

## ПРЕСС-РЕЛИЗ

Roche

# Сочетание кобиметиниба и вемурафениба одобрено в Швейцарии для лечения пациентов с прогрессирующей меланомой

Новый вариант терапии для пациентов с трудно поддающейся лечению формой рака кожи показал достоверное улучшение результатов лечения

**27 августа фармацевтическая компания Roche объявила о том, что управление по лицензированию и надзору терапевтической продукции Швейцарии (Swissmedic) одобрило комбинированную терапию кобиметинибом и вемурафенибом для лечения пациентов с прогрессирующей меланомой. Таким образом, Швейцария стала первой страной мира, где указанная комбинированная терапия стала доступной для пациентов.**

Утверждение вемурафениба в 2011 году стало первым существенным улучшением в терапии больных с распространенной меланомой. Вемурафениб, селективно ингибирующий сигнальный путь MAPK в опухолевой клетке (воздействуя на мутантную протеинкиназу BRAF), позволил продлить общую выживаемость пациентов на 4 мес (медиана общей выживаемости составила 13,6 мес) по сравнению со стандартной химиотерапией дакарбазином [1-4].

В дальнейших исследованиях обнаружилась высокая частота активации протеинкиназы MEK при меланомах, имеющих BRAF-мутацию. Это открытие привело к разработке MEK-ингибитора кобиметиниба. Двойное ингибирование протеинкиназ BRAF и MEK в сигнальном пути MAPK стало следующим прорывом в таргетной терапии меланомы. Ключевое исследование coBRIM показало, что комбинация кобиметиниба и вемурафениба значительно продлевает период до прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости до прогрессирования в этом исследовании составила 12,3 мес. Результаты исследования coBRIM были опубликованы в ноябре 2014 г. в *New England Journal of Medicine*.

Заместитель заведующего кафедрой дерматологии университетской больницы г. Цюриха, доктор медицинских наук, профессор Reinhard Dummer отметил: «Комбинированное лечение является результатом дальнейшего систематического развития монотерапии ингибиторами BRAF и MEK. Комбинированная терапия приводит к повышению ответа на лечение и значительно увеличивает период до прогрессирования заболевания».

## О меланоме

По сравнению с другими формами рака кожи меланома встречается реже, но имеет более агрессивное течение [5, 6]. Мутация гена BRAF происходит примерно в половине случаев меланомы [7]. При раннем выявлении это заболевание легко излечимо [8, 9], но большинство пациентов с распространенными стадиями меланомы имеют плохой прогноз. Ежегодно в мире выявляется более чем 232 тыс. случаев меланомы, и более чем 55 тыс. человек умирают от этого заболевания [10]. В последние годы наблюдается значительный прогресс в терапии метастатической меланомы, и пациенты с этим заболеванием имеют больше вариантов лечения. Тем не менее злокачественная меланома остается серьезной проблемой здравоохранения, имеет высокую неудовлетворенную потребность в терапии, а ее распространенность постоянно увеличивается в течение последних 30 лет [11].

## О вемурафенибе

Вемурафениб (Зелбораф) стал первым таргетным препаратом для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой и мутацией BRAF V600. Мутация обнаруживается с помощью специальных валидированных тестов, таких как cobas 4800 BRAF Mutation Test.

Вемурафениб не показан для применения у пациентов с меланомой при диком типе гена BRAF [12]. Сегодня этот препарат утвержден более чем в 90 странах и применяется для лечения более 11 тыс. пациентов во всем мире. Вемурафениб – совместная разработка в рамках соглашения о сотрудничестве

компании Roche с компанией Plexxikon, которая сейчас входит в состав Daiichi Sankyo Group.

## О кобиметинибе

Препарат кобиметиниб (GDC-0973, XL518, Cotellic) был разработан в сотрудничестве с компанией Exelixis. Помимо терапии меланомы, кобиметиниб также изучается в комбинации с несколькими исследуемыми препаратами (в том числе иммунотерапией) при нескольких типах опухолей, таких как немелкоклеточный рак легкого и колоректальный рак.

## О комбинации вемурафениба и кобиметиниба

Кобиметиниб избирательно блокирует активность MEK [13], одного из внутриклеточных белков сигнального пути, помогающего регулировать деление и выживание клеток [14]. Кобиметиниб связывается с MEK, в то время как вемурафениб связывается с мутантной BRAF-киназой, другим белком одного и того же сигнального пути. Это позволяет прервать аномальный сигнал, способный привести к росту опухоли [15, 16].

## Об исследовании coBRIM

Международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III coBRIM посвящено оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии кобиметинибом и вемурафенибом. В общей сложности 495 пациентов с неоперабельной, локально-распространенной или метастатической меланомой и мутацией BRAF V600 были рандомизированы в группы, получавшие соответственно вемурафениб 1 раз в сутки в утвержденной дозировке в сочетании с кобиметинибом либо плацебо на протяжении 3 недель, после чего в течение недели получали кобиметиниб или плацебо. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, появления непереносимой токсичности или отзыва пациентом информированного согласия. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователей являлась первичной конечной точкой. Вторичные конечные точки исследования включали ВБП по оценке независимого комитета, уровень объективного ответа, общую выживаемость пациентов, продолжительность ответа на лечение, безопасность, фармакокинетические данные и показатели качества жизни [17].

Результаты исследования coBRIM показали, что ранее не получавшие лечения пациенты с BRAF V600-положительной распространенной меланомой живут в среднем более 1 года (12,3 мес) без прогрессирования заболевания при комбинированном лечении кобиметинибом и вемурафенибом и только 7,2 мес при монотерапии вемурафенибом [18]. Пациенты, получавшие кобиметиниб и вемурафениб, также лучше отвечали на лечение по сравнению с теми, кто получал монотерапию вемурафенибом. Частота объективных ответов в группе кобиметиниба и вемурафениба составила 70% (по сравнению с 50% в группе монотерапии) [18]. При дальнейшем наблюдении частота полного ответа в группе комбинированной терапии увеличилась с 10 до 15%, поскольку у некоторых пациентов, которые ранее частично ответили на лечение, после применения комбинации препаратов на протяжении более 1 года был достигнут полный ответ. Профиль безопасности кобиметиниба и

вемурафениба соответствовал данным, полученным ранее в исследовании Ib фазы BRIM7. Наиболее частыми побочными эффектами в группе, получавшей комбинированную терапию, были диарея, сыпь, тошнота, лихорадка, фоточувствительность, нарушение лабораторных показателей печени, повышение уровня креатинфосфокиназы и рвота.

## О производителе

Компания Roche занимается изучением новых методов лечения рака кожи в течение почти 20 лет. В последние пять лет предложены два новых препарата для пациентов с потенциально уродующими или смертоносными видами рака кожи. Первые два препарата этого класса – висмодегиб (Эриведж) и вемурафениб (Зелбораф) – значительно улучшили возможности лечения поздних стадий наиболее распространенных и серьезных видов рака кожи. Вемурафениб стал первым таргетным пероральным препаратом, утвержденным в сочетании с новым методом диагностики. Висмодегиб – первый ингибитор сигнального пути hedgehog, который одобрен для запущенных форм наиболее распространенного рака кожи – базальноклеточной карциномы. В настоящее время компания Roche продолжает исследовать вемурафениб, висмодегиб и кобиметиниб в качестве монотерапии и в комбинации с другими изучаемыми лекарственными средствами, такими как иммунотерапия, при нескольких видах онкологических заболеваний.

## Литература

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Bedikian A.Y., Millward M., Pehamberger H. et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4738-45.
5. Algazi A.P. et al. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res*. 2010; 2: 197-211.
6. Finn L. et al. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Med*. 2012; 10: 23.
7. Ascierto P.A. et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med*. 2012; 10: 85.
8. Leong S.P. Future perspectives on malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003; 83: 453-6.
9. Creagan E.T. Malignant melanoma: an emerging and preventable medical catastrophe. *Mayo Clin Proc*. 1997; 72: 570-4.
10. 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.
11. Bataille V. Risk factors for melanoma development. *Expert Rev Dermatol*. 2009; 4: 533-9.
12. Zelboraf Summary of Product Characteristics, August 2014. Available at: <http://www.ema.europa.eu> Last accessed April 2015.
13. 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.
14. Khavari T.A. et al. Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia. *Cell Cycle*. 2007; 6: 2928-31.
15. 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.
16. Haferkamp S. et al. Vemurafenib induces senescence features in melanoma cells. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 1601-9.
17. Larkin J. et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(20): 1867-76.
18. 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.

Перевод с англ. Катерины Котенко