

Melanompatienten mit BRAF-V600-Mutation im Stadium 3

Weniger Rezidive mit Dabrafenib plus Trametinib

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Eine Follow-up-Auswertung der Phase-III-Studie COMBI-AD bestätigt unter der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib die relative Reduktion des Rezidivrisikos um über 50% gegenüber Placebo – auch über den verlängerten Nachbeobachtungszeitraum von 44 Monaten. Während des europäischen Krebskongresses (ESMO) 2018 in München wurden diese Daten vorgestellt und diskutiert.

Nachdem die Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib (Tafinlar®) und dem MEK-Inhibitor Trametinib (Mekinist®) schon bei Patienten mit metastasierten Melanomen zu einem signifikanten Überlebensvorteil geführt hatte [4], wurde diese Kombination in der COMBI-AD-Studie (Tab. 1) im adjuvanten Setting geprüft. In dieser zulassungsrelevanten, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie war das mediane rezidivfreie Überleben (RFS) sowohl in der Primäranalyse als auch nach einem medianen

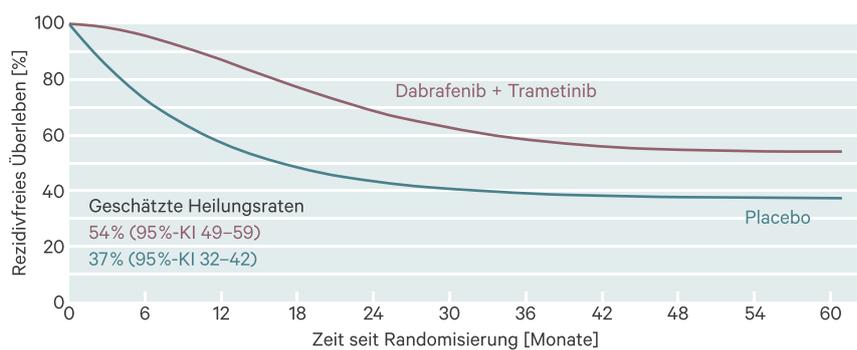
Follow-up von 2,8 Jahren erreicht, wobei die Kombinationstherapie das Risiko eines Wiederauftretens gegenüber Placebo signifikant um 53% reduziert hatte (Hazard-Ratio [HR] 0,47; $p < 0,001$). Der Vorteil des rezidivfreien Überlebens im Kombinationsarm wurde in allen Subgruppen, einschließlich der Stadien III A, B und C beobachtet. Das führte im August 2018 zur Zulassung dieser Kombination zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Neue Daten bestätigen Reduktion des Rezidivrisikos um über 50%

Während der Jahrestagung der ESMO in München wurden aktualisierte Ergebnisse dieser Phase-III-Studie mit einem medianen Follow-up von 44 bzw. 42 Monaten (im Verum- bzw. Placebo-Arm) vorgestellt. Das relative Rezidivrisiko war unter der Kombinationstherapie verglichen mit Placebo um 51% geringer (HR 0,49; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,40–0,59) [1]. Die 4-Jahres-RFS-Rate war im Verum-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm (54%; 95%-KI 49–59 vs. 38%; 95%-KI 34–44). Um zu schätzen, bei wie vielen Patienten zukünftig mit wie hoher Wahrscheinlichkeit kein Rezidivereignis eintreten wird, hat man die aktuellen Daten aus der Studie COMBI-AD mithilfe eines theoretischen Cure-Rate-Modells analysiert. Der Anteil der Patienten ohne zukünftig zu erwartendem Rezidivereignis beträgt nach dieser Berechnung 54% (95%-KI 49–59) für die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib verglichen mit 37% für den Placebo-Arm (95%-KI 32–42) [3] (Abb. 1).

Tab. 1. Studiendesign der COMBI-AD-Studie [1]

Erkrankung	BRAF-V600-mutiertes Melanom im Stadium 3
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib plus Trametinib in der Adjuvanz
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase III
Randomisierte Patienten	870
Intervention	■ Dabrafenib plus Trametinib ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Rezidivfreie Überleben (RFS)
Sponsor	GlaxoSmithKline
Studienregisternummer	NCT 01682083 (ClinicalTrials.gov)



Patienten unter Risiko [n]											
Dabrafenib + Trametinib	438	391	354	298	262	242	227	161	92	34	2
Placebo	432	280	219	185	168	158	147	112	63	18	1

Abb. 1. Nach Berechnung mit dem Cure-Rate-Modell zur Bestimmung der rückfallfreien Zeit ergibt sich ein größerer Umfang von Patienten, die nach der adjuvanten Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo rückfallfrei bleiben. (Quelle: nach [3]) KI: Konfidenzintervall

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

Kaum Beeinträchtigung der Lebensqualität

In einer weiteren Analyse der COMBI-AD-Studie wurde der Einfluss von Dabrafenib kombiniert mit Trametinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer der COMBI-AD-Studie untersucht [5]. Demnach waren die Punktzahlen gemäß visueller Analogskala (VAS) im Verum- und Placebo-Arm zur Baseline vergleichbar (79,0 vs. 80,4 von 100 möglichen Punkten). Nach dem Behandlungszeitraum von zwölf Monaten hatten sich diese Werte in beiden Studienarmen relativ zur Baseline nur geringfügig verändert (0,14 vs. -0,02 Punkte; adjustierte mittlere Werte). Auch im Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 48 Monaten war die VAS-Punktzahl unter Dabrafenib plus Trametinib jener unter Placebo ähnlich. Es liegen somit Hinweise vor, dass die Kombi-

nationstherapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten nicht relevant beeinträchtigt. Nebenwirkungen, die im Rahmen der Studie COMBI-AD beobachtet wurden, stimmten mit den Ergebnissen aus anderen Studien zu Dabrafenib in Kombination mit Trametinib überein [2]. Neue Sicherheitssignale wurden nicht gemeldet. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen (≥ 20 %) im Verum-Arm zählten Fieber (Pyrexie), Fatigue, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall, Erbrechen, Gelenkschmerzen und Hautausschlag.

Quelle

Prof. A. Hauschild, Kiel, Prof. D. Schadendorf, Essen, Prof. G. Long, Sydney, Launch-Pressveranstaltung „Adjuvant treatment of melanoma: combination therapy Tafinlar® (Dabrafenib) + Mekinist® Trametinib) gives new perspectives to patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma“, München, 22. Oktober 2018, veranstaltet von Novartis Oncology.

Literatur

1. Hauschild A, et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. J Clin Oncol 2018. doi: 10.1200/JCO.18.01219.
2. Long GV, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2017;377:1813–23.
3. Long GV, et al. Updated relapse-free survival (RFS) and biomarker analysis in the COMBI-AD trial of adjuvant dabrafenib + trametinib (D + T) in patients (pts) with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. Presented at Prof-ferred paper session – Melanoma and other skin tumors. ESMO 2018, 22.10.2018.
4. Robert C, et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase 3 study comparing the combination of dabrafenib and trametinib with vemurafenib as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. Proceed ECC 2015, abstr 3301.
5. Schadendorf D, et al. Effect on health-related quality of life (HRQOL) of adjuvant treatment (tx) with dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients (pts) with resected stage III BRAF-mutant melanoma. ASCO 2018; Abstract 9590.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unser Redakteur Dr. Stefan Fischer bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

