

Вемурафениб улучшает выживаемость пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600

5 июня, г. Базель, Швейцария. Компания Roche представила результаты исследования III фазы BRIM3, согласно которым вемурафениб (RG7204, PLX4032) значительно улучшил общую выживаемость (ОВ; первичная конечная точка) пациентов с ранее не леченной метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. В данном исследовании у больных, получавших вемурафениб, риск смерти снижался на 63% по сравнению с пациентами, которым проводилась химиотерапия (отношение шансов – ОШ – 0,37; $p < 0,0001$). Кроме того, вемурафениб значительно снижал риск прогрессирования заболевания (т. е. повышал выживаемость без прогрессирования – ВБП – еще одну первичную конечную точку) на 74% по сравнению с химиотерапией (ОШ 0,26; $p < 0,0001$). Профиль безопасности вемурафениба соответствовал таковому в предыдущих клинических исследованиях.

«Результаты исследования BRIM3 показали, что вемурафениб не только продлевает жизнь и снижает риск прогрессирования заболевания, но и приводит к значительному уменьшению размеров опухоли, что является большим достижением при этом агрессивном типе рака, – отметил доктор Хал Баррон, медицинский директор и руководитель отдела глобальных разработок компании Roche. – Мы и в дальнейшем намерены тесно сотрудничать с регуляторными органами с целью одобрения вемурафениба и диагностического теста-«спутника», что позволит пациентам с положительной по мутациям BRAF меланомой как можно скорее начать получать персонализированное лечение».

BRAF-ингибитор вемурафениб – персонализированный препарат, разработанный для специфического ингибирования активности мутантного белка BRAF, который обнаруживается примерно в половине всех случаев меланомы – наиболее смертельного и самого агрессивного типа рака кожи. В настоящее время препарат проходит клинические испытания. Пациентов включали в исследование на основании мутационного статуса BRAF, определяемого с помощью cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test – диагностического теста компании Roche.

«Совместная разработка теста cobas BRAF и вемурафениба является примером того, как принцип персонализированной медицины Roche становится реальным для наших пациентов, – заявил доктор Пол Браун, руководитель подразделения Roche Molecular Systems. – В исследовании BRIM3 изучаемый тест позволял быстро и точно идентифицировать подходящих для участия пациентов с метастатической меланомой».

Результаты BRIM3 были представлены 5 июня на брифинге «Исследования, устанавливающие новые стандарты в лечении», прошедшем в рамках ежегодного конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO), а также на пленарном заседании ASCO в докладе доктора Пола Чапмана, ведущего исследователя BRIM3. Кроме того, результаты исследования опубликованы онлайн в журнале New England Journal of Medicine 5 июня 2011 года.

Результаты дополнительного анализа данных исследования BRIM3:

- Частота ответа (процент пациентов, у которых опухоль уменьшилась в размерах) в группе вемурафениба (48,4%) была почти в 9 раз выше по сравнению с этим показателем в группе химиотерапии (5,5%; $p < 0,0001$).
- После 6 мес выживаемость в группе вемурафениба составила 84%, тогда как в группе химиотерапии – 64%.
- Улучшение показателей ОВ и ВБП и уменьшение размеров опухоли у пациентов, получавших вемурафениб, наблюдались независимо от пола, возраста и факторов риска заболевания.
- В январе 2011 г. независимый наблюдательный комитет изучил данные запланированного промежуточного анализа BRIM3 и рекомендовал

опубликовать результаты исследования в связи с неоспоримой эффективностью вемурафениба. Комитет также рекомендовал перевести пациентов, получавших химиотерапию, на прием вемурафениба.

○ Медиану ОВ (период, по прошествии которого в живых остается половина пациентов) точно определить пока не представляется возможным в связи с небольшим количеством больных, подлежавших длительному наблюдению. Расчетная медиана ОВ на момент достижения первичной конечной точки (январь 2011 г.) составила 9,2 мес у пациентов, принимавших вемурафениб, и 7,8 мес у больных, которые получали химиотерапию; после еще 2 мес наблюдения расчетная медиана ОВ в группе вемурафениба достигла 10,5 мес, в то время как в группе химиотерапии она осталась на том же уровне (7,8 мес).

○ Наиболее частыми побочными эффектами 3 и более степени были кератоакантомы, сыпь, артралгия, чувствительность к солнечному свету и общая слабость. Плоскоклеточный рак (часто встречающийся тип рака кожи) был диагностирован у 12% пациентов; во всех случаях новообразования были удалены, после чего больные продолжили лечение.

Управление по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) присвоило вемурафенибу статус приоритетного рассмотрения. Компания Roche уже подала Заявку на новый лекарственный препарат (NDA) для вемурафениба в США и Европейском Союзе. Пока ожидается официальное одобрение вемурафениба, для пациентов с положительной по мутациям BRAF V600 метастатической меланомой, ранее получавших и не получавших лечение, действует глобальная Программа расширенного доступа (EAP), в рамках которой они могут начать получать терапию вемурафенибом уже сегодня.

Об исследовании BRIM3

BRIM3 (исследование NO25026) – глобальное рандомизированное открытое контролируемое многоцентровое исследование III фазы, в котором вемурафениб сравнивался с химиотерапией дакарбазином – современным стандартным лечением – у 675 пациентов с ранее не леченной положительной по мутациям BRAF V600 нерезецированной местнораспространенной или метастатической меланомой. Первичными конечными точками были ОВ и ВБП. Вторичные конечные точки включали частоту и длительность ответа, а также профиль безопасности.

Другие данные по вемурафенибу, представленные на ASCO-2011

На конгрессе ASCO были представлены результаты еще двух исследований с вемурафенибом.

BRIM2 – глобальное многоцентровое открытое испытание II фазы с участием 132 положительных по мутациям BRAF V600 пациентов с метастатической меланомой. В отличие от BRIM3 в исследовании BRIM2 включали больных, уже получавших лечение по поводу метастатической меланомы. Первичной конечной точкой исследования была общая частота ответа. Согласно обновленным данным, уменьшение опухоли в размерах произошло у 53% пациентов (средняя продолжительность ответа – 6,7 мес). Медиана ВБП также составила 6,7 мес. После 10 мес наблюдения медиана ОВ так и не достигнута (т. е. выжили более половины больных). Профиль безопасности вемурафениба в BRIM2 в целом не отличался от такового в других исследованиях с этим препаратом.

В исследовании Vemurafenib Brain Metastases Safety Study приняли участие 20 положительных по мутациям BRAF V600 пациентов с меланомой и метастазами в головном мозге. Предварительные результаты свидетельствуют об активности вемурафениба в отношении метастазов в центральной нервной системе при ожидаемом профиле безопасности. Компания Roche

планирует инициировать глобальное многоцентровое исследование II фазы, в котором препарат будет оцениваться в более широкой популяции больных меланомой, опухоль которых метастазировала в головной мозг.

О метастатической меланоме и BRAF

На ранних стадиях меланома является потенциально излечимым заболеванием, однако после метастазирования она становится крайне агрессивным типом рака кожи. Ожидаемая продолжительность жизни пациента, которому установлен диагноз метастатической меланомы, очень короткая – как правило, несколько месяцев. Однолетняя выживаемость таких больных после установления диагноза не превышает 25%. Ежегодно в мире регистрируют около 40 тыс. смертельных исходов, вызванных этим заболеванием.

Белок BRAF является ключевым компонентом сигнального пути RAS-RAF, принимающего участие в нормальном росте и выживании клеток. Мутации, «замыкающие» белок BRAF в активном состоянии, могут вызывать избыточную передачу сигналов в этом пути, что приводит к утрате контроля над ростом и выживанием клеток. Считается, что эти мутации возникают примерно в половине всех случаев меланомы и в 8% случаев солидных опухолей.

О вемурафенибе

Вемурафениб относится к классу малых молекул и предназначен для перорального приема. Препарат был разработан как селективный ингибитор мутированной формы белка BRAF, который стимулирует рост опухоли. По лицензии за 2006 г. и на основании договора о сотрудничестве разработкой вемурафениба совместно занимаются компании Roche и Plexxikon (член группы Daiichi Sankyo). Компания Roche осуществляет масштабную программу разработки вемурафениба, включающую применение этого препарата в монотерапии и в комбинации с другими уже одобренными и исследуемыми препаратами при различных типах опухолей.

О диагностическом тесте cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test

Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test – диагностический тест-«спутник» на основе полимеразной цепной реакции, разработанный компанией Roche для идентификации пациентов, опухоли которых несут мутации BRAF V600. В настоящее время тест проходит клинические испытания. В ближайшем будущем ожидается появление этого диагностического теста на рынках США и Европы.

О компании Roche

Roche (штаб-квартира – г. Базель, Швейцария) – мировой лидер в области фармацевтики и диагностики. Стратегия, направленная на развитие персонализированной медицины, позволяет компании Roche производить современные средства для диагностики и инновационные препараты, которые позволяют спасти жизнь пациентам и улучшить ее качество. Являясь ведущим производителем биотехнологических лекарственных препаратов в области онкологии, вирусологии, ревматологии и неврологии, компания уделяет особое внимание вопросам сочетания эффективности своих препаратов с удобством и безопасностью их использования.

На сегодня Roche имеет представительства в 150 странах мира и штат сотрудников более 80 тыс. человек. Инвестиции в исследования и разработки в 2010 г. превысили 9 млрд швейцарских франков, а объем продаж группы компаний Roche составил 47,5 млрд швейцарских франков. Компании Roche полностью принадлежат компания Genentech (США) и контрольный пакет акций компании Chugai Pharmaceutical (Япония). Дополнительная информация – www.roche.com.

Пресс-релиз предоставлен ООО «Рош Украина»