

Метастатическая меланома характеризуется плохим прогнозом: медиана выживаемости при меланоме IV стадии варьирует от 8 до 18 мес после установления диагноза (в зависимости от подстадии) [1].

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D. и др. для исследовательской группы BRIM-3

Вемурафениб улучшает выживаемость при меланоме с мутацией BRAF V600E

В США предположительно около 8700 случаев смертей в прошлом году были обусловлены меланомой, при этом расчетный показатель смертности составил 2,6 на 100 тыс. населения [2]. Показатели смертности от меланомы в Австралии и Новой Зеландии несколько выше (3,5 на 100 тыс.), в Европе — несколько ниже (1,8 на 100 тыс.) [3].

В исследованиях III фазы дакарбазин — единственный химиотерапевтический препарат, одобренный Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения метастатической меланомы, — обеспечивал частоту ответа 7-12% и медиану общей выживаемости 5,6-7,8 мес после начала лечения [4-7]. При комбинированной химиотерапии частота ответа может быть выше, однако общая выживаемость не увеличивается. В недавно завершившихся исследованиях ипелимумаб (моноклональное антитело, блокирующее на лимфоцитах CTLA4 — антиген 4 типа, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами) повышал общую выживаемость по сравнению с пептидной вакциной [8], а комбинация этого препарата с дакарбазином ассоциировалась с более высокой общей выживаемостью по сравнению с монотерапией дакарбазином [9].

В 40-60% случаев меланома кожи ассоциирована с мутациями BRAF, которые вызывают конститутивную активацию нисходящих сигналов по пути MAPK [10, 11]. Около 90% этих мутаций приводят к замене глутамата на валин в кодоне 600 (BRAF V600E); известны и другие активирующие мутации (например, BRAF V600K, BRAF V600R).

Вемурафениб (PLX4032) — мощный ингибитор мутированного BRAF [12]. Препарат проявлял выраженный противоопухолевый эффект в отношении клеточных линий меланомы с мутацией BRAF V600E, но не в отношении клеток с «диким» типом BRAF [12-14]. В исследовании I фазы было установлено, что максимальная переносимая доза составляет 960 мг 2 раза в сутки, и продемонстрирован высокий показатель ответа опухоли [15]. В исследовании II фазы с участием пациентов, ранее получавших лечение по поводу меланомы с мутацией BRAF V600E, верифицированный объективный ответ был получен в 53% случаев, при этом медиана продолжительности ответа составила 6,7 мес [16].

Цель настоящего рандомизированного исследования III фазы — определить, увеличивает ли вемурафениб общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования по сравнению с дакарбазином.

Методы

Пациенты

Все пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, имели ранее не леченую нерезектабельную меланому ПИС или IV стадии, положительную по мутации BRAF V600E, что было подтверждено с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (тест-система Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, Roche Molecular Systems). Тестирование осуществляли в одной из пяти лабораторий, находящихся в США, Германии и Австралии. Примерно у трети пациентов BRAF секвенировали ретроспективно по Сэнгеру и по методу 454-секвенирования в центральной лаборатории. Другими критериями включения были возраст ≥ 18 лет, ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 мес, функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0 (пациент полностью активен, может выполнять любые действия без ограничений) или 1 (пациент не переносит тяжелых физических нагрузок, однако передвигается самостоятельно и может выполнять легкую или сидячую работу), а также адекватные гематологические показатели, показатели функционального состояния печени и почек. Критериями исключения были наличие в анамнезе злокачественного новообразования за период 5 лет (кроме базально- или плоскоклеточной карциномы кожи и рака шейки матки) и наличие метастазов в центральной нервной системе (кроме случаев, когда такие метастазы были подвергнуты радикальному лечению не менее чем за 3 мес до включения, не прогрессировали и не требовали продолжения терапии глюкокортикоидами). Сопутствующее лечение любыми другими противоопухолевыми препаратами не допускалось.

Протокол исследования был одобрен локальными наблюдательными комитетами в каждом учреждении, принявшем участие, и соответствовал принципам Хельсинской декларации и Надлежащей клинической практики (GCP), так как это определено в Международной конференции по гармонизации. Перед включением все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Дизайн исследования

С января по декабрь 2010 года в 104 клинических центрах 12 стран скрининг прошли 2107 пациентов. Наиболее частой причиной для исключения больных на этапе скрининга был отрицательный результат теста на наличие мутации BRAF V600E. В целом 675 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения вемурафениба (в дозе 960 мг 2 раза в сутки перорально) или дакарбазина (в дозе 1000 мг/м² площади поверхности тела в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели). Среди этих больных у 20 были мутации, отличные от V600E (у 19 пациентов — V600K и у 1 — V600D), что было выявлено с помощью секвенирования по Сэнгеру и 454-секвенирования. По исходным характеристикам группы были сопоставимы (табл. 1).

Участников стратифицировали на подгруппы в зависимости от стадии заболевания по классификации Американского объединенного комитета по раку (ПИС, M1a, M1b или M1c), функционального статуса ECOG (0 или 1), географического региона (Северная Америка, Западная Европа, Австралия/Новая Зеландия или другой регион) и уровня лактатдегидрогеназы сыворотки (нормальный или повышенный). В соответствии с протоколом дозы вемурафениба и дакарбазина снижали при развитии непереносимых токсических эффектов 2 степени и выше. При развитии плоскоклеточной карциномы кожи изменения дозировки не требовалось. Назначение вемурафениба прерывали до уменьшения выраженности токсических эффектов хотя бы до 1 степени и возобновляли в дозе 720 мг 2 раза в сутки (480 мг 2 раза в сутки при токсических эффектах 4 степени) со снижением дозы до 480 мг 2 раза в сутки в случае повторного проявления токсичности. Если токсические эффекты не уменьшались хотя бы до 1 степени или возобновлялись на дозе 480 мг 2 раза в сутки, лечение прекращали окончательно. Назначение дакарбазина прерывалось при развитии токсических эффектов 3 или 4 степени и могло быть возобновлено в пределах 1 нед после снижения их выраженности до 1 степени (в полной дозе) или 2 степени (в дозе 75% от исходной) либо в дозе 75% от исходной при нейтропении 4 степени или фебрильной нейтропении. При необходимости допускалось второе снижение дозы. Лечение прерывали в случае прогрессирования заболевания, кроме случаев, когда по мнению исследователя или спонсора продолжение терапии было лучшим вариантом для пациента.

Обследование

Исходно всем пациентам выполнили компьютерную томографию с контрастированием или магнитно-резонансную томографию головного мозга, грудной клетки, живота, таза и других анатомических областей по клиническим показаниям. Кроме того, пациенты прошли физикальное, дерматологическое обследование и электрокардиографию. Ответ опухоли определяли исследователи в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1. Электрокардиографию повторяли через цикл. При каждом визите проводили общий анализ крови с формулой, биохимический анализ и определение уровня лактатдегидрогеназы.

Побочные реакции классифицировали согласно Основным терминологическим критериям побочных реакций Национального института рака (версия 4.0). Мониторинг побочных реакций продолжали 28 дней после получения последней дозы исследуемого препарата либо до разрешения или стабилизации текущего события. Контроль и оценку предварительных результатов в отношении эффективности осуществлял независимый комитет по мониторингу данных и безопасности.

Контроль исследования

Дизайн исследования был разработан старшими научными авторами совместно с представителями спонсора — компании Hoffmann-La Roche. Данные собирались спонсором и анализировались в сотрудничестве со старшими научными авторами, которые подтверждали полноту и точность данных и анализов, а также соответствие настоящего отчета протоколу исследования (с внесенными изменениями). Научные авторы готовили первичный черновой вариант рукописи совместно со спонсором. Все авторы внесли вклад в подготовку последующих черновых вариантов и приняли участие в подготовке решения относительно подачи рукописи для публикации. С протоколом и планом статистического анализа можно ознакомиться на NEJM.org.

Статистический анализ

Изначально первичной конечной точкой был показатель общей выживаемости. На основании результатов исследований I и II фазы, полученных в отношении безопасности и эффективности вемурафениба, в октябре 2010 г., после консультаций с глобальными регуляторными органами, статистический план был пересмотрен. В соответствии с пересмотренным планом первичных конечных точек стало две — общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Окончательный анализ планировали осуществить после 196 случаев смерти, промежуточный анализ — после достижения 50% случаев смерти от предполагаемых (граница Покока, $p \leq 0,0247$ при промежуточном анализе и $p \leq 0,028$ при окончательном анализе с использованием лог-рангового теста). Согласно пересмотренному плану окончательный анализ выживаемости без прогрессирования должен был проводиться в момент осуществления промежуточного анализа общей выживаемости. Вторичными конечными точками были частота верифицированного ответа, длительность ответа и время до ответа.

Дизайн исследования подразумевал, что 680 пациентов будут рандомизированы для получения вемурафениба или дакарбазина. Исследование имело силу 80% для определения отношения рисков 0,65 для общей выживаемости при $\alpha=0,045$ (увеличение медианы выживаемости с 8 мес в группе дакарбазина до 12,3 мес в группе вемурафениба) и силу 90% для определения отношения рисков 0,55 для выживаемости без прогрессирования при $\alpha=0,005$ (увеличение медианы выживаемости с 2,5 мес в группе дакарбазина до 4,5 мес в группе вемурафениба). Общую выживаемость определяли как время от рандомизации до смерти от любых причин, выживаемость без прогрессирования — как время от рандомизации до подтвержденного прогрессирования заболевания или смерти. Для сравнения показателей выживаемости в двух группах терапии использовали двухсторонний нестратифицированный лог-ранговый тест. Отношения рисков для лечения вемурафенибом по сравнению с дакарбазином рассчитывали с применением нестратифицированной регрессии Кокса, распределение событий во времени — с помощью метода Каплана-Мейера. Все значения p , приведенные в настоящем отчете, являются двухсторонними, а доверительные интервалы — 95-процентными. Для оценки неблагоприятных событий использовали методы описательной статистики.

Настоящий отчет основан на данных по состоянию на 30 декабря 2010 г. Анализы, оценивающие эффективность, проводили в ИТТ-популяции, т. е. для пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата. Чтобы удостовериться в достаточной продолжительности наблюдения для каждой конечной точки эффективности, пациентов включали в анализы общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и верифицированного ответа при условии, что они прошли рандомизацию по крайней мере за 2, 9 и 14 нед до даты отсечения (cutoff) соответственно. Безопасность анализировали у всех пациентов, получавших исследуемый препарат и прошедших хотя бы одно обследование на протяжении исследования.

Результаты

Пациенты и исследуемые препараты

На момент промежуточного анализа умерло 118 пациентов. Комитет по мониторингу данных и безопасности установил, что как общая выживаемость, так и выживаемость без прогрессирования (первичные конечные точки) достигли предварительно заданных критериев статистической значимости в пользу вемурафениба. Комитет рекомендовал пациентам группы дакарбазина перейти на прием вемурафениба, и 14 января 2011 г. в протокол были внесены соответствующие изменения. Медиана наблюдения для промежуточного анализа составила 3,8 и 2,3 мес для пациентов, получавших вемурафениб и дакарбазин соответственно.

Эффективность

Общую выживаемость оценивали у 672 пациентов. Отношение рисков для показателя смертности в группе вемурафениба составило 0,37 (95% доверительный интервал — ДИ — 0,26-0,55; $p < 0,001$) (рис. 1А). Преимущество в выживаемости в группе вемурафениба наблюдалось во всех подгруппах, предварительно определенных согласно полу, возрасту, функциональному статусу ECOG, стадии опухоли, уровню лактатдегидрогеназы и географическому региону (рис. 1Б). На момент промежуточного анализа количество пациентов в обеих группах уменьшилось до уровня, который не позволял осуществить достоверную оценку выживаемости с использованием кривых Каплана-Мейера после 7 месяцев терапии. Через

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D. и др. для исследовательской группы BRIM-3

Вемурафениб улучшает выживаемость при меланоме с мутацией BRAF V600E

Продолжение. Начало на стр. 18.

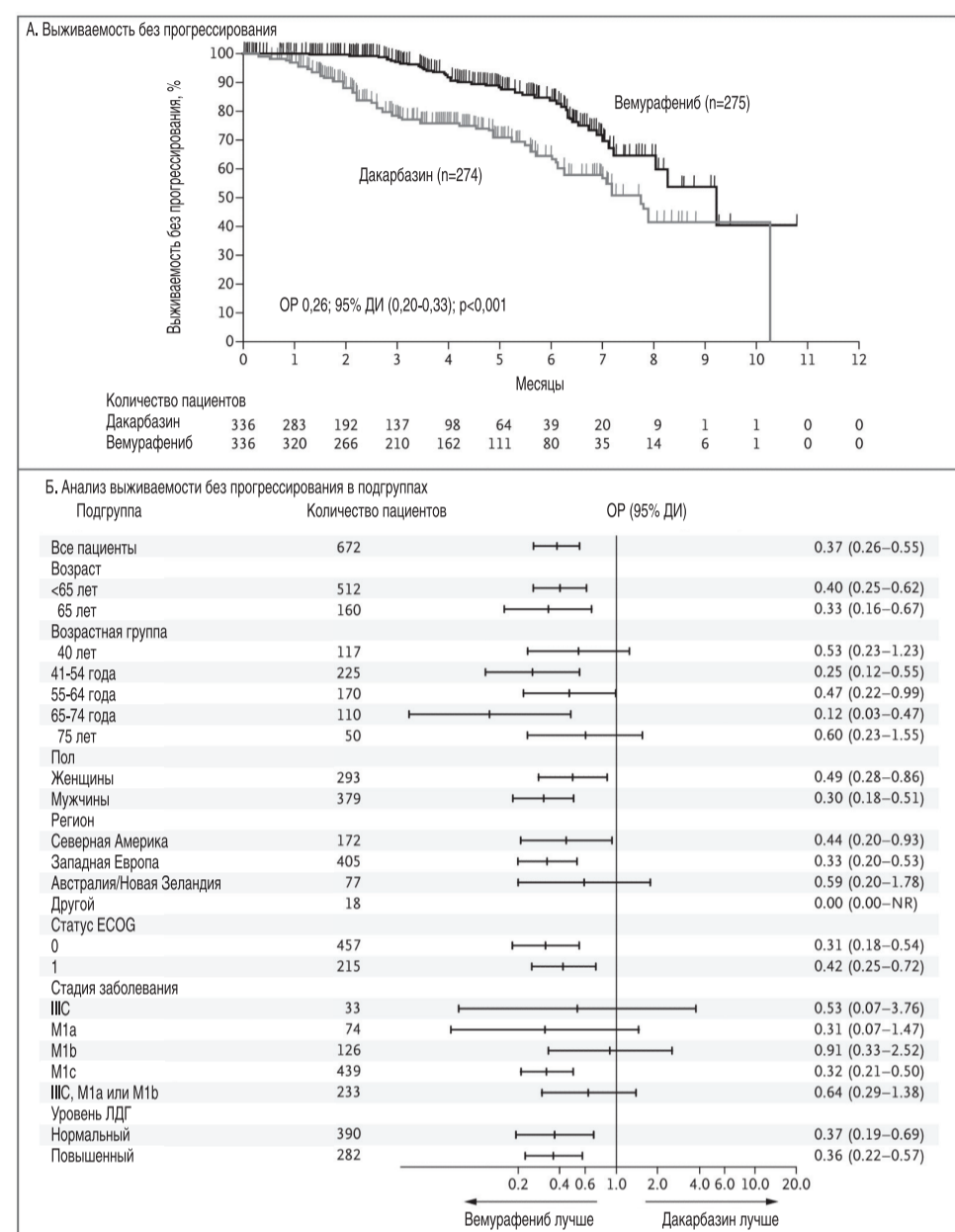


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования

На рисунке 1А представлены кривые Каплана-Мейера, иллюстрирующие выживаемость без прогрессирования пациентов в ИТ-популяции. Пациента включили в анализ общей выживаемости при условии, что он прошел рандомизацию по крайней мере за 9 недель до клинической даты отсечения. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,3 месяца для вемурафениба и 1,6 месяца для дакарбазина. Вертикальные линии означают, что данные пациентов были цензурированы. На рисунке 1Б представлены отношения шансов (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ) показателей выживаемости без прогрессирования в предварительно определенных подгруппах пациентов в соответствии с различными исходными характеристиками. На обоих рисунках (1А и 1Б) данные представлены также для пациентов, не получавших исследуемых препаратов (48 пациентов в группе дакарбазина и 2 пациента в группе вемурафениба), и для 1 пациента, который был рандомизирован в группу дакарбазина, но получал вемурафениб. Н/д означает, что верхняя граница ДИ не достигнута.

согласия на участие. У пациентов, получавших вемурафениб, побочные реакции 3 степени и выше встречались относительно редко. Кроме плоскоклеточной карциномы кожи и кератоакантомы, наиболее распространенными лекарственно-обусловленными токсическими эффектами ≥ 3 степени были сыпь, артралгии, фоточувствительность и общая слабость. Изменение дозы вследствие побочных реакций потребовалось в целом у 38% пациентов, получавших вемурафениб.

Среди пациентов, которые получали вемурафениб, у 18% был зарегистрирован по крайней мере один случай плоскоклеточной карциномы кожи или кератоакантомы. Эти опухолевые очаги были иссечены, и изменения дозы вемурафениба не потребовалось ни в одном случае. Эти показатели несколько ниже таковых в исследованиях I и II фазы с вемурафенибом [15, 16], что, вероятно, обусловлено более коротким периодом наблюдения в настоящем исследовании. Плоскоклеточная карцинома кожи и кератоакантома также наблюдались у пациентов, получавших сорафениб [21, 22] — препарат, который, как и вемурафениб, проявляет ингибирующую активность в отношении RAF-киназы. Других вторичных новообразований у пациентов, принявших участие в настоящем исследовании, не наблюдалось.

Механизм индуцирования кожных неоплазий в настоящее время является объектом исследований, тем не менее предполагается, что он включает активирующий эффект вемурафениба на пренеопластические клетки, в которых «дикий» BRAF подвергается дальнейшему праймингу вследствие активации восходящего сигнального пути. Ряд исследователей установили, что вемурафениб и другие ингибиторы RAF-киназы могут потенцировать активность сигнального пути MAPK в клетках с «диким» BRAF [23-25]. Это наблюдение может объяснять благоприятный терапевтический индекс вемурафениба у больных меланомой с мутацией BRAF V600E, а также позволяет предположить, что вемурафениб может ускорять рост некоторых опухолей с «диким» BRAF.

В настоящее время многочисленные группы исследователей продолжают важную работу по поиску механизмов, посредством которых меланомы становятся резистентными к вемурафенибу. Предварительные результаты указывают на то, что в резистентных опухолях реактивируется сигнальный путь MAPK [26-28]. Точные механизмы реактивации все еще изучаются, тем не менее «сторожевые» мутации BRAF, способные препятствовать связыванию вемурафениба с BRAF, ни разу не наблюдались.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E вемурафениб, назначаемый в монотерапии,

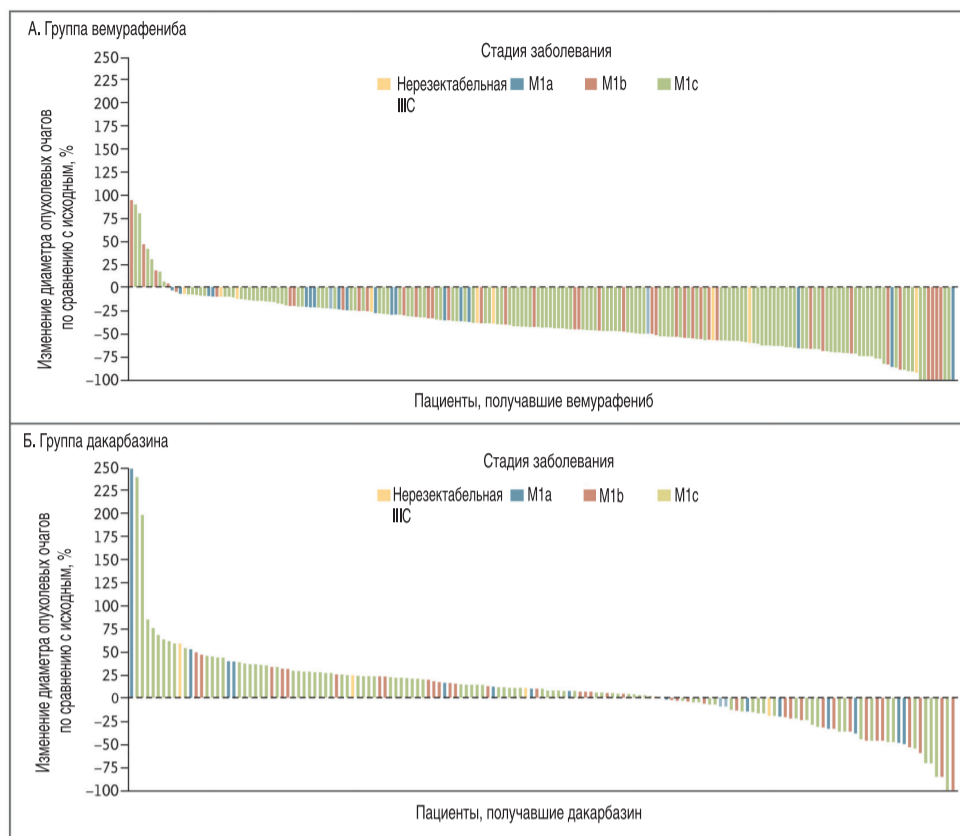


Рис. 3. Лучший ответ опухоли для каждого пациента

Данные относительно лучшего ответа опухоли представлены для 209 пациентов группы вемурафениба (А) и 158 пациентов группы дакарбазина (Б), которые были зарегистрированы не менее чем за 14 недель до клинической даты отсечения (30 декабря 2010 г.) и прошли не менее одного обследования опухоли после лечения. Каждый столбец отражает данные для одного пациента, цветом обозначена стадия заболевания. На оси Y показано процентное изменение суммы диаметров опухолевых очагов по сравнению с исходной. Отрицательные значения указывают на уменьшение размеров опухоли.

повышает частоту ответа и улучшает общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с дакарбазином. Эти данные являются прочным фундаментом для дальнейшей разработки комбинированных схем лечения меланомы, основанных на вемурафенибе.

Литература

- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.-J. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009; 27: 6199-206.
- Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60: 277-300. [Erratum, CA Cancer J Clin 2011; 61: 133-4.]
- Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase no. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. (<http://globocan.iarc.fr>)
- Chapman P.B., Einhorn L.H., Meyers M.L. et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1999; 17: 2745-51.
- Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N. et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000; 18: 158-66.
- Avril M.F., Aamdal S., Grob J.J. et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol 2004; 22: 1118-25.
- Bedikian A.Y., Millward M., Pehamberger H. et al. Bel-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J Clin Oncol 2006; 24: 4738-45.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 711-23. [Erratum, N Engl J Med 2010; 363: 1290.]
- Wolchok J.D., Thomas L., Bondarenko I.N. et al. A phase 3 randomized study of ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) versus DTIC alone as first-line treatment in patients with unresectable stage III or IV melanoma. J Clin Oncol 2011; 29: Suppl. LBA5.
- Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417: 949-54.
- Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T. et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 2005; 353: 2135-47.
- Bollag G., Hirth P., Tsai J. et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. Nature 2010; 467: 596-9.
- Tsai J., Lee J.T., Wang W. et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 3041-6.
- Joseph E.W., Pratilas C.A., Poulikakos P.I. 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; 107: 14903-8.
- Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B. et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 809-19.
- Ribas A., Kim K.B., Schuchter L.M. et al. BRIM-2: an open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAFV600E mutation-positive melanoma. J Clin Oncol 2011; 29: Suppl. 8509.
- Pocock S.J., Clayton T.C., Altman D.G. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. Lancet 2002; 359: 1686-9.
- Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M. et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol 2011; 29: 1239-46.
- Arozarena I., Sanchez-Laorden B., Packer L. et al. Oncogenic BRAF induces melanoma cell invasion by downregulating the cGMP-specific phosphodiesterase PDE5A. Cancer Cell 2011; 19: 45-57.
- Kumar R., Angelini S., Czene K. et al. BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome. Clin Cancer Res 2003; 9: 3362-8.
- Williams V.L., Cohen P.R., Stewart D.J. Sorafenib-induced premalignant and malignant skin lesions. Int J Dermatol 2011; 50: 396-402.
- Kwon E.J., Kish L.S., Jaworsky C. The histologic spectrum of epithelial neoplasms induced by sorafenib. J Am Acad Dermatol 2009; 61: 522-7.
- Poulikakos P.I., Zhang C., Bollag G., Shokat K.M., Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. Nature 2010; 464: 427-30.
- Hatzivassiliou G., Song K., Yen I. et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. Nature 2010; 464: 431-5.
- Heidorn S.J., Milagre C., Whittaker S. et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. Cell 2010; 140: 209-21.
- Johannessen C.M., Boehm J.S., Kim S.Y. et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. Nature 2010; 468: 968-72.
- Nazarian R., Shi H., Wang Q. et al. Melanomas acquire resistance to B-Raf(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. Nature 2010; 468: 973-7.
- Villanueva J., Vultur A., Lee J.T. 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; 18: 683-95.

Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. for BRIM-3 Study Group. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med. 2011; 364 (26): 2507-2516

Перевел с англ. Алексей Терещенко

UA.PA.ZEL.2013.03.01