

# Aktualita v onkologii

## Léčivý přípravek Zelboraf byl registrován v EU pro léčbu pacientů s agresivní formou melanomu

Incidence maligního melanomu v posledních desetiletích dramaticky narůstá jak celosvětově, tak i v České republice. Díky zdravotnické osvětě věnované tomuto onemocnění je většina pacientů s tímto nádorem diagnostikována v časných stadiích léčitelných chirurgicky, a i proto mortalita výrazněji nestoupá. Asi 5 % nemocných je však diagnostikováno již se vzdálenými metastázami a jejich prognóza je velmi vážná. Alarmující je také stále častější výskyt tohoto onemocnění u mladých lidí.

Metastatický melanom je nejen nejagresivnějším nádorovým onemocněním kůže, ale patří i k nejhůře léčitelným nádorům obecně. Medián celkového

přežití pacientů s diseminovaným maligním melanomem se pohybuje mezi 6 a 9 měsíci a pouze jeden pacient ze čtyř žije déle než jeden rok od stanovení diagnózy [1]. Za terapeutický standard je posledních 30 let považována léčba dakarbazinem, který vykazoval v nedávno provedených klinických studiích četnost léčebných odpovědí mezi 5 a 12 % [2].

U asi 40–60 % metastatických melanomů se vyskytuje mutace BRAF proteinu. Tato mutace udržuje BRAF protein ve stále aktivní formě, může způsobit zvýšenou aktivitu celé signální dráhy RAS-RAF-MEK-ERK, která vede k nekontrolovatelnému růstu a přežívání nádorových buněk a hraje důležitou roli také v procesu angiogeneze a metastazování. Mutace BRAF se vyskytují častěji u mladších pacientů [3]. V podskupině pacientů z ČR, u kterých bylo provedeno vyšetření na BRAF mutaci v rámci studie MO25515, byl věkový průměr 49 let a incidence BRAF mutací v této studii se pohybuje kolem 35 % (údaje k 26. lednu 2012).



MUDr. Bc. Viktor Šebek

Roche s.r.o.

Dukelských hrdinů 52

170 00 Praha 7

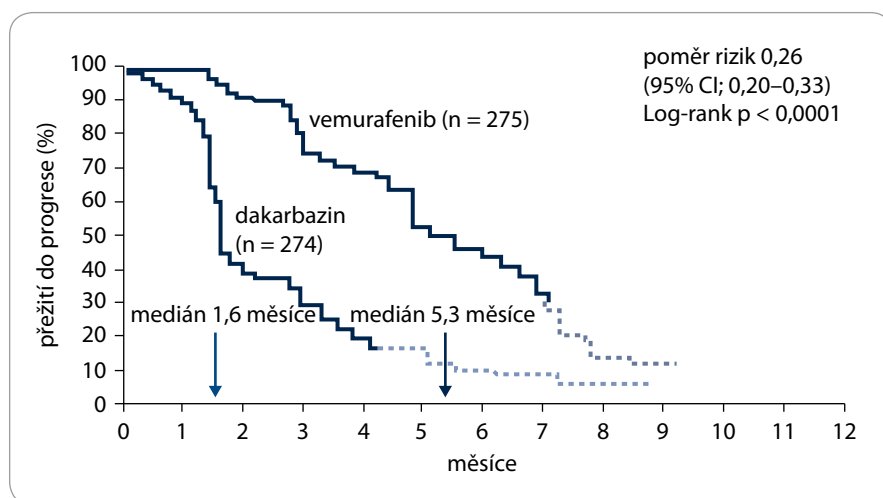
e-mail: viktor.sebek@roche.com

Obdrženo/Submitted: 26. 3. 2012

rových buněk a hraje důležitou roli také v procesu angiogeneze a metastazování. Mutace BRAF se vyskytují častěji u mladších pacientů [3]. V podskupině pacientů z ČR, u kterých bylo provedeno vyšetření na BRAF mutaci v rámci studie MO25515, byl věkový průměr 49 let a incidence BRAF mutací v této studii se pohybuje kolem 35 % (údaje k 26. lednu 2012).

Evropská léková agentura schválila pro klinické použití v únoru 2012 monoterapii lékem Zelboraf (vemurafenib) v léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF. Tento typ nádoru je pravděpodobně nejagresivnějším typem nádoru kůže a je méně citlivý na chemoterapii [4,5]. Vemurafenib je vysoce specifický inhibitor BRAF kinázy, což ho odlišuje od jiných BRAF inhibitorů. Přípravek Zelboraf je dodáván v tabletové formě a doporučené dávkování je 960 mg (4 tablety) dvakrát denně.

Vemurafenib byl registrován na podkladě výsledků studií BRIM2 (studie fáze II) a BRIM3 (studie fáze III). Studie BRIM3 je multicentrická, randomizovaná studie fáze III, která srovnávala účinnost a bezpečnost vemurafenibu a dakarbazinu v 1. linii léčby pacientů s metastatickým melanomem s pozitivní mutací BRAF V600E [6]. Ve studii BRIM3 vemura-



Graf 1. BRIM3 – čas bez progresse (PFS).

Tab. 1. Výsledky studie BRIM3.

	Dakarbazin	Vemurafenib	
odpověď na léčbu (ORR)	5,5 %	48,4 %	p < 0,001
čas bez progresse (PFS)	1,6 měsíce	5,3 měsíce	HR = 0,26, p < 0,001
celkové přežití (OS)	9,6 měsíce	13,2 měsíce	HR = 0,62, p < 0,001

Podle [6].

**Tab. 2. Výsledky studie BRIM2.**

	Vemurafenib
odpověď na léčbu (ORR)	53%
čas bez progresu (PFS)	6,7 měsíce
celkové přežití (OS)	15,9 měsíce

Podle [6,7].

fenib prodloužil celkové přežití pacientů na 13,2 měsíce oproti 9,6 měsíce v rameni s dakarbazinem, a to i přesto, že po zveřejnění výsledků přežití bez progresu (PFS), kde bylo významné prodloužení v rameni s vemurafenibem (5,3 měsíce vs 1,6 měsíce), měli pacienti v rameni s dakarbazinem možnost cross-overu a být při progresi léčeni ve 2. linii vemurafenibem. Ve studii BRIM3 vemurafenib také prokázal téměř 9x vyšší četnost odpovědi na léčbu než dakarbazin (ORR 48,4 % vs 5,5 %) a 55 % léčených přežilo déle než 12 měsíců.

Benefit prodloužení celkového přežití při léčbě vemurafenibem byl prokázán také v multicentrické mezinárodní studii fáze II, BRIM2, ve které byli lé-

čeni pacienti s metastatickým melanomem s pozitivitou mutace V600E BRAF ve druhé a následných liniích. V této studii bylo dosaženo celkového přežití při léčbě vemurafenibem 15,9 měsíců, čas bez progresu 6,7 měsíce a celkové odpovědi na léčbu 53 % [6,7].

Vemurafenib je tak jediný lék, který v klinických studiích dokázal prodloužit celkové přežití jak nepředléčených, tak předléčených pacientů s pokročilým melanomem, kteří měli pozitivní mutaci V600E genu BRAF. K identifikaci mutace bylo použito diagnostického přístroje Cobas 4800, který na náš trh také dodává společnost Roche.

Vemurafenib je v současné době v České republice dostupný v rámci kli-

nické studie MO25515, která probíhá v pěti centrech. Do této studie mohou být zařazeni pacienti s předléčeným i nepředléčeným histologicky potvrzeným metastatickým melanomem (ne-resekabilní stadium IIIc nebo stadium IV podle AJCC) s pozitivní mutací genu BRAF V600 (vyšetření mutace probíhá v centrální laboratoři).

#### Literatura:

1. Korn E, Liu P, Lee S et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008 (26): 527–534.
2. Garbe C et al. Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects. *The Oncologist* 2011; 16: 5–24.
3. Menzies AM et al. BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 29: 2011 (Suppl): Abstr. 8507.
4. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1239–1246.
5. Kumar R, Angelini S, Czene K et al. BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3362–3368.
6. Souhrn údajů o přípravku Zelboraf (platný od 17. 2. 2012).
7. Jeffrey A, Sosman et al. Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 707–714.