

Зелбораф

вемурафениб



Зелбораф - первый зарегистрированный в Украине препарат для монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы кожи, в клетках которой выявлена мутация BRAF V600^{1,2}



Зелбораф:

Увеличение ОВ

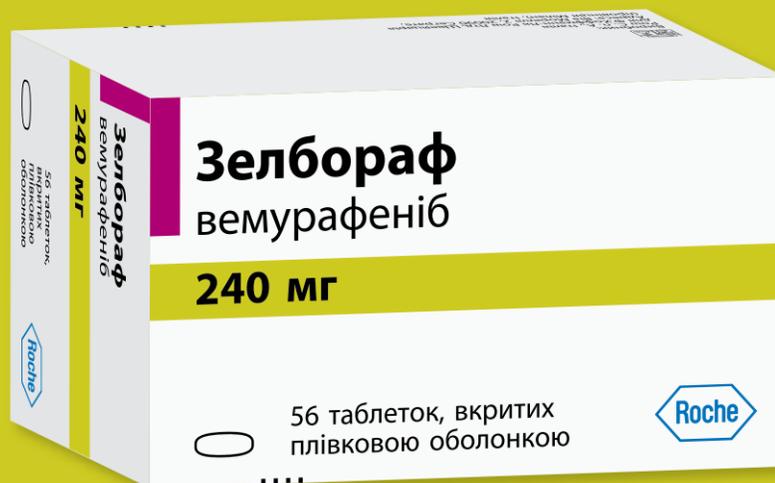
до 13,6 мес.

Увеличение ВПБ

до 6,9 мес.

по сравнению с дакарбазином у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, не получавших лечение ранее³

Таблетированный препарат для таргетной терапии меланомы кожи¹



Зелбораф

Действующее вещество: vemurafenib.

Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит вемурафениба 240 мг.

Показания. Монотерапия неоперабельной или метастатической меланомы, в клетках которой выявлено мутацию BRAF V600.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к вемурафенибу и другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы. Перед началом приема препарата Зелбораф необходимо подтвердить наличие мутации BRAF V600 в клетках опухоли. Рекомендованная доза вемурафениба составляет 960 мг (4 таблетки по 240 мг) дважды в сутки; суточная доза - 1 920 мг. Можно принимать вместе с едой или без еды. Таблетки глотать целиком, не разжевывать, не разламывать, запивая стаканом воды. Терапию рекомендуется продолжать до начала прогрессирования заболевания или появления недопустимых признаков токсичности.

Побочные реакции. Наиболее частыми побочными реакциями являются артралгия, слабость, сыпь, реакция фоточувствительности, тошнота, алопеция и зуд. Очень часто сообщалось о плоскоклеточной карциноме кожи, лечение которой было, как правило, хирургическим.

Фармакологические свойства. Вемурафениб – низкомолекулярный пероральный ингибитор фермента серин-треонин киназы, который кодируется геном BRAF. Мутации в гене BRAF приводят к конститутивной активации белка BRAF, что может способствовать пролиферации клеток в отсутствие факторов роста, которые в норме необходимы для пролиферации. Вемурафениб ингибирует BRAF киназы с активационным кодом 600 мутаций. 94% материала, связанного с вемурафенибом обновляются с фекалиями, и 1% - с мочой.

Сроки годности. 3 года. Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке в защищенном от влаги месте.

Категория отпуска – по рецепту. Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата (Зелбораф) приведена в инструкции для медицинского применения препарата (утверждена приказом МЗ Украины № 254 от 29.03.2013. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по применению медицинского иммунобиологического препарата. Сертификат о государственной регистрации МЗ Украины № UA/12699/01/01 от 02.04.2013. Дата последнего пересмотра: 21.10.2015. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

ООО «Рош Украина»:
Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.
www.roche.ua
ukraine.medinfo@roche.com



Долгосрочные результаты терапии вемурафенибом у больных меланомой

Сигнальный путь BRAF участвует примерно в 50% случаев развития меланомы, что делает его ключевой терапевтической мишенью. Терапия BRAF-ингибитором вемурафенибом вызывает быструю регрессию опухоли у большинства больных меланомой с мутацией BRAF V600E, однако у многих из них со временем наблюдается прогрессирование заболевания (ПЗ). В 2015 г. были опубликованы результаты длительного наблюдения за пациентами, получавшими терапию вемурафенибом*. Под наблюдением находились пациенты, начавшие терапию еще в рамках исследования I фазы.

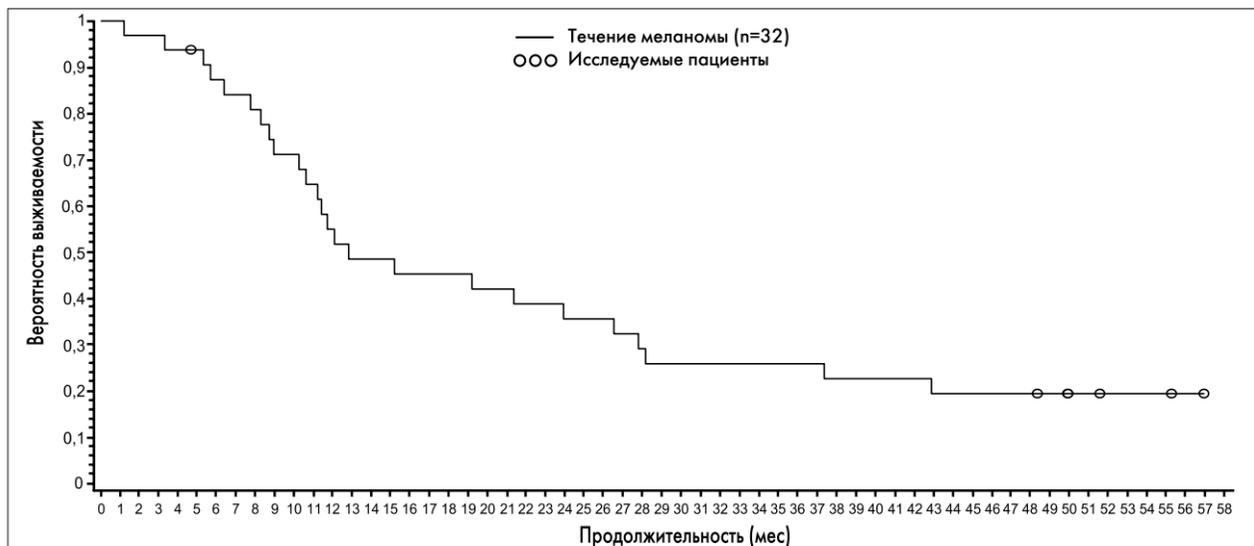


Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера. Оценка меланомоспецифической выживаемости

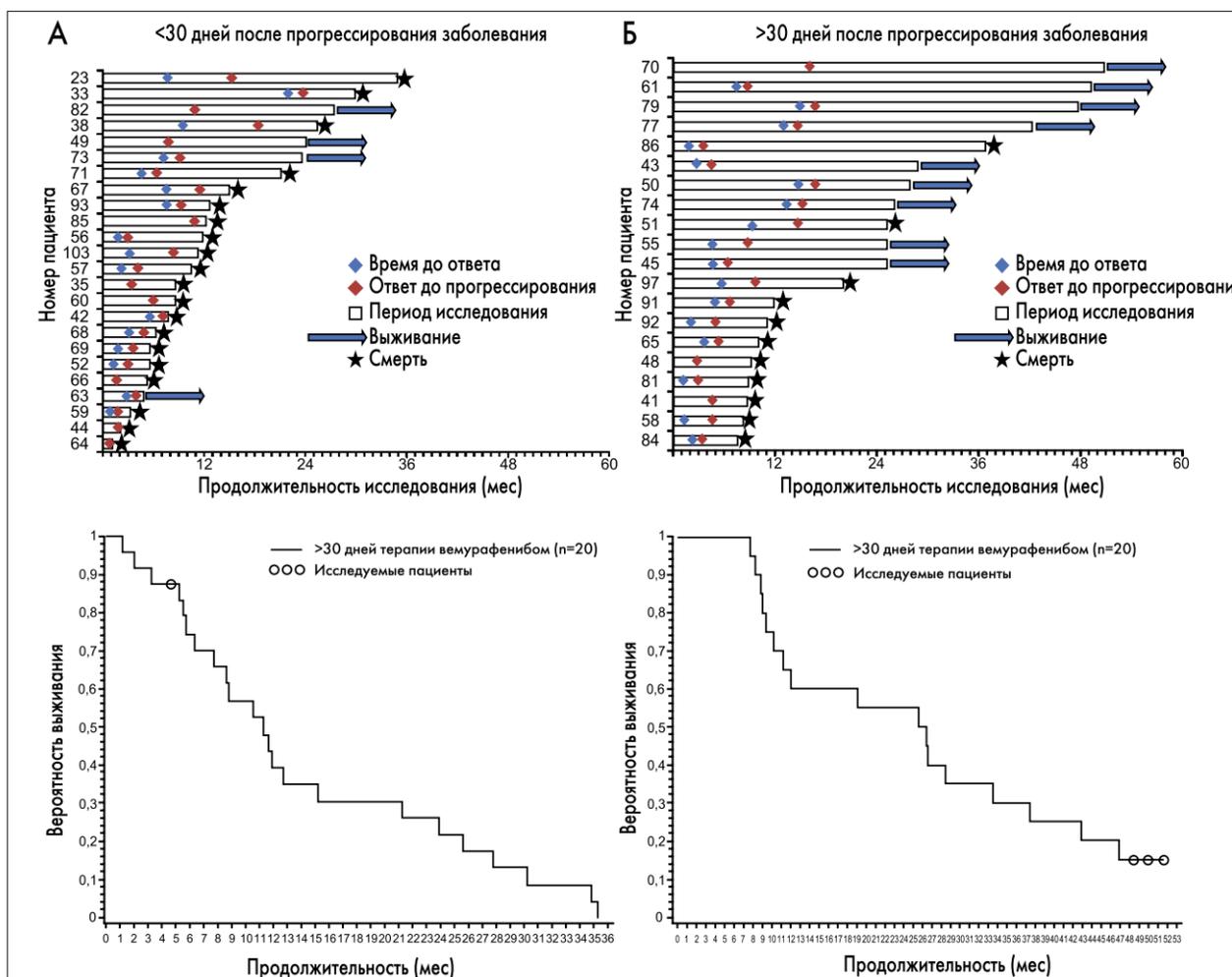


Рис. 2. Время до ответа на лечение и прогрессирования, общая выживаемость и индивидуальный статус (выживание/смерть) для пациентов с прогрессированием заболевания во время получения терапии вемурафенибом в дозах ≥ 240 мг два раза в день. Кривая Каплана-Мейера отражает количество выживших пациентов во времени

А. Пациенты с диссеминированным ПЗ, получавшие терапию вемурафенибом на протяжении <30 дней после прогрессирования.
Б. Пациенты с локальным ПЗ, продолжавшие терапию вемурафенибом >30 дней после прогрессирования.

В период с августа 2008 по август 2009 года 48 пациентов с метастатической меланомой и подтвержденной мутацией V600E, резистентные к стандартным на тот момент методам лечения, начали получать терапию вемурафенибом. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Данное исследование было разделено на два этапа. На первом этапе (группа повышения дозы) проводилось определение максимально переносимой пациентами дозы вемурафениба для дальнейшего использования в исследовании II фазы. После оценки уровня ответа лечение вемурафенибом было продолжено в максимально переносимой дозе 960 мг дважды в день до появления неприемлемых побочных эффектов или ПЗ (группа продления терапии).

* Puzanov I., Amaravadi R., McArthur G. et al. Long-term outcome in BRAF V600E melanoma patients treated with vemurafenib: Patterns of disease progression and clinical management of limited progression. *European Journal of Cancer* (2015) 51, 1435-1443.

Оценка безопасности терапии осуществлялась каждые 4 нед.

Ответ на лечение вемурафенибом оценивали каждые 8 нед в соответствии с критериями оценки ответа для солидных опухолей (RECIST). Пациентам с ПЗ, которым была показана локальная терапия (хирургическая операция или лучевая терапия), было разрешено продолжить прием вемурафениба после прогрессирования. В рамках исследования оценивался показатель общей выживаемости (ОВ) от начала лечения, а также от ПЗ; учитывались особенности прогрессии на разных участках метастазирования.

В период с августа 2008 по август 2009 года 48 пациентов с метастатической меланомой и подтвержденной мутацией V600E, резистентные к стандартным на тот момент методам лечения, начали получать терапию вемурафенибом. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Данное исследование было разделено на два этапа. На первом этапе (группа повышения дозы) проводилось определение

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Характеристика	Все пациенты (n=48) (повышение дозы – n=16, продление терапии – n=32)	Лечение вемурафенибом после ПЗ (n=44)	
		>30 дней (n=20) ^a	Прекращение (n=24) ^b
Средний возраст (диапазон)	53 (22-88)	52 (22-65)	53 (23-88)
Мужчины, n (%)	27 (56)	15 (75)	11 (46)
Подтвержденная стадия М1с заболевания, n (%)	35 (73)	12 (60)	22 (92)
ECOG ФС 1, n (%)	27 (56)	12 (60)	15 (63)
Получение ≥ 2 предшествующих линий терапии, n (%)	26 (54)	10 (50)	16 (67)

ECOG ФС – функциональный статус по ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.
^a Все 20 пациентов столкнулись с ограниченным ПЗ и продолжили терапию вемурафенибом после локальной терапии.
^b Все 24 пациента получали терапию вемурафенибом на протяжении <30 дней после ПЗ только с целью биопсии во время ПЗ.

Таблица 2. Участки ПЗ, последующая терапия и ее результаты (ВБП и ОВ)

	Все пациенты ^a (n=48)	Терапия вемурафенибом после ПЗ, n=44	
		>30 дней (n=20) ^b	Прекращение терапии (n=24) ^c
Медиана ВБП, мес (диапазон)	7,2 (0,9-56)	6,7 (2,9-17,1)	6,4 (0,9-24,2)
Медиана продолжительности лечения от начала ПЗ, мес (диапазон)	–	3,8 (1,1-26,6)	–
Медиана ОВ после начала ПЗ, мес (диапазон)	6,1 (0-41) ^d	10 (3,6-41)	3,4 (0-26,9)
Медиана ОВ от начала терапии вемурафенибом, мес (диапазон)	14 (1,2-56,1)	26 (7,7-56,1)	11 (1,2-35,4)
Участок ПЗ, n (%)			
Кожа/мягкие ткани	18 (38)	10 (53)	8 (33)
ЦНС	13 (27)	6(32)	7 (29)
Легкие	10 (21)	5 (26)	5(21)
Печень	6(13)	1 (5)	5(21)
Лимфатические узлы	7(15)	5 (26)	2 (8)
ЖКТ	5(10)	1 (5)	4(17)
Селезенка	4 (8)	-	4 (17)
Только симптоматическое ПЗ	3 (6)	-	3 (13)
Кости	2 (4)	1 (5)	1 (4)
Надпочечники	1 (2)	1 (5)	-

ЦНС – центральная нервная система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

^a Не отмечено ПЗ у четырех пациентов.

^b 20 пациентов столкнулись с ограниченным ПЗ и продолжили терапию вемурафенибом после локальной терапии для достижения общего клинического эффекта. Один пациент (включенный в эту группу) не соответствовал критериям RECIST для ПЗ; однако ПЗ было установлено посредством позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии.

^c 24 пациента получали терапию вемурафенибом на протяжении <30 дней после ПЗ только с целью биопсии во время ПЗ.

^d Это имело место среди 44 пациентов, у которых заболевание прогрессировало во время терапии вемурафенибом.

^e Представлены только участки, пострадавшие от ранее отмечавшегося ПЗ. Показатель превышает 100%, поскольку у некоторых пациентов заболевание прогрессировало одновременно в нескольких разных участках. Неизвестны данные для шести пациентов из группы, получавшей терапию вемурафенибом после ПЗ на протяжении >30 дней (n=19).

максимально переносимой пациентами дозы вемурафениба для дальнейшего использования в исследовании II фазы. После оценки уровня ответа лечение вемурафенибом было продолжено в максимально переносимой дозе 960 мг дважды в день до появления неприемлемых побочных эффектов или ПЗ (группа продления терапии). Оценка безопасности терапии осуществлялась каждые 4 нед.

Ответ на лечение вемурафенибом оценивали каждые 8 нед в соответствии с критериями оценки ответа для солидных опухолей (RECIST). Пациентам с ПЗ, которым была показана локальная терапия (хирургическая операция или лучевая терапия), было разрешено продолжить прием вемурафениба после

Продолжение на стр. 26.

Долгосрочные результаты терапии вемурафенибом у больных меланомой

Продолжение. Начало на стр. 25.

прогрессирования. В рамках исследования оценивался показатель общей выживаемости (ОВ) от начала лечения, а также от ПЗ; учитывались особенности прогрессии на разных участках метастазирования.

В общей сложности 48 пациентов получили терапевтические дозы вемурафениба (≥ 240 мг 2 р/день), из них за период наблюдения (1,2-56,1 мес) у 44 больных заболевание прогрессировало, у 4 прогрессирования не было. Частичный ответ (ЧО) по оценке исследователей имел место у 24 из 32 пациентов в группе продления терапии, полный ответ (ПО) наблюдался у 2 пациентов; медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у всех пациентов, включенных в исследование, составляла 7,2 мес. Медиана ОВ от начала терапии вемурафенибом составила 14 мес; 3- и 4-летняя меланомоспецифическая выживаемость в двух группах была 26 и 19% соответственно (рис. 1). У 20 пациентов, которые продолжали терапию вемурафенибом после локальной терапии, медиана ОВ составила 26 мес (от 7,7 до 56,1); у 3 из них был достигнут ПО, у 6 – ЧО.

В момент анализа ПЗ определялось у 44 пациентов на следующих участках: кожа / мягкие ткани (38%), ЦНС (27%), легкие (21%), лимфоузлы (15%), печень (13%), желудочно-кишечный тракт (10%) и кости (4%) (табл. 2). Прогрессирование более чем в одном участке, включая исходную область поражения, имели 20 пациентов (45%), у 19 (43%) метастазы развивались на новых участках без прогрессирования на предшествующих. У 5 пациентов наблюдалось только симптоматическое ПЗ.

Двадцать пациентов (45,5%) получали вемурафениб на протяжении более 30 дней после ПЗ из-за явной общей клинической пользы от лечения; большинство из этих решений были приняты изолированно исследователем, остальные – под контролем (при локальном ПЗ). Медиана продолжительности лечения вемурафенибом после ПЗ составила 3,8 мес (от 1,1 до 26,6). Результаты лечения представлены в таблице 2.

В ходе исследования были проанализированы такие показатели, как время до появления ответа на лечение и начала прогрессирования заболевания, а также индивидуальный статус пациентов, у которых заболевание прогрессировало после начала терапии вемурафенибом (рис. 2). Побочные эффекты, требующие снижения дозы вемурафениба, наблюдались у 22 (45,8%) пациентов, только у 3 (6,3%) пациентов лечение было прекращено по причине неблагоприятных событий.

В марте 2014 г. 3 из 9 пациентов были живы без ПЗ ($>49,3, 54,3$ и $>54,5$ мес от начала терапии соответственно). Средняя продолжительность терапии вемурафенибом с момента ПЗ у 5 пациентов из этой группы составила 14,7 мес (от 3,6 до 16,8). Один пациент умер от лимфомы. Шесть из 8 пациентов, оставшихся в живых после более чем 3 лет терапии, получали только вемурафениб; среди этих пациентов 5 продолжали жить после 4 лет наблюдения и по-прежнему получали монотерапию вемурафенибом.

В эксплораторном анализе определялись характеристики пациентов, получивших долгосрочные преимущества от терапии вемурафенибом. Исходными характеристиками, связанными с выживаемостью, были уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, стадия меланомы, общий уровень и локализация поражения по данным компьютерной томографии, а также функциональный статус (ФС) по ECOG. В общей группе пациентов с показателем ВБП >12 мес исходно была более низкая опухолевая нагрузка и ECOG ФС 0. У пациентов, продолживших жизнь от начала лечения вемурафенибом превысила 3 года, отсутствовало поражение ЦНС и они имели исходный ECOG ФС 0.

Ограничения данного исследования таковы: дизайн изначально не был разработан для изучения долгосрочной ОВ; в исследование включено небольшое количество пациентов; группы не были определены проспективно; критерии отбора могут приводить к смещению данных по выживаемости; отсутствовала контрольная популяция.

Анализируя результаты последних клинических исследований в лечении метастатической меланомы, авторы данного исследования полагают, что использование комбинации ингибитора BRAF и ингибитора MEK, превосходящей по эффективности монотерапию BRAF-ингибитором, позволяет достичь значительных преимуществ в отношении долгосрочной выживаемости у пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600.

Таким образом, у некоторых пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600E монотерапия вемурафенибом позволила достичь значительной продолжительности жизни. В обсуждаемом исследовании показано, что продление терапии вемурафенибом после ПЗ может быть эффективным у определенной категории пациентов. Заболевание продолжало реагировать на ингибирование сигнального пути BRAF даже после локального прогрессирования, поддающегося хирургическому удалению или лучевой терапии.

Подготовила Катерина Котенко

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Риск возникновения редкого агрессивного рака эндометрия у женщин, которые являются носителями мутации гена BRCA1

В июньском номере журнала JAMA Oncology было опубликовано новое исследование, в котором показано, что женщины – носители мутации гена BRCA1, повышающей риск развития рака грудной железы (РГЖ) и рака яичника, также могут быть подвержены более высокому риску развития агрессивной формы рака эндометрия.

Исследователи проанализировали данные 1083 женщин, средний возраст которых составил 45 лет. Из них 627 были носителями мутации гена BRCA1, 453 – носителями мутации гена BRCA2, а также 3 женщины имели мутации в обоих генах BRCA. С целью снижения риска все женщины перенесли сальпингоовариэктомию без гистерэктомии.

В общей сложности у 8 из 1083 женщин впоследствии развился рак эндометрия, в пяти случаях из них выявлен гистологический вариант серозной или серозноподобной эндометриальной карциномы. Четыре из указанных случаев развились у женщин с мутацией гена BRCA1, один – у женщины с мутацией гена BRCA2.

Серозная карцинома является редкой агрессивной формой рака эндометрия, которая составляет около 10% всех случаев рака матки, но при этом является причиной 40% всех случаев смерти от рака матки. Среди участниц исследования были пациентки, у которых серозный или серозноподобный рак эндометрия развился на протяжении 7-13 лет после риск-снижающей операции. У четырех женщин с этой формой рака тела матки ранее был РГЖ, три из них получали терапию тамоксифеном. Сравнивая свои данные с показателями серозного рака эндометрия у женщин в общей популяции, исследователи подсчитали, что женщины с мутацией гена BRCA, которые подвергаются сальпингоовариэктомии в возрасте 45 лет, имеют на 2,6% больший риск развития серозного или серозноподобного рака эндометрия до 70-летнего возраста. Выявленный риск является небольшим, но достоверным, и он касается возникновения агрессивных форм рака тела матки у носительниц мутации гена BRCA1. При обсуждении этой проблемы необходимо учитывать преимущества и риски проведения гистерэктомии параллельно с сальпингоовариэктомией пациенткам с мутацией гена BRCA1. Необходимо проведение дальнейших исследований для выявления связи между мутацией гена BRCA1 и повышенным риском развития рака эндометрия.

www.medicalnewstoday.com

Антитело против интерлейкина-1 α в терапии больных метастатическим колоректальным раком

На 18-м Международном конгрессе, посвященном онкологическим заболеваниям органов желудочно-кишечного тракта (World Congress on Gastrointestinal Cancer, WCGC), были представлены результаты исследования III фазы, в котором изучалось влияние антитела против интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α) на симптомы метастатического колоректального рака (мКРР).

Известно, что повышенная продукция ИЛ-1 α в опухолях стимулирует ангиогенез, а также воздействует на метаболизм, нарушает обмен веществ, вызывает у больного усталость, потерю мышечной массы и снижение веса. В исследование были включены пациенты с наличием симптомов мКРР, таких как боль, утомляемость, анорексия, функциональный статус по ECOG 1 или 2, а также снижение веса или наличие признаков системного воспаления.

В этом исследовании впервые введены новые критерии для оценки объективного ответа на лечение на основе контроля симптомов, которые были разработаны совместно с European Medicines Agency Scientific Advice Working Group. Эти критерии были применены в сочетании с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией и опросником EORTC-QLQ-C30 для оценки контроля заболевания.

В исследование были включены 309 пациентов с мКРР, рефрактерных к стандартной химиотерапии оксалиплатином и иринотеканом, у которых наблюдались такие функциональные нарушения, как потеря веса или системное воспаление. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы в соотношении 2:1, одна из которых получала новый препарат (первое

моноклональное антитело, которое действует против ИЛ-1 α) и симптоматическую терапию, вторая – плацебо в комбинации с симптоматической терапией. Результаты испытания показали, что продолжительность жизни больных, ответивших на лечение, была в 3 раза выше, чем у больных, не ответивших на лечение, и составила 11,5 и 4,2 мес соответственно. Лечение с применением антитела к ИЛ-1 α было связано с увеличением относительного клинического уровня ответа на 76%.

Авторы исследования отметили, что у больных, получавших терапию исследуемым препаратом, были менее выражены признаки системного воспаления и тромбоцитоза, обусловленные паранеопластическим синдромом. Серьезные побочные эффекты в группе пациентов, получавших исследуемый препарат, встречались на 25% реже, чем в группе плацебо.

Исследователи подчеркнули, что антитело к ИЛ-1 α имеет потенциал для удовлетворения насущной потребности в более эффективных и менее токсичных видах терапии для пациентов с мКРР. Также получены первые доказательства того, что состояние здоровья пациента может быть использовано для измерения эффективности противоопухолевой терапии у больных мКРР, а клинические реакции, основанные на показателях состояния здоровья, могут рассматриваться как предиктор общей выживаемости.

Tamas H., Thierry A., Lucjan W. et al. A pivotal phase 3 trial of MAbp1 in advanced colorectal cancer (Abstract O-027) Presented during Session XIX: Colorectal Cancer, on Saturday, 2 July 2016, 11:15 AM (CEST)

Тасквинимод у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, которые ранее не получали химиотерапии

В журнале Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы, посвященного изучению новой пероральной терапии тасквинимодом у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ). Показано, что новый таргетный препарат тасквинимод, который воздействует на микроокружение опухоли, способствует улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с мКРРПЖ.

В это масштабное многоцентровое исследование, длившееся в период с марта 2011 по декабрь 2012 года, были включены 1245 пациентов, страдающих мКРРПЖ с наличием костных метастазов, из 37 стран мира, которые ранее не получали химиотерапии. Больные были рандомизированы на две группы (2:1), одна из которых (n=832) получала тасквинимод 1 раз в день до момента прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности, а вторая (n=413) – плацебо. Первичной конечной точкой исследования была ВБП, которая определялась как период от рандомизации до рентгенологически подтвержденного прогрессирования или смерти. Исходные характеристики были сбалансированы между группами: средний возраст больных составил 71 год, соматический статус по шкале Карновского в среднем 77,3%, метастатические поражения висцеральных органов у 21,1% пациентов.

Показатель ВБП составил 7 мес (95% ДИ 5,8-8,2 мес) в группе, получавшей тасквинимод, против 4,4 мес (95% ДИ 3,5-5,5 мес) в группе плацебо (ОР 0,64; 95% ДИ 0,54-0,75; p<0,001).

Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 21,3 мес (95% ДИ 19,5-23 мес) в группе, получавшей тасквинимод, и 24 мес (95% ДИ 21,4-26,9 мес) в группе плацебо (ОР 1,10; 95% ДИ 0,94-1,28; p=0,25). Побочные эффекты, такие как анемия, усталость и болевой синдром, наблюдались чаще в группе, принимавшей тасквинимод, по сравнению с группой плацебо (42,8 и 33,6% соответственно).

На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод о том, что у больных мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапии, тасквинимод значительно улучшает ВБП по сравнению с плацебо. Однако в данном исследовании не было обнаружено преимуществ в показателях ОВ на фоне терапии тасквинимодом.

Sternberg C., Armstrong A., Pili R. et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Tasquinimod in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2016, www.jco.ascopubs.org

Подготовила Снежана Галузова