgie/muskuloskelettale Schm., Myopathie/Muskelerkrankungen, Schm. in d. Extremitäten, Rückenschm., Fatigue, Pyrexie. Häufig: cuSCC, Papillom d. Haut, neues prim. Melanom, Überempfindlichk., Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, supraventrikul. Tachykardie, Hyperpigment. d. Haut, PPES, Hyperkeratose, Alopezie, Erythem, Nierenversagen, Anstieg: Kreatinin im Blut, Transaminasen. Gelegentl.: Basalzellkarzinom, Pankreatitis, Exfoliation der Haut, Anstieg: Amylase, Lipase. Nicht über 30°C lagern. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise: siehe Fachinformation. **Stand:** 08/2024
Pierre Fabre Pharma GmbH, Neuer Messplatz 5, 79108 Freiburg