

Katarzyna Kozak, Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Skuteczność i bezpieczeństwo wemurafenibu w leczeniu chorych na nieresekcyjnego czerniaka skóry w świetle aktualnych wyników badania BRIM-3

The efficacy and safety of vemurafenib in therapy of patients with unresectable cutaneous melanoma in the light of updated results of BRIM-3 trial

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Wemurafenib, inhibitor kinazy serynowo-treoninowej BRAF, jest lekiem ukierunkowanym molekularnie zarejestrowanym do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka skóry z obecną mutacją BRAF. Działanie wemurafenibu polega na blokowaniu kinazy BRAF, co z kolei prowadzi do zahamowania aktywności wewnątrzkomórkowego szlaku sygnałowego kinaz aktywowanych mitogenami, odpowiedzialnego za procesy związane z rozwojem nowotworu. Wyniki badania III fazy BRIM-3 oceniające skuteczność wemurafenibu u chorych na zaawansowanego czerniaka z obecną mutacją BRAF przyniosły istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego. Niniejsza praca przedstawia aktualne wyniki tego badania uwzględniające wydłużony czas obserwacji.

Słowa kluczowe: czerniak, BRAF, inhibitor, wemurafenib

ABSTRACT

Vemurafenib, inhibitor of the BRAF serine-threonine kinase, is a molecularly targeted drug approved for the treatment of advanced melanoma harboring activating BRAF mutation. Inhibition of the BRAF kinase by vemurafenib leads to reduced signaling through the mitogen-activated protein kinase pathway that plays important role in tumor progression. The BRIM-3 phase III trial evaluating the effectiveness of vemurafenib in patients with metastatic melanoma with BRAF mutations showed significant improvement in progression free survival and overall survival. This review presents extended follow-up results of BRIM-3 trial.

Key words: melanoma, BRAF, inhibitor, vemurafenib

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 4: 196–198

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, nr 4, 196–198
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wczesne rozpoznanie i usunięcie czerniaka skóry daje szansę wyleczenia u blisko 90% chorych [1]. Niestety stadium zaawansowane wiąże się ze złym rokowaniem. Choroba ta, szczególnie u chorych z obecnością przerzutów odległych w narządach mięszsowych, zazwyczaj przebiega gwałtownie z medianą czasu przeżycia krótszą niż 12 miesięcy [2, 3]. Aż do 2011 roku lekarze nie dysponowali żadnym lekiem, który pozwoliłby na wydłu-

żenie czasu przeżycia w tej grupie chorych. Ostatecznie przełom w terapii zaawansowanego czerniaka przyniosły jednocześnie immunoterapia (za pomocą przeciwciał anty-CTLA-4 — ipilimumabu oraz przeciwciał anty-PD-1) oraz leki ukierunkowane molekularnie (inhibitory BRAF — wemurafenib i dabrafenib — oraz MEK — trametynib).

Pierwsze wyniki badania III fazy oceniającego skuteczność inhibitora BRAF — wemurafenibu — w le-

czeniu chorych na zaawansowanego czerniaka zostały opublikowane na łamach *New England Journal of Medicine* w czerwcu 2011 roku [4]. Mimo krótkiego okresu obserwacji (3 miesiące) wykazano, iż w porównaniu z dakarbazyną wemurafenib przyniósł 63-procentową względną redukcję ryzyka zgonu ($p < 0,001$). Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł zaś 48% w grupie chorych leczonych wemurafenibem (odpowiedzi były szybkie i następowały w czasie kilku tygodni) i zaledwie 5% w grupie chorych leczonych dakarbazyną. Wyniki tego badania stały się podstawą do rejestracji leku przez Amerykańską Federację ds. Żywności i Leków (FDA, *US Food and Drug Administration*) już w sierpniu 2011 roku, a następnie lek zarejestrowano w Unii Europejskiej (w Polsce od 2013 roku jest on dostępny w ramach programu lekowego).

Obecnie dzięki analizie opublikowanej przed kilkoma miesiącami przez McArthura i wsp. znane są wyniki leczenia wemurafenibem z uwzględnieniem wydłużonego czasu obserwacji [5]. Badanie BRIM-3 (*BRAF Inhibitor in Melanoma-3*), w którym uczestniczyły 104 ośrodki z 12 krajów, rozpoczęło się w styczniu 2010 roku. W ciągu 12 miesięcy do badania włączono 675 wcześniej nieleczonych chorych z rozpoznaniem czerniaka w stadium zaawansowania IIIC i IV. W ramach badania byli również leczeni chorzy ze stabilnymi przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Chorzy byli przydzielani losowo do jednej z dwóch grup: terapii wemurafenibem (1920 mg/dobę, $n = 337$) lub dakarbazyną (1000 mg/m² co 21 dni, $n = 338$). Po pomyślnych wynikach analizy etapowej umożliwiono terapię wemurafenibem również chorym po progresji choroby na dakarbazynie. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) i czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*).

W aktualnej analizie mediana czasu obserwacji wyniosła 12,5 miesiąca dla wemurafenibu oraz 9,5 miesiąca dla dakarbazyny. Po zakończeniu terapii w ramach badania BRIM-3 dalsze leczenie systemowe otrzymywało 44% chorych przydzielonych pierwotnie do ramienia z dakarbazyną (22% chorych otrzymało ipilimumab, 25% przeszło do ramienia z wemurafenibem) oraz 36% chorych przydzielonych do ramienia z wemurafenibem (18% — ipilimumab).

Aktualne wyniki leczenia uwzględniają podział na poszczególne mutacje *BRAF*. W celu oceny mutacji

u większości chorych (98%) poza testem COBAS przeprowadzono sekwencjonowanie metodą Sanger. Mutację *BRAF* V600E stwierdzono u 91% chorych, *BRAF* V600K u 9%, a mutację *BRAF* V600D u < 1% chorych. Według retrospektywnych analiz mutacja *BRAF* V600K częściej występuje u starszych chorych i może się wiązać z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych do płuc i ośrodkowego układu nerwowego oraz krótszym czasem do wystąpienia przerzutów i zgonu [6]. W niniejszej analizie obserwowano jedynie znaczącą różnicę w medianie wieku chorych, która wyniosła 53 lata w grupie z mutacją *BRAF* V600E i 63 lat u chorych z mutacją *BRAF* V600K.

Mediana OS w grupie chorych z mutacją *BRAF* V600E wyniosła 13,3 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 11,9–14,9], a w grupie chorych leczonych dakarbazyną 10 miesięcy (8,0–14,0) [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 0,75, 95% CI 0,60–0,93; $p = 0,0085$]. Podobne wyniki obserwowano u chorych z mutacją *BRAF* V600K, gdzie mediana OS wyniosła 14,5 miesiąca (11,2–nie do oceny) dla wemurafenibu i 7,6 miesiąca (6,1–16,6) dla dakarbazyny (HR 0,43, 95% CI 0,21–0,90; $p = 0,024$). W porównaniu z wcześniejszą analizą badania dłuższy okres obserwacji przyniósł niższy odsetek zmniejszenia względnego ryzyka zgonu (30% vs. 63%). Może to wynikać z wpływu wemurafenibu na redukcję przede wszystkim wczesnych zgonów.

Mediana czasu wolnego od progresji w ramieniu z wemurafenibem wyniosła 6,9 miesiąca (95% CI 6,2–7,0) u chorych z mutacją *BRAF* V600E oraz 5,9 miesiąca (95% CI 4,4–9,0) w przypadku mutacji *BRAF* V600K (tab. 1). Mediana czasu do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wemurafenibem wyniosła 1,4 miesiąca. Natomiast w grupie chorych, którzy otrzymywali wemurafenib po progresji na dakarbazynie (83 chorych), mediana ta była dłuższa i wyniosła 3 miesiące. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 57% i 9%, odpowiednio dla wemurafenibu i dakarbazyny.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: bóle stawów, wysypka, ogólne osłabienie, fototoksyczność oraz wzrost stężenia enzymów wątrobowych. Większość z nich występowała w 1.–2. stopniu nasilenia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Zmiany skórne o typie raka kolczystokomórkowego i rogowiaka kolczystokomórkowego (*keratoacanthoma*) stwierdzono odpowiednio u 19% i 10 % chorych. *Keratoacanthoma* znacznie częś-

Tabela 1. Przeżycie całkowite (OS) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS) z uwzględnieniem podziału na poszczególne mutacje *BRAF*

Rodzaj mutacji	Liczba chorych	Mediana PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące)
	wemurafenib/dakarbazyna	wemurafenib/dakarbazyna	wemurafenib/dakarbazyna
Mutacja <i>BRAF</i> V600E	328/329	6,9/1,6	13,3/10
Mutacja <i>BRAF</i> V600K	33/24	5,9/1,7	14,5/7,6

Tabela 2. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu w leczeniu zaawansowanego czerniaka

	Wemurafenib (BRIM-3/badanie bezpieczeństwa) [4, 5, 7]
Skuteczność	
PFS	Mediana 6,9 miesiąca (5,3 w raporcie wstępnym)
OS	Mediana 16,0 miesięcy (13,6 miesiąca w raportach wstępnych); odsetek przeżyć rocznych: 56%
Odsetek odpowiedzi	
CR	0,9%
PR	47,5%
Zdarzenia niepożądane (≥ 2. stopień CTCAE)	
KA/SCC	20% (29% przy dłuższej obserwacji, 14% w badaniu bezpieczeństwa)
Wysypka	18–41% (49% w badaniu bezpieczeństwa)
Bóle stawów	21% (39% w badaniu bezpieczeństwa)
Gorączka	Do 11% w badaniu bezpieczeństwa
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	> 20%
<i>Palmoplantar hyperkeratosis/erythrodysesthesia</i>	10%
Nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe	Okolo 40%
Przerwy w dawkowaniu lub odstawienie leku	38%

PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji choroby; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; KA/SCC (*keratoacanthoma/squamous cell carcinoma*) — rogowiak kolczystokomórkowy/rak kolczystokomórkowy; CTCAE — *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

niej obserwowano u chorych z mutacją *BRAF* V600K niż w przypadku mutacji *BRAF* V600E (21% vs. 10%). U 8 chorych leczonych wemurafenibem stwierdzono pierwotnego czerniaka skóry. Nasilona toksyczność wymagała zakończenia terapii wemurafenibem u 7% chorych.

Uwzględniając dłuższy czas obserwacji aktualne wyniki badania BRIM-3 potwierdzają skuteczność wemurafenibu w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z obecną mutacją *BRAF*. W ramach omawianego badania leczona była największa jak dotychczas grupa chorych z mutacją *BRAF* V600K. W tej grupie chorych wemurafenib okazuje się równie skuteczny i podobnie tolerowany jak u chorych z mutacją *BRAF* V600E. Szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość wystąpienia wtórnego pierwotnego czerniaka skóry, co zobowiązuje do uważnej oceny skóry w trakcie terapii wemurafenibem.

Wyniki badania BRIM-3 znalazły również potwierdzenie w dużym liczebnie badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania wemurafenibu w grupie ponad 3000 chorych, gdzie oceniono również skuteczność tego leku w różnych podgrupach chorych [7]. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wemurafenibem wyniosła 7,3 miesiąca. Większe korzyści z leczenia wemurafenibem odnieśli chorzy bez stwierdzanych wyjściowo przerzutów do mózgu, z prawidłową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej oraz w stanie sprawności 0–1 według

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Trzydzieści sześć procent chorych przeżyło 18 miesięcy. Trwające obecnie prace nad skojarzeniem inhibitorów *BRAF* i *MEK* mogą przyczynić się do dalszego wydłużenia przeżyć chorych na przerzutowego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF* oraz zwiększenia odsetka odpowiedzi na terapię. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu w leczeniu zaawansowanego czerniaka zamieszczono w tabeli 2.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wysocki P, Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica*, Gdańsk 2013: 419–438.
2. Fisher R., Larkin J. Vemurafenib: a new treatment for BRAF-V600 mutated advanced melanoma. *Cancer Manag. Res.* 2012; 4: 243–252.
3. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. i wsp. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6199–6206.
4. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. i wsp. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2507–2516.
5. McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C. i wsp. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 323–332.
6. El-Osta H., Falchook G., Tsimberidou A. i wsp. BRAF mutations in advanced cancers: clinical characteristics and outcomes. *PLoS One* 2011; 6: e25806.
7. Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P.A. i wsp. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 436–444.