

Gecombineerde BRAF- en MEK-remming bij melanomen met *BRAF-V600*-mutaties

Bron: Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-1703.

Auteurs: Dhr. drs. M.H. Geukes Foppen, MD, PhD-student, en dhr. prof. dr. J.B.A.G. Haanen, internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2014;11:128-9)

Achtergrond

De incidentie en prevalentie van melanoom zijn in de afgelopen jaren toegenomen.¹ Tot voor kort waren er weinig behandelingsmogelijkheden voor het gemetastaseerde melanoom. De mediane overleving met het chemotherapeutikum dacarbazine was slechts 6 tot 7 maanden.²⁻⁴ DNA-onderzoek leidde tot de waarneming dat bij 40-60% van cutane melanomen sprake is van een mutatie in het *BRAF*-gen. Deze *V600*-mutatie zorgt voor een continue activatie van het MAPK-siginaaltransductiepad. Vervolgens werden sterke BRAF-remmers, zoals vemurafenib en dabrafenib, geïntroduceerd in de kliniek. Onderzoek heeft aangetoond dat vemurafenib een betere gehele en progressievrije overleving bewerkstelligt dan dacarbazine.⁵ Helaas blijkt er bij 50% van de behandelde patiënten na ongeveer een halfjaar sprake te zijn van ziekteprogressie. Preklinische gegevens hebben getoond dat toevoeging van een MEK-remmer er voor kan zorgen dat resistentie tegen BRAF-remming niet, dan wel later, optreedt.⁶

Studie, uitvoering en resultaten

De auteurs hebben een multicentrum fase I- en II-studie opgezet, waaraan 16 centra deelnamen. Studiedeel A met 8 patiënten bestond uit farmacokinetisch onderzoek om te beoordelen of er interactie was tussen BRAF-remmer dabrafenib en MEK-remmer trametinib. Deel B met 77 patiënten bestond uit het beoordelen van veiligheid, bijwerkingen en farmacokinetiek van escalerende doses dabrafenib (75 mg en 150 mg tweemaal daags) in combinatie met trametinib (1, 1,5 of 2 mg eenmaal daags). Ten slotte werden in deel C 162 patiënten gerandomiseerd in even grote groepen tussen 150 mg dabrafenib (tweemaal daags) met trametinib (eenmaal daags) 1 of 2 mg, of dabrafenib 150 mg tweemaal daags

als monotherapie. In totaal werden 443 patiënten met gemetastaseerd melanoom gescreend voor deelname aan de studie, waarvan er uiteindelijk 247 werden geïncludeerd.

Alle patiënten hadden vergelijkbare karakteristieken ten aanzien van prognostische factoren. In deel B was bij de hoogste dosering dabrafenib en trametinib (150/2, 24 patiënten) slechts 1 patiënt waarbij sprake was van ernstige toxiciteit. In deel C bleek de mediane progressievrije overleving 9,4 maanden voor de combinatiegroep (150/2) tegenover 5,8 maanden voor de monotherapiegroep (hazardratio voor progressie of dood 0,39; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,25-0,62; $p < 0,001$) te zijn. Na 1 jaar was bij 41% van de combinatiegroep geen teken van progressie én waren zij nog in leven tegenover 9% in de monotherapiegroep ($p < 0,001$). In de combinatiegroep was sprake van 76% complete remissie dan wel partiële respons, tegenover 54% in de monotherapiegroep ($p = 0,03$). Daarnaast bleek de mediane duur van respons 10,5 (95%-BI 7,4-14,9) maanden te zijn in de combinatiegroep tegenover 5,6 (95%-BI 4,5-7,4) in de monotherapiegroep.

Commentaar

De introductie van BRAF- en MEK-remmers heeft nieuwe mogelijkheden geboden bij de behandeling van het gemetastaseerde melanoom. Het fase II-onderzoek van Flaherty et al. laat zien dat er een duidelijk betere progressievrije overleving is in de combinatiegroep dan in de monotherapiegroep. Het wachten is op de uitkomsten van de fase III-studies. Inmiddels zijn de eerste resistentiemechanismen op de combinatiebehandeling beschreven, zodat ondanks de fraaie resultaten het merendeel van de patiënten op termijn resistent zal worden.^{7,8} Desalniettemin zijn deze resultaten veelbelovend en van belang voor patiënten met een *BRAF-V600*-gemuteerd melanoom.

Referenties

1. De Vries E, Van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, et al. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005; 152(3):481-8.
2. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1118-25.
3. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2745-51.
4. Patel PM, Suci S, Mortier L, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011;47(10):1476-83.
5. 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):2507-16.
6. Paraiso KH, Fedorenko IV, Cantini LP, et al. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2010;102(12):1724-30.
7. Villanueva J, Infante JR, Krepler C, et al. Concurrent MEK2 mutation and BRAF amplification confer resistance to BRAF and MEK inhibitors in melanoma. *Cell Rep* 2013;4(6):1090-9.
8. Wagle N, Van Allen EM, Treacy DJ, et al. MAP kinase pathway alterations in BRAF-mutant melanoma patients with acquired resistance to combined RAF/MEK inhibition. *Cancer Discov* 2014;4(1):61-8.