

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 вищі 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 був досягнутий 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 креатинфосфокинази – 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, кардіомиопатії 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 устних доповідей доктором James Larkin, співробітником Королівського госпіталю Марсден, г. Лондон, Великобританія (реферат № 9006). Результати BRIM7 були представлені в формі стендової презентації доктором Анна Павлік 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 передбачає 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 свого участника. Первинною 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 креатинфосфокинази, 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. Первинними 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 часті нежелательні явлення були управляемими, середньої ступені тяжкості, загальна частота нежелательних явлень при подовженому періоді спостереження до медіани 21 місяць залишалась відповідною, 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 строк 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 більш ніж 11 тис. пацієнтів по всьому світу. Вемурафеніб розроблений в рамках ліцензії з 2006 року і угоди про співпрацю між компаніями «Рош» і Plexikon (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 ісходом [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 більш ніж 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 збільшується на протязі останніх 30 років [16].

Компанія «Рош» в боротьбі з раком шкіри

«Рош» займається дослідженнями нових методів лікування раку шкіри в течение більш ніж 20 років. За последние пять років компанія представила 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 із 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.

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; Last accessed April 2015.
- Bataille V. Risk factors for melanoma development. Expert Rev Dermatol. 2009; 4: 533-9.