

Výsledky klinického hodnocení – souhrn pro laickou veřejnost

Klinická studie srovnávající vemurafenib s kobimetinibem se samotným vemurafenibem u osob s pokročilým melanomem s přítomnou mutací *BRAF*^{V600*}

*Celý název studie naleznete na konci tohoto souhrnu.

O tomto souhrnu

Tento souhrn o klinické studii fáze III s názvem coBRIM (NCT01689519) slouží k podání informací o tom, proč se tato studie prováděla, a popisuje účastníkům studie a veřejnosti její hlavní výsledky.

Tento souhrn je založen na informacích, které byly známy v době jeho psaní (v červnu 2021). Nyní již může být známo více informací.

Vezměte prosím na vědomí, že žádné jednotlivé klinické hodnocení není schopno poskytnout všechny informace, které o rizicích a přínosech léku potřebujeme vědět. K úplnému porozumění těmto rizikům a přínosům je zapotřebí mnoho klinických hodnocení. Výsledky této studie se mohou lišit od výsledků jiných studií hodnotících stejný lék. To znamená, že byste se neměli rozhodovat pouze na základě tohoto souhrnu – vždy si promluvte se svým lékařem, než učiníte jakékoli rozhodnutí týkající se Vaší léčby.

Obsah souhrnu

1. Obecné informace o studii
2. Kdo se studie zúčastnil?
3. Co se dělo v průběhu studie?
4. Jaké byly výsledky studie?
5. Jaké byly vedlejší účinky?
6. Jak tato studie pomohla výzkumu?
7. Plánují se další studie?
8. Kde najdu další informace?

Děkujeme všem, kteří se této klinické studie zúčastnili

Osoby, které se této studie zúčastnily, pomohly výzkumníkům zodpovědět důležité otázky týkající se typu nádorového onemocnění kůže zvaného „melanom“ a zjistit více o hodnoceném léku.

Společnost F. Hoffmann-La Roche Ltd, zadavatel studie, by chtěla všem účastníkům poděkovat za jejich přínos. Máte-li jakékoli dotazy týkající se možností léčby ve své zemi, obraťte se na svého lékaře.

Klíčové informace o studii

- Studie hodnotila účinky a bezpečnost kombinace vemurafenibu s kobimetinibem u osob s neléčeným pokročilým melanomem s přítomnou mutací *BRAF*.
- V této studii byl osobám podáván lék zvaný *vemurafenib*, a to buď v kombinaci s placebem, nebo s lékem zvaným *kobimetinib*. Rozhodnutí, kterou léčbu jednotlivé osoby dostanou, bylo provedeno náhodně.
- Do studie bylo zařazeno 495 osob z 19 zemí.
- Hlavními zjištěními bylo, že u osob s pokročilým melanomem s přítomnou mutací *BRAF*, které dostávaly vemurafenib v kombinaci s kobimetinibem, byla doba před zhoršením nádorového onemocnění delší než u těch, které dostávaly vemurafenib s placebem.
- Osoby, kterým byla podávána kombinovaná léčba, žily déle než ty, kterým byl podáván vemurafenib s placebem.
- U téměř všech osob v této studii (99 %) se vyskytl alespoň jeden vedlejší účinek hodnocených léků.

1. Obecné informace o studii

Proč byla tato studie provedena?

Melanom je druh nádorového onemocnění kůže. Existují různé typy melanomu, ale více než polovina případů melanomu je vázána na mutace genu *BRAF*. Mutace V600 je u těchto případů poměrně běžná. Způsobuje nadměrnou aktivitu enzymu B-Raf a vede k nádorovému růstu. Znalost vlastností nádorového onemocnění může lékařům pomoci s rozhodováním, u kterých možností léčby je větší šance na úspěch.

O osobách s melanomem a mutacemi V600 v genu *BRAF* se zde hovoří jako o takových, které mají melanom s přítomnou mutací *BRAF*.

Osobám s melanomem s přítomnou mutací *BRAF* jsou podávány léky, které snižují aktivitu B-Raf, což může pomoci s léčbou nádorového onemocnění. Přínos těchto možností léčby však nemá vždy dlouhodobé trvání. Jako alternativa pro osoby s tímto druhem nádorového onemocnění jsou vyvíjeny nové možnosti léčby, které kombinují dva nebo více léků.

Do této studie byly zařazeny osoby s pokročilým melanomem s přítomnou mutací *BRAF*, které dříve nepodstoupily žádnou léčbu melanomu.

Jaké léky byly užívány ve studii?

Vemurafenib je lék k léčbě pokročilého melanomu s přítomnou mutací *BRAF*. *Vemurafenib* inhibuje (blokuje) nadměrnou aktivitu enzymu B-Raf, což může vést ke zmenšení nádoru a delšímu přežití osob s pokročilým melanomem.

V této studii byl vemurafenib zkoumán v kombinaci s *kobimetinibem*. *Kobimetinib* je lék, který inhibuje jiný enzym s názvem MEK ovlivňující nádorový růst. Domníváme se, že zacílení na enzymy B-Raf a MEK současně ještě více pomůže nádor zmenšit.

Co chtěli výzkumníci zjistit?

Cílem studie bylo zjistit, zda by měl být vemurafenib s kobimetinibem nabízen jako léčba pro osoby, které zatím nepodstoupily žádné jiné možnosti léčby melanomu s přítomnou mutací *BRAF*. Tato kombinace byla srovnávána s léčbou vemurafenibem s placebem (tj. tableta bez jakéhokoli léčiva). To sloužilo ke zjištění, zda může přidání kobimetinibu zpomalit zhoršování nádorového onemocnění nebo prodloužit život ještě více, než dokáže samotný vemurafenib (viz také část 4 [Jaké byly výsledky studie?](#)).

Doba od zahájení hodnocené léčby po dobu, kdy se začne nádorové onemocnění zhoršovat (tj. pokračuje v růstu nebo se rozšiřuje), kdy se u osoby vyskytnou nepříjemné vedlejší účinky nebo kdy osoba opustí studii, se nazývá jako doba přežití bez progresu.

Doba mezi zahájením hodnocené léčby a smrtí se nazývá doba celkového přežití.

Výzkumníci chtěli zjistit více také o bezpečnosti hodnoceného léku. Toho docílili hodnocením, u kolika osob se během studie vyskytly vedlejší účinky, jaké vedlejší účinky to byly a kolik jich bylo závažných (viz část 5 [Jaké byly vedlejší účinky?](#)).

O jakou studii se jednalo?

Tato studie byla studií fáze III. To znamená, že byl vemurafenib v kombinaci s kobimetinibem před touto studií testován u menšího počtu osob s pokročilým melanomem.

V této studii užíval léky větší počet osob s pokročilým melanomem. Cílem bylo zjistit, zda by měl být vemurafenib s kobimetinibem nabízen jako léčba pro osoby, které zatím nepodstoupily žádné jiné možnosti léčby pokročilého melanomu.

Studie byla randomizovaná. To znamená, že rozhodnutí, který z léků osoby dostanou, bylo náhodné – jako při hodu mincí.

Studie byla placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená. To znamená, že některé osoby dostaly tablety bez jakéhokoli léku (placebo) a některé tablety kobimetinibu. Osoby ve studii nevěděly, zda užívají vemurafenib s placebem nebo vemurafenib s kobimetinibem. To z toho důvodu, aby mohli výzkumníci měřit účinnost léčby, aniž by byla ovlivněna očekáváními daných osob.

2. Kdo se studie zúčastnil

Studie začala v lednu 2013 a skončila v červenci 2019. Tento souhrn popisuje výsledky 5leté analýzy studie a zahrnuje výsledky až do konce studie.

Osoby se mohly účastnit, pokud splňovaly všechna kritéria pro zařazení, včetně následujících:

- věk nad 18 let;
- diagnóza pokročilého melanomu s přítomnou mutací *BRAF* (stádium 3C nebo 4), který nelze chirurgicky odstranit;
- nepodstoupily v minulosti žádnou protinádorovou léčbu pokročilého melanomu;
- byly plně fyzicky aktivní nebo jim byla namáhavá fyzická aktivita zakázána (ECOG PS 0–1);
- neměly žádné aktivní nebo neléčené nádorové onemocnění, které se z původního místa rozšířilo do centrální nervové soustavy (metastázy CNS).

Osoby ve studii byly ve věku průměrně 55 let a 6 z 10 zařazených byli muži. Tato čísla byla podobná u osob dostávajících vemurafenib s placebem a vemurafenib s kobimetinibem.

Studie probíhala ve 156 studijních centrech v 19 zemích, které jsou zobrazeny na mapě níže.



Austrálie
Rakousko
Belgie
Kanada
Česká republika
Francie

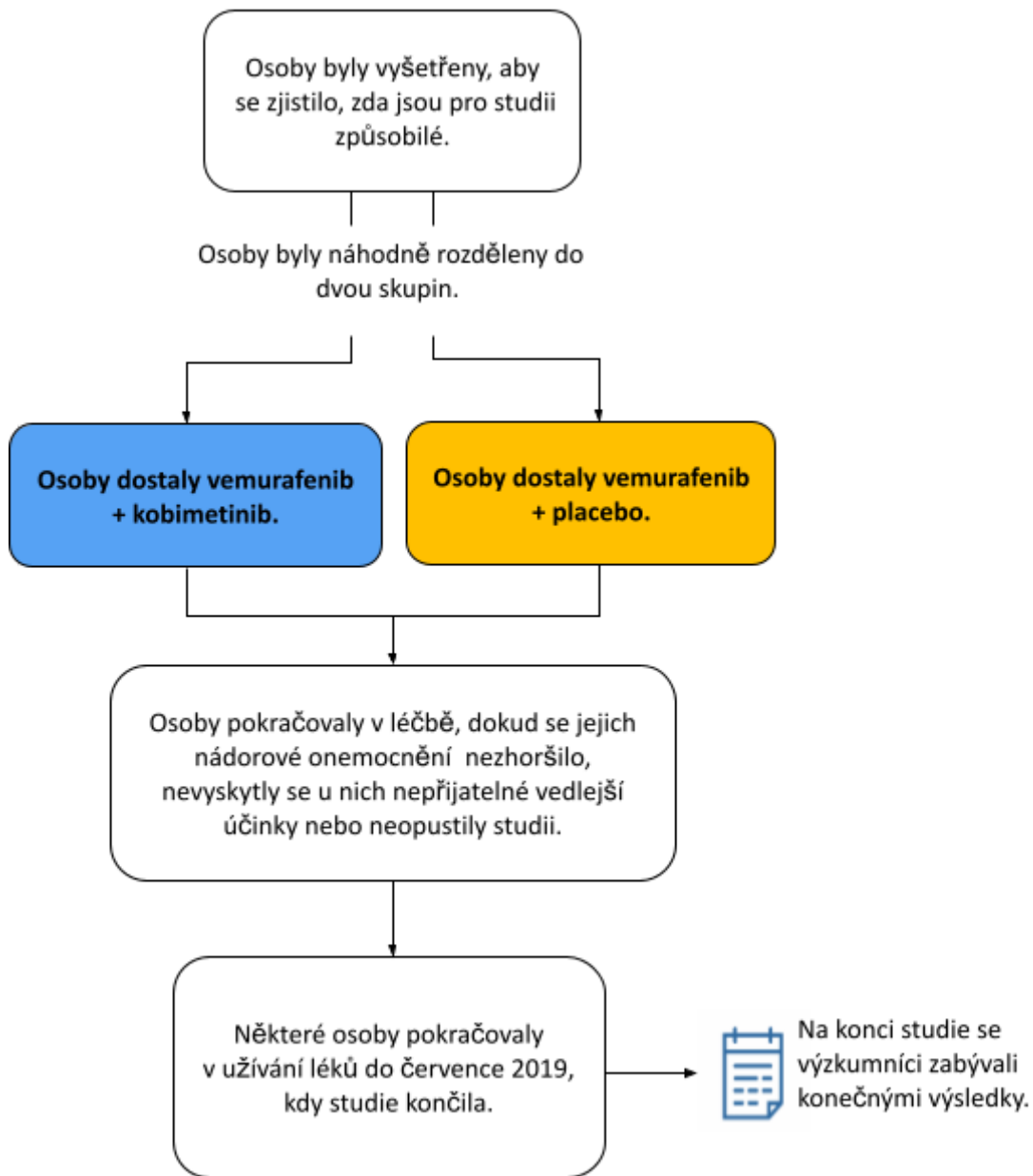
Německo
Maďarsko
Itálie
Izrael
Nizozemsko
Nový Zéland

Norsko
Rusko
Španělsko
Švýcarsko
Švédsko
Velká Británie
Spojené státy americké

3. Co se dělo v průběhu studie?

Osoby ve studii byly náhodně rozděleny do následujících dvou léčebných skupin:

- **vemurafenib + kobimetinib** – 960mg tableta vemurafenibu užívaná ústy každý den dvakrát denně. kobimetinib 60mg tableta užívaná ústy jednou denně 21 dní s vynecháním 7 dní dle plánu. Tato léčba byla podána 247 osobám.
- **Vemurafenib + placebo** – 960mg tableta vemurafenibu užívaná ústy každý den dvakrát denně. Tableta placebo užívaná ústy jednou denně 21 dní s vynecháním 7 dní dle plánu. Tato léčba byla podána 248 osobám.



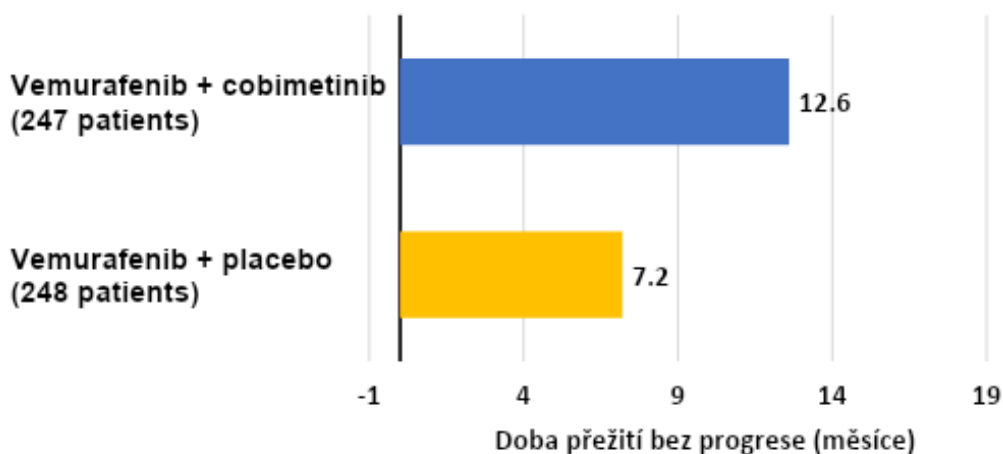
4. Jaké byly výsledky studie?

Jak dlouho osoby žily, aniž by se jejich nádorové onemocnění zhoršilo?

Výzkumníci měřili dobu přežití bez progresu ve dvou léčebných skupinách (viz také část 1 [Co chtěli výzkumníci zjistit?](#)). Hodnocení prováděli jak lékaři, tak skupina odborníků nazvaná nezávislá kontrolní komise.

U poloviny osob užívajících vemurafenib s kobimetinibem uplynulo do zhoršení nádorového onemocnění 12,6 měsíce. U poloviny osob užívajících vemurafenib s placebem uplynulo do zhoršení nádorového onemocnění 7,2 měsíce.

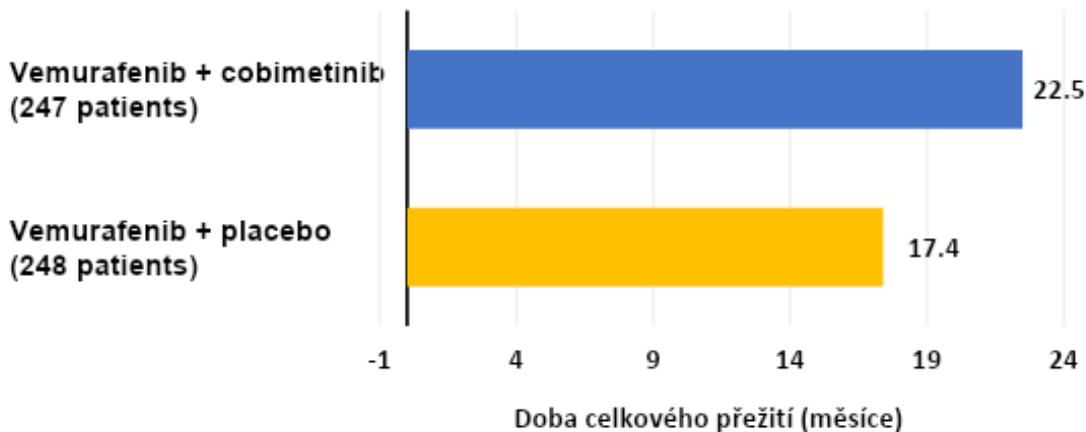
Jak dlouho osoby ze dvou léčebných skupin žily, aniž by se jejich nádorové onemocnění zhoršilo?



Jak dlouho osoby ve dvou odlišných léčebných skupinách žily?

Výzkumníci měřili dobu celkového přežití ve dvou léčebných skupinách (viz také část 1 [Co chtěli výzkumníci zjistit?](#)).

Polovina osob užívajících vemurafenib s kobimetinibem byla stále naživu po uplynutí 22,5 měsíce ve srovnání s osobami léčenými vemurafenibem s placebem, z nichž byla polovina naživu po uplynutí 17,4 měsíce.



Jak dlouho osoby ve dvou léčebných skupinách žily?

5. Jaké byly vedlejší účinky?

Vedlejší účinky (někdy nazývané jako „nežádoucí příhody“) jsou nechtěné zdravotní problémy, které se vyskytnou během studie a mohou nebo nemusí mít přímou souvislost s léky zkoumanými ve studii.

Mírné vedlejší účinky jsou takové, které neohrožují život, ale vedou k tomu, že daná osoba potřebuje další léčbu. Závažné vedlejší účinky jsou takové, které mohou vyústit ve smrt nebo vyžadují či prodlužují dobu strávenou v nemocnici. Je možné, že snížením dávky léku nebo užíváním jiných léků se počet a závažnost vedlejších účinků sníží.

Studie se zabývala bezpečností vemurafenibu s kobimetinibem ve srovnání s vemurafenibem s placebem (viz také část 1 [Co chtěli výzkumníci zjistit?](#)). Toto výzkumníci zjišťovali pomocí záznamu počtu a typu vyskytujících se vedlejších účinků.

Téměř u všech osob v těchto dvou léčebných skupinách se vyskytl alespoň jeden vedlejší účinek. Nejčastější vedlejší účinky zahrnovaly vyrážku, průjem, nevolnost a bolest kloubů.³

	Průjem	Nevolnost	Vyrážka
Vemurafenib + kobimetinib (248 osob)	61 %	44 %	42 %
	Bolest kloubů	Vyrážka	Únava
Vemurafenib + placebo (245 osob)	42 %	39 %	34 %

Závažné vedlejší účinky

Vedlejší účinek se považuje za závažný, pokud je život ohrožující, vyžaduje nemocniční péči nebo způsobuje dlouhodobé problémy.

Během studie se u 42 z každých 100 (42 %) osob užívajících vemurafenib s kobimetinibem vyskytl alespoň jeden závažný vedlejší účinek ve srovnání s osobami užívajícími vemurafenib s placebem, kde se vyskytl u 29 %.

Jedna osoba ze skupiny užívající vemurafenib s kobimetinibem a jedna osoba ze skupiny užívající vemurafenib s placebem zemřela kvůli vedlejším účinkům, které mohly souviset s jedním z hodnocených léků.

Někteří pacienti se během studie rozhodli přestat užívat podávané léky kvůli vedlejším účinkům:

- 67 z 248 osob (27 %) ve skupině užívající vemurafenib + kobimetinib
- 30 z 245 osob (12 %) ve skupině užívající vemurafenib + placebo

6. Jak tato studie pomohla výzkumu?

Zde uvedené informace pocházejí z jediné studie čítající 495 osob s pokročilým melanomem s přítomnou mutací *BRAF*. Tyto výsledky výzkumníkům pomohly více porozumět účinkům kombinace vemurafenibu a kobimetinibu v léčbě melanomu vázaného na mutace v genu *BRAF*.

Výsledky v tomto souhrnu jsou relevantní pouze pro osoby s pokročilým melanomem s přítomnou mutací *BRAF*, které v minulosti nepodstoupily žádnou léčbu tohoto onemocnění.

Ukázalo se, že je kombinace vemurafenibu a kobimetinibu u osob s pokročilým melanomem s přítomnou mutací *BRAF* účinnější léčbou než samotný vemurafenib. Osoby, které užívaly vemurafenib s kobimetinibem, žily před zhoršením nádorového onemocnění déle než osoby, které užívaly vemurafenib s placebem.

Typ ve studii se vyskytujících vedlejších účinků byl podobný jako ty, které byly pozorovány u stejných možností léčby v předchozích studiích.

O rizicích a přínosech léku se nikdy nedozvíme všechno z jediné studie. Abychom zjistili vše, co potřebujeme vědět, je třeba provést mnoho studií u mnoha osob. Výsledky této studie se mohou lišit od výsledků jiných studií hodnotících stejný lék.

- To znamená, že byste se neměli rozhodovat pouze na základě tohoto souhrnu – vždy si promluvte se svým lékařem, než učiníte jakékoli rozhodnutí týkající se Vaší léčby.

7. Plánují se další studie?

Ostatní konané studie se zabývají účinky a bezpečností vemurafenibu v kombinaci s kobimetinibem k léčbě nádorového onemocnění.

8. Kde najdu další informace?

Více informací o této studii naleznete na těchto webových stránkách:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689519>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003008-11/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-study-comparing-vemurafenib-versus-vemurafenib-plus-c-99807.html>

Na koho se mohu obrátit s dotazy ohledně této studie?

Máte-li po přečtení tohoto souhrnu další otázky:

- Navštivte [platformu ForPatients](https://forpatients.roche.com) a vyplňte kontaktní formulář (forpatients.roche.com).

Pokud jste se této studii zúčastnili a máte nějaké dotazy ohledně výsledků:

- Promluvte si se svým zkoušejícím lékařem nebo se zaměstnanci nemocnice či zdravotnického zařízení, kde byla studie prováděna.

Máte-li dotazy ohledně své vlastní léčby:

- Promluvte si se svým ošetřujícím lékařem.

Kdo organizoval a platil tuto studii?

Tuto studii zorganizovala a zaplatila společnost F. Hoffmann-La Roche Ltd se sídlem v Basileji ve Švýcarsku.

Celý název studie a další identifikační údaje

Celý název studie je: dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze III zkoumající vemurafenib oproti vemurafenibu s přípravkem GDC-0973 u dříve neléčených pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým melanomem s přítomnou mutací *BRAF*^{v600}

Studie se rovněž nazývá GO28141 nebo coBRIM.

- Identifikační kód webu ClinicalTrials.gov pro tuto studii je: NCT01689519
- Číslo EudraCT této studie je: 2012-003008-11

Zdroje

1. Ascierto et al Clinical Cancer Research 2021 (elektronická publikace před výtiskem)
2. Clinicaltrials.gov (NCT01689519)