



Medexpress, 2020-06-04 19:43

ASCO20:

## Rosną szanse pacjentów z III stopniem zaawansowania czerniaka



Fot. Getty Images/iStockphoto

W ostatnich dniach ogłoszono zaktualizowane wyniki badania klinicznego COMBI-AD, które wykazało, że leczenie za pomocą preparatów dabrafenib i trametynib po chirurgicznym usunięciu czerniaka zapewnia korzyści w postaci długoterminowego i trwałego przeżycia bez wznowy (RFS) u pacjentów z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF.

Badacze poinformowali, że 52% (95% CI, 48%-58%) pacjentów otrzymujących **adjuwantową terapię dabrafenibem i trametynibem** żyło i nie pojawiła się u nich wznowa po upływie pięciu lat<sup>1</sup>. Wśród pacjentów z grupy otrzymującej placebo w ramach badania 36% (95% CI, 32%-41%) żyło i nie doświadczyło wznowy w czasie przeprowadzania tej analizy danych, co odpowiada typowemu wskaźnikowi przeżycia bez wznowy w przypadku czerniaka obserwowanego u pacjentów z III stopniem zaawansowania choroby po resekcji bez wdrożonego leczenia.<sup>1,3-5</sup> Spójne korzyści z zakresu RFS zaobserwowano we wszystkich podgrupach chorych w III stopniu zaawansowania wg AJCC 7<sup>1,6</sup>.

Mediana RFS, lub inaczej **oczekiwany czas, przez który 50% pacjentów będzie nadal żyło i nie będzie miało wznowy** choroby, nie została jeszcze osiągnięta przy 5-letnim okresie zbierania danych dotyczących pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem, co sugeruje długoterminową korzyść z terapii celowanej stosowanej w schemacie uzupełniającym (adjuwantowym) (NR ; 95% PU, 47,9 m.-NR).<sup>1</sup> Mediana RFS wynosiła 16,6 miesiąca dla pacjentów przyjmujących placebo (95%CI, 12,7-22,1 m.).<sup>1</sup> Leczenie dabrafenibem i trametynibem zmniejszyło ryzyko wznowy choroby lub zgonu

o 49% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka [HR] 0,51; 95% PU 0,42, 0,61)<sup>1</sup>.

– Naszym celem jako klinicystów jest zapewnienie pacjentom z III stopniem zaawansowania choroby najlepszej szansy na przeżycie bez wznowy – powiedział prof. dr **Axel Hauschild**, profesor dermatologii w Szpitalu Uniwersyteckim w Szlezwiku-Holsztynie, Niemcy. – Wyniki badania COMBI-AD pokazują, że terapia adjuwantowa dabrafenibem i trametynibem po resekcji chirurgicznej daje chorym na czerniaka szansę na długotrwałe przeżycie bez wznowy. Pięć lat to dla pacjentów kamień milowy w rozumieniu klinicznym i emocjonalnym. Nawracający czerniak z mutacją *BRAF*, po rozprzestrzenieniu się na inne organy, może być bardziej niebezpieczny i trudny do wyleczenia. Trwałe, długoterminowe wyniki badania COMBI-AD zaobserwowane wśród pacjentów, wyraźnie wskazują na ważną rolę, jaką terapia celowana odgrywa w schemacie uzupełniającym – wyjaśnił prof. Hauschild.

Wyniki badania **COMBI-AD** pochodzą z analizy prospektywnej 870 pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF* V600, leczonych dabrafenibem i trametynibem po interwencji chirurgicznej.<sup>1,2</sup> To badanie stanowi największy zbiór danych i najdłuższy jak dotąd okres obserwacji w tej populacji pacjentów leczonych terapią celowaną.<sup>2</sup> Wyniki zostały zaprezentowane podczas konferencji ASCO20 Virtual Scientific Program (streszczenie nr 10001)<sup>1</sup>.

Badanie COMBI-AD to kluczowe badanie fazy III oceniające dabrafenib i trametynib u pacjentów z **czerniakiem z mutacją *BRAF* V600E/K**, w III stopniu zaawansowania, u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwnowotworowego. Jest to badanie z najdłuższym okresem obserwacji, wynoszącym 60 miesięcy, i największym zbiorem danych dotyczących pacjentów z czerniakiem o III stopniu zaawansowania, którzy otrzymali adjuwantową terapię celowaną.

Jest to badanie prowadzone w dwóch grupach równoległych z **randomizacją metodą podwójnie ślepej próby**, fazy III, dotyczące dabrafenibu w połączeniu z trametynibem w porównaniu do dwukrotnego placebo w terapii adjuwantowej czerniaka po chirurgicznej resekcji. Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym z mutacją *BRAF* V600E/K [o stopniu zaawansowania IIIA (przerzuty do węzłów chłonnych > 1 mm), IIIB lub IIIC] po pełnej resekcji zostali zweryfikowani pod kątem kwalifikacji do udziału w badaniu. Uczestnicy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej dabrafenib (150 mg dwa razy na dobę) i trametynib (2 mg raz na dobę) w skojarzonej terapii lub dwukrotnie placebo przez okres do jednego roku. Pierwszorzędownym punktem końcowym jest przeżycie bez nawrotu, a drugorzędowe punkty końcowe obejmują analizę przeżycia całkowitego, przeżycia bez przerzutów odległych, brak wznów oraz bezpieczeństwa.

Ocena stopnia zaawansowania czerniaka była w oparciu o **wytyczne AJCC**, wersja 7. Podczas pięcioletniej obserwacji nie przeprowadzono aktualizacji analiz bezpieczeństwa, ponieważ żaden pacjent nie kontynuował leczenia w przedłużonym okresie obserwacji.

Aktualnie w Polsce leki dabrafenib i trametynib są refundowane w leczeniu skojarzonym w ramach programu lekowego wyłącznie u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z potwierdzoną mutacją *BRAF* V600.

Piśmiennictwo

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-letnia analiza 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, *BRAF*V600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):510-520.
3. 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.

4. Garbe C, et al. Adjuvant low-dose interferon  $\alpha$ 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.
5. 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/>.
6. Balch C, et.al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; vol. 27, no. 36, pp. 6199-6206.
7. ClinicalTrials.gov. Dabrafenib With Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma (COMBI-AD). (COMBI-AD), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682083?term=COMBI-AD&draw=2&rank=1>. Dostęp: 23 kwietnia 2020 r.
8. Globocan. World Fact Sheet. Dostęp pod adresem: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. Dostęp: 23 kwietnia 2020 r.
9. Schandendorf D, et al. Melanoma. *Nature Reviews Disease Primers.* 2015.
10. Wilson M and Nathanson K. Molecular Testing in Melanoma. *Cancer J.* 2012 Mar-Apr; 18(2): 117-123.
11. American Cancer Society. Melanoma Skin Cancer Stages. Dostęp pod adresem: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/melanoma-skin-cancer-stage-s.html>. Dostęp: 23 kwietnia 2020 r.
12. Melanoma Research Alliance. Adjuvant Therapy. Available at: <http://www.curemelanoma.org/about-melanoma/melanoma-treatment/adjuvant-therapy/>. Accessed April 23, 2020.
13. 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](http://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664035/pdf/zlj3042.pdf)
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar z dnia 21.11.2019.
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mekinist z dnia 21.11.2019).
16. Skin Cancer Foundation. Melanoma Overview. Accessed May 2020. Available at <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma/>.
17. Skin Cancer Foundation. Melanoma Treatment. Accessed May 2020. Available at <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma/melanoma-treatments/>.