

15. November 2018

---

## Melanom mit BRAF V600-Mutation: Kombination aus Dabrafenib + Trametinib verlängert rezidivfreies Überleben

**Seit August 2018 steht Patienten die erste und bislang einzige Therapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF V600-Mutation nach vollständiger Resektion zur Verfügung. Die Zulassung einer Kombination von Dabrafenib und Trametinib erfolgte aufgrund der Resultate der multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie COMBI-AD, die unter anderen Prof. Dr. Axel Hauschild, Kiel, auf einer von Novartis veranstalteten Pressekonferenz vor dem Hintergrund des ESMO 2018 in München vorstellte.**

Eingangs erläuterte Hauschildt, dass für die Behandlung von Melanomen des Stadiums III im adjuvanten Setting ein erheblicher klinischer Bedarf besteht, weil ihre Prognose nach wie vor schlecht ist (1). Eine neue Therapiestrategie ist die Kombination aus Dabrafenib (Tafinlar®) und Trametinib (Mekinist®). Diese Substanzen hemmen verschiedene Kinasen, nämlich BRAF und MEK1/2. Diese spielen eine relevante Rolle beim Signaltransduktionsweg, welcher etwa bei NSCLC und Melanomen dauerhaft aktiviert ist und damit die Krebszellteilung beschleunigt. Die Anwendung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib verlangsamt das Tumorwachstum effektiver als jede der Substanzen für sich alleine.

### **Über Jahre hinweg frei von Rezidiven**

In der Phase-III-Studie COMBI-AD wurden mehr als 870 erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF V600E/K-Mutation ohne vorherige Krebstherapie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 12 Wochen nach vollständiger chirurgischer Resektion. Die Patienten erhielten die Kombination aus Dabrafenib (150 mg 2x täglich) und Trametinib (2 mg 1x täglich) (n=438) oder ein entsprechendes Placebo (n=432).

Beim primären Endpunkt, dem rezidivfreien Überleben (RFS), wurde auch nach über 3 Jahren der Median unter der Verum-Kombination nicht erreicht; unter Placebo betrug das mediane RFS 16,6 Monate ( $p < 0,001$ ).

Auch nach 3 Jahren lebten 6 von 10 Patienten im Kombinationsarm rezidivfrei. Der Vorteil des rezidivfreien Überlebens im Kombinationsarm wurde in allen Subgruppen beobachtet. Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate war mit 86% höher als unter Placebo mit 77% ( $p = 0,0006$ ). Diese Vorteile konnten auch, so Hauschildt, bei den Fernmetastasen gesehen werden, „an denen die Melanom-Patienten letztendlich sterben.“ Auch beim Kriterium Überleben und frei von Fernmetastasen wurde der Median unter Dabrafenib/Trametinib nach 4 Jahren noch nicht erreicht. Gegenüber Placebo errechnete sich eine relative Risikoreduktion um 49% ( $p < 0,001$ ) (2). „Dies sind“, fasst Hauschildt zusammen, „die bislang besten Ergebnisse, die in dieser Indikation erreicht wurden.“

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Kombinationsarm waren Fieber (Pyrexie), Fatigue, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall, Erbrechen, Gelenkschmerzen und Hautausschlag, berichtet Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Essen. Er machte jedoch darauf aufmerksam, dass diese zumeist in den ersten 3 Monaten der Therapie auftreten.

*Reimund Freye*

Quelle: Pressekonferenz „Adjuvant treatment of melanoma: Combination therapy Tafinlar<sup>®</sup> (Dabrafenib) + Mekinist<sup>®</sup> (Trametinib) gives new perspectives to patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma“, ESMO, 22.10.2018, München; Veranstalter: Novartis

#### Literatur:

(1) Gershenwald JE et al. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472-92.

(2) Long GV et al. *N Engl J Med* 2017;377(19):1813-23.