

## Kobimetynib w leczeniu czerniaka z obecnością mutacji BRAF w świetle zmian w programie lekowym

Piotr Rutkowski

Kobimetynib był drugim selektywnym inhibitorem MEK (po trametynibie) zarejestrowanym do leczenia zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji BRAF w skojarzeniu z inhibitorem BRAF. W tabeli 1 podsumowano wyniki badań klinicznych nad leczeniem skojarzonym za pomocą wemurafenibu i kobimetynibu u chorych na zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF*. Z punktu widzenia skuteczności wyniki leczenia skojarzonego różnymi inhibitorami BRAF i/lub MEK są bardzo podobne [1-9]. Chociaż odległe obserwacje badań nad oboma inhibitorami BRAF stosowanymi w monoterapii wskazują, że mediana PFS przekracza 6 miesięcy i około jedna czwarta wciąż żyje po 3 latach od rozpoczęcia terapii, to przyszłość monoterapii inhibitorami BRAF jest ograniczona względnie krótkim okresem trwania odpowiedzi na leczenie u większości chorych i narastającą opornością [10,11]. Trametynib w monoterapii wykazuje mniejszą skuteczność niż inhibitory BRAF, ale wyniki badań nad leczeniem skojarzonym niezbicie wykazują dłuższe OS i PFS przy połączeniu terapii dabrafenibem i trametynibem. Mediana OS w grupie chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, którzy rozpoczynają leczenie kombinacją inhibitora BRAF i MEK, wynosi obecnie około 2 lat, a jeszcze 4 lata temu osiągała wartość 6 miesięcy, to mediana PFS kształtuje się na poziomie 11–12 miesięcy, czyli u większości chorych odpowiedzi na leczenie są ograniczone w czasie i dochodzi do oporności na leczenie ukierunkowane na szlak MAPK. Podobne mediany OS są obserwowane u chorych na zaawansowane czerniaki, leczonych przeciwciałami nakierowanymi na punkty kontrolne układu immunologicznego PD-1/PD-L1 (pembrolizumab i niwolumab), niezależnie od statusu mutacji BRAF. Hamowanie BRAF jest związane ze zwiększoną ekspresją antygenów czerniaka, co stanowi podstawę dla prac nad skojarzeniem inhibitorów BRAF/MEK z immunoterapią. Niezbędne są dalsze badania nad leczeniem skojarzonym z immunoterapią bądź właściwą sekwencją terapii, gdyż w świetle dostępnych badań wybór leczenia I linii u chorych na czerniaki BRAF(+) nie jest oczywisty. Z praktyki klinicznej wiadomo, że leczenie skojarzone inhibitorami BRAF/MEK jest na pewno postępowaniem z wyboru u chorych o dużej masie nowotworu z rozsiewem wielonarządowym lub jego szybkiej progresji, gdyż są to leki związane z najszybszymi odpowiedziami na leczenie. Interesującym faktem związanym z leczeniem inhibitorami BRAF + MEK jest, że przy skojarzeniu tych leków w

porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF zmniejsza się odsetek powikłań skórnych, związanych z paradoksalną aktywacją szlaku MAPK, ale występują objawy uboczne charakterystyczne dla trametynibu. W przyszłości być może wemurafenib z kobimetynibem znajdzie być może zastosowanie w leczeniu uzupełniającym u chorych na BRAF(+) czerniaki o dużym ryzyku nawrotu po resekcji chirurgicznej przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (szczególnie, że niewielki odsetek zmian keratoproliferacyjnych daje możliwość długotrwałego stosowania tych leków). Obecnie trwa badanie III fazy z losowym doбором chorych i kontrolą placebo w tej populacji. Kolejną obiecującą opcją może być zastosowanie inhibitorów BRAF/MEK w leczeniu przedoperacyjnym.

Zarówno wemurafenib, jak i wemurafenib z kobimetynibem są zalecane przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, European Society for Medical Oncology), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oraz przez wielospecjalistyczne polskie rekomendacje jako leki z wyboru w określonych sytuacjach klinicznych w terapii zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF [12-16]. Konieczne są dalsze badania nad przełamywaniem mechanizmów oporności na leczenie ukierunkowane — obecnie wiadomo, że w przypadku pojawienia się oporności na inhibitory BRAF dochodzi do reaktywacji szlaku MAPK, stąd konieczność badań nad leczeniem skojarzonym lub sekwencyjnym. Pojedynczy chorzy odnoszą długotrwałe korzyści, jednakże ważne jest określenie podgrupy takich pacjentów w oparciu o biomarkery.

W Polsce d 1 marca 2017 roku finansowane przez NFZ są wemurafenib z kobimetynibem lub dabrafenib z trametynibem w leczeniu chorych z dodatnią mutacją BRAF oraz pembrolizumab lub niwolumab w pierwszej lub drugiej linii leczenia i ipilimumab w II linii leczenia niezależnie od stanu mutacji *BRAF*. Efektywność nowych terapii dramatycznie zmienia perspektywę leczenia zaawansowanego czerniaka. Konieczne jest więc oznaczenie statusu mutacji BRAF w każdym przypadku przerzutowego czerniaka (stopnie IIIC-IV) i zapewnienie polskim chorym dostępności kombinacji inhibitora BRAF i MEK w sytuacji stwierdzenia przerzutowego czerniaka z obecnością mutacji BRAF.

Tabela 1. Podsumowanie badań klinicznych i ich wyników nad leczeniem skojarzonym za pomocą wemurafenibu i kobimetynibu u chorych na zaawansowanego czerniaka *BRAF*(+)

| Autor i rok badania | Charakterystyka badania                                                   | Chorzy (n) | Główny punkt końcowy                                                                                                  | Odsetek i mediana OS                                                                                                                                                                                                     | Mediana PFS                                                                                                                             | Odsetek obiektywnych odpowiedzi                                                              |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ribas i wsp. [7,11] | Badanie fazy Ib z kohortą z eskalacją dawki V + C                         | 129        | Bezpieczeństwo kombinacji lekowej i identyfikacja dawki ograniczonej toksycznością oraz maksymalnej tolerowanej dawki | Po roku: chorzy wcześniej leczeni V — 32%, nieleczeni wcześniej inhibitorem BRAF — 83%; mediana OS 28,5 miesiąca w grupie nieleczonych wcześniej inhibitorem BRAF w porównaniu z 8,4 miesiąca w grupie po progresji na V | Po wcześniejszej progresji na V: 2,8 miesiąca<br><br>Bez wcześniejszej terapii inhibitorami BRAF: 13,7 miesiąca                         | Po wcześniejszej progresji na V: 15%<br><br>Bez wcześniejszej terapii inhibitorami BRAF: 88% |
| Larkin i wsp. [5,8] | Badanie III fazy z losowym doborem chorych porównujące kombinację V + C z | 495        | PFS zgodnie z oceną badacza                                                                                           | Po 9 miesiącach, V 73% (95% CI, 65–80) V + C 81% (95% CI, 75–87)<br><br>HR 0,65 (95% CI, 0,42–1,00; p = 0,046)<br><br>Zaktualizowane dane (mediana okresu obserwacji 18,5                                                | V 6,2 miesiąca (95% CI, 5,6– 7,4)<br><br>V + C 9,9 miesiąca (95% CI, 9,0- nie osiągnięto)<br><br>HR 0,51 (95% CI, 0,39–0,68; p < 0,001) | V 50%<br><br>V + C 70%<br><br>(p < 0,001)                                                    |

|  |               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                             |  |
|--|---------------|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | monoterapią V |  |  | <p>miesiąca): mediana OS 22,3 miesiąca (95% CI: 20,3- nie osiągnięto) w grupie V + C w porównaniu z 17,4 miesiąca (95% CI: 15,0–19,8) w grupie z V (HR: 0,70; 95% CI: 0,55–0,90; p = 0,005). Odsetki rocznych OS wyniosły 74,5% w grupie V + C w porównaniu z 63,8% w grupie z V, zaś 2-letnie odsetki OS wyniosły odpowiednio 48,3% i 38,0%</p> | <p>Mediana PFS po średnim okresie obserwacji 14 miesięcy wyniosła 12,3 miesiąca w grupie z leczeniem skojarzonym V + C i 7,2 miesiąca w grupie leczonej V w monoterapii</p> |  |
|--|---------------|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

C — kobimetynib; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji choroby; V — wemurafenib

## Piśmiennictwo

1. 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.
2. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. i wsp. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358–365.
3. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. i wsp. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 444–451.
4. Robert C., Karaszewska B., Schachter J. i wsp. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 30–39.
5. Larkin J., Ascierto P.A., Dreno B. i wsp. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1867–1876..
6. Atkinson V., Larkin J., McArthur G. i wsp.. Improved overall survival (OS) with cobimetinib (COBI) + vemurafenib (V) in advanced BRAF-mutated melanoma and biomarker correlates of efficacy. Society for Melanoma Research 2015. LBA 1.
7. Extended follow-up results of phase Ib study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. 2015 ASCO Annual Meeting Abstracts Meeting Library. at <http://meetinglibrary.asco.org/content/143297-156>
8. ESMO @ ECC2015: Greater Clinical Benefit Obtained in Advanced BRAFV600-mutated Melanoma with Cobimetinib/Vemurafenib Over Vemurafenib Is Consistent Across Mutation Subtypes | ESMO. at <http://www.esmo.org/Conferences/PastConferences/European-Cancer-Congress-2015/News/Greater-Clinical-BenefitObtained-in-Advanced-BRAFV600-mutated-Melanoma-with-CobimetinibVemurafenib-Over-Vemurafenib-Is-Consistent-Across-Mutation-Subtypes>
9. Quality-of-life (QOL) assessment in patients (pts) with metastatic melanoma receiving

vemurafenib (V) and cobimetinib (C). 2015 ASCO Annual Meeting, Abstracts, Meeting Library. at <<http://meetinglibrary.asco.org/content/143353-156>>

10. Ascierto P.A., Marincola F.M., Atkins M.B. What's new in melanoma? Combination! J. Transl. Med. 2015; 13: 213.

11. Ribas A., Gonzalez R., Pavlick A. i wsp. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. Lancet Oncol. 2014; 15: 954–965.

12. Kobimetynib. Cotellic. Charakterystyka produktu leczniczego 2016.

13. Phase 2 study of cobimetinib in combination with vemurafenib in active melanoma brain metastases (coBRIM-B). 2015 ASCO Annual Meeting, Virtual Meeting, Meeting Library. at <<http://meetinglibrary.asco.org/content/115268?media=vm>>

14. Rutkowski P., Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w 2016 roku. Oncol. Clin. Pract. 2015;11: 216–231.

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v.1. 2017.

16. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., Pentheroudakis G., Keilholz U.. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2015; 26 (supl. 5): v126-v132.