

ЗЕЛБОРАФ + КОТЕЛЛИК:

первая и единственная* комбинация таргетных препаратов для лечения нерезектабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF-V600^{1, 2, 3}

медiana ВБП - 13,8 мес.²

медiana ОВ - 28,5 мес.²

61%
пациентов

были живы через
2 года после
начала терапии²



Суточная доза¹



КОТЕЛЛИК (COTELLIC®)

Склад: діюча речовина: cobimetinib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кобіметиніб 20 мг у формі кобіметинібу геміфумарату 22,20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Кобіметиніб є зворотним, селективним, алостеричним, пероральним інгібітором, який блокує шлях, опосередкований мітогенактивованою протеїнкіназою (МАРК), вибірково впливаючи на мітоген-активовану кіназу, регульовану позаклітинними сигналами MEK 1 і MEK 2, що призводить до пригнічення фосфорилування кінази, регульованої позааклітинними сигналами ERK 1 і ERK 2. Таким чином, кобіметиніб блокує проліферацію клітин, індуковану шляхом, опосередкованим МАРК, через пригнічення сигнального вузла MEK1/2. **Показання.** Препарат Котеллік показаний для застосування у комбінації з вемурафенібом для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою з мутацією BRAF V600. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до кобіметинібу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Невідомо чи екскретується кобіметиніб у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення терапії препаратом Котеллік слід приймати, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки. **Жінки репродуктивного віку** Жінкам дітородного віку слід порадити застосовувати два ефективні методи контрацепції, наприклад, презервативи або інші бар'єрні методи (із сперміцидом, при наявності) під час лікування препаратом Котеллік і протягом щонайменше трьох місяців після припинення лікування. **Вагітність** Немає даних щодо застосування препарату Котеллік вагітним жінкам. Дослідження на тваринах продемонстрували ембріолетальність і вроджені вади великих судин і черепа. Препарат Котеллік не слід застосовувати під час вагітності, якщо це не є вкрай необхідним, лише після ретельної оцінки користі для матері і ризику для плода. **Годування груддю.** Невідомо чи екскретується кобіметиніб у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення терапії препаратом Котеллік слід приймати, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки. **Фертильність** Немає даних щодо впливу кобіметинібу на фертильність людини. У тварин дослідження фертильності не проводились, однак спостерігався небажаний вплив на репродуктивні органи самиць. Клінічне значення цього впливу невідоме. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Котеллік у комбінації з вемурафенібом слід розпочинати і проводити під наглядом кваліфікованого лікаря, досвідченого у сфері призначення протипухлинних лікарських засобів. Перед початком цього лікування у пацієнтів слід підтвердити позитивний статус мутацій BRAF V600 меланомою за допомогою валідованого тесту. **Дози.** Рекомендована доза препарату Котеллік становить 60 мг (3 таблетки по 20 мг) один раз на добу. Препарат Котеллік приймають протягом 28-денного курсу (від 22-го дня до 28-го дня – перерва у лікуванні). Кожен наступний курс лікування препаратом Котеллік слід розпочинати протягом 7 днів після перерви у лікуванні. **Побічні реакції.** У дослідженні G028141, найбільш поширеними побічними реакціями (>20%), які спостерігалися з більшою частотою в групі застосування препарату Котеллік у комбінації з вемурафенібом, були діарея, висипання, нудота, підвищення температури, реакція фоточутливості, підвищення рівня АЛТ, АСТ, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові і блювання. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Дата останнього перегляду: 21.06.2016р.

Інформація приведена в скороченому виді. Більш детальна інформація касательно препарату КОТЕЛЛИК (COTELLIC®) приведена в інструкції по використанню медичинського (утверджена приказом МЗ України № 610 от 21.06.2016). Перед використанням уважно ознайомтеся з інструкцією по використанню медичинського імунобіологічного препарату.

Сертифікат о государственной регистрации МЗ Украины № UA/15199/01/01.

Інформація для професійної діяльності медичинських і фармацевтичних працівників.

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичинських установ і лікарів.

ТОВ «Рош Україна»

Київ, 04070 Україна, вул. Сагайдачного, 33 3-4 поверх,

тел.: +38 (044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 41

www.roche.ua

ukraine.medinfo@roche.com

* - первый зарегистрированный в Украине

1 - инструкция по медицинскому применению препарата Котеллик утверждена приказом

МЗ Украины № 610 от 21.06.2016

2 - Paolo A Ascierto et al "Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma

(coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial" Lancet Oncol 2016; 17: 1248-60

3 - www.drz.com.ua

ВБП - выживаемость без прогрессии

ОВ - общая выживаемость



Т.М. Медіна, К.Д. Льюїс, США

Еволюція таргетної терапії пацієнтів з меланомою: фокус на комбінацію вемурафенібу та кобіметинібу

Останніми десятиліттями захворюваність на меланому поширювалася, особливо у віковій групі людей старше 50 років. Хоча більшості пацієнтів хворобу діагностують на локалізованій стадії, коли можливе ефективне лікування шляхом хірургічної резекції, залишається багато пацієнтів, в яких дисемінована меланома наявна на момент встановлення діагнозу або розвивається після початкового лікування. Історично прогноз у пацієнтів з меланомою IV стадії був поганим, половина хворих вмирала протягом 8-10 міс після встановлення діагнозу. Проте наразі лікування метастатичної меланоми швидко еволюціонує, що дозволило збільшити виживаність. Значною мірою цього вдалося досягти завдяки більш чіткому розумінню патогенезу захворювання, зокрема, відкриттю того, що головним сигнальним шляхом розвитку меланоми є MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа).

Сигнальний шлях MAPK при метастатичній меланомі

MAPK є комплексним сигнальним шляхом, в якому задіяні RAS (сімейство малих G-протеїнів) і три протеїнкінази (RAF, MEK, ERK). Онкогенна активація цього шляху може бути наслідком мутації будь-якого його компонента або промоторів. Зазвичай важливі медіатори MAPK стимулюються активацією RAS з подальшою низхідною взаємодією між серин-треоніновими кіназами, BRAF та CRAF. У клітинах з «диким» (тобто немутантним) геном BRAF BRAF-кіназа активується формуванням гомо- чи гетеродимерів з іншими ізоформами RAS, такими як ARAF та CRAF. У клітинах з мутантним BRAF BRAF-кіназа залишається постійно активованою у мономерному стані, при цьому активність кінази підвищується більше ніж у 400 разів. В умовах активації RAF відбувається взаємодія між низхідними кіназами MEK (MEK1 і MEK2); це ініціює фосфорилування MEK, що своєю чергою полегшує активуюче фосфорилування ERK і, відповідно, стимулює онкогенез. Активація ERK спричиняє ангиогенез, міграцію і проліферацію клітин, одночасно пригнічуючи апоптоз, що сприяє росту злоякісних клітин. У патогенезі меланоми цей сигнальний каскад відбувається найчастіше внаслідок активуючих мутацій BRAF, які наявні приблизно у 50% усіх меланом шкіри пізніх стадій. Найбільш поширеною мутацією BRAF є одноступеневий нуклеотидна мутація – заміна тиміну на аденін у позиції 1799 в активуючому сегменті домену кінази, що своєю чергою призводить до заміни глутамату на валін у кодоні 600 (V600E). Ця точкова мутація ідентифікується у 80% мутацій BRAF. Наступною за частотою мутацією є заміна двох нуклеотидів, гуаніну та тиміну, на аденін у позиціях 1798 та 1799 відповідно, що спричиняє заміну лізину на валін у кодоні 600 (V600K). Мутації у V600 підвищують активність кінази та зазвичай не супроводжуються іншими онкогенними мутаціями, зокрема мутаціями генів NRAS та KIT.

Вемурафеніб

Після невдалої спроби пригнічення BRAF мультикіназним інгібітором сорафенібом був розроблений вемурафеніб – потужний інгібітор кіназ з високою специфічністю до АТФ-зв'язувального карману активованої мутантної BRAF-кінази, зокрема варіанту V600E. Вемурафеніб є першим селективним зворотним інгібітором BRAF-кінази V600. У дослідженні I фази (BRIM-1) на підставі фармакокінетики, фармакодинаміки, безпеки та ефективності було встановлено, що максимальною дозою вемурафенібу, яка добре переноситься хворими, є доза 960 мг 2 р/добу. У подовженій фазі цього дослідження у 32 пацієнтів з мутаціями BRAF V600E вемурафеніб забезпечив безпрецедентну виживаність – 56%. У дослідженні II фази (BRIM-2) частота відповіді на препарат склала 56% (у тому числі 6% повної відповіді); медіана загальної виживаності (ЗВ) становила 15,9 міс, медіана виживаності без прогресування (ВБП) – 6,7 міс.

В обох дослідженнях вемурафеніб мав подібний профіль безпеки. Найчастішими побічними ефектами були шкірна токсичність (фоточутливість, висип та ін.), артралгія, загальна слабкість, алопеція і безсимптомне підвищення трансаміназ. У дослідженні BRIM-2 45% учасників потребували зниження дози, 64% – тимчасового припинення лікування через побічні ефекти. Середня доза вемурафенібу становила 1740 мг/добу, що складає 91% від запланованої дози 1920 мг/добу. У подальшому монотерапії вемурафенібом вивчалася в міжнародному дослідженні BRIM-3, в якому 675 пацієнтів з меланомою, які мали мутацію V600 (у тому числі 20 пацієнтів з нетиповими мутаціями, наприклад V600K та V600D), рандомізували для лікування вемурафенібом або дакарбазином до прогресування захворювання. Частота відповіді у токсичність вемурафенібу були такі самі, як у попередніх дослідженнях. Дослідження BRIM-3 також показало, що пацієнти з нетиповими мутаціями BRAF, зокрема V600K, також отримують користь від лікування вемурафенібом з частотою відповіді 40%. Запланований проміжний аналіз продемонстрував значне покращення ОВ у групі вемурафенібу; препарат знижував відносний ризик (ВР) смерті на 63%, ризик смерті або прогресування – на 74% (p<0,001). Подальше спостереження показало значно більшу медіану ЗВ (13,6 проти 9,7 міс; p=0,0008) та ВБП

(6,9 проти 1,6 міс; p<0,0001) у групі вемурафенібу порівняно з групою дакарбазину.

Кобіметиніб

Активність вемурафенібу характеризується швидкою початковою відповіддю, у багатьох пацієнтів пухлина значно зменшується в розмірах уже після 14 днів лікування. На жаль, у більшості хворих, лікованих BRAF-інгібітором, рано чи пізно розвивається резистентність. Альтернативним підходом до лікування є MEK-інгібітори, проте переведення пацієнтів з резистентністю до BRAF-інгібітора на монотерапію MEK-інгібітором не має значної терапевтичної користі. Отже, для подолання резистентності доцільною є комбінована таргетна терапія BRAF- та MEK-інгібіторами.

Кобіметиніб – потужний селективний інгібітор MEK1/2, який зберігає свою активність стосовно фосфорильованої MEK. У багатоцентровому дослідженні Ib фази (BRIM-7) оцінювали безпеку, переносність та активність кобіметинібу в комбінації з вемурафенібом. У дослідження включали як пацієнтів, в яких захворювання прогресувало на вемурафенібі, так і хворих з мутацією BRAF V600, які раніше не отримували BRAF- або MEK-інгібіторів.

Після початкової фази, під час якої визначали безпечні дози препаратів, для наступного етапу були відібрані дві когорти пацієнтів, які отримували вемурафеніб 720 або 960 мг 2 р/добу + кобіметиніб 60 мг/добу (21 день лікування, 7 днів перерва).

Таблиця. Частота відповіді та ефективність у дослідженні вемурафенібу й кобіметинібу

Дослідження	Дизайн	Лікування	Загальна частота відповіді (%)	Медіана ВБП (міс)	Медіана ЗВ (міс)	Модифікація дози (%)
Flaherty і співавт. (2010) BRIM-1	Фаза I, нерандомізоване, n=32 (подовжене лікування)	В – 960 мг 2 р/добу	56	н/п	н/п	–
Sosman і співавт. (2012) BRIM-2	Фаза II, нерандомізоване, n=132	В – 960 мг 2 р/добу	53	6,8	15,9	45 (3% припинили лікування)
Chapman і співавт. (2011) BRIM-3	Фаза III, рандомізація 1:1 (В проти Д), n=675	В – 960 мг 2 р/добу	48	5,3	н/п	38
McArthur і співавт. (2014) BRIM-3	Фаза III, рандомізація 1:1 (В проти Д), n=675 (подовжене спостереження)	В – 960 мг 2 р/добу	57	6,9	13,6	н/п (7% припинили лікування)
Larkin і співавт. (2014)	Нерандомізоване відкрите дослідження безпеки, n=3226	В – 960 мг 2 р/добу	34	5,6	12,4	58 (6% припинили лікування)
Ribas і співавт. (2014) попереднє лікування BRAF BRIM-7	Фаза Ib, нерандомізоване, n=66	В – 720 або 960 мг 2 р/добу + К – 60 мг 1 р/добу протягом 21 дня, 7 днів перерва	15	2,8	8,3	23 (2% припинили лікування)
Ribas і співавт. (2014) без попереднього лікування BRAF BRIM-7	Фаза Ib, нерандомізоване, n=63	В – 720 або 960 мг 2 р/добу + К – 60 мг 1 р/добу протягом 21 дня, 7 днів перерва	87	13,7	н/п	56 (3% припинили лікування)
Larkin і співавт. (2014) соBRIM	Фаза III, рандомізація 1:1 (В+К проти В+П), n=495	В – 720 або 960 мг 2 р/добу + К – 60 мг 1 р/добу протягом 21 дня, 7 днів перерва	67	11,3	н/п	н/п (13% припинили лікування)

ВБП – виживаність без прогресування, ЗВ – загальна виживаність, В – вемурафеніб, Д – дакарбазин, К – кобіметиніб, П – плацебо, н/п – не повідомлялося.

Було встановлено, що пацієнти, які раніше не отримували BRAF-інгібітор, продемонстрували кращу відповідь (87%, зокрема 10% повна відповідь) і клінічні результати (ВБП 13,7 міс; 1-річна виживаність 83%) порівняно з пацієнтами з нещодавнім прогресуванням на тлі анти-BRAF-терапії (загальна відповідь 15%, жодного випадку повної відповіді; ВБП 2,8 міс; 1-річна виживаність 32%). Імовірно, це пов'язано з гетерогенністю пухлини, яка виникає під час лікування BRAF-інгібітором. Окремі субклони з різними механізмами резистентності можуть діяти паралельно, підвищуючи активність сигнального шляху MAPK, що не можна подолати додаванням MEK-інгібітора. Серед гетерогенної популяції пухлинних клітин відбувається селекція субпопуляцій, які не чутливі до пригнічення MAPK і, відповідно, мають перевагу щодо виживаності. Отже, комбіноване інгібування BRAF і MEK є найбільш ефективним у разі використання вже на старті терапії; це дозволяє відтермінувати селективний тиск, який може спричинити різноманітні геномні та, можливо, епігенетичні зміни.

Комбінація вемурафенібу та кобіметинібу в подальшому вивчалась у міжнародному багатоцентровому дослідженні III фази соBRIM. Раніше не лікованих пацієнтів (n=495) з нерезектабельною місцеворозповсюдженою меланомою III або IV стадії рандомізували на терапію вемурафенібом 960 мг 2 р/добу + кобіметиніб 60 мг 1 р/добу (21/7) або вемурафенібом 960 мг 2 р/добу + плацебо. Частота об'єктивної відповіді була значно вищою в групі комбінованої терапії порівняно з контрольною групою (68 проти 45%; p<0,001), так само як і частота повної відповіді (10 проти 4%). Медіана тривалості відповіді в групі комбінованої терапії не була досягнута, натомість у контрольній групі вона склала 7,3 міс.

Після 14,2 міс спостереження медіана ВБП у групі комбінованої терапії становила 12,3 міс порівняно з 7,2 міс у контрольній групі (ВР 0,58); медіана ЗВ після 18,5 міс спостереження дорівнювала 22,4 та 17,4 міс відповідно (ВР 0,70; p=0,005).

Побічні реакції в групі комбінованої терапії були переважно легкими або помірними (1-2 ступеня); найчастіше повідомлялося про фоточутливість, висип, діарею, підвищення рівня печінкових трансаміназ або креатинфосфокінази. Після 4 міс лікування багато побічних реакцій зникали; найважчі прояви токсичності зазвичай спостерігались у перші 28 днів терапії. Важливо, що комбіноване лікування вемурафенібом і кобіметинібом асоціювалося зі зниженою частотою вторинного плоскоклітинного раку шкіри. Крім того, було встановлено, що підвищений рівень лактатдегідрогенази є негативним прогностичним фактором.

Таким чином, комбінація вемурафенібу + кобіметинібу чітко продемонструвала значне покращення відповіді та ЗВ пацієнтів з меланомою з мутацією BRAF V600. Результати дослідження соBRIM свідчать, що монотерапію інгібітором BRAF або MEK більше не можна вважати стандартом першої лінії лікування.

Список літератури знаходиться в редакції. Стаття друкується в скороченні.

Medina T.M., Lewis K.D. The evolution of combined molecular targeted therapies to advance the therapeutic efficacy in melanoma: a highlight of vemurafenib and cobimetinib. *Oncotargets Ther*, 2016 Jun 22; 9: 3739-52.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**