Зелбораф
вемурафениб

Зелбораф — первый зарегистрированный в Украине препарат для персонализированной монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы кожи, в клетках которой выявлена мутация BRAF V600. [1]

- **Зелбораф** увеличивает общую выживаемость до 13,2 месяцев и выживаемость без прогрессирования до 5,3 месяца в сравнении с дакарбазином у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, не получавших лечение ранее[2].
- **Зелбораф** имеет управляемый профиль безопасности[1,2].

1. Инструкция для медицинского применения препарата Зелбораф
2. Chapman P.B. et al Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation / N Engl J Med 2011;364:2507–16.

Действующее вещество. Вемурафениб.
Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит вемурафениба 240 мг (в форме гипромелозы ацетата сукцината).
Механизм действия. Вемурафениб – низкомолекулярный ингибитор фермента серин-треонин киназы, кодируемой геномом BRAF. Мутация в гене BRAF может способствовать пролиферации клеток при отсутствии факторов роста, которые в норме необходимы для пролиферации.
Показания. Монотерапия неоперабельной или метастатической меланомы, в клетках которой выявлена мутация BRAF V600.
Противопоказания. Повышенная чувствительность к вемурафенибу или другим компонентам препарата.
Способ применения и дозы
Стандартная дозировка
Перед применением препарата необходимо подтвердить наличие мутации BRAF V600 в клетках опухоли путем применения валидированного метода исследования.
Рекомендованная доза вемурафениба составляет 960 мг (4 таблетки по 240 мг) 2 раза в сутки; суточная доза — 1920 мг/сутки. Первую дозу следует принимать утром, вторую — вечером, приблизительно через 12 часов. Обе дозы следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Таблетки следует глотать целыми, запивая стаканом воды. Таблетки не следует разжевывать или разламывать.
Продолжительность лечения. До начала прогрессии заболевания или появления недопустимых признаков токсичности.
Пропущенная доза. Пропущенную дозу можно принять позже, но интервал времени между пропущенной дозой и следующей дозой должен быть не менее 4 часов. Не следует принимать обе дозы препарата одновременно.
Рвота. При возникновении рвоты после приема вемурафениба не следует принимать дополнительную дозу. Лечение продолжать по стандартной схеме.
Коррекция дозы. Не следует снижать дозу ниже 480 мг 2 раза в сутки.
Побочные реакции. Артралгия, слабость, высыпания, реакции фоточувствительности, тошнота, алопеция, зуд, плоскоклеточная карцинома кожи, удлинение интервала *QT*, повышение ГГТП, АЛТ, ЩФ, новая первичная меланома, головная боль, нарушение вкуса, диарея, рвота, гиперкератоз, сухость кожи.
Срок годности: 2 года.
Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30 °С в сухом, защищенном от света месте.

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Зелбораф приведена в инструкции для медицинского применения препарата (приказ МЗ Украины № 254 от 29.03.2013)
Перед применением внимательно ознакомтесь с инструкцией для медицинского применения препарата.
Сертификат о государственной регистрации МЗ Украины № UA/12699/01/01.
Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов. Для применения в рамках научно-практических конференций, съездов, конгрессов, семинаров на медицинскую тематику, специализированной медицинской прессе.

ООО «Рош Украина»
Киев, 01030, ул. Б. Хмельницкого, 19-21, тел.: +38 (044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 41.
www.roche.ua

UA.PrM.ZEL.2013.03.03

ВЕМУРАФЕНИБ УЛУЧШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ С МУТАЦИЕЙ BRAF V600E

В 40–60% случаев меланомы кожи выявляют мутации онкогена BRAF, следствием которых является конститутивная активация серинтреониновой киназы BRAF и, соответственно, митогенного сигнала по пути MAPK/ERK. Представлены результаты международных рандомизированных исследований I, II, III фазы, в которых оценивали эффективность и токсичность ингибитора RAF-киназной активности вемурафениба (PLX4032, Зелбораф) у больных метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF V600E. В исследовании III фазы BRIM3 сравнивали режимы монотерапии вемурафенибом (960 мг перорально 2 раза в сутки — 337 пациентов и дакарбазином (1000 мг/м² внутривенно каждые 3 нед — 338 пациентов). Первичными точками исследования были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования, вторичными — частота объективного ответа, его длительность, время до развития ответа. Анализ данных после 6 мес наблюдения показал, что применение вемурафениба приводило к относительному снижению риска смерти на 63% и риска прогрессирования заболевания на 74% по сравнению с дакарбазином (p<0,001 для обоих показателей). Объективный ответ зафиксирован в 48% случаев в группе вемурафениба и в 5% случаев — дакарбазина. Наиболее частыми токсическими эффектами вемурафениба были артралгии, сыпь, общая слабость, алопеция, плоскоклеточная карцинома кожи и кератоакантома, фотосенсибилизация, тошнота, диарея; сокращение дозы, связанное с токсичностью, потребовалось у 38% пациентов. По результатам исследования сделан вывод об эффективности вемурафениба у нелеченных ранее больных метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF V600E.

Ключевые слова: *меланома кожи, мутация BRAF V600E, вемурафениб (Зелбораф), дакарбазин, эффективность, безопасность.*

ВВЕДЕНИЕ

Метастатическая меланома характеризуется плохим прогнозом: медиана выживаемости при меланоме IV стадии варьирует от 8 до 18 мес после установления диагноза (в зависимости от подстадии) [1]. В США предположительно около 8700 случаев смертей в прошлом году были обусловлены меланомой, при этом расчетный показатель смертности составил 2,6 на 100 тыс. населения [2]. Смертность от меланомы в Австралии и Новой Зеландии выше (3,5 на 100 тыс.) по сравнению с Европой (1,8 на 100 тыс.) [3]. В Украине в 2011 г. было зарегистрировано 3050 случаев заболеваемости меланомой и 1133 случая смерти, связанных с этим злокачественным новообразованием; смертность составила 2,5 (грубый показатель) и 1,5 (мировой стандарт) на 100 тыс. населения [4].

В исследованиях III фазы дакарбазин — единственный химиотерапевтический препарат, одобренный Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration — FDA) для лечения метастатической меланомы, — обеспечивал частоту ответа 7–12% и медиану общей выживаемости (ОВ) 5,6–7,8 мес после начала лечения [5–8]. При комбинированной химиотерапии (ХТ) частота ответа может быть выше, однако ОВ не увеличивается. Согласно результатам недавних исследований, ипилимумаб (моноклональное антитело, блокирующее ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген CTLA4) повышал ОВ по сравнению с пептидной вакциной [9], а его комбинация с дакарбазином ассоциировалась с более высокой ОВ по сравнению с монотерапией дакарбазином [10].

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 [11, 12]. Около 90% таких мутаций приводят к замене глутамата на валин в кодоне 600 (BRAF V600E); известны и другие активирующие BRAF мутации (например BRAF V600K, BRAF V600R).

Вемурафениб (PLX4032, Зелбораф) — мощный ингибитор мутированного BRAF [13]. Препарат проявлял выраженный противоопухолевый эффект в отношении клеточных линий меланомы с мутацией BRAF V600E, но не в отношении клеток с «диким» типом BRAF [13–15]. В исследовании I фазы установлено, что максимальная переносимая доза составляет 960 мг 2 раза в сутки, и продемонстрирован высокий показатель ответа опухоли [15]. В исследовании II фазы с участием пациентов, ранее получавших лечение по поводу меланомы с мутацией BRAF V600E, верифицированный объективный ответ (ОО) получен в 53% случаев, при этом медиана продолжительности ответа составила 6,7 мес [16]. В 2011 г. опубликованы результаты исследования III фазы BRIM-3 (BRAF Inhibitor in Melanoma), NCT 01006980, целью которого было сравнение влияния вемурафениба и дакарбазина на выживаемость (ОВ и выживаемость без прогрессирования — ВБП) ранее нелеченных больных нерезектабельной меланомой IIIC–IV стадии с мутацией BRAF V600E [18].

Наличие мутации BRAF V600E подтверждали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (тест-система Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, «Roche Molecular Systems»). Тестирование осуществляли в одной из пяти лабораторий (находящихся в США, Германии и Австралии). Примерно у ⅓ пациентов BRAF секвенировали ретроспективно в центральной лаборатории (по Сэнгеру и по методу 454-секвенирования). Другими критериями включения в исследование были возраст >18 лет, ожидаемая продолжительность жизни >3 мес, функциональный статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 — пациент полностью активен, может выполнять любые действия без ограничений; или 1 — пациент не переносит тяжелых физических нагрузок, однако передвигается самостоятельно и может выполнять легкую или сидячую работу, например по дому или офисную; а также адекватные гематологические показатели, показатели функционального состояния печени и почек. Критериями исключения были: наличие в анамнезе злокачественного новообразования в течение предшествующих 5 лет (кроме базально- или плоскоклеточной карциномы кожи и рака шейки матки) и наличие метастазов в центральной нервной системе (кроме случаев, когда такие метастазы были подвергнуты радикальному лечению не менее чем за 3 мес до включения в исследование, не прогрессировали и не требовали продолжения терапии глюкокортикоидами). Сопутствующее лечение любыми другими противоопухолевыми препаратами не допускалось. Протокол исследования был одобрен локальными наблюдательными комитетами в каждом учреждении, принявшем участие, и соответствовал принципам Хельсинской декларации и Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP), как это определено в Международной конференции по гармонизации. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЙ

С января по декабрь 2010 г. в 104 клинических центрах 12 стран скрининг прошли 2107 пациентов. Наиболее частой причиной для исключения больных на этапе скрининга был отрицательный результат теста на наличие мутации BRAF V600E. В целом 675 пациентов рандомизированы (в соотношении 1:1) для получения вемурафениба (в дозе 960 мг 2 раза в сутки перорально) или дакарбазина (в дозе 1000 мг/м^2 площади поверхности тела в виде внутривенной инфузии каждые 3 нед). Среди этих больных у 20 были мутации, отличные от V600E (у 19 пациентов — V600K и у 1 — V600D), что выявлено с помощью секвенирования по Сэнгеру и 454-секвенирования. По исходным характеристикам группы сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики включенных в исследование BRIM-3 пациентов [18]

Характеристика	Вемурафениб (n=337)	Дакарбазин (n=338)
Средний возраст, годы (диапазон)	56 (21–86)	52 (17–86)
Мужской пол, n (%)	200 (59)	181 (54)
Европеоидная раса, n (%)[1]	333 (99)	338 (100)
Географический регион, n (%)		
Австралия/Новая Зеландия	39 (12)	38 (11)
Северная Америка	86 (26)	86 (25)
Западная Европа	205 (61)	203 (60)
Другой	7 (2)	11 (3)
Функциональный статус ECOG, n (%)[1]		
0	229 (68)	230 (68)
1	108 (32)	108 (32)
Распространенность метастатической меланомы, n (%)		
M1c	221 (66)	220 (65)
M1b	62 (18)	65 (19)
M1a	34 (10)	40 (12)
Нерезектабельное заболевание стадии IIIC	20 (6)	13 (4)
Уровень лактатдегидрогеназы (тут и далее— ЛДГ), n (%)[2]		
⩽ верхней границы нормы	142 (42)	142 (42)
> верхней границы нормы	195 (58)	196 (58)

[1]Стадия M1a характеризуется метастазированием опухоли в кожу, подкожные ткани или дистантные лимфоузлы при нормальном уровне ЛДГ; M1b – метастазированием в легкие с нормальным уровнем ЛДГ; M1c – метастазированием в любые другие внутренние органы или ткани с повышенным уровнем ЛДГ. При нерезектабельном заболевании стадии IIIC метастазы меланомы определяются не менее чем в 3 лимфоузлах, при этом последние увеличены вследствие злокачественного процесса.

[2]Верхняя граница нормы различалась в зависимости от референтных значений в каждом исследовательском центре.

Участников стратифицировали на подгруппы в зависимости от стадии заболевания по классификации Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer) (IIIC, M1a, M1b или M1c), функционального статуса ECOG (0 или 1), географического региона (Северная Америка, Западная Европа, Австралия/Новая Зеландия или другой регион) и уровня ЛДГ сыворотки крови (нормальный или повышенный). В соответствии с протоколом исследования дозы вемурафениба и дакарбазина снижали при развитии непереносимых токсических эффектов II степени и выше. При развитии плоскоклеточной карциномы кожи корригирования дозы не требовалось. Назначение вемурафениба прерывали до уменьшения выраженности токсических эффектов хотя бы до I степени и возобновляли в дозе 720 мг 2 раза в сутки (480 мг 2 раза в сутки при токсических эффектах IV степени) со снижением дозы до 480 мг 2 раза в сутки в случае повторного проявления токсичности. Если выраженность токсических эффектов не уменьшалась хотя бы до I степени или возобновлялась на дозе 480 мг 2 раза в сутки, лечение прекращали окончательно. Назначение дакарбазина прерывали при развитии токсических эффектов III или IV степени; возобновляли в пределах 1 нед после уменьшения их выраженности до I степени (в полной дозе) или II степени (в дозе 75% от исходной), либо в дозе 75% от исходной при нейтропении IV степени или фебрильной нейтропении. При необходимости допускалось снижение дозы втрое. Лечение прерывали в случае прогрессирования заболевания, кроме случаев, когда, по мнению исследователя или спонсора, продолжение терапии было лучшим вариантом для пациента.

Исходно всем пациентам выполнили компьютерную томографию с контрастированием или магнитно-резонансную томографию головного мозга, грудной клетки, живота, таза и других анатомических областей по клиническим показаниям. Кроме того, пациенты прошли физикальное, дерматологическое обследование и электрокардиографию. Ответ опухоли определяли исследователи в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — RECIST) версии 1.1. Электрокардиографию повторяли через цикл. При каждом визите проводили развернутый общий анализ крови, биохимический анализ и определение уровня ЛДГ.

Побочные реакции (ПР) классифицировали согласно Основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США (версия 4.0). Мониторинг побочных эффектов продолжали 28 дней после получения последней дозы исследуемого препарата либо до разрешения или стабилизации текущего события. Контроль и оценку предварительных результатов в отношении эффективности осуществлял независимый комитет по мониторингу данных и безопасности.

Дизайн исследования разработан старшими научными авторами совместно с представителями спонсора — компании Hoffmann-La Roche. Данные собирались спонсором и анализировались в сотрудничестве со старшими научными авторами, которые подтверждали полноту и точность данных и анализов, а также соответствие настоящего отчета протоколу исследования (с внесенными изменениями). С протоколом и планом статистического анализа можно ознакомиться на NEJM.org.

Изначально первичной конечной точкой был показатель ОВ. На основании результатов исследований I и II фазы, полученных в отношении безопасности и эффективности вемурафениба, в октябре 2010 г., после консультаций с глобальными регуляторными органами, статистический план был пересмотрен. В соответствии с пересмотренным планом первичных конечных точек стало 2 — ОВ и ВБП. Окончательный анализ планировали осуществить после 196 случаев смерти, промежуточный анализ — после достижения 50% предполагаемых летальных исходов (граница Покока; $p<0,0247$ при промежуточном анализе и $p<0,028$ — при окончательном анализе с использованием лог-рангового теста). Согласно пересмотренному плану окончательный анализ ВБП должен был проводиться в момент осуществления промежуточного анализа ОВ. Вторичными конечными точками были частота верифицированного ОО, его длительность и время до появления ОО.

Дизайн исследования подразумевал, что 680 пациентов будут рандомизированы для получения вемурафениба или дакарбазина. Исследование имело силу 80% для определения отношения рисков (ОР) 0,65 для ОВ при $a=0,045$ (увеличение медианы выживаемости с 8 мес в группе дакарбазина до 12,3 мес — в группе вемурафениба) и силу 90% для определения ОР 0,55 для ВБП при $a=0,005$ (увеличение медианы выживаемости с 2,5 мес в группе дакарбазина до 4,5 мес — в группе вемурафениба). ОВ определяли как время от рандомизации до смерти от любых причин, ВБП — как время от рандомизации до подтвержденного прогрессирования заболевания или летального исхода. Для сравнения показателей выживаемости в 2 группах терапии использовали двухсторонний нестратифицированный лог-ранговый тест. ОР для лечения вемурафенибом по сравнению с дакарбазином рассчитывали с применением нестратифицированной регрессии Кокса, распределение событий во времени — с помощью метода Каплана — Мейера. Все значения p являются двухсторонними, а доверительные интервалы (ДИ) — 95%. Для оценки неблагоприятных событий использовали методы описательной статистики. Проанализированы данные по состоянию на 30 декабря 2010 г. Анализы эффективности проводили в популяции пациентов, получивших по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата (см. табл. 1). Чтобы удостовериться в достаточной продолжительности наблюдения для каждой конечной точки эффективности, пациентов включали в анализы ОВ, ВБП и верифицированного ОО при условии, что они прошли рандомизацию хотя бы за 2; 9 и 14 нед соответственно до даты отсечения (cutoff). Безопасность анализировали у всех пациентов, получавших исследуемый препарат и прошедших хотя бы одно обследование на протяжении исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На момент промежуточного анализа умерли 118 пациентов. Комитет по мониторингу данных и безопасности установил, что как ОВ, так и ВБП (первичные конечные точки) достигли предварительно заданных критериев статистической значимости в пользу вемурафениба. Комитет рекомендовал пациентам группы дакарбазина перейти на прием вемурафениба, и 14 января 2011 г. в протокол были внесены соответствующие изменения. Медиана наблюдения для промежуточного анализа составила 3,8 и 2,3 мес для пациентов, получавших вемурафениб и дакарбазин соответственно.

ОВ оценивали у 672 пациентов. ОР для показателя смертности в группе вемурафениба составило 0,37 (95% ДИ 0,26–0,55; $p<0,001$) (рис. 1 *а*). Преимущество в выживаемости в группе вемурафениба отмечали во всех подгруппах, предварительно определенных согласно полу, возрасту, статусу ECOG, стадии опухоли, уровню ЛДГ и географическому региону проживания пациентов (рис. 1 *б*). На момент промежуточного анализа количество пациентов в обеих группах уменьшилось до уровня, который не позволял осуществить достоверную оценку выживаемости с использованием кривых Каплана — Мейера после 7 мес терапии [19]. Через 6 мес ОВ составила 84% (95% ДИ 78–89) в группе вемурафениба и 64% (95% ДИ 56–73) — в группе дакарбазина. Пациенты нуждались в дальнейшем наблюдении.

ВБП можно было оценить у 549 пациентов. ОР прогрессирования опухоли в группе вемурафениба — 0,26 (95% ДИ 0,20–0,33; $p<0,001$) (рис. 2 *а*). Расчетная медиана ВБП составила 5,3 мес в группе вемурафениба и 1,6 мес — в группе дакарбазина. Более высокую ВБП отмечено при анализе всех стратифицированных подгрупп (рис. 2 *б*).

В анализ ОВ и ВБП (см. рис. 1 *а*, *б* и 2 *а*, *б*) были включены также результаты 50 пациентов, не получавших исследуемых препаратов (48 — в группе дакарбазина и 2 — в группе вемурафениба), и 1 больного, рандомизированного в группу дакарбазина, но получавшего вемурафениб.

Оценка ОО могла быть проведена у 439 (65%) пациентов на основании осуществления рандомизации не менее чем за 14 нед до клинической даты отсечения (до 30 декабря 2010 г.) и проведения по крайней мере 1 обследования опухоли после лечения. В группе вемурафениба у большинства пациентов отмечено уменьшение размеров опухоли, поддающееся измерению (рис. 3 *а*); у 106 из 210 пациентов (48%; 95% ДИ 42–55) верифицирован ОО (в том числе у 2 пациентов — полный ответ и у 104 — частичный), при этом медиана времени до ответа составила 1,45 мес. Следует отметить, что у 10 пациентов группы вемурафениба выявлены мутации BRAF V600K, из них у 4 (40%) наблюдали частичный ответ. В группе дакарбазина уменьшение размеров опухоли, поддающееся измерению, зарегистрировано менее чем у половины пациентов (рис. 3 *б*); критериям верифицированного ответа соответствовали только 12 пациентов из 220 (5%; 95% ДИ 3–9; во всех случаях — частичный ответ), медиана времени до ответа составила 2,7 мес. Разница в показателях верифицированного ОО между группами терапии (48 *vs* 5%) была высокодостоверной ($p<0,0001$; тест χ^2).

По состоянию на дату отсечения по крайней мере одно обследование прошли 618 (92%) пациентов, у которых проанализированы токсические эффекты. ПР II степени и выше, которые регистрировали более чем у 5% пациентов каждой группы, представлены в табл. 2. Наиболее распространенными ПР в группе вемурафениба были кожные проявления, артралгия и общая слабость. Кожные реакции фоточувствительности II–III степени выявляли у 12% пациентов данной группы, при этом реакции III степени, характеризующиеся появлением волдырей, можно было бы предотвратить применением солнцезащитных средств. Как и ожидалось, наиболее частыми тяжелыми токсическими эффектами в группе дакарбазина были общая слабость, тошнота, рвота и нейтропения. ПР, потребовавшие изменения дозы или прерывания лечения, отмечали у 129 из 336 (38%) пациентов группы вемурафениба и у 44 из 282 (16%) — группы дакарбазина.

Критерии диагноза плоскоклеточной карциномы кожи были определены в протоколе исследований и согласно Основным терминологическим критериям Национального института рака США отнесены к ПР III степени. В группе вемурафениба плоскоклеточная карцинома кожи, кератоакантома или оба состояния развились у 61 (18%) пациента. Все опухолевые очаги удалены с помощью простого иссечения. В настоящее время независимая дерматологическая рабочая группа проводит патологический анализ биоптатов кожи, полученных от этих больных.

Таблица 2. ПР у пациентов, включенных в исследование BRIM-3 [18]

ПР	Вемурафениб (n=336)*	Дакарбазин (n=282)
	Количество пациентов, %	
Артралгия		
II степень	60 (18)	1 (<1)
III степень	11 (3)	2 (<1)
Сыпь		
II степень	33 (10)	0
III степень	28 (8)	0
Общая слабость		
II степень	38 (11)	33 (12)
III степень	6 (2)	5 (2)
Плоскоклеточная карцинома кожи		
III степень	40 (12)	1 (<1)
Кератоакантома		
II степень	7 (2)	0
III степень	20 (6)	0
Тошнота		
II степень	25 (7)	32 (11)
III степень	4 (1)	5 (2)
Алопеция		
II степень	26 (8)	0
Зуд		
II степень	19 (6)	0
III степень	5 (1)	0
Гиперкератоз		
II степень	17 (5)	0
III степень	4 (1)	0
Диарея		
II степень	16 (5)	4 (1)
III степень	2 (<1)	1 (<1)
Головная боль		
II степень	15 (4)	5 (2)
III степень	2 (<1)	0
Рвота		
II степень	9 (3)	14 (5)
III степень	4 (1)	3 (1)
Нейтропения		
II степень	1 (<1)	4 (1)
III степень	0	15 (5)
IV степень	1 (<1)	8 (3)
V степень	0	1 (<1)

*Один пациент группы дакарбазина, по ошибке получавший вемурафениб, для оценки ПР был включен в группу вемурафениба.

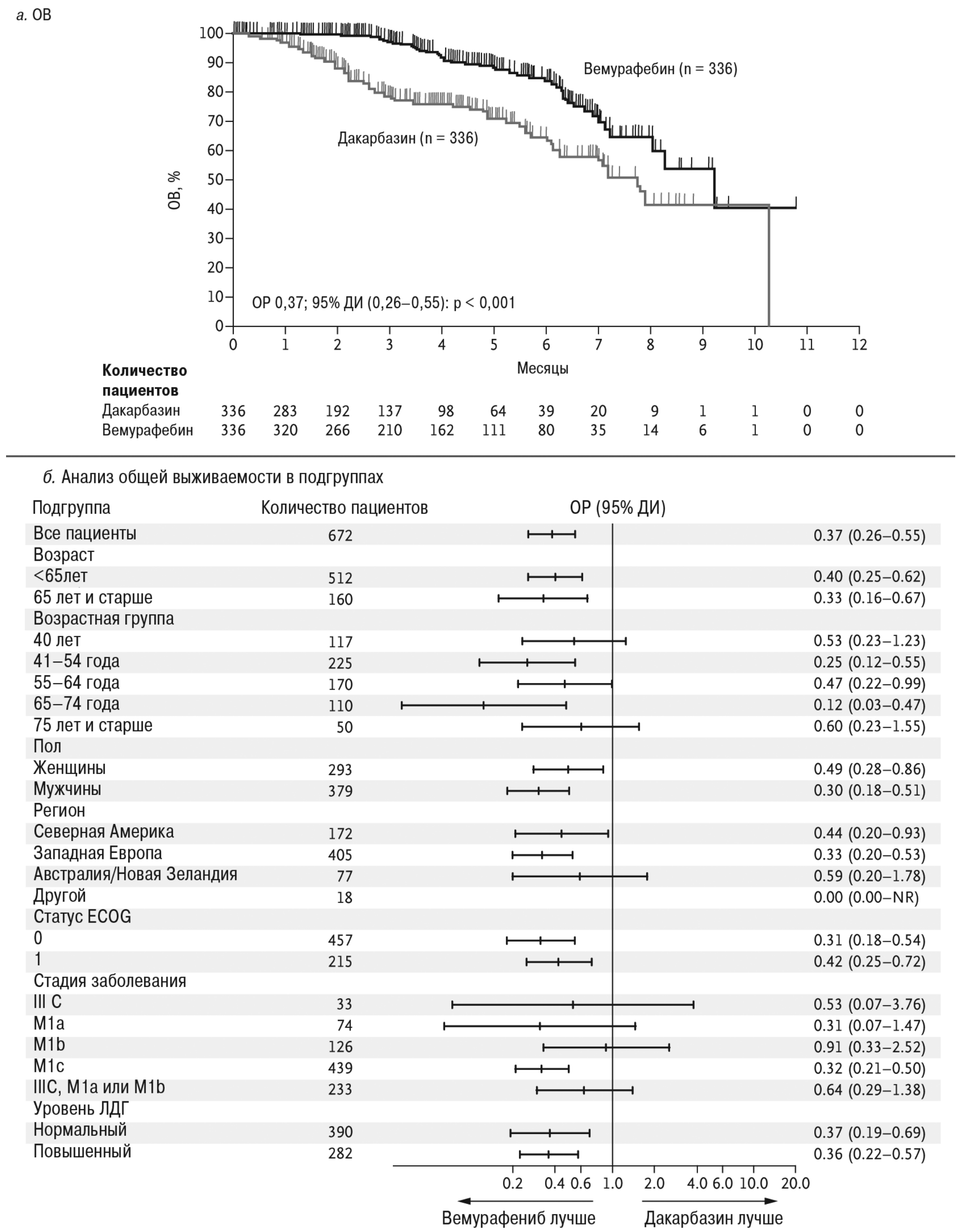

Рис. 1. ОВ пациентов, включенных в исследование BRIM-3 [18]: *а* — кривые выживаемости по Каплану — Мейеру, log-rang тест (вертикальные линии означают, что данные пациентов цензурированы); *б* — ОР и 95% ДИ показателей ОВ в стратифицированных подгруппах пациентов (NR — верхняя граница ДИ не достигнута)

В исследовании у пациентов с ранее нелеченной нерезектабельной меланомой IIIC или IV стадии с мутацией BRAF V600E вемурафениб ассоциировался с относительным снижением риска смерти на 63% и риска прогрессирования опухоли на 74% по сравнению с дакарбазином. Преимущество вемурафениба наблюдалось во всех подгруппах больных, включенных в анализ, в том числе у пациентов с заболеванием стадии M1c и больных с повышенным уровнем ЛДГ, у которых прогноз был особенно неблагоприятным. Критериям верифицированного ОО в целом соответствовали 48% пациентов, получавших вемурафениб, хотя в большинстве случаев это был частичный ответ. Эти результаты согласуются с показателями верифицированного ответа, отмечавшимися в расширенной когорте исследования I фазы [16] и исследования II фазы, включавшего ранее леченых больных [17]. Кроме того, ответ на вемурафениб получен у 4 из 10 пациентов с мутацией BRAF V600K, следовательно, меланома с этим вариантом мутации также чувствительна к вемурафенибу.

В группе дакарбазина верифицированный ОО зарегистрирован только у 5% больных, что несколько ниже, чем в недавних исследованиях III фазы [5–8]. Настоящее исследование — рандомизированное клиническое, в котором сравнивали вемурафениб с дакарбазином, в него включали только больных меланомой с мутированным BRAF. Результаты недавних исследований указали на возможность того, что меланомы с мутацией BRAF V600E являются более агрессивными [20, 21] и менее чувствительными к ХТ [20, 22], чем меланомы с «диким» BRAF. Также следует отметить, что 48 (14%) пациентов группы дакарбазина (29 из которых соответствовали критери-

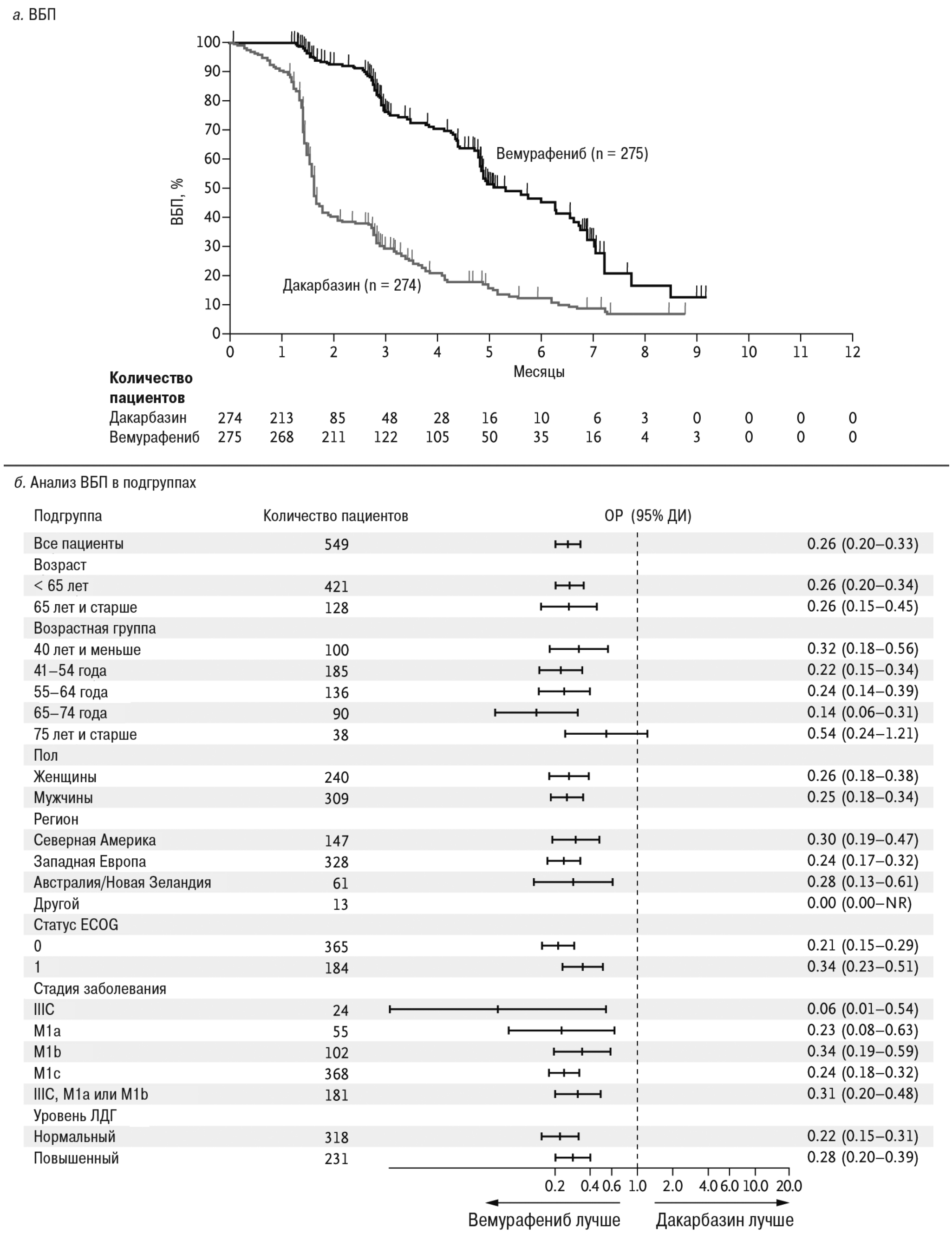

Рис. 2. ВБП пациентов, включенных в исследование BRIM-3 [18]: *а* — кривые выживаемости по Каплану — Мейеру, log-rang тест (вертикальные линии означают, что данные пациентов цензурированы); *б* — ОР и 95% ДИ показателей ВБП в стратифицированных подгруппах пациентов (NR — верхняя граница ДИ не достигнута)

ям для оценки в настоящем отчете) не получали никакого лечения в большинстве случаев из-за отзыва согласия на участие.

У пациентов, получавших вемурафениб, ПР III степени и выше встречались относительно редко. Кроме плоскоклеточной карциномы кожи и кератоакантомы, наиболее распространенными лекарственно-обусловленными токсическими эффектами > II степени были сыпь, артралгии, фоточувствительность и общая слабость. Корригирования дозы вследствие ПР потребовалось у 38% пациентов, получавших вемурафениб. Среди пациентов, принимавших вемурафениб, у 18% зарегистрирован по крайней мере один случай плоскоклеточной карциномы кожи или кератоакантомы. Эти опухолевые очаги были иссечены, и изменения дозы вемурафениба не потребовалось ни в одном случае. Эти показатели несколько ниже таковых в исследованиях I и II фазы с вемурафенибом [16, 17], что, вероятно, обусловлено более коротким периодом наблюдения [18]. Плоскоклеточную карциному кожи и кератоакантому также диагностировали у пациентов, получавших сорафениб [23, 24] — препарат, который, как и вемурафениб, проявляет ингибирующую активность в отношении RAF-киназ. Других вторичных новообразований у пациентов, принявших участие в исследовании [18], не наблюдали. Механизм индуцирования кожных неоплазий в настоящее время является объектом исследований, тем не менее предполагают, что он включает активирующий эффект вемурафениба на пренеопластические клетки, в которых по механизму обратной связи по восходящему сигнальному пути изменяется «дикий» BRAF. Продемонстрировано, что вемурафениб и другие ингибиторы RAF-киназ могут потенцировать активность сигнального пути MAPK в клетках с «диким» BRAF [25–27], что может явиться механизмом ускорения роста некоторых опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время многочисленные группы исследователей продолжают важную работу по поиску механизмов, посредством которых меланомы становятся резистентными к вемурафенибу. Предварительные результаты указывают, что в резистентных опухолях реактивируется сигнальный путь MAPK [28–30]. Точные механизмы реактивации все еще изучаются, все же «сторожевые» мутации BRAF, способные препятствовать связыванию вемурафениба с BRAF, ни разу не выявлены.

Результаты исследования [18] свидетельствуют, что у больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E монотерапия вемурафенибом повышает частоту ответа и улучшает общую и безрецидивную (без прогрессирования заболевания) выживаемость по сравнению с дакарбазином. Эти данные являются прочным фундаментом для дальнейшей разработки основанных на вемурафенибе комбинированных схем лечения больных меланомой.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.-J. et al. (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J. Clin. Oncol., 27(36): 6199–206.

2. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. (2010) Cancer statistics, 2010. CA Cancer J. Clin., 60: 277-300. [Erratum, (2011) CA Cancer J. Clin., 61(2): 133–4.].

3. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. (2010) GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase no. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. (http://globocan.iarc.fr.).

4. Рак в Україні, 2010–2011. (2012) Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, (13): 42–3.

5. Chapman P.B., Einhorn L.H., Meyers M.L. et al. (1999) Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J. Clin. Oncol., 17(9): 2745–51.

6. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N. et al. (2000) Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J. Clin. Oncol., 18(1): 158–66.

7. Avril M.F., Aamdal S., Grob J.J. et al. (2004) Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J. Clin. Oncol., 22(6): 1118–25.

8. Bedikian A.Y., Millward M., Pehamberger H. et al. (2006) Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J. Clin. Oncol., 24(29): 4738–45.

9. Hodi FS., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. (2010) Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N. Engl. J. Med., 363(8): 711–23. [Erratum, (2010) N. Engl. J. Med., 363(13): 1290.].

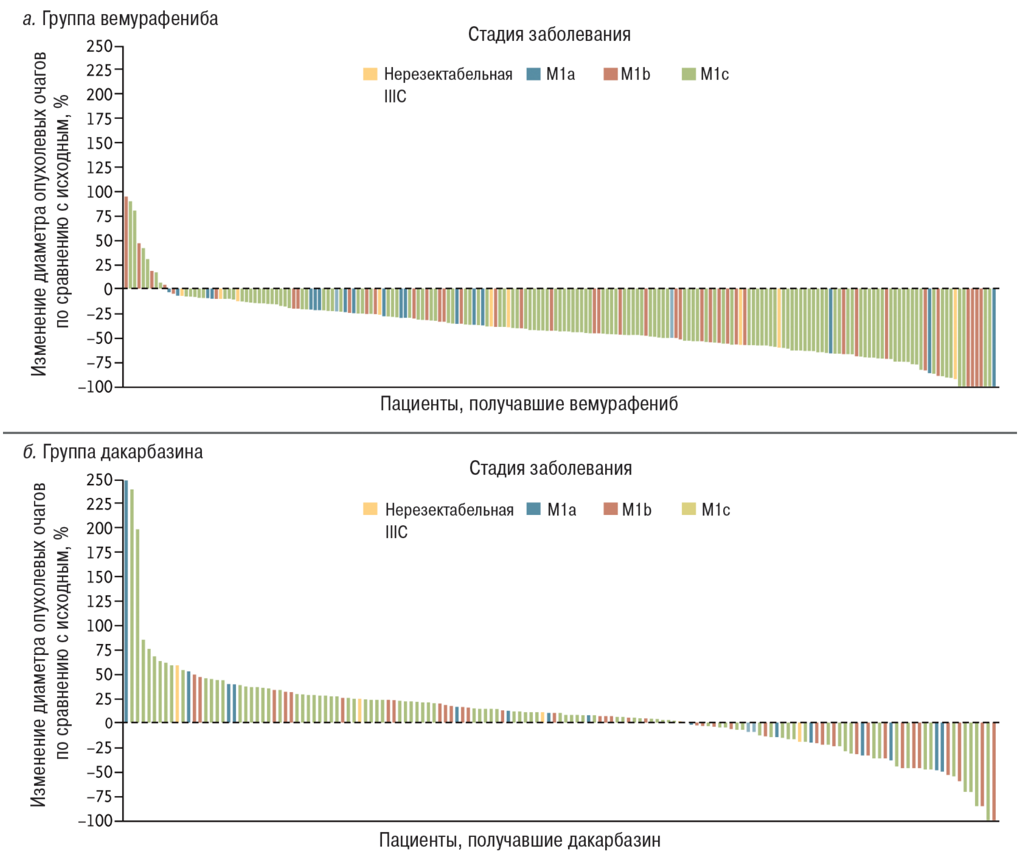

Рис. 3. Лучший ОО для пациентов, включенных в исследование BRIM-3 [18]: 209 пациентов группы вемурафениба (*а*) и 158 пациентов группы дакарбазина (*б*). Каждый столбец отражает данные для 1 пациента, цветом обозначена стадия заболевания. Отрицательные значения указывают на уменьшение размеров опухоли

10. Wolchok J.D., Thomas L., Bondarenko I.N. et al. (2011) A phase 3 randomized study of ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) versus DTIC alone as first-line treatment in patients with unresectable stage III or IV melanoma. J. Clin. Oncol., 29: Suppl. LBA5.

11. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. (2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature, 417(6892): 949–54.

12. Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T. et al. (2005) Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N. Engl. J. Med., 353(20): 2135–47.

13. Bollag G., Hirth P., Tsai J. et al. (2010) Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. Nature, 467(7315): 596–9.

14. Tsai J., Lee J.T, Wang W. et al. (2008) Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 105(8): 3041–6.

15. Joseph E.W., Pratilas C.A., Poulikakos P.I. et al. (2010) The RAF inhibitor PLX4032 inhibits ERK signaling and tumor cell proliferation in a V600E BRAF-selective manner. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 107(33): 14903–8.

16. Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B. et al. (2010) Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N. Engl. J. Med., 363(9): 809–19.

17. Ribas A., Kim K.B., Schuchter L.M. et al. (2011) BRIM-2: an open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAFV600E mutation-positive melanoma. J. Clin. Oncol., 29 (15 Suppl.): 8509.

18. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. for the BRIM-3 Study Group. (2011) Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N. Engl. J. Med., 364 (26): 2507–16.

19. Pocock S.J., Clayton T.C., Altman D.G. (2002) Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. Lancet, 359(9318): 1686–9.

20. Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M. et al. (2011) Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J. Clin. Oncol., 29(10): 1239–46.

21. Arozarena I., Sanchez-Laorden B., Packer L. et al. (2011) Oncogenic BRAF induces melanoma cell invasion by downregulating the cGMP-specific phosphodiesterase PDE5A. Cancer Cell, 19(1): 45–57.

22. Kumar R., Angelini S., Czene K. et al. (2003) BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome. Clin. Cancer Res., 9(9): 3362–8.

23. Williams V.L., Cohen P.R., Stewart D.J. (2011) Sorafenib-induced premalignant and malignant skin lesions. Int. J. Dermatol., 50(4): 396–402.

24. Kwon E.J., Kish L.S., Jaworsky C. (2009) The histologic spectrum of epithelial neoplasms induced by sorafenib. J. Am. Acad. Dermatol., 61(3): 522–7.

25. Poulikakos P.I., Zhang C., Bollag G. et al. (2010) RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF Nature, 464(7287): 427–30.

26. Hatzivassiliou G., Song K., Yen I. et al. (2010) RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. Nature, 464(7287): 431–5.

27. Heidorn S.J., Milagre C., Whittaker S. et al. (2010) Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. Cell, 140(2): 209–21.

28. Johannessen C.M., Boehm J.S., Kim S.Y. et al. (2010) COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. Nature, 468(7326): 968–72.

29. Nazarian R., Shi H., Wang Q. et al. (2010) Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. Nature, 468(7326): 973–7.

30. Villanueva J., Vultur A., Lee J.T et al. (2010) Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. Cancer Cell, 18: 683–95.

Публикация подготовлена по материалам статьи P.B. Chapman, A. Hauschild, C Robert, et al. for the BRIM-3 Study Group «Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation» (N Engl J Med 2011; 364 (26): 2507–16).

Вемурафениб покращує виживаність при меланомі шкіри з мутацією BRAF V600E

Резюме. У 40–60% випадків меланоми шкіри виявляють мутації онкогена *BRAF*, наслідком яких є конститутивна активація серинтреонінової кінази BRAF та, відповідно, мітогенного сигналу на шляху MAPK/ERK. Представлено результати міжнародних рандомізованих досліджень I, II, III фази, в яких оцінювали ефективність і токсичність інгібітору RAF-кіназної активності вемурафенібу (PLX4032, Зелбораф) у хворих на метастатичну меланому шкіри з мутацією BRAF V600E. У дослідженні III фази BRIM3 порівнювали режими монотерапії вемурафенібом (960 мг перорально 2 рази на добу — 337 пацієнтів і дакарбазином (1000 мг/м^2 внутрішньовенно кожні 3 тиж — 338 пацієнтів). Первинними точками дослідження були загальна виживаність і виживаність без прогресування, вторинними — частота об'єктивної відповіді, її тривалість, час до розвитку відповіді. Аналіз даних після 6 міс спостереження показав, що застосування вемурафенібу призводило до відносного зниження ризику смерті на 63% і ризику прогресування захворювання — на 74% порівняно з дакарбазином (p<0,001 для обох показників). Об'єктивну відповідь зафіксовано у 48% випадків у групі вемурафенібу і в 5% — у групі дакарбазину. Найбільш частими токсичними ефектами вемурафенібу були артралгії, висипи, загальна слабкість, алопеція, плоскоклітинна карцинома шкіри і кератоакантома, фотосенсибілізація, нудота, діарея; зниження дози, пов'язане з токсичністю, потребували 38% пацієнтів. За результатами дослідження зроблено висновок про ефективність вемурафенібу у нелікованих раніше хворих на метастатичну меланому шкіри з мутацією BRAF V600E.

Ключові слова: меланома шкіри, мутація BRAF V600E, вемурафеніб (Зелбораф), дакарбазин, ефективність, безпека.

Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation

Summary. 40 to 60% of cutaneous melanomas carry mutations in BRAF that lead to constitutive activation of BRAF serine/threonine kinase and downstream signaling through the MAPK/ERK pathway. Phase I and II clinical trials of the BRAF kinase inhibitor vemurafenib (PLX4032, Zelboraf) have shown response rates of more than 50% in patients with metastatic melanoma with the BRAF V600E mutation. In a phase III randomized clinical trial (BRIM-3) comparing vemurafenib with dacarbazine in 675 patients with previously untreated, metastatic melanoma with the BRAF V600E mutation. Patients were randomly assigned to receive either vemurafenib (960 mg orally twice daily) or dacarbazine (1000 mg per square meter of body-surface area intravenously every 3 weeks). Coprimary end points were rates of overall and progression-free survival. Secondary end points included the response rate, response duration, and safety. At 6 months, vemurafenib was associated with a relative reduction of 63% in the risk of death and of 74% in the risk of either death or disease progression, as compared with dacarbazine (p<0,001 for both comparisons). Response rates were 48% for vemurafenib and 5% for dacarbazine. Common adverse events associated with vemurafenib were arthralgia, rash, fatigue, alopecia, keratoacanthoma or squamous-cell carcinoma, photosensitivity, nausea, and diarrhea; 38% of patients required dose modification because of toxic effects. Vemurafenib produced improved rates of overall and progression-free survival in patients with previously untreated melanoma with the BRAF V600E mutation.

Key words: cutaneous melanoma, BRAF V600E mutation, vemurafenib (Zelbograf), dacarbazine, efficacy, safety.