

תוצאות ניסוי קליני – סיכום לאנשים שאינם אנשי מקצוע

מחקר קליני המשווה בין ומוראפניב (vemurafenib) בתוספת קובימטיניב (cobimetinib) לבין ומוראפניב בלבד בקרב אנשים עם מלנומה מתקדמת חיובית למוטציית $BRAF^{V600}$ *

*ראה את כותרת המחקר המלאה בסוף הסיכום.

אודות סיכום זה

תוכן הסיכום	סיכום זה של מחקר קליני שלב 3 בשם coBRIM (NCT01689519) נועד לספק למשתתפי המחקר ולציבור הרחב מידע על הסיבה לעריכת המחקר ולתאר את עיקר תוצאותיו.
1. מידע כללי אודות מחקר זה	הסיכום מבוסס על המידע שהיה ידוע בעת כתיבתו (יוני 2021). ייתכן שבעת קיים מידע נוסף.
2. מי השתתף במחקר?	לתשומת לבך, שום מחקר בודד אינו יכול לגלות את כל מה שיש לדעת על הסיכונים והיתרונות של תרופה מסוימת. נדרשים מחקרים רבים כדי להבין את הסיכונים והיתרונות הללו במלואם.
3. מה קרה במהלך המחקר?	התוצאות של מחקר זה עשויות להיות שונות מתוצאות מחקרים אחרים באותה התרופה. פירוש הדבר הוא שאינך אמור לקבל החלטות כלשהן רק על סמך סיכום זה – שוחח תמיד עם הרופא שלך לפני שתגיע להחלטות כלשהן בנוגע לטיפול שלך.
4. מהי היו תוצאות המחקר?	
5. מה היו תופעות הלוואי?	
6. כיצד מחקר זה תרם לכלל הידע המצטבר?	
7. האם מתוכננים מחקרים נוספים?	
8. היכן אוכל לקבל מידע נוסף?	

תודתנו נתונה למשתתפים במחקר

האנשים שהשתתפו במחקר סייעו לחוקרים לענות על שאלות חשובות בנוגע לסוג סרטן עור הנקרא "מלנומה" וללמוד עוד על תרופת המחקר.

חברת **F. Hoffmann-La Roche Ltd**, יזמית המחקר, מבקשת להודות למשתתפים במחקר על תרומתם. אם יש לך שאלות כלשהן לגבי אפשרויות הטיפול במדינת מגוריך, אנא שוחח עם הרופא שלך.

הפרטים העיקריים אודות המחקר

- המחקר העריך את ההשפעות והבטיחות של שילוב של ומוראפניב עם קובימטיניב בקרב אנשים עם מלנומה מתקדמת חיובית למוטציית **BRAF** שאינה מטופלת.
- במסגרת המחקר, המשתתפים קיבלו תרופה בשם **ומוראפניב (vemurafenib)**, בשילוב עם פלצבו או בשילוב עם תרופה נוספת בשם **קובימטיניב (cobimetinib)**. הטיפול שניתן לכל משתתף נקבע באמצעות הגרלה.
- המחקר כלל 495 אנשים מ-19 מדינות.
- הממצא העיקרי היה שאצל אנשים עם מלנומה מתקדמת חיובית למוטציית **BRAF** שקיבלו ומוראפניב בשילוב עם קובימטיניב, חלף זמן רב יותר עד שהסרטן שלהם החמיר מאשר אצל אנשים שקיבלו ומוראפניב עם פלצבו.
- האנשים שקיבלו את הטיפול המשולב חיו זמן רב יותר מאשר אלה שקיבלו ומוראפניב עם פלצבו.
- כמעט לכל המשתתפים במחקר (99%) הייתה תופעת לוואי אחת לפחות כתוצאה מתרופות המחקר.

1. מידע כללי אודות המחקר

מדוע נערך המחקר?

מלנומה היא סוג של סרטן עור. קיימים סוגים שונים של מלנומה, אבל יותר ממחצית מקרי המלנומה קשורים למוטציות בגן **BRAF**. המוטציה **V600** נפוצה למדי במקרים אלה וגורמת לפעילות יתר של האנזים **B-Raf** המובילה לגידול סרטני. הכרת מאפייני הסרטן יכולה לסייע לרופאים להחליט לאילו טיפולים יש סיכוי להצליח.

אנשים עם מלנומה ומוטציות **V600** בגן **BRAF** יכוננו כאן "אנשים עם מלנומה חיובית למוטציית **BRAF**".

אנשים עם מלנומה חיובית למוטציית **BRAF** מקבלים תרופות להקטנת הפעילות של **B-Raf**, דבר שעשוי לעזור לטפל בסרטן. אולם, תועלת הטיפולים הללו לא תמיד נמשכת זמן רב. טיפולים חדשים המשלבים שתי תרופות או יותר מפותחים כעת כחלופה עבור אנשים עם סרטן מסוג זה.

מחקר זה כלל אנשים עם מלנומה מתקדמת חיובית למוטציית **BRAF**, שלא קיבלו בעבר טיפול למלנומה.

מה היו תרופות המחקר?

ומוראפניב היא תרופה לטיפול במלנומה מתקדמת חיובית למוטציית **BRAF**. על-ידי עיכוב פעילות היתר של האנזים **B-Raf**, ומוראפניב יכולה לכווץ את הגידול ולסייע להאריך את חייהם של אנשים עם מלנומה מתקדמת.

במחקר זה, ומוראפניב נבדקה בשילוב עם **קובימטיניב**. קובימטיניב היא תרופה המעכבת אנזים אחר בשם **MEK**, המעורב בהתפתחות גידולים. הסברה היא שהתמקדות באנזימים **B-Raf** ו-**MEK** בו זמנית תסייע לכווץ את הגידול אפילו יותר.

מה רצו החוקרים לגלות?

מטרת המחקר הייתה לבדוק האם יש להציע ומוראפניב בתוספת קובימטיניב כטיפול לאנשים שלא קיבלו טיפולים אחרים כלשהם למלנומה מתקדמת חיובית למוטציית **BRAF**. החוקרים השוו בין השילוב הזה לבין טיפול בוומוראפניב עם פלצבו (כלומר, כמוסה שאינה מכילה תרופה). זאת כדי לבדוק האם תוספת קובימטיניב תוכל להאט את החמרת הסרטן או להאריך את חיי החולים יותר ממה שניתן להשיג באמצעות ומוראפניב לבדה (ראה גם סעיף 4 "מה היו תוצאות המחקר?").

פרק הזמן שבין תחילת טיפול המחקר ועד לרגע שבו הסרטן מתחיל להחמיר (כלומר, ממשיך לגדול או להתפשט), או עד שהמשתתף חווה תופעות לוואי בלתי קבילות או פורש מהמחקר, נקרא זמן ההישרדות ללא התקדמות המחלה.

פרק הזמן שבין המועד שבו המשתתף מתחיל בטיפול המחקר ועד מותו נקרא זמן ההישרדות הכולל. החוקרים רצו גם ללמוד עוד על "הבטיחות" של תרופות המחקר. הם עשו זאת על ידי הערכת מספר האנשים שחוו תופעות לוואי במהלך המחקר, מה היו תופעות הלוואי הללו וכמה מהן היו חמורות (ראה סעיף 5 "מה היו תופעות הלוואי?").

איזה סוג של מחקר זה היה?

מחקר זה היה מחקר "שלב 3". פירוש הדבר הוא שקודם למחקר זה, השילוב בין ומוראפניב וקובימטיניב נבדק בקרב מספר קטן יותר של אנשים עם מלנומה מתקדמת.

במחקר זה, מספר גדול יותר של אנשים עם מלנומה מתקדמת נטלו את התרופות. זאת כדי לבדוק האם יש להציע ומוראפניב עם קובימטיניב כטיפול לאנשים שלא קיבלו בעבר טיפולים אחרים למלנומה מתקדמת.

המחקר היה "אקראי". פירוש הדבר הוא שסוג התרופות שקיבלו האנשים נקבע בהגרלה – בדומה להטלת מטבע.

זה היה מחקר "בביקורת פלצבו, כפול סמיות". פירוש הדבר הוא שחלק מהאנשים קיבלו גלולה שלא הכילה תרופה (פלצבו), בעוד שאחרים קיבלו גלולה שהכילה קובימטיניב. האנשים במחקר לא ידעו אם הם נוטלים ומוראפניב עם פלצבו או ומוראפניב עם קובימטיניב. זאת כדי שהחוקרים יוכלו למדוד את השפעות התרופה מבלי שציפיות האנשים ישפיעו על התוצאות.

2. מי השתתף במחקר

המחקר החל בינואר 2013 והסתיים ביולי 2019. סיכום זה מתאר את התוצאה של חמש שנות ניתוח המחקר וכולל את התוצאות עד לסוף המחקר.

אנשים יכלו להשתתף במחקר אם הם עמדו בכל קריטריוני ההכללה, לרבות:

- גילם היה מעל 18
- אובחנה אצלם מלנומה מתקדמת חיובית למוטציית **BRAF** (דרגה 3C או 4) שלא ניתן להסירה בניתוח
- הם לא קיבלו בעבר כל טיפול אנטי-סרטני אחר עבור המלנומה המתקדמת שלהם
- הם היו פעילים באופן מלא מבחינה גופנית או מוגבלים בביצוע פעילות גופנית מאומצת (**ECOG PS 0-1**)
- ללא סרטן פעיל או בלתי מטופל שהתפשט מהגידול המקורי אל מערכת העצבים המרכזית (גרורות במערכת העצבים המרכזית)

הגיל הממוצע של משתתפי המחקר היה 55, ושישה מכל עשרה משתתפים היו גברים. מספרים אלה היו זהים עבור המשתתפים שקיבלו ומוראפניב עם פלצבו ועבור אלה שקיבלו ומוראפניב עם קובימטיניב.

המחקר נערך ב-156 מרכזי מחקר ב-19 מדינות, המוצגות במפה להלן.

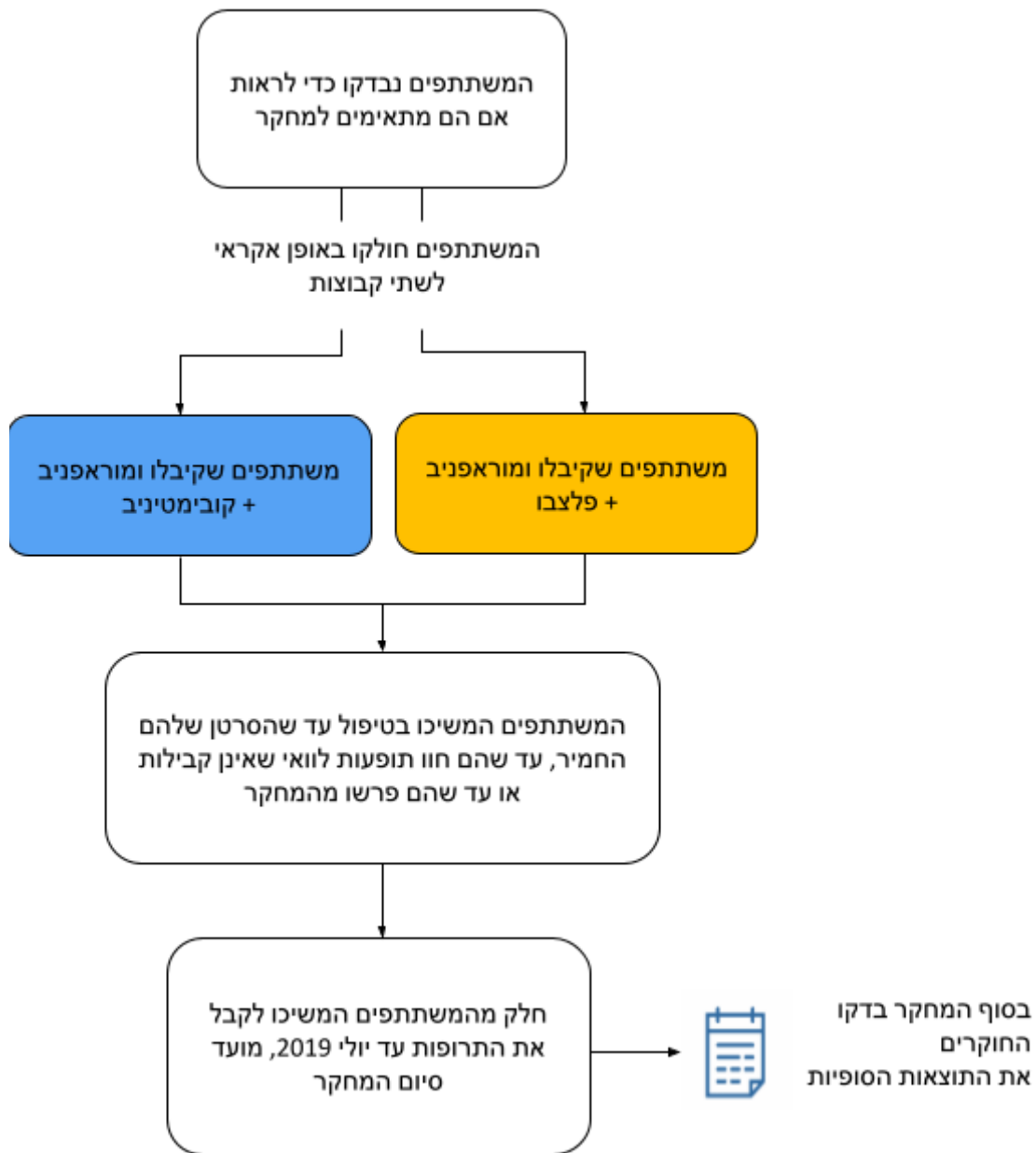


נורבגיה	גרמניה	אוסטרליה
רוסיה	הונגריה	אוסטריה
ספרד	איטליה	בלגיה
שווייץ	ישראל	קנדה
שוודיה	הולנד	הרפובליקה הצ'כית
הממלכה המאוחדת (בריטניה)	ניו זילנד	צרפת
ארצות הברית		

3. מה קרה במהלך המחקר?

משתתפי המחקר חולקו באופן אקראי לשתי קבוצות הטיפול הבאות:

- ומוראפניב + קובימטיניב – טבליית ומוראפניב 960 מ"ג לנטילה בבליעה, פעמיים ביום, בכל יום. טבליית קובימטיניב 60 מ"ג לנטילה בבליעה, פעם ביום, על פי לוח זמנים של 21 ימי נטילה ו-7 ימי הפסקה. 247 אנשים קיבלו את הטיפול הזה.
- ומוראפניב + פלצבו – טבליית ומוראפניב 960 מ"ג לנטילה בבליעה, פעמיים ביום, בכל יום. טבליית פלצבו 60 מ"ג לנטילה בבליעה, פעם ביום, על פי לוח זמנים של 21 ימי נטילה ו-7 ימי הפסקה. 248 אנשים קיבלו את הטיפול הזה.



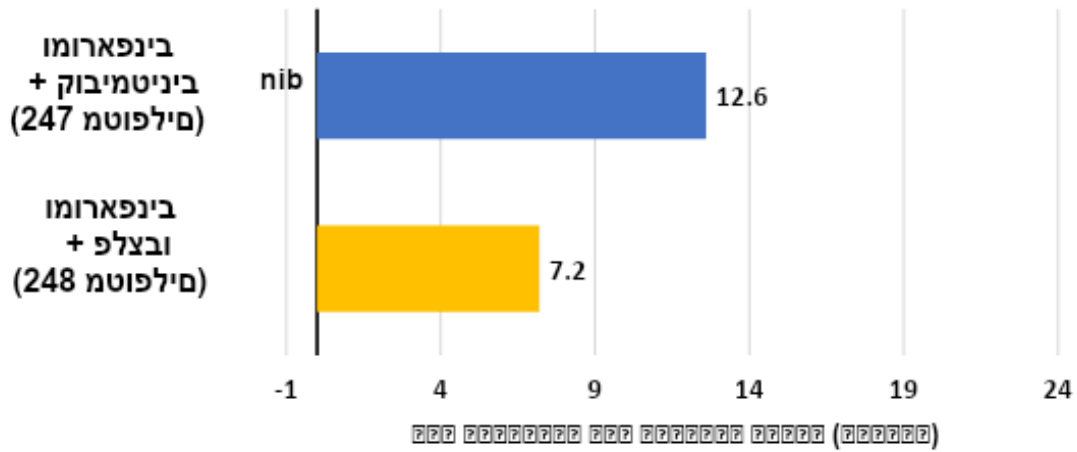
4. מהי היו תוצאות המחקר?

כמה זמן חיו המשתתפים מבלי שהסרטן שלהם יחמיר?

החוקרים מדדו את זמן ההישרדות ללא התקדמות המחלה בשתי קבוצות הטיפול (ראה גם סעיף 1 "מה רצו החוקרים לגלות?"). ההערכה התבצעה על ידי רופאים וכן על ידי קבוצת מומחים שנקראת "ועדת ביקורת בלתי תלויה" (ועדת הלסינקי).

בקרב המשתתפים שקיבלו ומוראפניב עם קובימטיניב, הסרטן החמיר אחרי 12.6 חודשים. בקרב המשתתפים שקיבלו ומוראפניב עם פלצבו, הסרטן החמיר אחרי 7.2 חודשים.

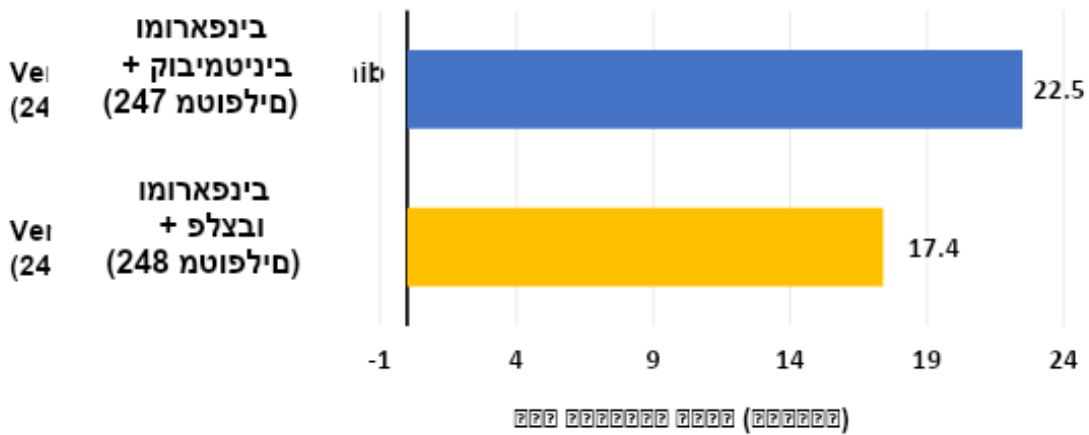
כמה זמן חיו המשתתפים בשתי קבוצות הטיפול מבלי שהסרטן שלהם יחמיר?



כמה זמן חיו המשתתפים בשתי קבוצות הטיפול השונות?

החוקרים מדדו את זמן ההישרדות הכולל בשתי קבוצות הטיפול (ראה גם סעיף 1 "מה רצו החוקרים לגלות?").

מחצית מהמשתתפים שקיבלו ומוראפניב עם קובימטיניב היו עדיין בחיים אחרי 22.5 חודשים, בהשוואה למשתתפים שטופלו בוומוראפניב עם פלצבו, שמחציתם היו עדיין בחיים אחרי 17.4 חודשים.



כמה זמן חיו המשתתפים בשתי קבוצות הטיפול?

5. מה היו תופעות הלוואי?

תופעות לוואי (קרויות לעתים "אירועים חריגים") הן בעיות רפואיות בלתי רצויות המתרחשות במהלך מחקר, שעשויות להיות קשורות או לא קשורות ישירות לתרופות הנבדקות במחקר.

תופעות לוואי בינוניות הן תופעות שאינן מסכנות חיים, אך גורמות לכך שהאדם זקוק לטיפול נוסף. תופעות לוואי חמורות הן תופעות שעלולות לגרום למוות או כאלה המצריכות אשפוז בבית החולים או מאריכות את זמן האשפוז. לעתים ניתן לצמצם את מספר תופעות הלוואי ואת חומרתן על ידי הקטנה של מנת התרופה או על ידי מתן טיפולים חדשים.

המחקר בחן את הבטיחות של ומוראפניב עם קובימטיניב בהשוואה לומוראפניב עם פלצבו (ראה גם סעיף 1 "מה רצו החוקרים לגלות?"). החוקרים עשו זאת על ידי תיעוד המספר והסוג של תופעות הלוואי שהיו למשתתפים.

כמעט לכל המשתתפים בשתי קבוצות הטיפול הייתה תופעת לוואי אחת לפחות. תופעות הלוואי השכיחות ביותר כללו פריחה, שלשול, בחילה וכאבי מפרקים.³

	שלשול	בחילה	פריחה
ומוראפניב + קובימטיניב (248 אנשים)			
ומוראפניב + פלצבו (245 אנשים)			

תופעות לוואי חמורות

תופעת לוואי נחשבת "חמורה" אם היא מסכנת חיים, דורשת טיפול בבית חולים או גורמת לבעיות מתמשכות.

במהלך מחקר זה, ל-42 מכל 100 משתתפים (42%) שנטלו ומוראפניב עם קובימטיניב הייתה לפחות תופעת לוואי אחת חמורה, בהשוואה ל-29% מהמשתתפים שנטלו ומוראפניב עם פלצבו. אדם אחד בקבוצת הוומוראפניב עם קובימטיניב ואדם אחד בקבוצת הוומוראפניב עם פלצבו נפטרו בשל תופעות לוואי שעשויות להיות קשורות לאחת מתרופות המחקר.

במהלך המחקר, חלק מהמשתתפים החליטו להפסיק ליטול את התרופות שלהם עקב תופעות לוואי:

- 67 מתוך 248 אנשים (27%) בקבוצת הוומוראפניב + קובימטיניב
- 30 מתוך 245 אנשים (12%) בקבוצת הוומוראפניב + פלצבו

6. כיצד תרם מחקר זה לכלל הידע המצטבר?

המידע המוצג כאן נלקח מתוך מחקר אחד בהשתתפות 495 אנשים עם מלנומה מתקדמת חיובית למוטציית **BRAF**. תוצאות אלה סייעו לחוקרים להבין טוב יותר את ההשפעות של שילוב ומוראפניב עם קובימטיניב בטיפול במלנומה הקשורה למוטציות בגן **BRAF**.

התוצאות בסיכום זה רלוונטיות רק עבור אנשים עם מלנומה מתקדמת חיובית למוטציית **BRAF** שלא קיבלו בעבר כל טיפול למחלתם.

הוכח כי השילוב של ומוראפניב עם קובימטיניב הוא טיפול יעיל יותר מאשר ומוראפניב לבדה בקרב אנשים עם מלנומה מתקדמת חיובית למוטציית **BRAF**. המשתתפים שקיבלו ומוראפניב עם קובימטיניב חיו זמן רב יותר לפני שהסרטן שלהם החמיר בהשוואה לאלה שקיבלו ומוראפניב עם פלצבו.

תופעות הלוואי שהיו למשתתפי המחקר דומות לאלה שנצפו באותם הטיפולים במחקרים קודמים. לא קיים מחקר יחיד שיכול לומר לנו הכל על התועלות והסיכונים של תרופה נתונה. נדרש מספר גדול של משתתפים במחקרים רבים כדי לגלות את כל מה שאנחנו צריכים לדעת. תוצאות מחקר זה עשויות להיות שונות מתוצאות מחקרים אחרים באותה התרופה.

- פירוש הדבר הוא שאינך אמור לקבל החלטות כלשהן על סמך סיכום זה בלבד – שוחח תמיד עם הרופא שלך לפני שתגיע להחלטות כלשהן בנוגע לטיפול שלך.

7. האם מתוכננים מחקרים נוספים?

מתבצעים מחקרים נוספים הבודקים את ההשפעות והבטיחות של ומוראפניב בשילוב עם קובימטיניב כטיפול בסרטן.

8. היכן אוכל לקבל מידע נוסף?

ניתן למצוא מידע נוסף על מחקר זה באתרי האינטרנט הבאים:

- <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>

למי אוכל לפנות אם יש לי שאלות בנוגע למחקר זה?

אם יש לך שאלות נוספות לאחר קריאת סיכום זה:
• בקר ב- [ForPatients platform](#) ומלא את הטופס ליצירת קשר ([forpatients.roche.com](#))

אם השתתפת במחקר זה ויש לך שאלות על התוצאות:
• שוחח עם רופא המחקר שלך או עם צוות המחקר בבית החולים או במרפאה שבהם נערך המחקר.

אם יש לך שאלות בנוגע לטיפול שקיבלת:
• שוחח עם הרופא האחראי על הטיפול שלך.

מי ארגן ומימן את המחקר?

חברת **F. Hoffmann-La Roche Ltd**, שהסניף הראשי שלה נמצא בעיר באזל, שווייץ, ארגנה את המחקר ומימנה אותו.

כותרת מלאה של המחקר ומידע מזהה אחר

הכותרת המלאה של מחקר זה היא: מחקר שלב 3, כפול סמיות, בביקורת פלצבו של ומוראפניב לעומת ומוראפניב עם **GDC-0973** בקרב מטופלים שלא טופלו בעבר, חיוביים למוטציה **BRAF^{v600}** עם מלנומה מתקדמת מקומית או גרורתית שאינה ניתנת להסרה

מחקר זה נקרא **GO28141** או 'coBRIM'

- מזהה המחקר הזה ב- [ClinicalTrials.gov](#): **NCT01689519**
- מספר **EudraCT** של מחקר זה הוא: 2012-003008-11.

סימוכין

1. **(Ascierto et al Clinical Cancer Research 2021 (ePub ahead of print**
2. **(Clinicaltrials.gov (NCT01689519**