

# Dabrafenib (Tafinlar) terápia – hatás és mellékhatás

*Liszkay Gabriella*

Országos Onkológiai Intézet, Bőrgyógyászati Osztály

*A melanoma folyamatosan növekvő incidenciája ellenére a terápia évtizedeken keresztül alig változott. 2011 óta azonban az „ál-lóvíz” megmozdult, jelenleg már több gyógyszerrel is javítható a betegek túlélése. A dabrafenib a másodikként törzskönyvezett BRAF-kináz-gátló. Klinikai vizsgálatokban 5–9 hónapos progressziómentes túlélést eredményezett. Hatékonyak bizonyult BRAF V600K mutáció, illetve cerebrális metasztázisok esetében is. Mellékhatásai jól tolerálhatóak, leggyakrabban láz, bőrgelenségek, benignus bőrtumorok, keratoacanthoma/laphámrák, hiperkeratózis, gyengeség és ízületi fájdalom fordul elő. Magyar Onkológia 59:361–364, 2015*

**Kulcsszavak:** melanoma, mellékhatások, agyi metasztázis, dabrafenib, túlélés

*Despite the continuously increasing incidence of melanoma, over decades the therapy has barely changed. However, since 2011 the „still water” moves, now with multiple medications the patient survival can be improved. Dabrafenib is the second registered BRAF kinase inhibitor. In clinical trials it resulted in 5–9 month progression-free survival (PFS). It proved to be effective in BRAF V600K mutation and also in the case of cerebral metastases. Side effects are well tolerated. The most frequent side effects are fever, skin symptoms, benign skin tumors, keratoacanthoma/squamous cell carcinoma, hyperkeratosis, weakness and joint pain.*

Liszkay G. Dabrafenib (Tafinlar) therapy – effect and side effects. Hungarian Oncology 59:361–364, 2015

**Keywords:** melanoma, side effects, cerebral metastasis, dabrafenib, survival

Levelezési cím: Prof. Dr. Liszkay Gabriella, Országos Onkológiai Intézet,  
Bőrgyógyászati Osztály, 1122 Budapest, Ráth György utca 7–9., tel.: +36-1-224-8600/1459, e-mail: liszkay@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2015. október 8. • Elfogadva: 2015. október 25.

## BEVEZETÉS

A melanoma folyamatosan növekvő incidenciája ellenére a terápia évtizedeken keresztül alig változott. 2011-ben azonban egyszerre két gyógyszer is FDA-befogadásra került, az ipilimumab immunterápiás szer és a vemurafenib molekulárisan célzott kezelés előrehaladott melanomában. Újabb klinikai vizsgálatokat követően FDA-, majd 2013-ban EMA-törzskönyvezésre került a második BRAF-kináz-inhibitor, a dabrafenib. A célzott terápia eddig melanomában nem ismert, a betegek többségében heteken belüli terápiás választ eredményez. A rezisztencia kialakulását késlelteti a BRAF- és MEK-inhibitor kombinációs kezelés. 2015 augusztusában amerikai törzskönyvezés után Európában is befogadásra került a Tafinlar-Mekinist kombináció, ami a túlélés további meghosszabbodását eredményezi BRAF-pozitív betegeknél, bővítve az eddigi célzott terápiás lehetőségeket. A megfelelő, személyre szabott terápia megválasztásához elengedhetetlen a klinikai vizsgálatok eredményeinek ismerete, valamint a várható mellékhatások időbeni felismerése és megfelelő kezelése.

## FONTOSABB KLINIKAI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI ÉS A LEGGYAKORIBB MELLÉKHATÁSOK

II-es fázisú vizsgálatban (BREAK-2) (1) 76 BRAFV600E-pozitív és 16 BRAFV600K-pozitív beteget kezeltek dabrafenibbel. Az elsődleges végpont a vizsgáló által megállapított teljes válaszarány volt. Az első csoportban 45 betegnél (59%), a másik csoportban 2 betegnél (13%) lépett fel terápiás válasz. A leggyakoribb mellékhatások: arthralgia (33%), hiperkeratózis (27%), láz (24%) voltak. 4%-ban basalioma, 9%-ban laphámrák alakult ki.

2010 decembere és 2011 szeptembere között 250 beteget randomizáltak III-as fázisú vizsgálatba (3:1), melynek eredményei alapján a dabrafenib FDA-, később EMA-törzskönyvezésre került (2). 187, előrehaladott melanomában szenvedő beteg kapott dabrafenibet, 63 pedig dacarbazinkezelést. A dabrafenib karon a medián progressziómentes túlélés 5,1 hónap volt, dacarbazinterápia mellett 2,7 hónap. Grade II vagy súlyosabb mellékhatások 53%-ban fordultak elő a dabrafenib karon (100/187 beteg), 44%-ban a dacarbazin karon (26/59 beteg). A leggyakoribb mellékhatások a dabrafenib karon a bőrön jelentkeztek, 23 betegnél (12%) Grade II hiperkeratózis, egy betegnél Grade III, egyenél pedig Grade IV hiperkeratózis formájában. 12 (6%) Grade II, 4 (2%) Grade III tenyéri-talpi hiperkeratózist észleltek. Laphámrák és keratoacanthoma 12 betegnél (6%) fordult elő, ritkábban jelentkező tünet volt a láz, gyengeség, ízületi fájdalom és fejfájás. A dacarbazin karon mellékhatásként leggyakrabban hányinger, hányás,

neutropenia és gyengeség fordult elő, ahogy az várható volt. Mivel a vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt, a betegeknek lehetőségük nyílt progresszió esetén a dabrafenib karra kerülni. Annak ellenére, hogy a leggyakoribb mellékhatások a bőrön jelentkeztek ebben a vizsgálatban, fototoxikus reakciót ritkán észleltek. Két új melanómát is diagnosztizáltak a dabrafenib karon. Kután léziók – hasonlóan egyéb dabrafenib tanulmányokhoz – ritkábban fordultak elő, mint II-es és III-as fázisú vemurafenib vizsgálatokban (3, 4). Lehetséges magyarázatul szolgál erre, hogy a dabrafenib specificitása nagyobb a mutáns BRAF-hoz, mint a vad típusúhoz, így a gyógyszer koncentrációja nem eredményezi a RAF-dimérek aktiválódását. További lehetséges magyarázat, hogy a dabrafenib a maximális tolerálható dózisonál alacsonyabb koncentrációban is kifejti hatását.

Metasztatikus melanomában a disszemináció diagnózisának felállításakor a betegek 20%-ában már agyi metasztázis is kimutatható, a kórlefolyás során pedig mintegy az esetek felében fellép. Cerebrális metasztázisban a prognózis rossz, BRAF-mutáció esetén pedig még kedvezőtlenebb. II-es fázisú vizsgálatban (5) 172, cerebrális metasztázisban szenvedő, jó állapotú beteg kapta a dabrafenibet, az „A” csoportban 89 (52%) előzetesen lokális kezelésben nem részesült, a „B” csoportban 83 (48%) helyi terápiára progrediáló beteg kapta a terápiát. A betegek 81%-ában valin-glutaminsav szubsztitúciót mutattak ki a kinázdoménben (V600E), 19%-ban pedig valin-lizin szubsztitúció (V600K) volt jelen. A betegek több mint felében az LDH emelkedett volt, többségük kettőnél több agyi áttétben szenvedett. Az „A” csoportban V600E mutáció esetén 29 betegnél (39,2%) jelentkezett terápiás válasz, a „B” csoportban 20 (30,8%) esetben észleltek választ. V600K mutációban az „A” csoportban mindössze 1 betegnél (6,7%), a „B” csoportban 4-nél (22,2%) lépett fel az intrakraniális léziókban válasz. Az előzetesen lokális kezelésben nem részesült betegeknél a túlélés 33 hét, a másik csoportban 31 hét volt. A terápiával összefüggő Grade III-as vagy súlyosabb mellékhatás 38 (22%) betegnél fordult elő, 11 (6%) esetben fejlődött ki laphámrák az „A” csoportban, 6 (7%) a „B” csoportban. Négy Grade IV-es gyógyszer mellékhatás fordult elő az „A” csoportban: 1 szérumamiláz-emelkedés, 1 konvulzió, 1 alkalommal szérumlipáz-emelkedés, egyszer pedig neutropenia. A „B” csoport betegeinél két Grade IV-es mellékhatás, agranulocitózis, illetve intrakraniális vérzés került leírásra. Mindössze 2%-ban kellett mellékhatások miatt felfüggeszteni a kezelést. A terápia jól tolerálható volt, a mellékhatások pedig megegyeztek a korábbi klinikai vizsgálatokban leírtakkal (6, 7).

Bár BRAF-kináz-inhibitor terápiával általában néhány héten belül remisszió alakul ki, az elérhető progressziómentes túlélés mintegy fél év rezisztencia kialakulása következtében. A rezisztencia késleltetését célozza meg a BRAF- és MEK-inhibitor kombinált terápia. II-es fázisú vizsgálat (8) és

a COMBI-d (9) (dabrafenib és trametinib versus dabrafenib és placebo) fázis III-as vizsgálat 9 hónapos medián követéssel elemzett adatai alapján a medián progressziómentes túlélés a 423, 1:1 arányban randomizált betegnél 9,3 hónap volt a kombinációs, míg 8,8 hónap a dabrafenib karon. A kombináció szintén megnövelte a progressziómentes és a teljes túlélést vemurafenib-monoterápiával szemben egy másik III-as fázisú vizsgálatban (COMBI-v) (10).

Mindhárom klinikai vizsgálatban kimutatható volt, hogy azok a mellékhatások, amelyek a MAPK jelátviteli útvonal paradox aktivációjához köthetők, kevésbé jelentkeztek, azonban a láz, mint mellékhatás gyakoribbá és súlyosabbá vált (11). A COMBI-d vizsgálatban hosszabb követési idővel a medián teljes túlélés 25,1 hónap volt a kombinációs karon, 18,7 hónap pedig a dabrafenib-monoterápiás karon. A progressziómentes túlélés 11,0 hónapot ért el kombinációban, míg 8,8 hónap volt dabrafenib-monoterápia mellett. Gyógyszer okozta mellékhatások 181 betegnél fordultak elő a kombinációs csoportban (87%), 189 betegnél (90%) monoterápiában. A Grade III-IV-es mellékhatások aránya is szinte teljesen azonos volt a két karon (32% vs. 31%). A leggyakoribb mellékhatás a láz volt a kombinációs csoportban, ami mintegy a betegek felénél jelentkezett, a dabrafenib-monoterápiás csoportban pedig a betegek harmadánál fordult elő hiperkeratózis.

Számos irodalmi adat szól amellett, hogy BRAF-kináz-inhibitor terápia alatt alkalmazott sugárkezelés nem várt szövődeményeket okozhat, bár jelenleg nincs standard ajánlás a kétféle terápiás modalitás együttes alkalmazására vonatkozóan. Egy nemrégiben megjelent (12), 161, melanoma miatt sugárterápiában részesült beteg retrospektív adatait értékelő tanulmányban 70 beteg kapott 86 szériában sugárkezelést és ezzel egyidejűleg BRAF-inhibitor-terápiát. A szinkron terápia mellett szignifikánsan gyakrabban fordultak elő bőrtünetek (akut radiodermatitis, follicularis dermatitis, kéz-láb szindróma, hiperpigmentáció és sebgyógyulási zavar), valamint egyéb mellékhatások, hallászavar, dysphagia, az intrakraniális metasztázisok bevérezése, polineuropátia és ízérzésvizsgálat. Vemurafenibterápia mellett ezek a mellékhatások gyakoribbnak bizonyultak, mint dabrafenibnél.

A szakirodalomban súlyos radionecrosisról is beszámoltak. Egy 32 éves nőbetegnél cerebrális metasztázis sztereotaxiás besugárzása után BRAF inhibitor terápia alatt, egy 64 éves férfibeteg (13) esetében pedig szinkron kezelés mellett a primer rektális melanoma besugárzása után jelentkező súlyos radionekrózissról.

## MEGBESZÉLÉS

Míg egyéb metasztatikus tumorok esetén molekulárisan célzott terápia már több mint egy évtizede bevezetésre került, addig melanomában csak néhány éve rendelkezünk ezzel

a kezelési lehetőséggel. A melanoma patomechanizmusában számos jelátviteli út ismeretes, azonban jelenleg – terápiás vonzatát tekintve – legfontosabb a RAS-RAF-MEK-ERK útvonal (14) és a BRAF-mutáció, ami melanomában az esetek mintegy felében kimutatható. Jelenlétében a BRAF-kináz aktivitása 800-szor nagyobb, mint a vad típusúé, ezáltal malignus sejtproliferációt eredményez. Irodalmi adatok szólnak amellett, hogy a BRAF-mutáns melanoma prognózisa rosszabb (15).

Az első BRAF-kináz inhibitor, a vemurafenib után amerikai és európai törzskönyvezésre került gyógyszer a dabrafenib, ami bővítette a célzott terápiás lehetőségeket. A dabrafenib hatékonynak bizonyult V600E és V600K mutációban is klinikai vizsgálatokban, azonban az utóbbinál – ami magas kumulatív UV-expozíciójú melanomához köthető – hatékonysága kisebb volt.

A metasztatikus melanomák mintegy felében a disszemináció részeként cerebrális metasztázis is jelen van, ami rossz prognózist jelent. A dabrafenib cerebrális penetrációjának hatásmechanizmusa nem ismert, de kísérleti állatmodellek alapján vannak adataink arra vonatkozóan, hogy vagy maga a gyógyszer, vagy annak metabolitjai átjutnak a vér-agy gáton. A cerebrális metasztázisok terápiájában előzetesen nem kezelt betegeknek elért 33 hetes, a kezeltéknél 31 hetes (5) túlélés 2-3-szor jobb, mint amit temozolomidterápiával értek (16). Előzetesen nem kezelt betegeknek 15,6 hét, terápiát követően progrediáló betegeknek 9,5 hét volt a túlélés temozolomidkezelésnél. A dabrafenibterápia cerebrális metasztázisokban alkalmazva is jól tolerálható volt, mindössze az esetek 2%-ában kellett a kezelést felfüggeszteni mellékhatások miatt.

Több tanulmányban is gyakran jelentkező mellékhatásként jelezték a gyógyszereszedés mellett kialakult lázat, bőrelváltozások azonban, különösen a fototoxikus reakciók ritkábban kerültek leírásra, mint vemurafenibterápia mellett.

Dabrafenibterápia mellett, ahogy azt már a vemurafenibkezelés mellékhatásaként is ismerjük, benignus bőrtumorok, keratoacanthoma, laphámrák, sőt ritkán újabb melanoma is kialakulhat. A laphámrákokban RAS-mutáció szinte mindig kimutatható, az új keletű primer melanoma pedig BRAF vad típusú. NRAS-pozitív melanomát is leírtak BRAF-kináz-inhibitor szedése mellett. A beteg bőrének protokoll szerinti ellenőrzése, az anamnézisben szereplő esetleges egyéb RAS-mutációhoz köthető tumor jelenlétekor a BRAF-kináz-gátló terápia gondos mérlegelése szükséges.

A dabrafenib MEK-inhibitorral kombinálva mind a progressziómentes, mind a teljes túlélést meghosszabbítja, a MAPK jelátviteli út paradox aktivációjának folyamatába beavatkozva a mellékhatások is különböznek a monoterápiában észleltektől. Kombinációs terápiában is a leggyakoribb mellékhatások között szerepel a láz. Megjegyzendő

azonban, hogy a COMBI-d vizsgálatban a kombinációs és a monoterápiás csoport betegeinél a mellékhatások százalékos aránya szinte azonos volt.

Magyarországon a dabrafenibterápia egyedi méltányosságra elérhető melanomában. Osztályunkon 16 betegnél kezdtünk dabrafenibterápiát, 6 férfi és 10 nő esetében. A legfiatalabb 39 éves, a legidősebb 75 éves volt. A 16-ból 12 betegnél cerebrális manifesztaáció is kimutatható volt a kezelés megkezdésekor. A terápia eredményeinek értékelésére még nem áll rendelkezésünkre megfelelő követési idő, egy betegünk azonban 12 hónapja mellékhatások nélkül, kiváló életminőségben szedi a gyógyszert, ami csaknem komplett remissziót eredményezett. A betegeinknél észlelt mellékhatások Grade I-II fokozatúak voltak, három betegnél benignus bőrtumorok, kettőnél fejfájás és hányinger, hányás, kettőnél tenyéri-talpi hiperkeratózis, egynél levertség, egynél anémia jelentkezett. Mellékhatások miatt dózismódosításra vagy a terápia felfüggesztésére nem került sor.

Összefoglalásképpen mind az irodalmi adatok, mind saját tapasztalataink alapján a dabrafenibet jól tolerálható, cerebrális metasztázisban is hatékony BRAF-gátlónak tartjuk.

## IRODALOM

1. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 26:3205–3211, 2013
2. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 9839:358–365, 2012
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 26:2507–2516, 2011
4. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 8:707–714, 2012
5. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val-600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11:1087–1095, 2012
6. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 9829:1893–1901, 2012
7. Trefzer U, Minor D, Ribas A, et al. BREAK-2: a Phase IIA trial of the selective BRAF kinase inhibitor GSK2118436 in patients with BRAF (V600E/K) mutation-positive metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 24:1020 (abstr LBA1-1), 2011
8. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 18:1694–1703, 2012
9. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 20:1877–1888, 2014
10. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 1:30–39, 2015
11. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 9992:444–451, 2015
12. Hecht M, Zimmer L, Loquai C, et al. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy – mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 6:1238–1244, 2015
13. Peuvrel L, Ruellan AL, Thillays F, et al. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol* 6:879–881, 2013
14. Lisztkay G. Vemurafenib (Zelboraf) a melanoma terápiájában. *Magy Onkol* 2:110–113, 2013
15. Flaherty KT. Is it good or bad to find a BRAF mutation? *J Clin Oncol* 10:1229–1230, 2011
16. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 11:2101–2107, 2004

A publikációt a Novartis támogatta, a benne szereplő vélemény a szerző független véleménye.

HU1510387857; Az anyag lezárásának dátuma: 2015. 10. 05.