

10. September 2018

---

## Erste orale zielgerichtete Kombinationstherapie in der adjuvanten Behandlung des Melanoms

**Patienten mit fortgeschrittenem Melanom profitieren von mutationsbasierten zielgerichteten Therapien. In der adjuvanten Behandlung konnte eine zielgerichtete Kombinationstherapie das rezidivfreie Überleben um mehr als 50% verbessern (1).**

Die Behandlungssituation von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom konnte durch das gesteigerte molekulare Verständnis der Tumorphathogenese deutlich verbessert werden, erklärte Prof. Dr. Axel Hauschild, Leiter der Arbeitsgruppe Dermatologische Onkologie an der Universitäts-Hautklinik Kiel. Dabei konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Blockade unterschiedlicher pathogenetischer Signalwege das Tumorwachstum besonders effektiv verlangsamen kann (2).

Dabrafenib (Tafinlar®) und Trametinib (Mekinist®) hemmen die Kinasen BRAF bzw. MEK1/2 und damit wichtige Signalwege beim Melanom. Bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF V600-Mutation wurde für die Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (OS) belegt (3). Aktuelle Daten zeigen nun, dass auch Patienten mit reseziertem Melanom mit BRAF V600-Mutation von der adjuvanten Behandlung mit dieser zielgerichteten Kombinationstherapie profitieren können (1).

Die adjuvante Behandlung mit der Kombination Dabrafenib und Trametinib wurde in der COMBI-AD-Studie untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit insgesamt 870 Patienten mit einem BRAF V600E/K-Mutation-positiven Melanom im Stadium III. Alle Patienten hatten sich vor Studienbeginn einer kompletten chirurgischen Resektion unterzogen und wurden nach BRAF-Mutation (V600E vs. V600K) und Stadium (IIIA vs. IIIB vs. IIIC) stratifiziert. Stadium-IIIA-Patienten wurden eingeschlossen, insofern diese Lymphknotenmetastasen von > 1 mm aufwiesen. Die Therapiedauer war auf 12 Monate begrenzt.

Die Patienten erhielten entweder Dabrafenib (150 mg 2x täglich) + Trametinib (2 mg 1x täglich) (n=438) oder Placebo (n=432). Nach einer medianen Beobachtungsphase von 2,8 Jahren wurde der primäre Endpunkt, das rezidivfreie Überleben (RFS), erreicht. Die Behandlung mit der Kombinationstherapie verbesserte das RFS signifikant um 53% vs. Placebo (HR=0,47; 95%-KI: 0,39-0,58; p<0,001).

Der RFS-Vorteil unter der Kombinationstherapie zeigte sich über alle Patientensubgruppen hinweg. Zudem zeigten sich Verbesserungen in wichtigen sekundären Endpunkten wie OS, Fernmetastasen-freiem Überleben und Rezidivfreiheit. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse entsprach dem aus anderen Studien mit Dabrafenib + Trametinib bekannten

Nebenwirkungsprofil. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beschrieben.

*Dr. Kirsten Westphal*

*Quelle: Symposium „New horizons in BRAF-mutant melanoma: Applying clinical evidence in targeted adjuvant therapy“, 8. European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meeting, 29.06.2018, München; Veranstalter: Novartis*

*Literatur:*

*(1) Long GV et al. N Engl J Med 2017;377:1813-23.*

*(2) Robert C et al. N Engl J Med 2015;372:30-39.*

*(3) Long GV et al. Lancet 2015;386:444-51.*