

## ПРЕСС-РЕЛИЗ

**Комбинація кобиметиніба і вемурафеніба допомагає пацієнтам з розповсюдженою меланомою уникнути прогресування захворювання в течение 1 року**

**Результати дослідження III фази coBRIM продемонстрували медіану виживаемості без прогресування 12,3 міс при використанні комбінації кобиметиніба і вемурафеніба. Додаткові дані дослідження Ib фази BRIM7 показали, що 61% пацієнтів, які раніше не отримували терапію інгібітором BRAF, були живі після двох років лікування. Як очікується, Управління по контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) прийме рішення щодо заявки компанії «Рош» на реєстрацію нового показання для застосування кобиметиніба в поєднанні з вемурафенібом к августу 2015 року. Заявка на реєстрацію розглядається також в Європейському агентстві по лікарським засобам (EMA).**

Компанія «Рош» оголосила про результати двох досліджень, присвячених застосуванню інгібітора MEK кобиметиніба в поєднанні з вемурафенібом (Зелбораф). Оновлені дані базового дослідження III фази coBRIM показали, що застосування комбінації препаратів дозволило пацієнтам з розповсюдженою меланомою з мутацією BRAF V600, раніше не отримували лікування, жити до одного року (медіана 12,3 міс) без погіршення перебігу захворювання або настання смерті (виживаемість без прогресування) в порівнянні з 7,2 міс при монотерапії вемурафенібом (відносний ризик 0,58; 95% довірливий інтервал 0,46-0,72) [1].

«Комбінація кобиметиніба і вемурафеніба подлила час, в течение якого пацієнти можуть жити без прогресування захворювання, до одного року, – говорить **Sandra Horning**, доктор медицини, головний медичний директор і глава глобального відділення по розробці лікарських препаратів компанії «Рош». – Це надихаючі результати, оскільки вони підкреслюють важливість застосування комбінації лікарських засобів, прицільно впливаючих на сигнальні шляхи, які обумовлюють злоякісний ріст приблизно в половині всіх випадках меланоми».

Крім того, оновлені результати дослідження coBRIM продемонстрували більш високі показники відповіді на терапію при використанні комбінації препаратів кобиметиніба і вемурафеніба порівняно з монотерапією вемурафенібом. Частота об'єктивного відповіді (ЧОО) для комбінації препаратів склала 70% (повний відповідь 16%, частинний відповідь 54%) в порівнянні з 50% (11% ПО, 40% ЧО) [1]. В процесі подальшого спостереження показник частоти ПО в групі комбінованого лікування збільшився з 10 до 16%, оскільки у частини пацієнтів з ЧО було досягнуто ПО після лікування, продовжувалося більше року. Профіль безпеки комбінації кобиметиніба і вемурафеніба збігається з представленими раніше даними щодо безпеки. Найбільш частими нежелательними явленнями в групі з комбінацією були діарея, нудота, лихоманка, фоточувствительність, відхилення лабораторних показників функції печінки, підвищення рівня креатинфосфокиназы – КФК (фермент, виділяється м'язами), рвота.

Згідно з результатами дослідження Ib фази BRIM7 кобиметиніба в поєднанні з вемурафенібом допомагає пацієнтам, раніше не отримували терапії інгібітором BRAF, жити в середньому більше двох років (медіана 28,5 міс). Крім того, тривале спостереження показало, що 61% пацієнтів, раніше не отримували лікування інгібітором BRAF, були живі після двох років [2]. Профіль безпеки комбінації збігається з даними при попередніх аналізах. Показники частоти серйозної ретинопатії, кардіоміопатії і кожної плоскоклітинної карциноми були аналогічними повідомленим раніше.

Результати досліджень coBRIM і BRIM7 були представлені в ході 51-ї щорічної конференції Американського товариства клінічної онкології (ASCO), що відбулася в Чикаго 29 травня – 2 червня. Результати coBRIM були озвучені на сесії усних доповідей доктором James Larkin, співробітником Королівського госпіталю Марсден, г. Лондон, Великобританія (реферат № 9006). Результати BRIM7 були представлені в формі стендової презентації доктором Анна Pavlick з Медичного центру Нью-Йоркського університету (реферат № 9020).

Заявка на реєстрацію нового показання до застосування кобиметиніба при розповсюдженої меланомі з мутацією BRAF V600 отримала право на пріоритетне розглядання в FDA, прийняття рішення очікується до серпня 2015 року. EMA передбачує прийняття рішення щодо подання на реєстрацію кобиметиніба до кінця 2015 року.

**Об дослідженні coBRIM**

coBRIM представляє собою міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази по оцінці безпеки і ефективності застосування терапевтичної комбінації кобиметиніба в дозі 60 мг щодня і вемурафеніба в дозі 960 мг двічі в сутки в порівнянні з монотерапією вемурафенібом в дозі 960 мг двічі в сутки. В дослідженні брали участь 495 пацієнтів з неоперабельною місцевою-розповсюдженою або метастатичною меланомою з мутацією BRAF V600 (визначали за допомогою тесту cobas® 4800 BRAF Mutation Test), раніше не отримували лікування по поводу розповсюдженого захворювання.

Пацієнти були рандомізовані для щоденного отримання комбінації препаратів Зелбораф в течение 28-денного курсу лікування і кобиметиніба або плацебо в дні 1-21. Лікування продовжувалося до прогресування захворювання, розвитку непереносимої токсичності або відкликання участником. Первичною кінцевою точкою в дослідженні була ВВП по оцінці дослідника. Вторичні кінцеві точки включали ВВП по оцінці незалежного спостережного комітету, частоту об'єктивного відповіді і загальну виживаемість (ОВ), а також тривалість відповіді і інші показники безпеки, якості життя і фармакокінетичні параметри [3].

К найбільш частим зустрічались нежелательним явленям (більше 20%) у пацієнтів, отримували комбіноване лікування вемурафенібом і кобиметинібом, відносились діарея, нудота, лихоманка, підвищена чутливість до сонячного світла, відхилення лабораторних показників функції печінки, підвищення рівня креатинфосфокиназы, рвота. В групі комбінованого лікування частіше спостігалась серйозна ретинопатія (скоплення рідини під сітчаткою) (26 і 3% відповідно), при цьому в більшості випадків дане нежелательне явлення відносилось до 1 або 2 ступенів тяжкості і було преходячим. Деякі нежелательні явлення, включаючи плоскоклітинну карциному шкіри і кератокантому, в групі комбінованого лікування зустрічались частіше, ніж в групі монотерапії вемурафенібом.

**Об дослідженні BRIM7**

BRIM7 представляє собою дослідження фази Ib з участю 129 пацієнтів, метою якого є оцінка безпеки і переносимості кобиметиніба в поєднанні з вемурафенібом у пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією BRAF V600, які раніше не отримували лікування інгібітором BRAF або у кого на фоні даної терапії спостігалось прогресування захворювання. Первичними кінцевими точками дослідження BRIM7 були безпека, переносимість і визначення оптимальної дози. Вторичні критерії оцінки результатів відносились до ефективності. На етапі вибору дози пацієнти отримували кобиметиніб в дозі 60, 80 або 100 мг один раз в сутки по схемі 14 днів прийому/14 днів перерыва; 21 день прийому/7 днів перерыва або 28 днів неперервного прийому, а також вемурафеніб в дозі 720 або 960 мг двічі в сутки без перерывів. Після етапу вибору дози для подальшого вивчення були обрані дві дози: кобиметиніб – 60 мг один раз в сутки, 21 день прийому/7 днів перерыва і вемурафеніб – 720 або 960 мг двічі в сутки [4]. Найбільш частим нежелательним явленням були управляемі, помірної ступені тяжкості, загальна частота нежелательних явлень при подовженому періоді спостереження до медіани 21 місяць відповідає відповідній, нові дані щодо безпеки застосування не виявлені.

**Об поєднанні кобиметиніба і вемурафеніба**

Кобиметиніб розроблений для селективного блокування активності білка MEK [5], одного з ланок внутрішньоклітинної ланки білків, що представляє собою сигнальний шлях, який регулює ділення клітки і визначає термін її існування [6]. Кобиметиніб зв'язується з білком MEK, тоді як вемурафеніб – з мутантною формою білка BRAF, ще одним представителем цього сигнального шляху, що дозволяє прервати аномальне розповсюдження сигналу, запускання росту опухолі [7, 8].

**Об препараті кобиметиніб**

Кобиметиніб (GDC-0973, XL518) був відкритий і розробляється в співпраці з компанією Exelixis. Крім комбінації з вемурафенібом для терапії меланоми, в настоящее время також вивчається застосування кобиметиніба в поєднанні з іншими досліджуваними препаратами, включаючи препарати, що впливають на імунну систему при різних видах раку, в тому числі немелкоклітинному раку легкого і колоректальному раку.

**Об препараті вемурафеніб (Зелбораф)**

Зелбораф став першим таргетним препаратом, призначеним для лікування пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією BRAF V600, наявність якої визначається за допомогою попередньої валидації

тесту, наприклад cobas 4800 BRAF Mutation Test. Вемурафеніб не може застосовуватись у пацієнтів з «диким» типом BRAF [9]. В настоящее время препарат зареєстрований в більш ніж 90 країнах. Досвід застосування препарату становить більше ніж 11 тис. пацієнтів по всьому світу. Вемурафеніб розроблений в рамках ліцензії з 2006 року і угоди про співпрацю між компаніями «Рош» і Plexxikon (в настоящее время входить в групу компаній Daiichi Sankyo).

**Об меланомі**

Порівняно з іншими видами раку шкіри меланома зустрічається рідше, але вона більш агресивна і частіше супроводжується смертельним результатом [10, 11]. Мутація в гені BRAF V600 зустрічається приблизно в половині випадків меланоми [12]. Якщо захворювання виявлено на ранній стадії, зазвичай, його можна лікувати [13, 14], але для більшості пацієнтів на пізніх стадіях захворювання прогноз несприятливий [11]. В настоящее время в світі діагноз меланоми щорічно виявляється більш ніж у 232 тис. осіб, при цьому більше 55 тис. пацієнтів з цієї групи щорічно помирають [15]. В последние годы відзначається значительний прогрес в області лікування метастатичної меланоми, і у пацієнтів з цим захворюванням з'явилось більше можливостей терапії. Тем не менше меланома залишається серйозною проблемою для охорони здоров'я, так як захворюваність неуклонно зростає протягом останніх 30 років [16].

**Компанія «Рош» в боротьбі з раком шкіри**

«Рош» займається дослідженнями нових методів лікування раку шкіри в течение майже 20 років. За последние пять років компанія надавала пацієнтам з цим потенційно небезпечним і навіть смертельно небезпечним видом раку шкіри два нові лікарські засоби. Препарати Эрведж і Зелбораф, які є першими в своєму класі, значительно покращили результати лікування при розповсюджених стадіях найбільш частим зустрічаються і найбільш серйозних видів раку шкіри. Вемурафеніб став першим таргетним таблетованим препаратом, зареєстрованим для терапії пацієнтів з позитивним результатом відповідного діагностичного тесту. Эрведж – це перший інгібітор сигнального шляху hedgehog і перший з лікарських препаратів, одобрених для лікування розповсюджених форм найбільш частим зустрічаються раку шкіри – базально-клітинної карциноми. «Рош» продовжує вивчати зазначені препарати і кобиметиніб при різних видах раку, в монотерапії і в комбінації з іншими досліджуваними препаратами, в частині з імунотерапією.

Більш детальна інформація міститься на сайті [www.roche.com](http://www.roche.com).

Переклад з англ. Катерини Котенко

**Література**

- Larkin J. et al. Update of progression-free survival and correlative biomarker analysis from coBRIM: cobimetinib plus vemurafenib in advanced BRAF-mutated melanoma. Abstract presented at ASCO, Chicago, IL, USA, 29 May – 2 June 2015; abstract #9006.
- Pavlick et al. Extended follow-up results of phase 1B study (BRIM7) of vemurafenib with cobimetinib in BRAF-mutant melanoma. Abstract presented at ASCO, Chicago, IL, USA, 29 May – 2 June 2015; abstract #9020.
- Larkin J. et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2014; 371(20): 1867-76.
- Ribas A. et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. Lancet Oncol. 2014; 15: 954-65.
- Johnston S. XL518, a potent, selective, orally bioavailable MEK1 inhibitor, downregulates the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in vivo, resulting in tumor growth inhibition and regression in preclinical models. Poster presented at AACR-NCI-EORTC Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; October 22, 2007; San Francisco, CA. Abstract C209.
- Khavari T.A. et al. Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia. Cell Cycle. 2007; 6: 2928-31.
- Safaee Ardekani G. et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012; 7(10): e47054.
- Haferkamp S. et al. Vemurafenib induces senescence features in melanoma cells. J Invest Dermatol. 2013; 133: 1601-9.
- Zelboraf Summary of Product Characteristics, August 2014. Available at: <http://www.ema.europa.eu> Last accessed April 2015.
- Algazi A.P. et al. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. Cancer Manag Res. 2010; 2: 197-211.
- Finn L. et al. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. BMC Med. 2012; 10:23.
- Ascierto P.A. et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. J Transl Med. 2012; 10:85.
- Leong S.P. Future perspectives on malignant melanoma. Surg Clin North Am. 2003; 83: 453-6.
- Creagan E.T. Malignant melanoma: an emerging and preventable medical catastrophe. Mayo Clin Proc. 1997; 72: 570-4.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012.v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx); Last accessed April 2015.
- Bataille V. Risk factors for melanoma development. Expert Rev Dermatol. 2009; 4: 533-9.