

# ESMO 2014: КОБИМЕНИНИБ В КОМБИНАЦИИ С ВЕМУРАФЕНИБОМ УЛУЧШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ С МУТАЦИЕЙ BRAF V600

29 сентября 2014 г. в рамках Конгресса Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology — ESMO) 2014 опубликованы результаты III фазы клинических исследований с участием пациентов с меланомой кожи с мутацией BRAF V600, которые ранее не получали лечения по поводу данного заболевания. Результаты исследования представлены профессором Грантом МакАртуром (Grant McArthur) из Онкологического центра имени Питера МакКаллума (Peter MacCallum Cancer Centre), Мельбурн, Австралия, во время Президентского симпозиума 2, состоявшегося в рамках Конгресса ESMO 2014 в Мадриде, Испания. Кроме того, результаты данного исследования также опубликованы в издании «New England Journal of Medicine» [1].

Клиническое исследование соBRIM является двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием III фазы, цель которого — изучение эффективности и профиля безопасности применения вемурафениба по сравнению с сочетанным приемом вемурафениба и кобиметиниба у ранее не получавших лечения по поводу онкопатологии пациентов с неоперабельной местно-распространенной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. Эффективность терапии определяли посредством достижения пациентами первичной конечной точки исследования.

Известно, что в 40–60% случаев меланома кожи ассоциирована с мутациями онкогена *BRAF* (локализация в геноме клетки 7q34), следствием которых является конститутивная активация серинтреониновой киназы BRAF и, соответственно, митогенного сигнала по пути MAPK/ERK. В передаче митогенного сигнала по пути MAPK/ERK также задействована MEK (митоген-активируемая протеинкиназа киназы — mitogen-activated protein kinase kinase). Предполагается, что комбинированное ингибирование BRAF и MEK способно улучшить результаты лечения посредством предотвращения или задержки прогрессирования заболевания по сравнению с применением только ингибиторов BRAF. При этом наиболее распространенным механизмом раз-

вития приобретенной резистентности к вемурафенибу является реактивация MAPK при участии MEK. Следует отметить, что ранее в доклинических исследованиях показано, что ингибирование MEK и BRAF предупреждает развитие приобретенной резистентности. Кроме того, продемонстрировано, что применение дабрафениба в комбинации с траметинибом в ходе клинических исследований III фазы и вемурафениба в комбинации кобиметинибом в рамках I/II фазы повышало уровень ответа на лечение, а также улучшало выживаемость без прогрессирования патологического процесса у пациентов с меланомой, которые ранее не получали ингибиторы BRAF. Снижение частоты гиперпролиферативных поражений было обеспечено блокированием излишней активности MAPK сигнального пути с помощью ингибирования BRAF.

Цель этого рандомизированного клинического исследования III фазы — оценить эффективность применения комбинации ингибитора BRAF (вемурафениб) и ингибитора MEK (кобиметиниб). Кобиметиниб — низкомолекулярное вещество, которое является высокоселективным аллостерическим ингибитором MEK и предназначено для перорального приема.

В период с января 2013 г. по январь 2014 г. 495 пациентов рандомизировали в 2 примерно равные группы. Больные

одной группы (n=247) получали вемурафениб в комбинации с кобиметинибом, а второй (n=248) — вемурафениб и плацебо. В течение 28-дневного курса лечения вемурафениб назначали 2 раза в сутки по 960 мг с 1-го по 28-й день терапии, а кобиметиниб или плацебо — по 60 мг/сут с 1-го по 21-й день.

В исследование включены пациенты с неоперабельной местно-распространенной или метастатической меланомой с BRAF V600 мутацией (определенной с помощью теста cobas® 4800), с нормальным общим самочувствием и функционированием органов, не получавшие предварительной терапии по поводу прогрессирования заболевания. Лечение проводили до прогрессирования опухолевого процесса, фиксирования неприемлемой токсичности или отзыва согласия пациента на проведение терапии. Участники стратифицированы согласно географическому региону их происхождения и стадии течения заболевания (M1c или другая).

В качестве первичной конечной точки выбрана выживаемость без прогрессирования заболевания, определяемая непосредственно исследователями. Вторичными конечными точками в исследовании были общая выживаемость, уровень объективного ответа на терапию, длительность такого ответа, выживаемость без прогрессирования заболевания, анализируемая независимым

комитетом радиологии (Independent Radiology Committee — IRC), а также профиль безопасности, фармакокинетические характеристики, качество жизни пациентов, оцениваемое с помощью опросников QLQ-C30 и EQ-5 (рисунк). Статистические расчеты позволяли с 95% точностью определить риск летального исхода или прогрессирования патологического процесса в период с 6-го по 11-й месяц (относительный риск (ОР)=0,55) и с 80% — риск летального исхода (ОР=0,75).

Характеристики пациентов были сбалансированы, за исключением общего самочувствия больных, которое было немного лучше в группе, получавшей вемурафениб и плацебо.

Согласно результатам исследования медиана выживаемости без прогрессирования болезни, определяемая исследователями, составила 9,9 мес у пациентов, которые получали вемурафениб в комбинации с кобиметинибом, по сравнению с 6,2 мес — в контрольной группе (ОР=0,51;  $p<0,001$ ). Выживаемость без прогрессирования заболевания, оцениваемая исследователями, базировалась на ключевых демографических показателях и характеристиках. Выживаемость без прогрессирования, которую мониторировал независимый комитет, была сопоставима с определяемой исследователями (11,3 мес по сравнению с 6,0 мес; ОР=0,60;  $p<0,001$ ).

Таким образом, согласно результатам исследования кобиметиниб в комбинации с вемурафенибом улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению с приме-

нием лишь вемурафениба у пациентов с меланомой, у которых присутствует BRAF V600 мутация.

Уровень полного и частичного ответа на лечение составил 68% среди пациентов, получавших вемурафениб в комбинации с кобиметинибом, и 45% — в группе, в которой применяли вемурафениб и плацебо ( $p<0,001$ ). При этом полный ответ отмечен у 10% пациентов, получавших комбинацию лекарственных средств, и у 4% — в группе, в которой назначили только вемурафениб.

Общая выживаемость по итогам 9 мес наблюдения составила 81% для больных, принимавших комбинацию препаратов вемурафениба и кобиметиниба, и 73% — для группы, в которой получали лишь вемурафениб (ОР=0,65;  $p=0,046$ ).

Применение комбинации препаратов вемурафениба и кобиметиниба по сравнению с назначением только вемурафениба ассоциировано с повышением частоты побочных реакций III степени выраженности и выше (65% против 59%). Тем не менее не отмечено значительных различий в уровне побочных явлений, которые привели к прекращению применения лекарственных средств.

Также авторы исследования выявили сокращение количества случаев возникновения вторичных кожных новообразований при приеме комбинации препаратов.

Уровень ретинопатии I и II степени (включая специфические случаи хориоретинопатии и отслойки сетчатки) был выше при применении комбинации вемурафениба и кобиметиниба, однако не зарегистрировано ни одного случая окклюзии

вены сетчатки. В группе пациентов, получавших вемурафениб и кобиметиниб, также отмечали более высокую частоту уменьшения объема фракции выброса.

Таким образом, в ходе клинического исследования соBRIM удалось получить достоверные доказательства того, что комбинированная терапия с помощью ингибиторов BRAF и MEK позволяет улучшить клинические результаты лечения. Применение комбинации препаратов вемурафениба и кобиметиниба по сравнению с одним вемурафенибом снижает риск прогрессирования болезни на 49%. Согласно полученным данным о промежуточной общей выживаемости риск летального исхода для пациентов, получавших сочетанно вемурафениб и кобиметиниб, снизился на 35% по сравнению с группой контроля.

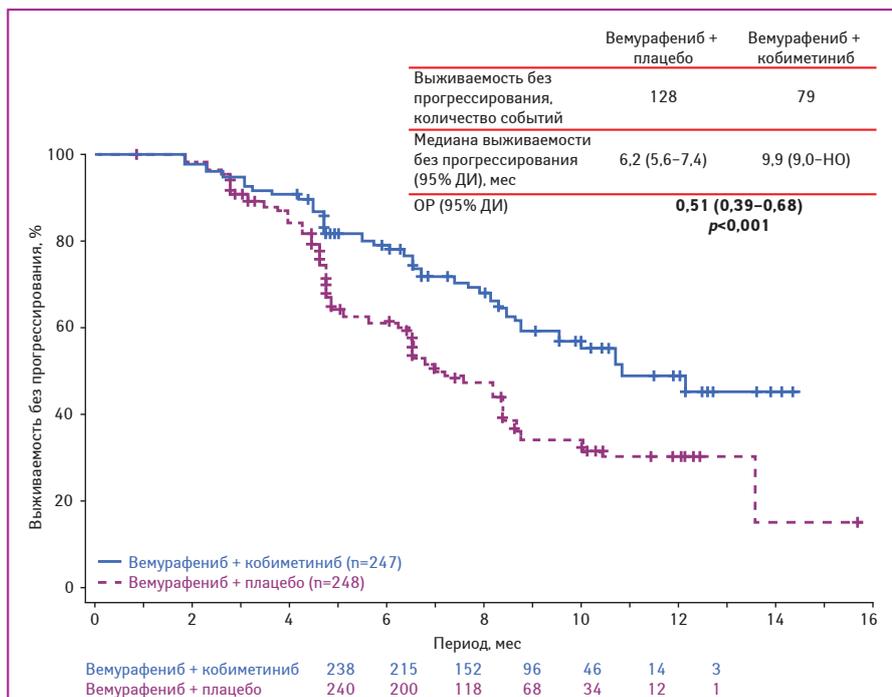
В процессе обсуждения результатов, представленных Грантом МакАртуром во время Конгресса ESMO 2014, доктор Кристиан Бланк (Christian Blank) поздравил авторов исследования соBRIM и отметил, что наличие объективного ответа у 68% пациентов, так же как и достигнутых полного ответа — у 10%, частичного ответа — 58% и стабилизации течения заболевания — 20% участников, согласовывается с результатами других работ, включавших проведение двойного МАРК-таргетирования.

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были выше в группе, получавшей вемурафениб и кобиметиниб. При этом необходимо учитывать, что данные относительно общей выживаемости пациентов были предварительными.

Итак, в соBRIM исследовании подтверждено повышение эффективности проводимой терапии у больных меланомой с мутацией BRAF V600 при применении комбинации ингибиторов BRAF и MEK по сравнению с приемом только ингибитора BRAF. Комбинированная терапия позволяет снизить токсичность, опосредованную излишней активацией сигнального МАРК-пути в клетках с немутировавшим геном BRAF. Токсичность комбинации вемурафениба и кобиметиниба является сопоставимой с таковой при терапии одним препаратом. В том случае, если окончательные результаты этого исследования подтвердят уже полученные данные, то ингибирование BRAF и MEK может стать новым стандартом таргетной терапии у пациентов с меланомой при наличии BRAF V600 мутации.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B. et al. (2014) Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. NEJM; published online September 29.
2. McArthur G. et al. (2014) LBA5\_PR — Phase 3, double-Blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation-positive melanomas with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). ESMO Presidential Symposium.



**Рисунок.** Анализ выживаемости без прогрессирования заболевания, которую оценивали исследователи [1]. ДИ — доверительный интервал; НО — не оценивали. Адаптировано из Larkin J. et al., 2014