

# Vemurafenib: nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van gemetastaseerd melanoom

C.M. Nijenhuis <sup>a\*</sup>, J.H.M. Schellens <sup>bc</sup> en J.H. Beijnen <sup>abc</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Farmacie en Farmacologie, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam.

<sup>b</sup> Divisie Klinische Farmacologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis / het Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

<sup>c</sup> Divisie Geneesmiddeltoxicologie, Sectie Biomedische Analyse, Departement Farmaceutische wetenschappen, Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht.

\* Correspondentie: [cynthia.nijenhuis@slz.nl](mailto:cynthia.nijenhuis@slz.nl).

## KERNPUNTEN

- De mogelijkheden voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom zijn beperkt.
- Vemurafenib blokkeert in tumorcellen selectief gemuteerd B-RAF, dat in 50-70% van alle melanomen voorkomt.
- Vemurafenib verbetert de respons en laat een langere progressievrije overleving en totale overleving zien dan dacarbazine.
- Vemurafenib is in orale vorm beschikbaar (tabletten 240 mg), waardoor behandeling thuis plaats zou kunnen vinden.

## Inleiding

Melanoom is een kwaadaardige tumor die agressief groeit en een sterke neiging heeft tot metastasering. Deze vorm van kanker ontstaat wanneer pigmentcellen (melanocyten) ongecontroleerde groei vertonen – en zich ophopen – door mutaties in het DNA. Er zijn verschillende typen melanoom en afhankelijk van het type groeit de tumor in de breedte en/of in de diepte.

De incidentie van huidkanker is de laatste veertig jaar toegenomen. Dit blijkt bijvoorbeeld uit cijfers van de langlopende registratie van Integraal Kankercentrum Zuid, maar ook uit de landelijke kankerregistratie ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)) [1]. In 2009 zijn in Nederland 4346 nieuwe gevallen van melanoom geregistreerd terwijl dit er in 2000 nog 2470 waren. De toename in deze cijfers hangt vooral samen met de toegenomen blootstelling aan zonlicht onder jeugdigen met een blanke huid [2, 3]. Het melanoomrisico op lage en middelbare leeftijd wordt met name beïnvloed door blootstelling in de kindertijd [4].

Bij alle vormen van melanoom is vroege herkenning en behandeling heel belangrijk, omdat de kans op genezing dan het grootst is. Zodra een melanoom niet meer operatief te verwijderen is, zijn er alleen palliatieve behandelingsmogelijkheden [5]. De prognose voor patiënten met gemetastaseerd melanoom is erg slecht; na twee jaar is 10-20% van de patiënten met gemetastaseerd melanoom nog in leven [6-8]. De mediane overleving bij patiënten met stadium-IV-melanoom is 8 tot 18 maanden [9].

In de landelijke richtlijn (Integraal Kankercentrum Nederland;

## ABSTRACT

*Vemurafenib: new developments in the treatment of metastatic melanoma*

Melanoma is an aggressive form of skin cancer for which there are very few effective therapies. Approximately 50-70% of all melanomas harbour a mutation in the B-RAF kinase genome. Vemurafenib is a potent inhibitor of B-RAF with the V600E mutation. Orally administered vemurafenib inhibits growth of human melanoma tumours through the RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK signalling pathway. Since vemurafenib is an oral drug, patients can be treated outside the hospital. This review aims to inform community pharmacists about this targeted therapy against metastatic melanoma, since patients might get treatment at home. The first clinical trials showed that vemurafenib induced responses in the majority of melanomas caused by B-RAF mutations. A phase III clinical trial showed that single-agent vemurafenib, as compared to dacarbazine, improved the rates of response and of both progression-free and overall survival in patients with metastatic melanoma with the B-RAF V600E mutation (progression-free survival: 1.6 months versus 5.3 months). The most common adverse events were arthralgia, rash, photosensitivity, fatigue, alopecia and cutaneous squamous-cell carcinoma. Vemurafenib is promising as targeted therapy in metastatic melanoma. Treatment at home is preferable over treatment in the hospital or outpatient clinic. Since vemurafenib is orally available patients could be treated at home under close supervision of a medical oncologist.

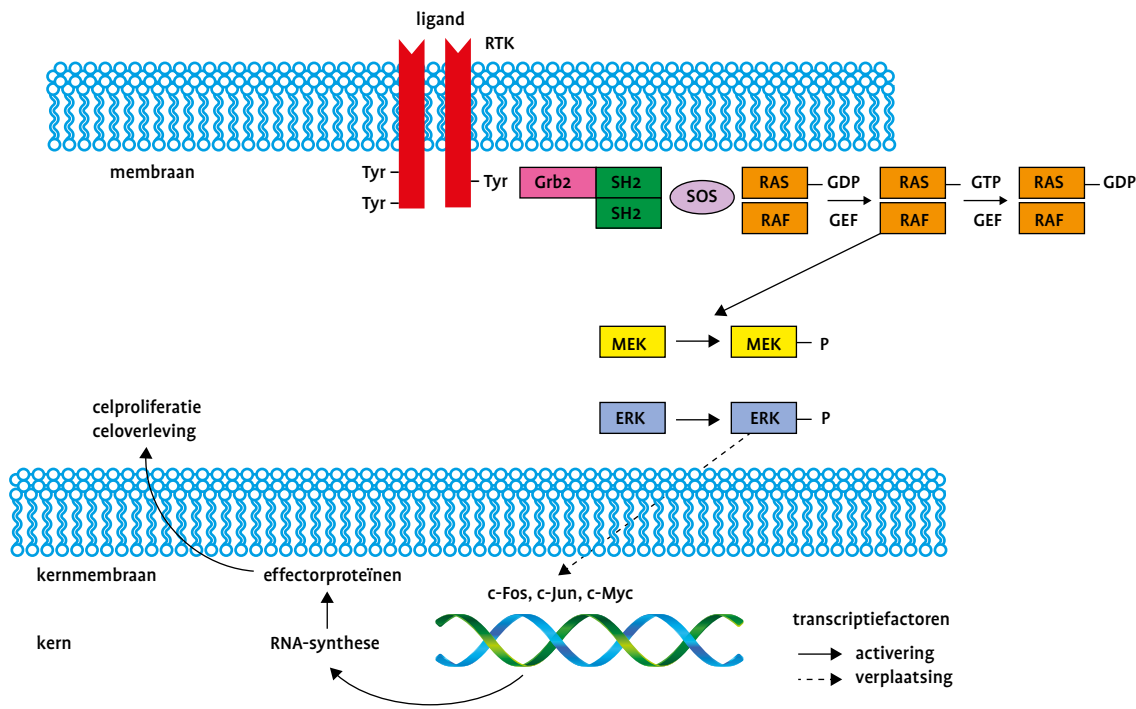
*Nijenhuis CM, Schellens JHM, Beijnen JH. Vemurafenib: nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van gemetastaseerd melanoom. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1234.*

Nederlandse Melanoom Werkgroep) staat beschreven dat gemetastaseerd melanoom bij voorkeur in onderzoeksverband behandeld dient te worden. Dacarbazine wordt als standaardtherapie beschouwd wanneer buiten onderzoeksverband wordt behandeld [1]. Dit wordt gebruikt vanwege het gebrek aan betere of minder toxische therapeutische opties. In fase-III-studies was de respons slechts 7-12% en de mediane totale overleving (*overall survival*, OS) 5,6-7,8 maanden na het starten van de behandeling met dacarbazine [7, 10]. Er is in een fase-III-studie nog nooit aangetoond dat dacarbazine de OS verlengt.

Er wordt veel onderzoek gedaan naar aangrijpingspunten voor nieuwe geneesmiddelen. Cytostatica zoals dacarbazine, nitroureumderivaten, platinaverbindingen, vinca-alkaloïden en taxanen laten geen verbetering van de algehele overleving zien in gerando-

**FIGUUR 1**  
**Schematische weergave van de MAPK-sigtaaltransductieroute**

Activering van receptortyrosinekinase (RTK) stimuleert fosforylering van SH2-domeinen [SH: Src (sarcoma) homology] die binden aan *growth factor receptor-bound protein 2* (Grb2). Via *guanine nucleotide exchange factors* (GEF's), zoals SOS (*son of sevenless*), stimuleert Grb2 het RAS-kinase. RAS (de naam is ontleend aan *rat sarcoma*) wordt zodoende geactiveerd en bindt aan het geactiveerde proteïne kinase RAF dat vervolgens MEK (*mitogen-activated protein kinase kinase*) in het cytoplasma fosforyleert. Geactiveerd MEK fosforyleert ERK [*extracellular signal-regulated kinase*, een type *mitogen-activated protein kinase* (MAPK)] en dit wordt naar de kern getransporteerd, waar ERK meerdere transcriptiefactoren activeert. Dit resulteert uiteindelijk in de synthese van proteïnen met invloed op celproliferatie en overleving.



c-Fos, c-Jun, c-Myc: genregulatoren; GDP: guanosinedifosfaat; GTP: guanosinetrifosfaat; P: fosfaat; Tyr: tyrosine.

Met toestemming van de American Association for Cancer Research overgenomen uit: Friday BB, Adjei AA. Advances in targeting the Ras/Raf/MEK/Erk mitogen-activated protein kinase cascade with MEK inhibitors for cancer therapy. Clin Cancer Res. 2008 jan 15;14(2):342-6.

miseerde fase-III-studies [7, 11, 12]. Geneesmiddelen die door de European Medicines Agency (EMA) zijn goedgekeurd voor de behandeling van melanoom zijn dacarbazine, ipilimumab (sinds juli 2011, als tweedelijsbehandeling) [13] en vemurafenib (sinds februari 2012). Ipilimumab is ook in Nederland geregistreerd voor de behandeling van inoperabel of gemetastaseerd melanoom bij patiënten die al eerder behandeld zijn. In een fase-III-studie bleek dat de mediane overleving, de één-, twee- en driejaarsoverleving en de progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) in de ipilimumab-groep langer waren dan in de placebogroep [14]. Naast ipilimumab [een antilichaam tegen cytotoxisch T-lymfocyt-antigeen 4 (CTLA4)] laat ook vemurafenib (een remmer van het proteïne kinase B-RAF) een verbetering zien van de PFS en de OS [10]. Vemurafenib is sinds februari 2012 in Nederland geregistreerd als geneesmiddel bij de behandeling van melanoom. Ipilimumab wordt via intraveneuze infusie toegediend en behandeling zal daarom altijd plaatsvinden

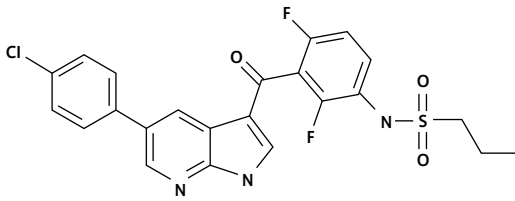
in het ziekenhuis. Vemurafenib is oraal beschikbaar, waardoor de behandeling in de toekomst ook buiten het ziekenhuis kan plaatsvinden. In Nederland zal vemurafenib echter niet via de openbare apotheek verkrijgbaar zijn, maar alleen in het ziekenhuis. Een aanvraag bij de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) voor opname op de *add-on*-lijst is recentelijk gehonoreerd [15]. Vemurafenib zal worden toegelicht aan de hand van wetenschappelijke publicaties.

**Rol van B-RAF bij ontstaan van melanoom**

Het is al lang bekend dat signaaltransductie via RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK betrokken is bij proliferatie, invasie en resistentie van verschillende soorten kanker (figuur 1). De onderliggende effectoren van RAS in de MAPK-sigtaaltransductieroute zijn de RAF-kinases. RAF-kinase wordt door RAS geactiveerd, waarna geactiveerd RAF zorgt voor activering van MEK. MEK fosforyleert ERK en het proteïne kinase ERK wordt hierna naar de kern getransporteerd, waarna eiwitten worden gesynthetiseerd die invloed hebben op celprolife-

FIGUUR 2

## Structuurformule van vemurafenib



Met toestemming van Macmillan Publishers Ltd overgenomen uit: Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature*. 2010 sep 30;467(7315):596-9.

ratie. B-RAF is onderdeel van de RAF-kinasefamilie.

In 8% van alle menselijke tumoren en in 50-70% van alle melanomen wordt een gemuteerde vorm van B-RAF gevonden [16, 17]. Bij 90% van deze mutaties leidt dit tot een substitutie van valine door glutaminezuur op positie 600 van het B-RAF-kinase (V600E). Deze mutatie werd ontdekt toen men aan het screenen was voor mutaties in het RAF-genoom [17], maar er worden meer mutaties beschreven. De mutatie B-RAF V600K komt na de mutatie V600E het meeste voor bij B-RAF-positief melanoom (30%); hier is valine gesubstitueerd door lysine [18]. Bij bijna alle B-RAF-mutaties heeft de kinase een toegenomen activiteit. In het geval van de mutatie B-RAF V600E kan de activiteit wel 500-voudig verhoogd zijn [19]. Deze mutatie zorgt ervoor dat B-RAF actief blijft en via MEK signalen doorstuurt, waardoor proliferatie en overleving van de tumor worden gestimuleerd. B-RAF V600E stimuleert angiogenese bovendien door de secretie te stimuleren van vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Er zijn genen geïdentificeerd die coderen voor transcriptiefactoren die het functioneren van B-RAF beïnvloeden [20].

B-RAF beïnvloedt dus meerdere aspecten van tumorinductie en -progressie. Met behulp van muismodellen kon men de expressie van B-RAF V600E simuleren en een reconstructie maken van het ontstaan van melanoom. Op deze manier werd aangetoond dat B-RAF een rol speelt in kankerinitiatie. Blokkade van B-RAF V600E daarentegen leidde tot regressie in melanomen [21]. Na de identificatie van de mutatie B-RAF V600E werd er veel onderzoek gedaan naar selectieve remmers van dit eiwit [22]. Vemurafenib behoort tot de eerste B-RAF-remmers.

### Preklinisch onderzoek

Vemurafenib (figuur 2) is ontwikkeld door Plexxikon in samenwerking met Hoffmann-La Roche Pharmaceuticals. PLX4720, een analogon van vemurafenib, is ontwikkeld via 'scaffold- and structure-based drug design' [23]. Deze manier van geneesmiddelontwikkeling is speciaal ontworpen voor het identificeren van kleine moleculen (< 150 Da) met een lage affiniteit voor de target [24]. In verschillende onderzoeken hadden vemurafenib en PLX4720, zowel in vivo als in vitro, dezelfde activiteit. Voor verdere ontwikkeling is voor vemurafenib gekozen, omdat dit betere farmacokinetische eigenschappen had bij apen en honden [25]. Het kan oraal worden ingenomen.

Vemurafenib inhibeert de activiteit van B-RAF-kinase. Daarnaast inhibeert vemurafenib ook andere kinases zoals C-RAF, A-RAF, wild-type B-RAF, SRMS, ACK1, MAP4K5 en FGR [26], echter met een lagere affiniteit. De concentratie waarbij 50% van de kinaseactiviteit wordt geremd (IC<sub>50</sub>) is 31 nmol/L voor B-RAF V600E en 100 nmol/L voor wild-type B-RAF [27]. Het specifieke cytotoxische effect op B-RAF V600E-mutanten is in melanoommodellen vastgesteld (zowel in vitro als in vivo). Dit leidde tot inhibitie van ERK, stoppen van de G<sub>1</sub>-fase in de celcyclus en apoptose [28]. Deze effecten werden niet waargenomen in normaal weefsel of in tumorweefsel zonder een B-RAF-mutatie. Vemurafenib kan in het wild-type B-RAF zelfs de signalen naar ERK versterken [29-31]. Dit kan in sommige gevallen, wanneer er geen B-RAF V600E-mutatie is maar wel een RAS-mutatie, zelfs leiden tot groei van de tumor [32]. Deze tegenstrijdige effecten van vemurafenib op cellen met wild-type B-RAF en B-RAF V600E ontstaan door de vorming van verschillende dimeren van RAF-kinase (figuur 3). Deze resultaten pleiten voor een zorgvuldige patiëntselectie in klinische studies met V600E-selectieve RAF-inhibitoren als vemurafenib [30]. Er zijn aanwijzingen dat vemurafenib ook effectief is bij patiënten met een B-RAF V600K-mutatie [18].

Er zijn enkele preklinische studies waarin het effect van combinatietherapie van cytostatica en vemurafenib wordt beschreven. In een in-vitro-model van colonkanker verhoogde vemurafenib de activiteit van fluorouracil, SN-38 (actieve metaboliet van irinotecan) en oxaliplatine [33]. In een colonkanker-xenograftmodel gaf de combinatie vemurafenib met zowel capecitabine als bevacizumab een grotere respons dan monotherapie met vemurafenib, capecitabine of bevacizumab. In deze xenograftstudies werd een goede biologische beschikbaarheid gevonden ( $F > 70\%$ ,  $t_{1/2} = 10$  uur). Daarnaast zijn er in preklinische dierexperimenten geen noemenswaardige toxische effecten waargenomen na toediening van vemurafenib en analogon PLX4720 [23, 28].

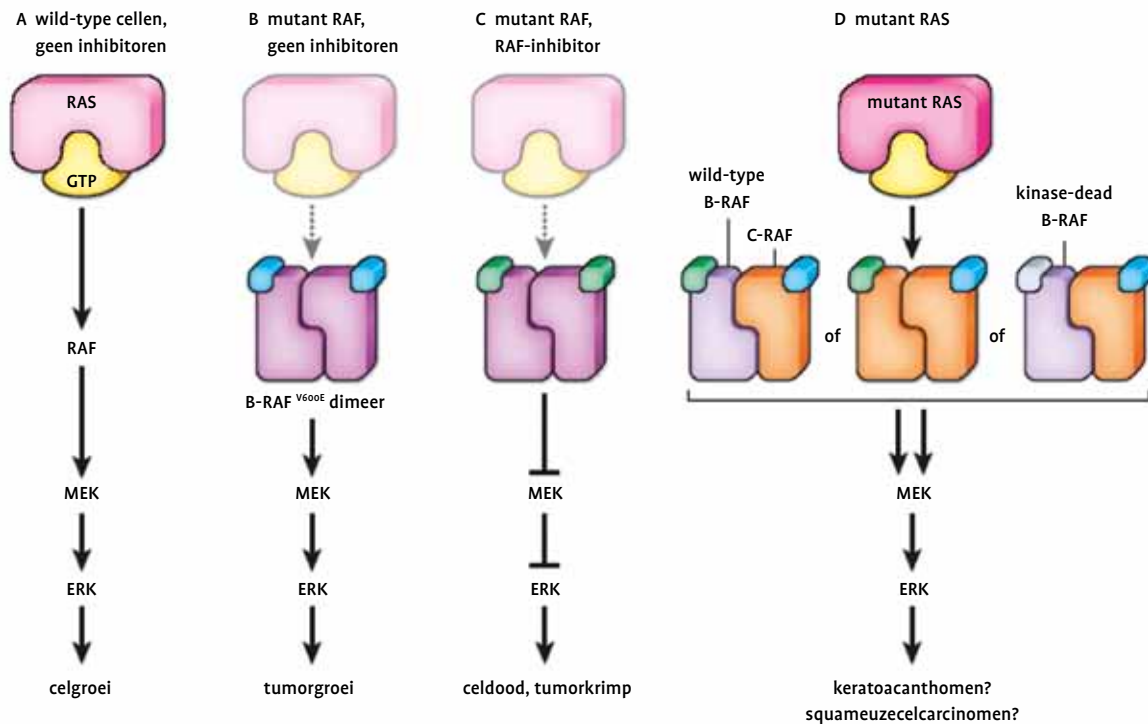
### Klinisch onderzoek

#### Fase I

In een fase-I-studie [34] werden de veiligheid, de farmacokinetische eigenschappen en de maximaal tolereerbare dosering (MTD) van vemurafenib onderzocht. Daarnaast werden het responspercentage, de responsduur en de progressie bepaald bij patiënten met tumoren met de V600E B-RAF-mutatie.

De meeste bijwerkingen waren mild en tijdelijk en bestonden uit huiduitslag, vermoeidheid, jeuk, lichtgevoeligheid, anemie, haaruitval en misselijkheid. Een belangrijke bijwerking was de ontwikkeling van plaveiselcelcarcinomen in de huid (21%), van het kera-toacanthoomtype. De meerderheid van de carcinomen kon worden verwijderd en in geen enkel geval moest hierdoor de behandeling met vemurafenib worden gestaakt. Dosislimiterende toxiciteit werd gezien bij 720 mg en 1120 mg tweemaal daags (oraal). Hierbij ging het om huiduitslag, vermoeidheid, jeuk en plaveiselcelcarcinoom (bij 31%). Een dosering van 960 mg tweemaal daags (oraal) werd door de eerste zes patiënten getolereerd, waarna deze dosering als fase-II-dosering werd aanbevolen. Bij deze aanbevolen dosering was de gemiddelde *area under the curve* over 24 uur ( $AUC_{0-24}$ )  $1741 \pm 639 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ . De gemiddelde maximale concentra-

**FIGUUR 3**  
De effecten van RAF-remmers, zoals vemurafenib, op B-RAF wild-type en V600E



A Activering van RAF-kinases in wild-type cellen. Stimulatie van deze signaaltransductieroute leidt tot celgroei.  
 B B-RAF V600E is een gemuteerde vorm van B-RAF. In deze tumorcellen is de RAS-GTP-activiteit laag en wordt MEK voornamelijk geactiveerd door B-RAF V600E-dimeren. Dit leidt tot groei van de tumor.  
 C RAF-remmers blokkeren fosforylering in B-RAF V600E-kinases, waardoor activering van MEK niet mogelijk is. Dit leidt tot celdood en tot afname van de tumorgrootte.  
 D Er zijn ook cellen waarin wild-type B-RAF en mutant RAS aanwezig zijn. RAF-remmers blokkeren RAF-monomeren (B-RAF of C-RAF) die pas na blokkade dimeren vormen, zoals B-RAF-C-RAF of C-RAF-C-RAF. B-RAF-kinases zonder activiteit ('kinase-dead' B-RAF) kunnen ook dimeren vormen met C-RAF-kinases. Onder invloed van mutant RAS leidt de formatie van deze RAF-kinasecomplexen tot overstimulatie van de MEK-ERK-siginaaltransductieroute.

Zie figuur 1 voor verklaring van de afkortingen.

Met toestemming van Macmillan Publishers Ltd overgenomen uit: Cichowski K, Jänne PA. Drug discovery: inhibitors that activate. Nature. 2010 mrt 18;464(7287):358-9.

tie was  $86 \pm 32 \mu\text{mol/L}$  en de halfwaardetijd ongeveer 50 uur. Aan de dosisescalatiefase van het onderzoek deden 21 patiënten mee, van wie 16 patiënten de B-RAF V600E-mutatie hadden en 5 niet. De orale dosering liep van 240 mg tot 1120 mg tweemaal daags. Van de 16 B-RAF-mutatiedragers hadden 9 een objectieve respons en bij 15 van de 16 patiënten verminderde de tumor load. De patiënten met verbetering waren bijna allemaal behandeld met ten minste 720 mg tweemaal daags. De responsduur varieerde van 2 tot meer dan 18 maanden. Vemurafenib had geen klinische respons bij de 5 patiënten zonder B-RAF-mutatie. De extensiefase van het onderzoek bestond uit een groep van 32 patiënten die allemaal de mutatie B-RAF V600E hadden. Al deze patiënten zijn behandeld met de aanbevolen fase-II-dosis van 960 mg tweemaal daags. In totaal hadden 26 patiënten een

respons (81%) en 2 patiënten een complete respons. De PFS van de patiënten met een B-RAF V600E-mutatie was langer dan die van patiënten zonder deze mutatie. De PFS van de V600E B-RAF-positieve patiënten werd in dit onderzoek geschat op meer dan zeven maanden.

**Fase II**

In een fase-II-studie die is gepresenteerd op de jaarlijkse bijeenkomst van de American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2011 [35] werd als primair einddoel de beste totale respons (best overall response rate, BORR, de som van partiële respons en complete respons) onderzocht, met als doel 30% en een ondergrens van ten minste 20% voor het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95). Aan dit onderzoek deden 122 voorbehandelde patiënten mee met B-RAF

**TABEL 1**  
**Overzicht resultaten klinische studies vemurafenib**

	Fase I Flaherty 2010 [34] vemurafenib	Fase II Sosman 2012 [36] vemurafenib	Fase III Chapman 2011 [10] + follow-up McArthur 2011 [37] vemurafenib dacarbazine
<b>Primaire eindpunten</b>			
Totale overleving			
• zes maanden (%)			83,0
• mediaan (maanden)		15,9	9,59-NR
Progressievrij overleving (mediaan, maanden)	> 7	6,8	5,3
<b>Secundaire eindpunten</b>			
Beste totale respons (%)	81	53	48,4
Responsduur (mediaan, maanden)	2-18	6,7	niet gemeld

Vemurafenib laat vergelijkbare resultaten zien in alle klinische studies.

V600E en 10 patiënten met B-RAF V600K. De patiënten werden behandeld met tweemaal daags 960 mg vemurafenib totdat zich progressie voordeed, onacceptabele bijwerkingen optraden of de patiënt stierf. De resultaten van deze studie zijn inmiddels gepubliceerd [36]. De BORR was 53% (BI95: 44-62%) met een complete respons bij 6% van de patiënten. De mediane responsduur was 6,7 maanden en de PFS 6,8 maanden. De OS was na een lange follow-up van de patiënten 15,9 maanden (BI95: 11,6-18,3). Ook in deze studie waren de meest voorkomende bijwerkingen gewrichtspijn, huiduitslag, lichtgevoeligheid, moeheid, anemie, jeuk en papilloma op de huid. Wederom was plaveiselcelcarcinoom de belangrijkste graad-3-bijwerking (26%). Uit deze studie werd geconcludeerd dat er een hoge respons is op vemurafenib bij patiënten met gemetastaseerd melanoom en een B-RAF V600E/V600K-mutatie. De lange OS in deze studie is nog niet bereikt in een fase-III-studie, waarin vemurafenib met dacarbazine wordt vergeleken.

#### Fase III

De gerandomiseerde fase-III-studie van Chapman e.a. [10] werd uitgevoerd bij 675 nog niet eerder behandelde patiënten met niet-operabel gemetastaseerd melanoom stadium IIIC of IV met de B-RAF V600E-mutatie. De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met vemurafenib 960 mg tweemaal daags of dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> intraveneus, iedere drie weken. De primaire eindpunten waren PFS en OS. Secundaire eindpunten waren BORR, responsduur en veiligheid. De interimanalyse zou plaatsvinden na het overlijden van 98 patiënten en een definitieve analyse zou komen na het overlijden van 196 patiënten. Op het moment van de interimanalyse waren 118 patiënten overleden. De analyse toonde een duidelijk verschil in PFS en OS in het voordeel van vemurafenib. De Data and Safety Monitoring Board van de studie adviseerde patiënten uit de dacarbazinegroep over te stappen naar de vemurafenibgroep. Op dat moment was de mediane follow-up 3,8 maanden voor patiënten in de vemurafenibgroep en 2,3 maanden voor patiënten in de dacarbazinegroep.

Uiteindelijk zijn gegevens van 672 patiënten meegenomen in de evaluatie voor OS. De sterfte tot de interimanalyse in de vemurafenibgroep bedroeg 37% van die in de dacarbazinegroep. Op dat moment was het nog niet mogelijk een betrouwbare mediane overleving te berekenen voor beide groepen. De geschatte overleving na zes maanden bedroeg 84% in de vemurafenibgroep en 64% in de dacarbazinegroep. De PFS kon wel berekend worden en was 5,3 maanden in de vemurafenibgroep en 1,6 maanden in de dacarbazinegroep. Dit verschil is statistisch significant ( $P < 0,0001$ ). De BORR was in de vemurafenibgroep 48%; dit komt overeen met wat gevonden is in fase-I- [34] en fase-II-onderzoek [35] (tabel 1). In de dacarbazinegroep was de BORR 5%, wat lager is dan in recente fase-III-studies.

In september 2011 werden de resultaten van een *follow-up*-analyse gepresenteerd op het congres van de European Society for Medical Oncology (ESMO) [37]. De mediane *follow-up* in deze analyse bedroeg 6,2 maanden voor vemurafenib en 4,5 maanden voor dacarbazine. De sterfte in de vemurafenibgroep bedroeg 44% van die in de dacarbazinegroep. De mediane OS was 7,9 maanden voor de dacarbazinegroep en werd in de vemurafenibgroep nog niet bereikt (BI95: 9,6-niet bereikt) (tabel 1). Na zes maanden was de overleving 83% in de vemurafenibgroep en 63% in de dacarbazinegroep.

Zoals in eerdere studies waren veel voorkomende bijwerkingen in de vemurafenibgroep: gewrichtspijn, moeheid, lichtgevoeligheid en huiduitslag. Bij 61 patiënten (18%) uit deze groep werd eenvoudig te verwijderen plaveiselcelcarcinoom gevonden.

Uit dit onderzoek blijkt dat monotherapie met vemurafenib bij patiënten met gemetastaseerd melanoom met de mutatie B-RAF V600E de respons verbetert en een langere PFS en OS laat zien dan dacarbazine.

#### Resistentie

In de klinische studies zijn tot dusver geen aanwijzingen gevonden dat vemurafenib in de loop der tijd niet meer aan B-RAF kan binden door mutaties. Er zijn wel onderzoeken waarin aanwijzingen

zijn gevonden dat de MAPK-sigtaaltransductieroute wordt gereactiveerd in vemurafenibresistente tumoren [18, 38, 39]. In een fase-II-studie [36] werd een responstijd van 6,7 maanden gevonden. Na deze periode kregen de meeste responderende patiënten een terugval [40, 41].

Om resistentie te voorkomen, of zo lang mogelijk uit te stellen, worden combinatieregimes onderzocht. Ipilimumab en vemurafenib hebben verschillende werkingsmechanismen, waardoor ze elkaar zouden kunnen aanvullen en/of versterken. Er is inmiddels een fase-I-studie naar veiligheid en werkzaamheid van de combinatie ipilimumab en vemurafenib begonnen (ClinicalTrials.gov, NCT01400451). Om reactivering van de MAPK-sigtaaltransductieroute te voorkomen wordt ook de combinatie van B-RAF-remmers en MEK-remmers onderzocht in een fase-I/II-studie [42].

### Beschouwing en conclusie

Melanoom is de agressiefste vorm van huidkanker en vroege herkenning is dan ook belangrijk voor curatieve behandeling. Wanneer de tumor gemetastaseerd of inoperabel is, is er eigenlijk geen effectieve behandeling. Er zijn echter veelbelovende resultaten verkregen in onderzoeken met ipilimumab en het oraal beschikbare vemurafenib (tabel 1). In alle klinische studies is als graad-3-bijwerking plaveiselcelcarcinoom gevonden [10, 34-36]. Er wordt gespeculeerd dat dit te maken heeft met de activering van de MAPK-sigtaaltransductieroute in cellen met wild-type B-RAF en gemuteerd RAS (figuur 3) [30, 43]. Het is evident dat alleen patiënten met de mutaties B-RAF V600E/V600K effectief behandeld kunnen worden met vemurafenib en dat hierop zorgvuldig moet worden geselecteerd voordat deze behandeling wordt gekozen [30].

Vemurafenib is geregistreerd als Zelboraf. Uit farmacologische studies is gebleken dat vemurafenib een remmer is van CYP1A2, een inductor van CYP3A4 en een substraat van P-glycoproteïne. Het wordt afgeraden vemurafenib te gebruiken tegelijk met geneesmiddelen met een smalle therapeutische marge die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (coffeïne) of CYP3A4 (carbamazepine, fenytoïne, sint-janskruid, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) of die deze enzymen remmen dan wel induceren. Geneesmiddelen die P-glycoproteïne induceren of remmen (verapamil, claritromycine, ciclosporine, ritonavir, kinidine, amiodaron, itraconazol) kunnen ook invloed hebben op de farmacokinetiek van vemurafenib [44]. Aangeraden wordt vemurafenib altijd op dezelfde manier in te nemen; met of zonder maaltijd [44]. Er zijn nog geen gegevens in het publiek domein beschikbaar over de invloed van eten op de biologische beschikbaarheid. Er is echter wel een klinische studie gaande waar het effect van eten op de farmacokinetiek van vemurafenib wordt onderzocht (ClinicalTrials.gov, NCT01264380). De tabletten mogen niet gekauwd of vergruisd worden, maar moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt [44]. Wanneer patiënten in de thuissituatie behandeld kunnen worden, heeft dit de voorkeur. Veel kankermedicatie laat dit echter niet toe, omdat het middel vaak niet oraal beschikbaar is en via intraveneuze infusie in het ziekenhuis moet worden toegediend. Vemurafenib is wel in orale vorm beschikbaar (tabletten 240 mg), waardoor behandeling thuis plaats zou kunnen vinden onder nauwgezet toezicht van de medisch oncoloog met ervaring in het

gebruik van vemurafenib. De eerste klinische studies laten zien dat vemurafenib (oraal), maar ook ipilimumab (intraveneus), hoop biedt voor betere behandelingsmogelijkheden bij gemetastaseerd melanoom.

### LITERATUUR

- 1 Richtlijn melanoom van de huid. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra / Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2005.
- 2 Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*. 2001 jan;12(1):69-82.
- 3 Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC. Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. A Danish case-control study. *Acta Derm Venereol*. 1999 jan;79(1):74-80.
- 4 Khatl M, Vail A, Parkin M, Green A. Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. *Am J Epidemiol*. 1992 mei 15;135(10):1103-13.
- 5 Blank CU, Haanen JBAG. De BRIM3-studie – een fase III-studie met de BRAF-remmer PLX4032/RO5185426 bij niet-resectabel stadium IIIc- en IV-melanoompatiënten. *Ned Tijdschr Oncol*. 2010;7(2):79-82.
- 6 Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998 mei;16(5):1743-51.
- 7 Middleton MR, Lorigan P, Owen J, et al. A randomized phase III study comparing dacarbazine, BCNU, cisplatin and tamoxifen with dacarbazine and interferon in advanced melanoma. *Br J Cancer*. 2000 mrt;82(6):1158-62.
- 8 Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1996 jul;14(7):2083-90.
- 9 Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009 dec 20;27(36):6199-206.
- 10 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011 jun 30;364(26):2507-16.
- 11 Lee SM, Betticher DC, Thatcher N. Melanoma: chemotherapy. *Br Med Bull*. 1995 jul;51(3):609-30.
- 12 Legha SS. The role of interferon alfa in the treatment of metastatic melanoma. *Semin Oncol*. 1997 feb;24(1 Suppl 4):S24-31.
- 13 Ernstoff MS. Been there, not done that – melanoma in the age of molecular therapy. *N Engl J Med*. 2011 jun 30;364(26):2547-8.
- 14 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 aug 19;363(8):711-23.
- 15 Vemurafenib als eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd melanoom met een BRAF-V600E-mutatie. *Med Oncol*. 2012;(2):23-7.
- 16 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005 nov 17;353(20):2135-47.
- 17 Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 jun 27;417(6892):949-54.
- 18 Villanueva J, Vultur A, Lee JT, et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell*. 2010 dec 14;18(6):683-95.
- 19 Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004 mrt 19;116(6):855-67.
- 20 Sharma A, Trivedi NR, Zimmerman MA, Tuveson DA, Smith CD, Robertson GP. Mutant V599EB-Raf regulates growth and vascular development of malignant melanoma tumors. *Cancer Res*. 2005 mrt 15;65(6):2412-21.
- 21 Hoeflich KP, Gray DC, Eby MT, et al. Oncogenic BRAF is required for tumor growth and maintenance in melanoma models. *Cancer Res*. 2006 jan 15;66(2):999-1006.

- 22 Friday BB, Adjei AA. Advances in targeting the Ras/Raf/MEK/Erk mitogen-activated protein kinase cascade with MEK inhibitors for cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2008 jan 15;14(2):342-6.
- 23 Tsai J, Lee JT, Wang W, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 feb 26;105(8):3041-6.
- 24 Card GL, Blasdel L, England BP, et al. A family of phosphodiesterase inhibitors discovered by cocrystallography and scaffold-based drug design. *Nat Biotechnol.* 2005 feb;23(2):201-7.
- 25 Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature.* 2010 sep 30;467(7315):596-9.
- 26 Highlights of prescribing information Zelboraf (vemurafenib) tablet, oral. South San Francisco: Genentech; 2011. [www.gene.com/gene/products/information/zelboraf/pdf/pi.pdf](http://www.gene.com/gene/products/information/zelboraf/pdf/pi.pdf). Geraadpleegd 2012 jun 29.
- 27 Khazak V, Astsaturov I, Serebriiskii IG, Golemis EA. Selective Raf inhibition in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2007 dec;11(12):1587-609.
- 28 Joseph EW, Pratilas CA, Poulikakos PI, et al. The RAF inhibitor PLX4032 inhibits ERK signaling and tumor cell proliferation in a V600E BRAF-selective manner. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 aug 17;107(33):14903-8.
- 29 Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell.* 2010 jan 22;140(2):209-21.
- 30 Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature.* 2010 mrt 18;464(7287):427-30.
- 31 Cichowski K, Jänne PA. Drug discovery: inhibitors that activate. *Nature.* 2010 mrt 18;464(7287):358-9.
- 32 Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med.* 2012 jan 19;366(3):207-15.
- 33 Su F, Yang H, Higgin B. PLX4032, a selective beta-raf V600E inhibitor has potent anti-tumor activity in beta-raf V600E-bearing colorectal xenografts and shows additive effect with other chemoagents. *AACR-NCI-EORTC Int Congress (23).* 2007. [Abstract].
- 34 Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 aug 26;363(9):809-19.
- 35 Ribas A, Kim KB, Schuchter LM, et al. BRIM-2: An open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl):abstr 8509. [Abstract].
- 36 Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012 feb 23;366(8):707-14.
- 37 McArthur G, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Lee H. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: Updated survival results from a phase III randomised, open-label, multicentre trial. *Eur J Cancer.* 2011;47(Suppl 2):LBA28. [Abstract].
- 38 Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature.* 2010 dec 16;468(7326):968-72.
- 39 Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-Raf(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature.* 2010 dec 16;468(7326):973-7.
- 40 Shi H, Kong X, Ribas A, Lo RS. Combinatorial treatments that overcome PDGFR $\beta$ -driven resistance of melanoma cells to V600EB-RAF inhibition. *Cancer Res.* 2011 aug 1;71(15):5067-74.
- 41 Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med.* 2011 feb 24;364(8):772-4.
- 42 Infante JR, Falchook GS, Lawrence DA, et al. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212 (GSK212) dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK2118436 (GSK436). *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl):abstr CRA8503. [Abstract].
- 43 Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature.* 2010 mrt 18;464(7287):431-5.
- 44 Summary of Product Characteristics Zelboraf. Welwyn Garden City: Roche Registration Limited; 2012.

## Verhoogd risico op fracturen bij patiënten met multipole sclerose

André Wieringa

Onderzoek heeft aangetoond dat patiënten met multipole sclerose (MS) meerdere risicofactoren hebben voor het oplopen van fracturen: lage botdichtheid (vitamine D-deficiëntie, immobiliteit, verminderd gezichtsvermogen, gebruik van corticosteroïden) en een verhoogd risico op vallen (verminderde balans, verminderd gezichtsvermogen, invaliditeit, spasticiteit). Als inflammatoire auto-immuunziekte kan MS zelf ook bijdragen aan een verhoogde botafbraak.

Bazelier e.a. hebben het fractuurrisico vergeleken met een controlegroep. Uit de PHARMO-database werden 2.415 patiënten vanaf 18 jaar met MS en ten minste één ziekenhuisopname in de periode 1998-2008 geïnccludeerd. Deze groep werd op geboortedatum en geslacht gekoppeld met 12.641 controles zonder MS. Het *Cox proportional hazards model* werd toegepast om het relatieve risico op fracturen te kwantificeren.

Patiënten met MS hebben een 1,7 keer verhoogde kans op fracturen en een viervoudig verhoogd risico op heupfracturen. Ook comedatie is van invloed: het risico op osteoporotische fracturen was 3,2 keer verhoogd bij gelijktijdig gebruik van antidepressiva en 3,4 keer bij toepassing van hypnotica of anxiolytica. Bij het uitvoeren van een medicatiereview kan de apotheker deze informatie gebruiken om na te gaan of medicatie ter preventie van osteoporose is geïndiceerd bij patiënten met MS, rekening houdende met de genoemde risicofactoren en de comedatie.

Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BM, Cooper C, Leufkens HG, Vestergaard P, Herings RM, de Vries F. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neurology.* 2012 jun 12;78(24):1967-73.

Wieringa A. Verhoogd risico op fracturen bij patiënten met multipole sclerose. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2012;6:e1224.