

## Klinikai vizsgálati eredmények – Laikusoknak szóló összefoglaló

### Klinikai vizsgálat a vemurafenib plusz cobimetinib és az önmagában alkalmazott vemurafenib összehasonlítására *BRAF*<sup>V600</sup>mutáció-pozitív, előrehaladott melanómában szenvedő betegek körében\*

\*A vizsgálat teljes címét lásd az összefoglaló végén.

#### Tudnivalók az összefoglalóról

A coBRIM (NCT01689519) nevű III. fázisú vizsgálat ezen összefoglalóját a vizsgálat résztvevőinek és a nyilvánosságnak szánták, és arról tartalmaz információt, miért végezték a vizsgálatot, és melyek annak fő eredményei.

Ez az összefoglaló a megírásakor (2021. június) ismert információkon alapszik. A jelen időpontban több információ lehet ismert.

Kérjük, ne feledje, egyetlen vizsgálat sem nyújthat teljes információt egy készítmény kockázatairól és előnyeiről. Számos vizsgálatot kell végezni ezen kockázatok és előnyök megértéséhez. Ennek a vizsgálatnak az eredményei eltérhetnek ugyanazon készítmény más vizsgálataiban kapott eredményeitől. Ez azt jelenti, hogy nem szabad döntést hoznia ezen egyetlen összefoglaló alapján – mindig beszéljen orvosával, mielőtt döntést hozna a kezeléséről.

#### Az összefoglaló tartalma

1. Általános tudnivalók erről a vizsgálatról
2. Ki vett részt ebben a vizsgálatban?
3. Mi történt a vizsgálat során?
4. Mik voltak a vizsgálat eredményei?
5. Mik voltak a mellékhatások?
6. Hogyan segítette ez a vizsgálat a kutatást?
7. Vannak-e tervek más vizsgálatokra?
8. Honnan tudhatok meg többet?

#### Köszönetnyilvánítás a vizsgálatban résztvevő személyeknek

Ezen vizsgálat résztvevői segítettek a kutatóknak megválaszolni a bőrrák egyik típusával, a „melanómával” kapcsolatos fontos kérdéseket, és többet megtudni a vizsgálati készítményről.

Ennek a vizsgálatnak a megbízója, az F. Hoffmann-La Roche Ltd szeretné megköszönni a vizsgálatban résztvevők közreműködését. Kérjük, forduljon kezelőorvosához, ha bármilyen kérdése van az országában elérhető kezelési lehetőségekről.

## Fontos tudnivalók a vizsgálatról

- Ebben a vizsgálatban a vemurafenib és a cobimetinib kombinált alkalmazásának hatásait és biztonságosságát értékelték a kezeletlen, előrehaladott, *BRAF*-mutáció pozitív melanómában szenvedő betegek körében.
- Ebben a vizsgálatban a betegek a *vemurafenib* nevű készítményt kapták placebóval vagy a *cobimetinib* nevű készítménnyel kombinálva. Véletlenszerűen dőlt el, hogy az adott betegek melyik kezelést kapják.
- A vizsgálatba 495 beteget vontak be 19 országból.
- A fő eredmény az volt, hogy a vemurafenibet és cobimetinibet kombináltan kapó, előrehaladott, *BRAF*-mutáció pozitív melanómában szenvedő betegeknek több idő telt el a rák rosszabbodásáig, mint azoknál, akik vemurafenibet és placebót kaptak együtt.
- A kombinált kezelést kapó betegek hosszabb ideig éltek, mint akik vemurafenibet kaptak placebóval.
- A vizsgálatban majdnem mindenkinél (99%) fellépett legalább egy vizsgálati készítmény okozta mellékhatás.

## 1. Általános tudnivalók erről a vizsgálatról

### Miért végezték ezt a vizsgálatot?

A melanóma a bőrrák egyik típusa. Különböző típusú melanómák ismertek, azonban a melanómás esetek több mint a fele a *BRAF* gén mutációjához köthető. Ezekben az esetekben nagyon gyakori a V600 mutáció, amelynek eredményeként a B-Raf enzim túl magas aktivitással működik, és ez rák kialakulásához vezet. A rák jellemzőinek ismerete segíthet az orvosoknak eldönteni, melyik kezelés lesz valószínűleg hatékony.

A melanómában szenvedő és a *BRAF* gén V600 mutációját hordozó embereket ebben a dokumentumban *BRAF*-mutáció pozitív melanómában szenvedő betegeknek nevezik.

A *BRAF*-mutáció pozitív melanómában szenvedő betegek olyan gyógyszert kapnak, amely csökkenti a B-Raf aktivitását, ami elősegítheti a rák kezelését. Ezen kezelések előnyei azonban nem mindig tartósak. Új, két vagy több gyógyszert kombináló terápiákat fejlesztenek lehetőségként az ilyen típusú rákkal élő betegek számára.

Ebben a vizsgálatban olyan előrehaladott, *BRAF*-mutáció pozitív melanómában szenvedő betegek vettek részt, akik még nem kaptak kezelést a melanómára.

### Mik voltak a vizsgálati készítmények?

---

A *vemurafenib* az előrehaladott, *BRAF* mutáció pozitív melanómában szenvedő betegek kezelésére szolgáló készítmény. A túlzottan aktív B-Raf enzim működésének gátlásával a vemurafenib csökkenteni tudja a tumor méretét és segít abban, hogy az előrehaladott melanómában szenvedő betegek tovább éljenek.

Ebben a vizsgálatban a vemurafenibet a *cobimetinib*vel kombináltan vizsgálták. A cobimetinib egy másik, MEK nevű enzimet gátol, amely a tumor növekedésében játszik szerepet. Úgy gondolják, hogy a B-Raf és a MEK enzimeket egyszerre megcélözva még tovább zsugorítható a tumor.

---

## Mit szerettek volna kideríteni a kutatók?

---

A vizsgálat célja annak kiderítése volt, hogy a vemurafenib plusz cobimetinib felajánlható-e kezelési lehetőségként olyan betegek számára, akik nem kaptak semmilyen más kezelést az előrehaladott, *BRAF*-mutáció pozitív melanómájukra. Ezt a kombinációt a vemurafenib plusz placebo (azaz hatóanyag nélküli tabletták) kezeléssel vetették össze. A cél annak kiderítése volt, hogy a cobimetinib hozzáadása le tudja-e lassítani a rák súlyosbodását, illetve meg tudja-e hosszabbítani egy beteg életét még nagyobb mértékben, mint az önmagában alkalmazott vemurafenib (lásd még a „[Mik voltak a vizsgálat eredményei?](#)” című 4. részt).

Progressziómentes túlélési időnek nevezik azt az időtartamot, amely a vizsgálati kezelés elkezdése és a rák rosszabbodása között telik el (azaz a rák tovább nő vagy terjed), a betegnél elfogadhatatlan mértékű mellékhatások lépnek fel, vagy a beteg kilép a vizsgálatból.

Az összesített túlélési idő a vizsgálati kezelés elkezdésétől a halálozásig tart.

A kutatók a vizsgálati készítmények „biztonságosságáról” is szerettek volna többet megtudni. Ehhez felmérték, hány betegnél alakult ki mellékhatás a vizsgálat során, mik voltak ezek a mellékhatások, és hány volt közülük súlyos (lásd a „[Mik voltak a mellékhatások?](#)” című 5. részt).

---

## Milyen típusú volt ez a vizsgálat?

---

Ez egy „III. fázisú” vizsgálat volt. Ez azt jelenti, hogy a vemurafenib és cobimetinib kombinációját jelen vizsgálat előtt már letesztelték előrehaladott melanómában szenvedő betegek egy kisebb csoportján.

Ebben a vizsgálatban nagyobb számú, előrehaladott melanómában szenvedő beteg szedte a készítményt. A cél annak kiderítése volt, hogy a vemurafenib plusz cobimetinib felajánlható-e kezelési lehetőségként olyan betegeknek, akik korábban nem kaptak semmilyen kezelést az előrehaladott melanómájukra.

A vizsgálat „randomizált” volt. Ez azt jelenti, hogy véletlenszerűen, pénzfeldobáshoz hasonlóan dőlt el, hogy a betegek melyik készítményt kapták.

Ez egy „placebo kontrolllos, kettős vak” vizsgálat volt. Ez azt jelenti, hogy néhány beteg hatóanyagot nem tartalmazó tablettát (placebót) kapott, mások pedig cobimetinibet tartalmazó tablettát kaptak. A vizsgálat résztvevői nem tudták, hogy vemurafenib plusz placebót vagy vemurafenib plusz cobimetinibet kapnak-e. Ennek célja, hogy a kutatók megmérhessék a készítmény hatékonyságát anélkül, hogy azt befolyásolnák az emberek elvárásai.

---

## 2. Ki vett részt ebben a vizsgálatban?

---

---

A vizsgálat 2013 januárjában kezdődött és 2019 júliusában ért véget. Ez az összefoglaló a vizsgálat 5 éves elemzésének eredményét mutatja be, és egészen a vizsgálat végéig tartalmazza az eredményeket.

A betegek akkor vehettek részt a vizsgálatban, ha megfeleltek az összes beválasztási feltételnek, többek között:

- 18 évesnél idősebbek voltak.
- *BRAF*-mutáció pozitív, előrehaladott (3C. vagy 4. stádiumú) melanómát diagnosztizáltak náluk, amely nem távolítható el műtéttel.
- Korábban nem kaptak semmilyen rák elleni kezelést az előrehaladott melanómájukra.
- Fizikailag teljesen aktívak, vagy a fizikailag megterhelő tevékenységekben korlátozottak voltak (ECOG PS 0–1).
- Nem volt semmilyen aktív vagy kezeletlen rájuk, amely az eredeti tumorból a központi idegrendszerbe terjedt (központi idegrendszeri áttétek).

A vizsgálatban részt vevő betegek átlagéletkora 55 év volt, és 10-ből 6 résztvevő férfi volt. Ezek a számadatok hasonlóak voltak a vemurafenib plusz placebót és a vemurafenib plusz cobimetinibet kapók csoportjában.

A vizsgálat 19 országban, 156 vizsgálóhelyen zajlott; lásd az alábbi térképet.



Ausztrália  
Ausztria  
Belgium  
Kanada  
Cseh Köztársaság  
Franciaország

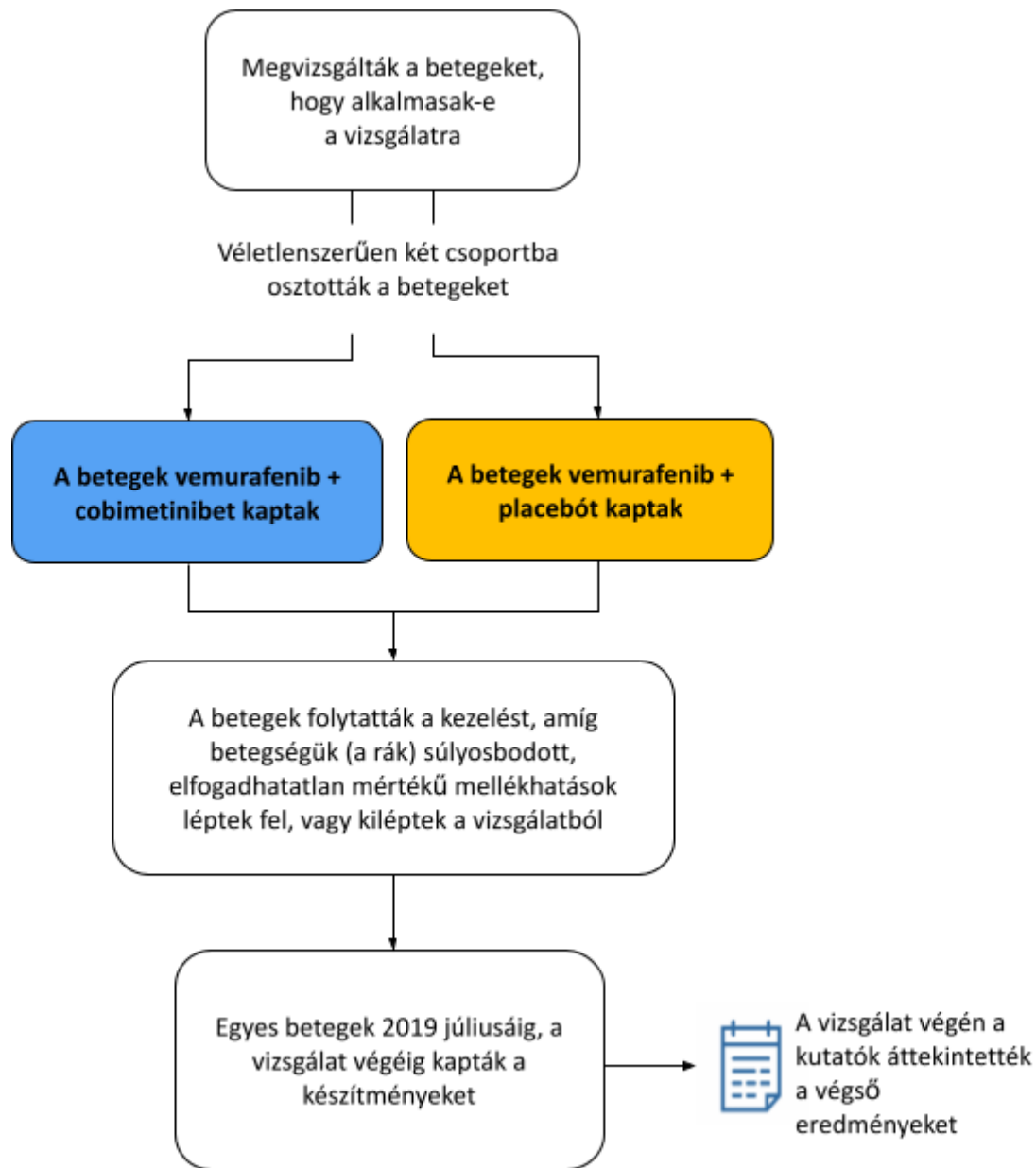
Németország  
Magyarország  
Olaszország  
Izrael  
Hollandia  
Új-Zéland

Norvégia  
Oroszország  
Spanyolország  
Svájc  
Svédország  
Egyesült Királyság  
Amerikai Egyesült Államok

### 3. Mi történt a vizsgálat során?

A vizsgálat résztvevőit véletlenszerűen az alábbi két kezelési csoportba osztották be:

- **Vemurafenib + cobimetinib** – vemurafenib 960 mg tableta, szájon át bevéve, naponta kétszer, minden nap. Cobimetinib 60 mg tableta, szájon át bevéve, naponta egyszer, 21 napig szedve, majd 7 nap szünetet tartva. 247 beteg kapta ezt a kezelést.
- **Vemurafenib + placebo** – vemurafenib 960 mg tableta, szájon át bevéve, naponta kétszer, minden nap. Placebo tableta, szájon át bevéve, naponta egyszer, 21 napig szedve, majd 7 nap szünetet tartva. 248 beteg kapta ezt a kezelést.



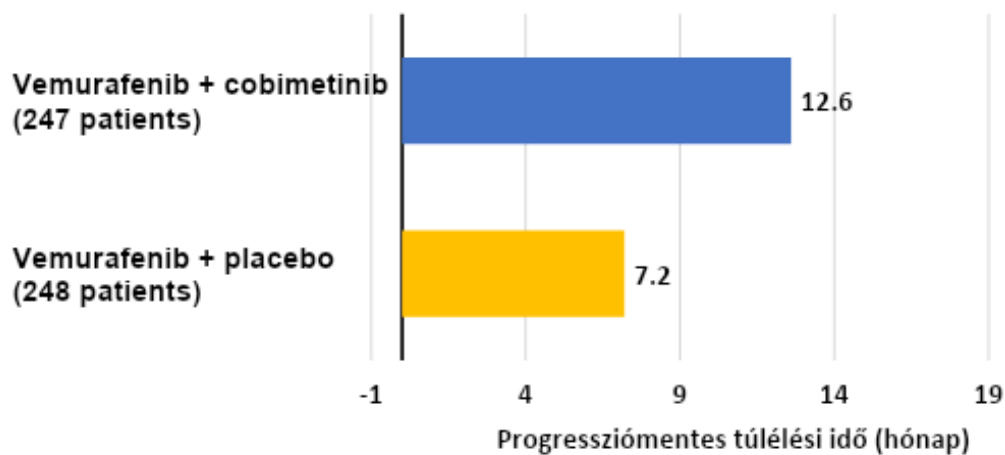
## 4. Mik voltak a vizsgálat eredményei?

### Meddig éltek a betegek a rájuk súlyosbodása nélkül?

A kutatók megmérték a progressziómentes túlélési időt a két kezelési csoportban (lásd még a „[Mit szerettek volna kideríteni a kutatók?](#)” című 1. részt). Ezt az orvosok, valamint a Független Felülvizsgáló Testületnek nevezett szakértői csoport mérte fel.

A vemurafenibet és cobimetinibet kapók felénél 12,6 hónap telt el, mielőtt a rájuk súlyosbodott volna. A vemurafenibet és placebót kapók felénél 7,2 hónap telt el, mielőtt a rájuk súlyosbodott volna.

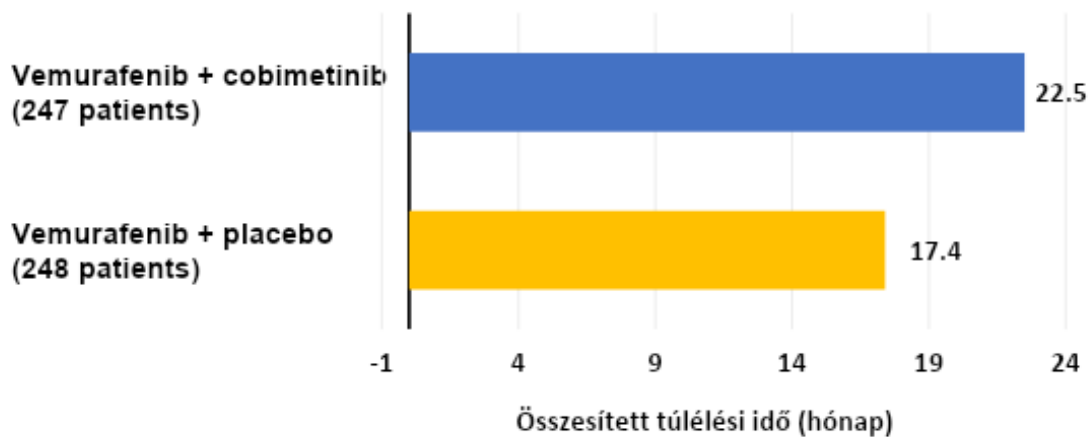
## Meddig éltek a két kezelési csoport betegei a rájuk súlyosbodása nélkül?



## Meddig éltek a két különböző kezelési csoport betegei?

A kutatók megmérték az összesített túlélési időt a két kezelési csoportban (lásd még a „Mit szerettek volna kideríteni a kutatók?” című 1. részt).

A vemurafenib plusz cobimetinibet kapó betegek fele még életben volt 22,5 hónappal elteltével, összehasonlítva a vemurafenib plusz placebo-t kapókkal, akiknek a fele volt még életben 17,4 hónappal elteltével.



## Meddig éltek a két kezelési csoport betegei?

### 5. Mik voltak a mellékhatások?

A mellékhatások (amelyeket néha „nemkívánatos eseményeknek” neveznek) a vizsgálat során előforduló nem kívánt egészségügyi problémák, amelyek lehet, hogy közvetlenül összefüggnek a vizsgálatban tesztelt készítményekkel, de lehet, hogy nem.

A középsúlyos mellékhatások azok, amelyek nem életveszélyesek, de a beteg további kezelést igényel miattuk. A súlyos mellékhatások azok, amelyek halállal végződhetnek, illetve kórházi kezelést igényelnek, vagy hosszabbá teszik azt. A mellékhatások száma és súlyossága mérsékelhető a készítmény adagjának csökkentésével vagy új kezelések alkalmazásával.

A vizsgálat összehasonlította a vemurafenib plusz cobimetinib és a vemurafenib plusz placebo biztonságosságát (lásd még a „[Mit szerettek volna kideríteni a kutatók?](#)” című 1. részt). A kutatók ehhez feljegyezték a betegeknél előforduló mellékhatások számát és típusát.

A két kezelési csoport majdnem minden betegénél fellépett legalább egy mellékhatás. A leggyakoribb mellékhatás a kiütés, a hasmenés, a hányinger és az ízületi fájdalom volt.<sup>3</sup>

	Hasmenés	Hányinger	Kiütés
Vemurafenib + cobimetinib (248 beteg)	61%	44%	42%
	Ízületi fájdalom	Kiütés	Kimerültség
Vemurafenib + placebo (245 beteg)	42%	39%	34%



## Súlyos mellékhatások

Egy mellékhatás akkor mondható „súlyosnak”, ha életveszélyes, kórházi kezelést igényel, vagy tartós problémát okoz.

Ezen vizsgálat során a vemurafenib plusz cobimetinibet szedők csoportjában 100 betegből 42-nél (42%) lépett fel legalább egy súlyos mellékhatás, szemben a vemurafenib plusz placebót szedők 29%-ával.

A vemurafenib plusz cobimetinib csoportban egy beteg, illetve a vemurafenib plusz placebo csoportban egy beteg hunyt el olyan mellékhatások miatt, amelyek összefüggésben állhattak az egyik vizsgálati készítménnyel.

A vizsgálat alatt néhány beteg úgy döntött, hogy abbahagyja a készítmény szedését a mellékhatások miatt:

- 67 beteg a 248-ból (27%) a vemurafenib + cobimetinib csoportban
- 30 beteg a 245-ből (12%) a vemurafenib + placebo csoportban

## 6. Hogyan segítette ez a vizsgálat a kutatást?

Az itt szereplő információk egyetlen vizsgálatból származnak, amelyet 495 előrehaladott,

*BRAF*-mutáció pozitív melanómában szenvedő beteg bevonásával végeztek. Ezen eredmények segítségével a kutatók többet tudhatnak meg a vemurafenib és cobimetinib kombinációjának hatásairól a *BRAF* gén mutációjával összefüggő melanóma kezelésével kapcsolatban.

Jelen összefoglaló eredményei csak az olyan előrehaladott, *BRAF*-mutáció pozitív melanómában szenvedő betegek szempontjából lényegesek, akik korábban semmilyen kezelést sem kaptak a betegségükre.

A vemurafenib és cobimetinib kombinációjáról kimutatták, hogy hatékonyabb az előrehaladott, *BRAF*-mutáció pozitív melanómában szenvedő betegek kezelésében, mint az önmagában alkalmazott vemurafenib. A vemurafenib plusz cobimetinibet kapó betegek tovább éltek, mielőtt a rájuk súlyosbodott volna, mint a vemurafenib plusz placebót kapók.

A vizsgálat során a betegeknél előforduló mellékhatások ugyanolyan típusúak voltak, mint amiket korábbi vizsgálatokban megfigyeltek ugyanennél a kezelésnél.

Egyetlen vizsgálatból nem tudhatunk meg mindent egy készítmény kockázatairól és előnyeiről. Sok résztvevőre és számos vizsgálatra van szükség ahhoz, hogy mindent kiderítsenek, amit kell. Ennek a vizsgálatnak az eredményei eltérhetnek ugyanazon készítmény más vizsgálataiban kapott eredményeitől.

- Ez azt jelenti, hogy nem szabad döntést hoznia csak e jelen összefoglaló alapján – mindig beszéljen orvosával, mielőtt döntést hozna a kezeléséről.

## 7. Vannak-e tervek más vizsgálatokra?

Jelenleg más vizsgálatok is folynak a vemurafenib és cobimetinib kombinációjának rák kezelésére való alkalmazásának hatásairól és biztonságosságáról.

## 8. Honnan tudhatok meg többet?

Erről a vizsgálatról az alábbi weboldalakon tudhat meg többet:

- <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>

### Kihez forduljak, ha kérdéseim vannak erről a vizsgálatról?

Ha bármilyen további kérdése van a jelen összefoglaló elolvasása után:

- Látogasson el a [ForPatients felületre](https://forpatients.roche.com), és töltsse ki a kapcsolatfelvételi űrlapot: ([forpatients.roche.com](https://forpatients.roche.com)).

Ha részt vett ebben a vizsgálatban, és bármilyen kérdése van az eredményekkel kapcsolatban:

- Beszéljen a vizsgálóorvossal vagy a személyzettel a vizsgálati kórházban vagy klinikán.

Ha kérdése van a saját kezelésével kapcsolatban:

- Beszéljen a kezelőorvosával.

### Ki szervezte és finanszírozta ezt a vizsgálatot?

Ezt a vizsgálatot az F. Hoffmann-La Roche Ltd nevű vállalat szervezte és finanszírozta, melynek székhelye Bázeli, Svájc.

### A vizsgálat teljes címe, és egyéb azonosító adatok

A vizsgálat teljes címe: III. fázisú, kettős vak, placebo kontrolllos vizsgálat a vemurafenib és a vemurafenib plusz GDC-0973 összehasonlítására korábban nem kezelt, *BRAF*<sup>V600</sup> mutáció-pozitív, nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus melanómában szenvedő betegek körében

A vizsgálat „GO28141” vagy „coBRIM” néven is ismert.

- A vizsgálat ClinicalTrials.gov azonosítója: NCT01689519
- A vizsgálat EudraCT-száma: 2012-003008-11

### Hivatkozások:

1. Ascierto et al Clinical Cancer Research 2021 (ePub ahead of print)

2. Clinicaltrials.gov (NCT01689519)