

Zpráva z European Cancer Congress 2015

Cílená biologická kombinační léčba prodloužila celkové přežití u metastatického melanomu

Kulhavý J.

Redakce AM Review, Praha

**Maligní metastatický melanom je prognosticky velmi nepříznivé onemocnění, jen asi pětina pacientů v časném klinickém stadiu přežívá po dobu pěti let od diagnózy. Zároveň se však jedná o malignitu, která ve své léčbě zaznamenala v uplynulém desetiletí největší pokrok. A i když se maligní melanom v těchto dnech nejčastěji skloňuje v souvislosti s imunoterapií inhibitory PD-1, významných úspěchů po identifikaci specifických mutací dosahuje i cílená biologická léčba tyrozinkinázo-
vými inhibitory.**

Každý rok je ve světě diagnostikováno přes 200 000 (dle odhadu GLOBOCAN 2012) nových případů melanomu. Přibližně polovina z nich má přítomnou mutaci genu *BRAF*. V jejím důsledku zůstává trvale aktivovaná signální dráha RAS/RAF/MEK/ERK. Aktivovaná rodina serin/threoninových kináz RAF a MEK následně aktivuje další MAP kinázy (podle nichž se celá signální dráha často označuje i jako MAPK), které se fosforylují, translokují do jádra buňky a zde převzou řízení genové transkripce. Typickým zhoubným nádorem, v jehož rozvoji může hrát ústřední roli popsaná deregulace signální dráhy MAPK, je právě maligní melanom.

Dva inhibitory zasáhnou více signálních drah

Identifikace řídicí mutace molekulárně genetickým testováním je prediktorem úspěšnosti biologické léčby tyrozinkinázo-
vými inhibitory – v případě metastatického melanomu receptorovým inhibitem serin/threoninové kinázy *BRAF* dabrafenibem (Tafinlar, GSK/Novartis). Bohužel nádor vůči němu dokáže poměrně rychle vyvinout rezistenci a exprimovat řadu jiných signálních molekul (např. PI3K/mTOR, PTEN, AKT, MEK, PDGFRβ aj.). Logická je tedy úvaha, že účinek dabrafenibu bude vyšší v kom-

binaci s některým z dalších tyrozinkinázo-
vých inhibitorů cílených na potlačení jiných signálních drah zapojených do procesu nádorového bujení. Takového partnera našel dabrafenib v trametinibu (Mekinist, GSK/Novartis) – první molekule selektivně cílené na proteinkinázu MEK.

V průběhu vídeňského kongresu ECC byla představena nová data výsledků léčby kombinací dabrafenibu s trametinibem v klinické studii fáze III COMBI-v. Vzhledem k tomu, že zmíněná kombinace byla schválena Evropskou komisí pro léčbu pacientů s metastazujícím melanomem s přítomnou mutací V600 genu *BRAF* pouhý měsíc před konáním kongresu, těšila se tato část odborného programu mimořádnému zájmu přítomných onkologů.

„Je pozoruhodné vidět, kolik pacientů s metastazujícím melanomem s mutací V600 genu *BRAF* si ve studii COMBI-v udrželo dlouhodobou léčebnou odpověď a jak dramaticky se u nich snížilo riziko úmrtí v porovnání s monoterapií samotným inhibitem *BRAF* kinázy vemurafenibem,“ uvedla prezentaci výsledků dr. Caroline Robertová, PhD., z Institutu Gustave Roussy, Villejuif, Francie. „Jedná se přitom již o druhou klinickou studii fáze III, v níž kombinace dabrafenibu s trametinibem prokázala významný přínos v podobě prodloužení

Tato aktualita byla podpořena společností Novartis.



Jan Kulhavý

AM Review

Ambit Media, a. s.

Klicperova 604/8

150 00 Praha 5

e-mail: jan.kulhavy@ambitmedia.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 11. 2015

doby celkového přežití nemocných s maligním melanomem,“ odkázala auditorium na výsledky jiné studie (z téhož výzkumného programu) COMBI-d prezentované letos na jaře v průběhu výročního vědeckého zasedání Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) v Chicagu.

Jen pro připomenutí: ve studii COMBI-d byla u 423 nemocných s metastazujícím melanomem s přítomnou mutací V600 genu *BRAF* porovnávána účinnost a bezpečnost kombinace dabrafenibu s trametinibem oproti monoterapii dabrafenibem samotným. V primárním cíli, kterým byla doba do progresu onemocnění, bylo v rameni s kombinační léčbou dosaženo mediánu 11 vs. 8,8 měsíce v rameni s monoterapií. Celková míra léčebných odpovědí činila 69 vs. 53 % a medián doby trvání odpovědi byl 12,9 vs. 10,6 měsíce.

Nejdůležitější byl ve finální analýze studie COMBI-d ovšem údaj o délce celkového přežití. Zatímco nemocní, kteří užívali pouze dabrafenib, přežívali v mediánu 18,7 měsíce, ti s kombinační léč-

bou s přidáním trametinibu dosáhli střední doby celkového přežití 25,1 měsíce (HR 0,71; $p = 0,011$).

Prokazatelně delší a kvalitnější život s dabrafenibem + trametinibem

Ale zpět do Vídně k dvouramenné otevřené studii fáze III COMBI-v a k aktuálně prezentovaným výsledkům účinnosti a bezpečnosti kombinace dabrafenibu s trametinibem – tentokrát ve srovnání s monoterapií jiným inhibítozem BRAF kinázy vemurafenibem – v léčbě metastatického neresekovatelného maligního melanomu s mutací V600 genu *BRAF*.

Kombinace ve studii COMBI-v prokázala v primárním cíli statisticky významné prodloužení doby celkového přežití a 34% snížení relativního rizika úmrtí (medián 25,6 měsíce s kombinací vs. 18 měsíců s vemurafenibem, HR 0,66; $p < 0,001$). Dvouletého přežití dosáhlo 51 % pacientů užívajících kombinaci oproti 38 % nemocných s vemurafenibem v monoterapii. Kromě toho medián

míry dosažení celkové léčebné odpovědi činil 65,6 % u pacientů s kombinací oproti 52,8 % u nemocných s vemurafenibem v monoterapii a střední doba trvání léčebné odpovědi byla 13,8 vs. 8,5 měsíce.

Bezpečnostní výsledky ve studii COMBI-v byly konzistentní s profilem pozorovaným v předchozích klinických studiích a nebyla identifikována žádná nová bezpečnostní rizika. Nejčastějšími (přítomnými u ≥ 30 % léčených osob) nežádoucími účinky v rameni s kombinací dabrafenibu s trametinibem byly pyrexie, nauzea, diareja a zimnice. Častější při kombinační léčbě oproti vemurafenibu v monoterapii byly pyrexie (53 vs. 21 %) a krvácivé příhody (18 vs. 7 %).

Naopak nižší byl v rameni s kombinační léčbou dabrafenibem s trametinibem oproti vemurafenibu v monoterapii výskyt vyrážky (22 vs. 43 %), fotosenzitivní reakce (4 vs. 22 %), hand-foot syndromu (4 vs. 25 %), kožní papilomatózy (2 vs. 23 %), dlaždicobuněčných karcinomů a keratoakantomů (1 vs. 18 %)

a hyperkeratózy (4 vs. 25 %). Míra přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla podobná mezi oběma léčenými skupinami (13 % s kombinací dabrafenibu s trametinibem vs. 12 % ve skupině s monoterapií vemurafenibem).

Ve Vídni byla představena i analýza studie COMBI-v zaměřená na kvalitu života pacientů. Bylo prokázáno její statisticky i klinicky významné zlepšení při užívání kombinace dabrafenibu s trametinibem oproti vemurafenibu v monoterapii, a to jak v doménách subjektivního vnímání celkového zdravotního stavu, fyzického či společenského fungování, tak ve specifických parametrech, jako jsou bolest, nespavost či ztráta chuti k jídlu.

„Cílená biologická léčba kombinací dabrafenibu s trametinibem tak potvrdila a upevnila své postavení standardu léčby pacientů s melanomem s přítomností mutace V600 genu *BRAF*," mohla konstatovat závěrem dr. Caroline Robertová.

Převzato z AM Review 22/2015.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 15. 12. 2015 ve VFN a 19. 1. 2016 ve FN v Motole v Praze naleznete na www.linkos.cz.