

Cílená léčba metastatického melanomu vemurafenibem

Ivo Kocák, Ilona Kocáková, Stanislav Špelda

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ a LF MU, Brno

Metastatický melanom je agresivní onemocnění. Dosud využívané léčebné možnosti jako aplikace dakarbazinu, temozolomidu, high dose interleukinu-2 byly relativně omezené. Vemurafenib je malá molekula, která má schopnost inhibovat mutovanou BRAF proteinkinázu. Na základě provedených klinických studií BRIM-2 a BRIM-3, kdy vemurafenib dokázal prodloužit celkové přežití (OS) a dobu do progresse onemocnění (PFS), byl zaregistrován v EU k léčbě v monoterapii u dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF.

Klíčová slova: metastazující melanom, dakarbazin, vemurafenib, mutace BRAFV600, BRIM-2, BRIM-3.

Vemurafenib in the target therapy of metastatic melanoma

Metastatic melanoma is an aggressive disease. Historical treatment options have been limited (e.g. dacarbazine, temozolomide, high dose interleukin-2) and associated with poor outcomes. Vemurafenib is a first-in-class, small molecule BRAFV600 inhibitor. Vemurafenib is approved in the EU as monotherapy in adult patients with BRAFV600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma. In the trial BRIM-2 a BRIM-3 vemurafenib significantly improved both overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients with unresectable melanoma.

Key words: metastatic melanoma, dacarbazine, vemurafenib, BRAFV600 mutation, BRIM-2, BRIM-3.

Onkologie 2013; 7(3): 140–143

Maligní melanom je z celospolečenského hlediska závažné onemocnění. Incidence i mortalita v České republice v posledních letech dle dat UZIS jeví pozvolný nárůst (obrázek 1). Asi 10%–15% pacientů s melanomem má metastatické onemocnění již v době diagnózy (1). Léčebné možnosti u generalizovaného onemocnění byly doposud relativně limitované. Po dlouhou dobu byl za standard v léčbě metastatického onemocnění považován dakarbazin. Dosažené celkové odpovědi, overall response rate (ORR) v klinických studiích se pohybovaly kolem 20%, kompletní remise, complete response (CR) 5%. Medián trvání odpovědi je 5–6 měsíců, nebyl zaznamenán vliv na celkové přežití, overall survival (OS) (2).

Vývoj cílené terapie v onkologii vedl k objevu možnosti zasáhnout do signální dráhy RAS – RAF – MEK – ERK. Dojde-li vlivem kancerogeneze k mutaci genu BRAF (obrázek 2) na pozici aminokyselin valin 600 (V 600), dochází ke konstituční aktivaci serin-threonin kinázy BRAF, což může vést k buněčné proliferaci i při absenci růstových faktorů (3). Preklinické údaje prokázaly vysokou míru inhibice u nejčastějšího typu (93,2%) mutace V 600E ale i u dalších mutací V 600K a V 600R. Vemurafenib neinhibuje buněčnou proliferaci u wild typu BRAF. Z klinických údajů pak vyplývá výrazná závislost výskytu mutace BRAF na věku (obrázek 3).

Vemurafenib v dávce 960 mg dvakrát denně je absorbován s mediánem T_{max} přibližně 4 hodiny (4). V rovnovážném stavu je průměrná expozice vemurafenibem v plazmě během 24

hodinového období stabilní. Vemurafenib je metabolizován enzymem CYP3A4, ve formě metabolitů se vylučuje převážně stolicí (94%) a méně než 1% močí. Věk nemá žádný statistický vliv na farmakokinetiku vemurafenibu. Mírná a středně těžká porucha renálních funkcí (clearance kreatininu nad 40 ml/min) neovlivňuje clearance vemurafenibu. I když se většina vemurafenibu vylučuje játry, nebyl prokázán vliv na clearance vemurafenibu ani při zvýšení AST, ALT na trojnásobek horní hranice normy (4).

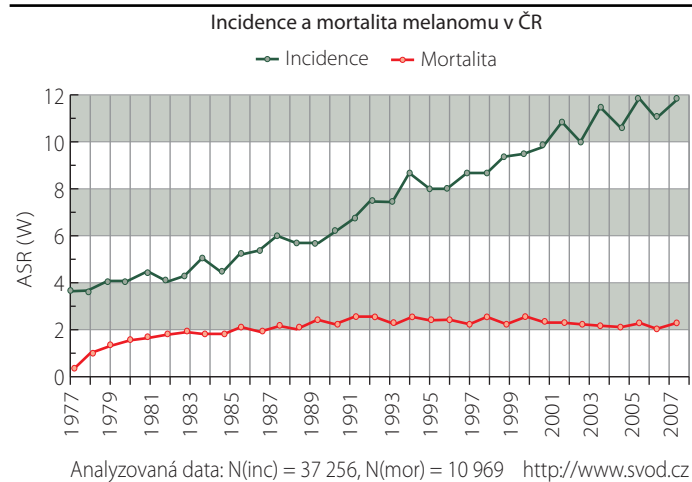
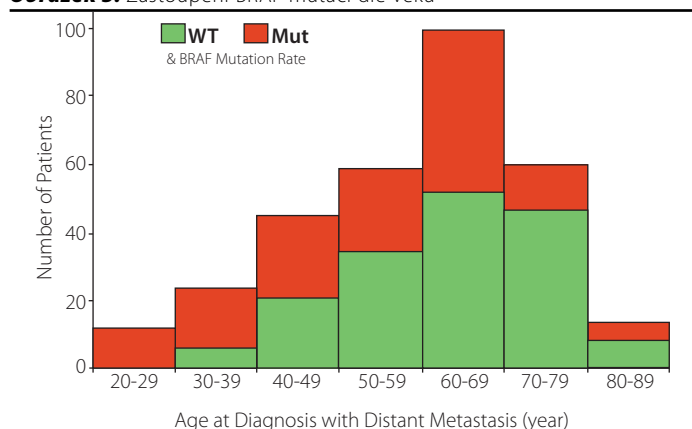
Vemurafenib byl testován v klinických studiích fáze I – III, které prokázaly jeho bezpečnost a terapeutickou účinnost.

Studie fáze I měla dvě části (3), fáze eskalace dávky a fáze extenze (obrázek 4). Ve fázi eskalace dávky bylo zařazeno 55 pacientů se solidními nádory, nereagujícími na standardní léčbu. Účelem bylo stanovit optimální dávkování vemurafenibu, což bylo určeno na 960 mg 2× denně. Ve fázi extenze pak již byly zařazováni pacienti s metastatickým melanomem a prokázanou mutací BRAFV600E. Celkem bylo hodnoceno 32 pacientů, primárním cílem byl ORR. Ve studii bylo dosaženo 56% potvrzené ORR a OS byl 13,8 měsíců. Dlouhodobého přežití (≥ 3 roky) dosáhlo 25% těchto těžce předléčených pacientů (5).

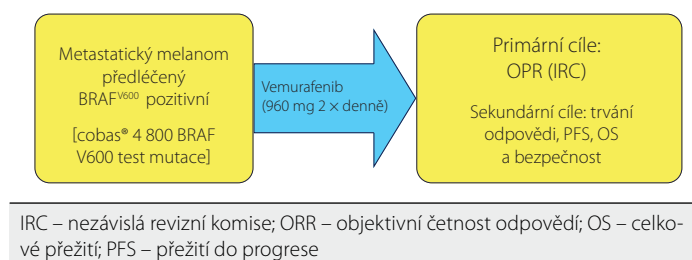
Studie BRIM-2 byla jednoramenná, multicentrická, klinická studie fáze II, která měla potvrdit četnost odpovědí u předléčených pacientů s metastatickým melanomem a stanovenou mutací BRAFV600 (6). Design a vstupní kritéria jsou

na obr. 5 a obr. 6. Ve studii bylo provedeno 327 validních testů na stanovení mutace BRAFV600, bylo zjištěno 184 pozitivních mutací (56%), zařazeno do léčby bylo 132 pacientů. Dvaapadesát pacientů nezařazených do léčby nesplňovalo vstupní kritéria – aktivní CNS metastázy (n = 23), bez progresse onemocnění nebo předešlé standardní léčby (n = 8), jiné (n = 21). Hodnocení dosažení primárního cíle – ORR – je znázorněno na obr. 7. Vemurafenib navodil ORR u 53% pacientů, ze sekundárních cílů bylo zaznamenáno přežití do progresse, progression free survival (PFS) 6,8 měsíců (obrázek 8) a OS 15,9 měsíců (obrázek 9). Studie ukázala i jinou, zajímavou charakteristiku vemurafenibu, a to časnou odpověď na léčbu. Zaznamenané odpovědi na CT byly zachyceny poměrně brzy, většina z nich do 2 měsíců, medián trvání odpovědi byl 6,7 měsíců (obrázek 10). Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byla artralgie stupně 1–2, rash, fotosenzitivita, slabost a alopecie. Kožní spinaliomy (většina z nich typu keratoakantomu) byly hlášeny u 26% pacientů.

Do studie fáze III byli zařazováni pacienti s metastatickým melanomem, dosud nepředléčeným (7). Design studie je na obrázku 11 a klíčová vstupní a vylučující kritéria na obrázku 12. Po stanovení mutace BRAFV600E byli pacienti randomizováni a stratifikováni do léčby vemurafenibem nebo dakarbazinem. Studie měla dva primární cíle – celkové přežití a přežití bez progresse. Výsledky klinické studie BRIM-3 byly prezentovány na ASCO 2011, update výsledků při

Obrázek 1. Incidence a mortalita melanomu v ČR**Obrázek 3.** Zastoupení BRAF mutací dle věku**Obrázek 5.** Studie BRIM 2

Jedno-ramenná, multicentrická, otevřená, klinická studie fáze II
Cíl: Potvrdit objektivní četnost odpovědi a protinádorovou aktivitu vemurafenibu u předléčených pacientů s BRAF^{V600E} mutovaným melanomem



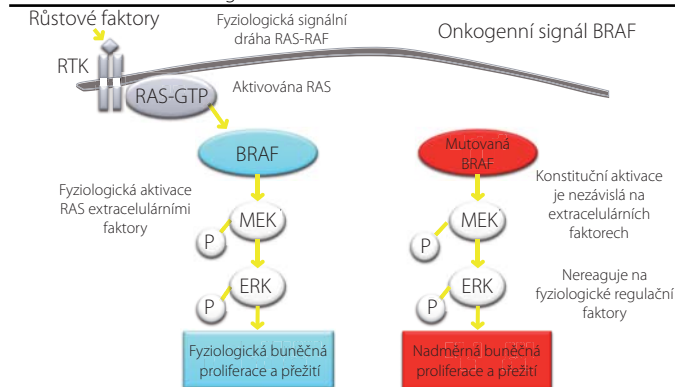
dosaženém mediánu sledování 12,5 měsíců pak prezentován na ASCO 2012 (8). PFS k 1. 2. 2012 bylo 6,9 měsíců u skupiny léčených vemurafenibem vs. 1,6 měsíce u skupiny pacientů léčených dakarbazinem (obrázek 13). Při hodnocení PFS byl zaznamenán benefit z léčby vemurafenibem ve všech sledovaných podskupinách, charakterizovaných věkem, pohlavím, hodnotou LDH, výkonostním stavem a stadiem onemocnění.

Stran OS bylo dosaženo u pacientů léčených vemurafenibem 13,6 měsíců vs. 9,7 měsíců u pacientů, kde léčba byla zahájena dakarbazinem (8). U 25 % (83 pacientů) léčených dakarbazinem byl při zaznamenané progresi umožněn tzv.

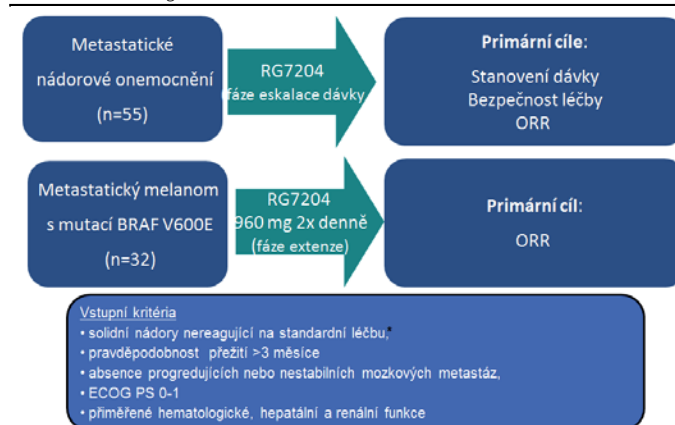
crossover, převedení léčby na vemurafenib, což v důsledku ovlivnilo data o celkovém přežití. I při takto vysokém crossoveru byl rozdíl v přežití u obou ramen zřetelný.

Nadále zůstává, jako u předchozích studií, zaznamenáno vysoké procento celkových odpovědí při léčbě vemurafenibem: ORR 57 %, CR 5,6 % vs. dakarbazin s ORR 8,6 % a CR 1,2 % (8).

Zajímavou byla subanalýza pacientů s prokázanou mutací V600K, prezentovaná na kongrese Společnosti pro výzkum melanomu (SMR) 2012. BRAF V600K mutace u metastatického melanomu (versus jiné BRAF mutace) souvisí s vyšším věkem pacientů, chronickým UV poško-

Obrázek 2. RAS-RAF signální dráha u melanomu

BRAF – rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B; ERK – extracelulárním signálem regulovaná kináza; GTP – guanosintrifosfát; MEK – mitogenně aktivovaná proteinová kináza (MAPK); P – fosfát; RTK – receptor tyrozinkinázy

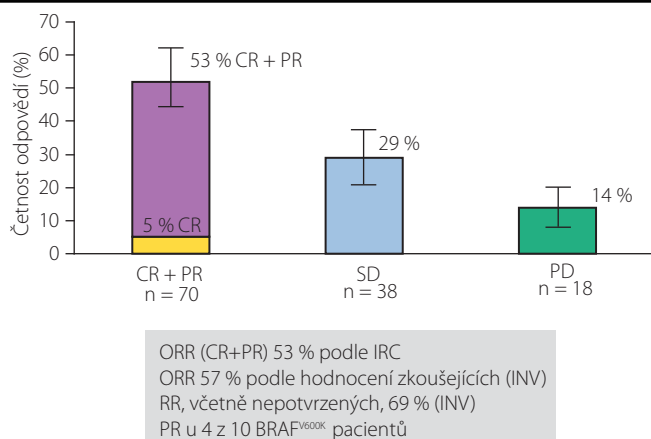
Obrázek 4. Design studie fáze I**Obrázek 6.** Vstupní kritéria studie BRIM-2

- ≥18 let
- Histologické stádium IV melanomu
- Pozitivní mutace BRAFV600
- Progrese onemocnění po ≥1 předchozí systémové léčbě pro pokročilé onemocnění
- ECOG výkonostní stav 0 nebo 1
- Mozkové metastázy kontrolované ≥3 měsíce následující po lokální léčbě
- Normální hematologické, jaterní a renální funkce
- Bez invazivní malignity v posledních 5 letech

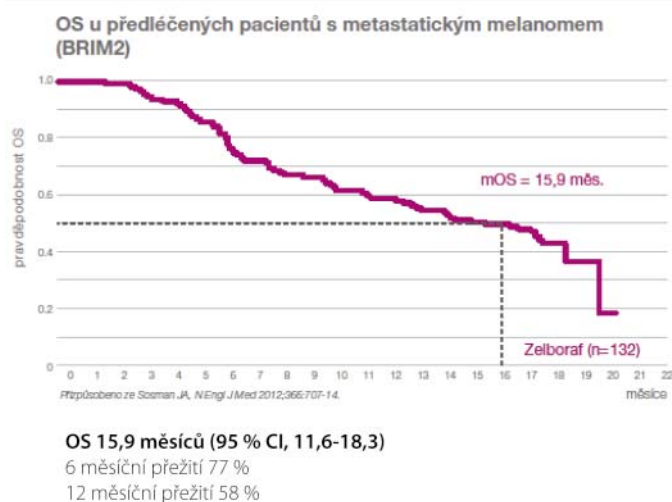
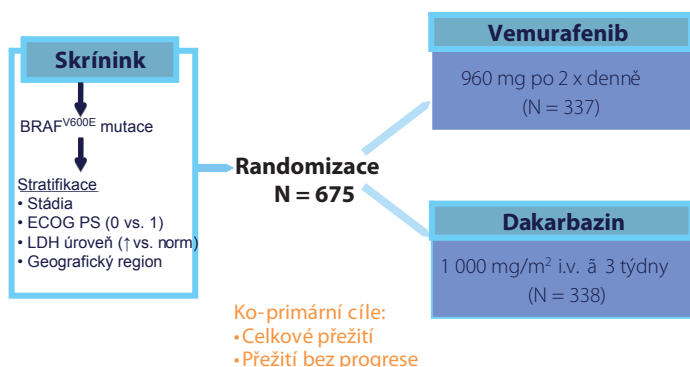
zením, častějším výskytem mozkových a plicních metastáz, a kratší dobou od diagnózy po vznik metastáz a úmrtí (9).

Výsledky přežití bez progresu u pacientů s V600K mutací byly konzistentní s podskupinou pacientů s V600E mutací (obrázek 14), PFS (k 1. 2. 2012) při léčbě vemurafenibem bylo 5,9 vs. 1,7 měsíců při léčbě dakarbazinem; celkové přežití bylo 14,5 měsíců v rameni s vemurafenibem vs. 7,6 měsíců v rameni s dakarbazinem (HR 0,43) (10).

Nejčastějšími toxicitami v rameni s vemurafenibem byly kožní toxicity, artralgie a slabost. Fotosenzitivita stupně 2/3 se vyskytla u 12 % pacientů, reakce stupně 3 byly charakterizo-

Obrázek 7. BRIM 2: Hodnocení primárního cíle – odpověď nádoru podle nezávislé revizní komise (IRC)

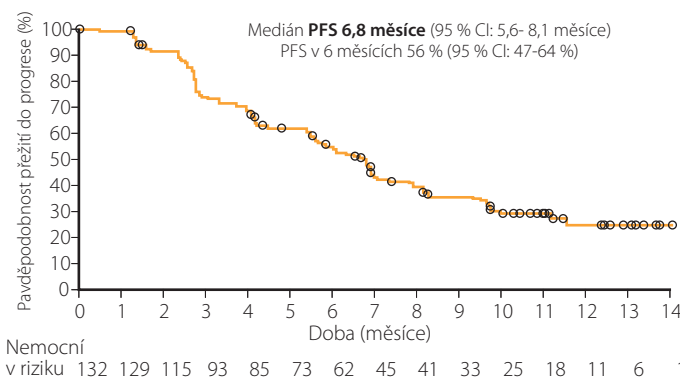
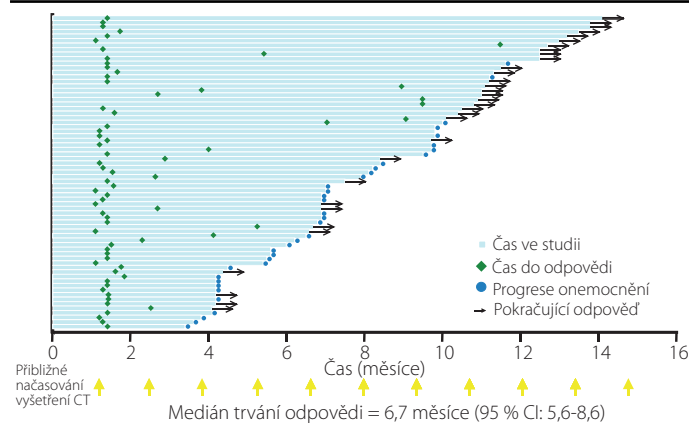
CR – úplná odpověď; PR – částečná odpověď; SD – stabilní onemocnění; PD – progresse onemocnění; ORR – Objective response rate

Obrázek 9. BRIM-2: Celkové přežití**Obrázek 11.** BRIM3- Design studie fáze III

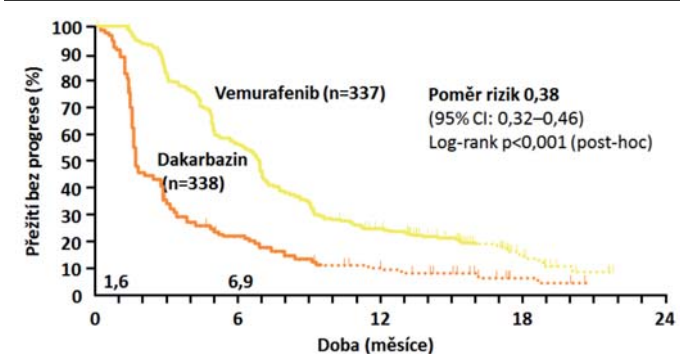
vány tvorbou puchýřků, lze jí předcházet důkladnou edukací pacienta a opalovacími krémy. Nežádoucí příhody vedly k úpravě dávky či přerušení léčby u 38 % pacientů v rameni s vemurafenibem a 16 % pacientů léčených dakarbazinem. Kožní spinocelulární karcinom, keratoakantom nebo obojí se rozvinuly u 18 % pacientů léčených vemurafenibem. Všechny

léze byly zvládnuty prostou excízi. Z důvodu nežádoucích účinků vemurafenibu projevujících se na kůži by měli být léčeni pacienti konzultováni s dermatologem.

Vemurafenib dokázal významně prodloužit celkové přežití, dobu do progresse onemocnění a zvýšil četnost celkových odpovědí. Svým rychlým nástupem účinku a příznivým profilem

Obrázek 8. BRIM-2: Přežití do progresse (PFS)**Obrázek 10.** BRIM-2: Čas do odpovědi a progresse**Obrázek 12.** BRIM3- studie fáze III: Klíčová vstupní a vylučující kritéria

- Neresekabilní stádium IIIc nebo IV melanomu
- Nepředléčení pacienti
- BRAF^{V600E} mutace podle testu 'real-time PCR assay' (cobas® 4800 BRAF V600 test mutace) – v 5 centrálních laboratořích
- 47 % skrínovaných pacientů mělo pozitivní mutaci BRAF V600
- ECOG PS: 0 nebo 1
- Bez aktivních CNS metastáz

Obrázek 13. Přežití bez progresse ve studii BRIM-3, data k 1. 2. 2012

nežádoucích účinků může významně zlepšit kvalitu života pacientů. Vemurafenib (Zelboraf) je v České republice registrován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF. Doporučená dávka vemurafenibu je 960 mg 2 x denně, tj. 4 tablety po 240 mg 2 x denně.

Obrázek 14. Subanalýza pacientů studie BRIM-3 podle typu mutace V600E vs. V600K

	BRAF V600E		BRAF V600K	
	Dakarbazin	Vemurafenib	Dakarbazin	Vemurafenib
Medián OS (měsíce)	10,0 (95% CI: 8,0- 14,0)	13,3 (95% CI:11,9- 14,9)	7,6 (95% CI: 6,1- 16,6)	14,5 (95% CI: 11,2- NA)
Medián PFS (měsíce)	1,6	6,9	1,7	5,9
Nejllepší ORR (%)	11	59	4	45

Literatura

1. Keattin M. Vemurafenib in unresectable or metastatic melanoma, *Biodrugs* 2012; 26(5): 325–334.
2. Finn L, Markovic SN, Joseph RW. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Med* 2012; 10: 23.
3. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010 Aug 26; 363(9): 809–819.

4. European Medicines Agency. Zelboraf (vemurafenib) 240 mg film-coated tablets; EU summary of product characteristics (online).
5. Kim, et al. Significant Long-Term Survival Benefit Demonstrated With Vemurafenib in Ongoing Phase I Study. Society for Melanoma Research – 9th International Melanoma Congress, SMR 2012.
6. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 707–14.

7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507–2516.

8. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicentre trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma (abstract no. 8502 plus oral presentation). 48th ASCO; 2012 Jun 1–5; Chicago.

9. Menzies, et al. Distinguishing Clinicopathologic Features of Patients with V600E and V600K BRAF-Mutant Metastatic Melanoma. *Clin Can Res* 2012; 18: 3242.

10. McArthur GA, et al. Efficacy of vemurafenib in BRAFV600K mutation-positive melanoma disease- results from the Phase 3 clinical study BRIM3. Society for Melanoma Research – 9th International Melanoma Congress |SMR 2012.

Článek přijat redakcí: 7. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2013

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče

MOÚ a LF MU Brno

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

kocak@mou.cz