

Hochrisiko-Melanom: Rezidivfreies Überleben unter Dabrafenib und Trametinib

Mehr als die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAFa-V-600-Mutation lebte unter Therapie mit Dabrafenib (Tafinlar®) und Trametinib (Mekinist®) nach 5 Jahren rezidivfrei (1). Die Studienergebnisse basieren auf dem bisher größten Datensatz mit dem längsten Follow-up bei Patienten mit Melanom und BRAF-Mutation unter zielgerichteter, adjuvanter Therapie (1, 2).

Jährlich erhalten weltweit mehr als 285.000 Patienten die Diagnose Melanom (Stadium 0-IV). Etwa die Hälfte davon weist eine BRAF-Mutation auf (3-5). **Der Großteil der Rezidive erfolgt innerhalb von 5 Jahren (6).** Auf dem virtuellen ASCO Annual Meeting 2020 wurden die aktuelle 5-Jahresdaten der Phase-III Studie COMBI-AD vorgestellt. Die Ergebnisse zeigen einen langfristigen und stabilen Vorteil im rezidivfreien überleben (RFS) von Dabrafenib und Trametinib bei adjuvanter Therapie von Hochrisiko-Patienten mit Melanom im Stadium III und BRAF-V600-Mutation (1).

Nach einem Follow-up von 5 Jahren lebten 52% (95%-KI: 48%-58%) der Patienten unter adjuvanter Therapie mit Dabrafenib und Trametinib rezidivfrei. Im Placeboarm waren 36% (95%-KI: 32%-41%) der Patienten rezidivfrei bis zum Ende der Analyse, was den beobachteten RFS-Raten bei Patienten ohne Behandlung nach reseziertem Melanom im Stadium III üblicherweise entspricht (1, 7-9). **Der Vorteil im RFS war über alle Subgruppen mit Melanom im Stadium III (AJCCd 7) konsistent (1, 10).** Das mediane RFS, bzw. die Zeitdauer, innerhalb der 50% der Patienten noch rezidivfrei lebten, war nach 5 Jahren unter Dabrafenib und Trametinib noch nicht erreicht. Dies untermauert den **langfristigen Vorteil der gezielten Therapie in einem adjuvanten Setting** (NB; 95%-KI; 47,9 Monate-NB) (1). Das mediane RFS unter Placebo betrug 16,6 Monate (95%-KI; 12,7-22,1 Monate) (1). Die Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib reduzierte das Risiko für Rezidiv oder Tod um 49% im Vergleich zu Placebo (HR=0,51; 95%-KI: 0,42-0,61) (1).

„Unser Ziel als Ärzte ist es, unseren Stadium III Patienten die Chance auf ein möglichst langes rezidivfreies Überleben zu geben,“ sagte Prof. Dr. med Axel Hauschild, Professor für Dermatologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein. „Die Ergebnisse der Combi-AD Studie zeigen, dass die **adjuvante Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib nach einer chirurgischen Resektion Melanompatienten die Chance auf ein längerfristiges rezidivfreies Überleben** geben. Denn ein erneut auftretendes BRAF-V-600-Melanom, einmal in andere Organe gestreut, kann gefährlicher und schwieriger zu behandeln sein. Die langanhaltenden Ergebnisse der Patienten in der Combi-AD Studie zeigen klar die wichtige Rolle der zielgerichteten Therapie in der adjuvanten Situation.“

Die Ergebnisse der Studie COMBI-AD basieren auf einer prospektiven Analyse von 870 Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom unter Therapie mit Dabrafenib und Trametinib nach chirurgischer Resektion (1). COMBI-AD liegt damit die bisher größte Datenbasis und das längste Follow-up bei dieser Patienten-Population unter zielgerichteter Therapie zugrunde (2).

Quelle: Novartis

Literatur:

(1) Hauschild A, et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: 5-year analysis of COMBI-AD. Abstract #10001. 2020 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, May 29-June 2, Chicago, IL.

- (2) Maio M, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):510-520.
- (3) Globocan. World Fact Sheet. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. Accessed April 14, 2020.
- (4) Schandendorf D, et al. Melanoma. *Nature reviews Disease Primers.* 2015.
- (5) American Cancer Society. Targeted Therapy Drugs for Melanoma Skin Cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/treating/targeted-therapy.html>. Accessed March 16, 2020.
- (6) Romano E, Scordo M, Dusza S, et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: Implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3042-3047. <[ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664035/pdf/zlj3042.pdf](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010/28(18):3042-3047/)>
- (7) Eggermont A, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3810-3818.
- (8) Garbe C, et al. Adjuvant low-dose interferon α 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1195-1201.
- (9) Ascierto PA, Borgognoni L, Botti G et al. New paradigm for stage III melanoma: from surgery to adjuvant treatment. *J Transl Med.* 2019; 17:266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6693227/>.