

## Клиническое исследование по сравнению вемурафениба в комбинации с кобиметинибом и одного вемурафениба у больных с прогрессирующей меланомой, позитивной по мутации *BRAF*<sup>V600\*</sup>

\* Полное название исследования указано в конце этого обзора.

### Информация об этом обзоре

Этот обзор клинического исследования 3-й фазы под названием coBRIM (NCT01689519) предназначен для того, чтобы дать участникам исследования и представителям общественности информацию о цели проведения данного исследования и представить его основные результаты.

При составлении этого обзора была использована имеющаяся на тот момент информация (июнь 2021 г.). В настоящее время может быть доступна дополнительная информация.

Просьба иметь в виду, что ни одно отдельно взятое исследование не может дать нам полной информации о рисках и преимуществах применения того или иного препарата. Для того чтобы полностью изучить эти риски и преимущества, требуется провести много исследований. Результаты этого исследования могут отличаться от результатов других исследований данного препарата. Таким образом, вам не следует принимать решения только на основании этого обзора. Прежде чем выбрать для себя лечение, обязательно проконсультируйтесь со своим врачом.

### Содержание обзора

1. Общая информация об исследовании
2. Кто принимал участие в исследовании?
3. Что происходило во время исследования?
4. Каковы были результаты исследования?
5. Каковы были побочные эффекты?
6. Как это исследование помогло в научных разработках?
7. Планируется ли проводить другие исследования?
8. Где найти дополнительную информацию?

### Мы выражаем благодарность людям, которые приняли участие в этом исследовании.

Больные, участвовавшие в этом исследовании, помогли исследователям ответить на важные вопросы о форме рака кожи, известной под названием «меланома», и больше узнать об исследуемом лекарственном препарате.

Спонсор данного исследования, компания F. Hoffmann-La Roche Ltd, хотела бы поблагодарить участников исследования за их вклад в исследование. Если у вас появятся какие-либо вопросы о вариантах лечения в вашей стране, пожалуйста, задайте их своему врачу.

## Наиболее важная информация об этом исследовании

- В ходе этого исследования была выполнена оценка эффективности и безопасности лечебного применения вемурафениба в комбинации с кобиметинибом у больных с нелеченной прогрессирующей меланомой, позитивной по мутации *BRAF*.
- Участники этого исследования получали лекарственный препарат под названием *вемурафениб* в комбинации либо с плацебо, либо с другим активным препаратом под названием *кобиметиниб*. Решение о варианте лечения для каждого пациента принимали на случайной основе.
- В данном исследовании участвовали 495 больных из 19 стран.
- Основной вывод заключался в том, что у больных с прогрессирующей меланомой, позитивной по мутации *BRAF*, получавших вемурафениб в комбинации с кобиметинибом, задержка по времени до клинического ухудшения болезни была больше, чем у больных, получавших вемурафениб с плацебо.
- Больные, получавшие комбинированное лечение, выживали дольше по сравнению с больными, получавшими вемурафениб и плацебо.
- Почти у всех участников исследования (99 %) наблюдался по меньшей мере один побочный эффект при лечении испытываемыми лекарственными препаратами.

## 1. Общая информация об исследовании

### С какой целью проводилось это исследование?

Меланома — это разновидность рака кожи. Существуют разные виды меланомы, но более половины случаев их возникновения связаны с мутациями в гене *BRAF*. При этом довольно часто встречается мутация V600, значительно усиливающая активность фермента B-Raf и стимулирующая рост раковой опухоли. Знание особенностей этого рака поможет врачам решить, какие методы лечения, вероятно, будут более успешными.

В этом документе люди, которым диагностирована меланома с мутацией V600 в гене *BRAF*, называются пациентами с меланомой, позитивной по мутации *BRAF*.

Пациентам с меланомой, позитивной по мутации *BRAF*, назначают препараты, снижающие активность фермента B-Raf и способные помочь в лечении рака. Однако польза от такого лечения не всегда сохраняется надолго. В качестве альтернативы для больных с этим типом рака разрабатывают новые методы терапии с комбинированием двух или более лекарственных препаратов.

---

К участию в данном исследовании были привлечены больные с прогрессирующей меланомой, позитивной по мутации *BRAF*, которые ранее не получали лечения от меланомы.

### Какие лекарственные препараты были изучены в этом исследовании?

---

*Вемурафениб* представляет собой препарат для лечения прогрессирующей меланомы, позитивной по мутации *BRAF*. Ингибируя сверхактивный фермент *V-Raf*, *вемурафениб* способен уменьшить опухоль и помогает увеличить продолжительность жизни больных с прогрессирующей меланомой.

В данном исследовании *вемурафениб* изучали в комбинации с *кобиметинибом*. *Кобиметиниб* представляет собой препарат, ингибирующий другой фермент, известный под названием *MEK*, который участвует в развитии опухоли. Предполагают, что нацеленное и одновременное воздействие на ферменты *V-Raf* и *MEK* поможет дополнительно уменьшить опухоль.

### Какую информацию хотели получить исследователи?

---

Цель данного исследования заключалась в том, чтобы выяснить, насколько целесообразно предлагать комбинацию *вемурафениба* и *кобиметиниба* в качестве лечения для больных, которые ранее не получали каких-либо иных методов лечения прогрессирующей меланомы, позитивной по мутации *BRAF*. Исследователи сравнивали эту комбинацию с лечением *вемурафенибом* и плацебо (т. е. таблеткой, не содержащей лекарственных препаратов). Исследователи хотели выяснить, можно ли при добавлении *кобиметиниба* замедлить развитие рака или продлить жизнь больного в большей степени по сравнению с использованием одного *вемурафениба* (см. также раздел 4 «[Каковы были результаты исследования?](#)»).

Время от начала лечения по программе исследования до того момента, когда онкологическое заболевание начинает ухудшаться (т. е. опухоль продолжает расти или распространяться), у больного развиваются неприятные побочные эффекты либо больной выбывает из исследования, называется выживаемостью без прогрессирования.

Промежуток времени между началом лечения больного по программе исследования и наступлением смерти называется общей выживаемостью.

Исследователи также хотели больше узнать о «безопасности» испытываемых препаратов. Для этого они выяснили, у какого числа больных в ходе исследования наблюдались побочные эффекты, каковы были эти побочные эффекты и сколько из них были тяжелыми (см. раздел 5 «[Каковы были побочные эффекты?](#)»).

### Какого типа это исследование?

---

---

Данное исследование было исследованием 3-й фазы. Это означает, что вемурафениб в комбинации с кобиметинибом был протестирован на меньшей выборке больных с прогрессирующей меланомой до этого исследования.

В данном исследовании лекарственные препараты принимало большее число больных с прогрессирующей меланомой. Это было сделано для того, чтобы выяснить, целесообразно ли предлагать комбинацию вемурафениба и кобиметиниба в качестве лечения больным, ранее не получавшим других методов лечения прогрессирующей меланомы.

Исследование было «рандомизированным». Это означает, что назначение каждому больному той или иной испытываемой комбинации лекарственных препаратов носило случайный характер (по типу подбрасывания монеты).

Это было «двойное слепое плацебо-контролируемое исследование». Это означает, что одни участники исследования получали комбинацию препаратов с таблеткой, не содержащей лекарственных препаратов (плацебо), а другие — с таблеткой кобиметиниба. Участники исследования не знали, что они принимают: вемурафениб и плацебо или вемурафениб и кобиметиниб. Это было сделано для того, чтобы исследователи смогли объективно оценить действие лекарственных препаратов без искажений, связанных с субъективными ожиданиями больных.

## 2. Кто принимал участие в исследовании

Исследование было начато в январе 2013 г. и завершено в июле 2019 г. В этом обзоре изложены результаты 5-летнего анализа данных, полученных в исследовании, включая результаты, полученные вплоть до конца исследования.

Участвовать в исследовании могли больные, соответствующие всем критериям включения, которые перечислены ниже:

- Возраст более 18 лет
- Наличие диагностированной прогрессирующей меланомы, позитивной по мутации *BRAF* (в стадии 3С или 4), которую невозможно удалить хирургически
- Отсутствие в анамнезе какой-либо иной противоопухолевой терапии по поводу прогрессирующей меланомы
- Полная физическая активность или незначительное ограничение физической активности (показатель ECOG PS 0–1)
- Отсутствие какого-либо активного или нелеченого рака, распространившегося из первичной опухоли в центральную нервную систему (метастазы в ЦНС)

Средний возраст участников исследования составлял 55 лет, причем 6 из 10 больных были мужчинами. Эти численные показатели были аналогичны для обеих групп, получавших вемурафениб с плацебо и вемурафениб с кобиметинибом.

Исследование было проведено в 156 исследовательских центрах 19 стран, показанных на карте ниже.



Австралия  
Австрия  
Бельгия  
Канада  
Чешская Республика  
Франция

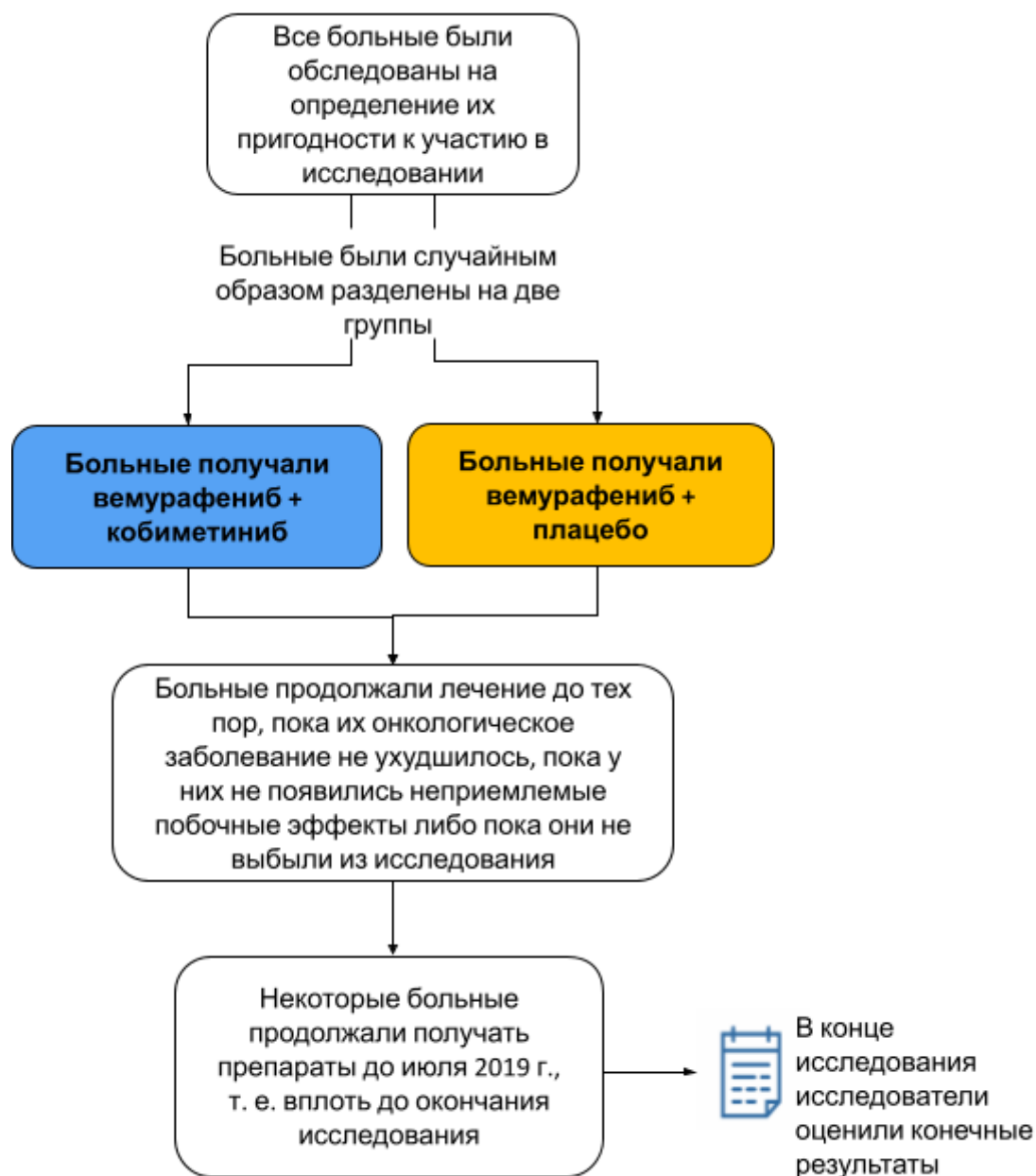
Германия  
Венгрия  
Италия  
Израиль  
Нидерланды  
Новая Зеландия

Норвегия  
Россия  
Испания  
Швейцария  
Швеция  
Великобритания  
Соединенные Штаты Америки

### 3. Что происходило во время исследования?

Участники исследования были случайным образом разделены на две следующие группы лечения:

- **Вемурафениб + кобиметиниб** — вемурафениб 960 мг в таблетках, прием перорально два раза в день, ежедневно. Кобиметиниб 60 мг в таблетках, прием перорально один раз в день в течение 21 дня, с 7-дневным перерывом. Такую схему лечения получали 247 больных.
- **Вемурафениб + плацебо** — вемурафениб 960 мг в таблетках, прием перорально два раза в день, ежедневно. Плацебо в таблетках, прием перорально один раз в день в течение 21 дня, с 7-дневным перерывом. Такую схему лечения получали 248 больных.



#### 4. Каковы были результаты исследования?

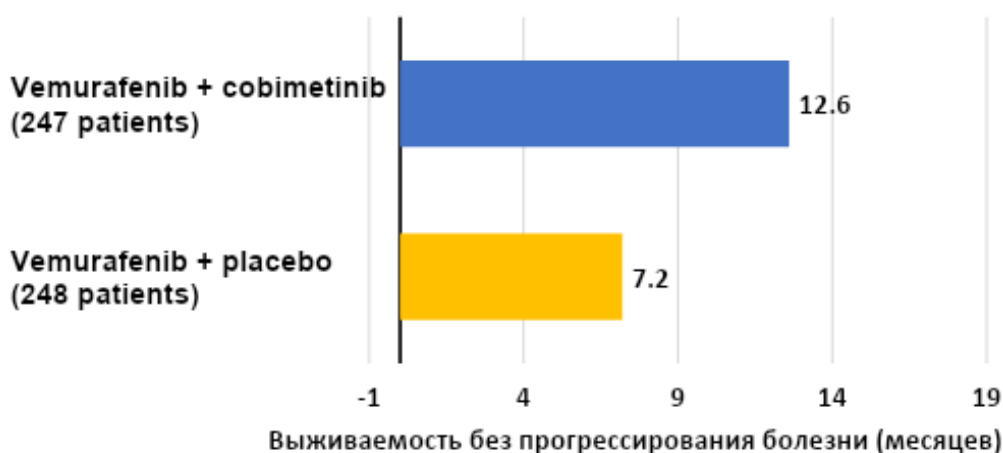
Как долго жили больные до тех пор, пока их онкологическое заболевание не начало ухудшаться?

Исследователи количественно определили выживаемость без прогрессирования болезни в двух группах лечения (см. также раздел 1 «Какую информацию хотели получить исследователи?»). Эта оценка была получена

врачами, а также группой экспертов, названной независимым наблюдательным комитетом.

Для половины больных, получавших вемурафениб и кобиметиниб, промежуток времени до ухудшения онкологического заболевания составил 12,6 месяца. Для половины больных, получавших вемурафениб и плацебо, промежуток времени до ухудшения онкологического заболевания составил 7,2 месяца.

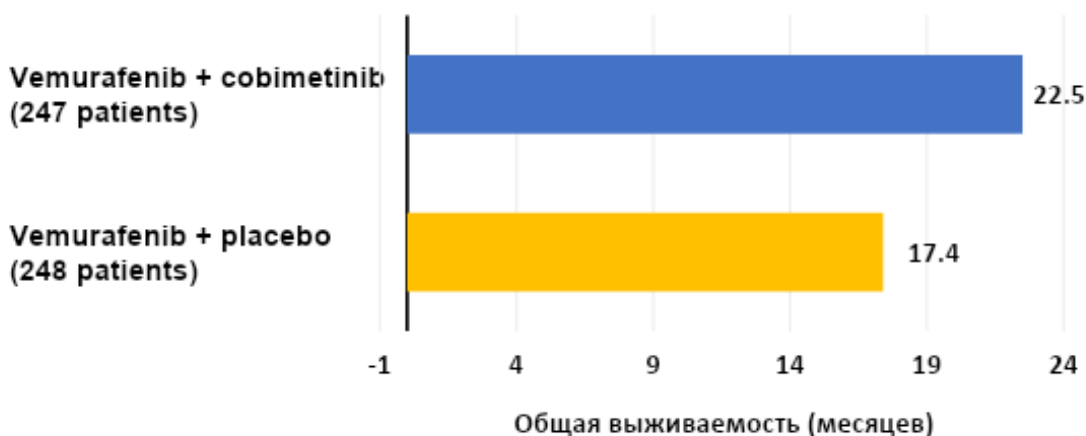
**Как долго жили больные в двух группах лечения до тех пор, пока их онкологическое заболевание не начало ухудшаться?**



**Как долго жили больные в двух группах с разным лечением?**

Исследователи количественно определили общую выживаемость в двух группах лечения (см. также раздел 1 «Какую информацию хотели получить исследователи?»).

Половина больных, получавших вемурафениб и кобиметиниб, все еще были живы по истечении 22,5 месяца, а среди получавших вемурафениб и плацебо половина больных все еще были живы по истечении 17,4 месяца.



**Как долго жили больные в двух группах лечения?**

## **5. Каковы были побочные эффекты?**



Побочные эффекты (иногда называемые «неблагоприятными явлениями») — это нежелательные медицинские проблемы, возникающие во время исследования и, возможно, напрямую связанные с лекарственными препаратами, испытываемыми в ходе исследования, хотя такая связь может и отсутствовать.

Умеренные побочные эффекты не угрожают жизни, но приводят к необходимости дополнительного лечения больного. Тяжелые побочные эффекты могут привести к смерти или потребовать госпитализации больного или более длительного пребывания больного в больнице. Возможности для уменьшения числа и тяжести побочных эффектов связаны со снижением дозы лекарственных препаратов или с назначением пациенту новых методов лечения.

В исследовании была рассмотрена безопасность комбинации вемурафениба и кобиметиниба по сравнению с комбинацией вемурафениба и плацебо (см. также раздел 1 «[Какую информацию хотели получить исследователи?](#)»). С этой целью исследователи регистрировали численность и типы побочных эффектов, которые наблюдались у больных.

Почти у всех больных в обеих группах лечения наблюдался по меньшей мере один побочный эффект. Наиболее частыми побочными эффектами были высыпания, диарея, тошнота и боль в суставах<sup>3</sup>.

	Диарея	Тошнот а	Высып ания
Вемурафениб + кобиметиниб (248 больных)	61 %	44 %	42 %
Вемурафениб + плацебо (245 больных)	42 %	39 %	34 %
	Боль в суставах	Высыпания	Повышенна я утомляемос



## Тяжелые побочные эффекты

Побочный эффект считается тяжелым, если он представляет угрозу для жизни, требует госпитализации или приводит к затяжным проблемам со здоровьем.

В ходе этого исследования у 42 % больных (42 из каждых 100), принимавших вемурафениб и кобиметиниб, наблюдался по меньшей мере один тяжелый побочный эффект по сравнению с 29 % больных, принимавших вемурафениб и плацебо.

Один больной в группе вемурафениба с кобиметинибом и один в группе вемурафениба с плацебо умерли из-за побочных эффектов, которые, возможно, были связаны с одним из препаратов, испытываемых в ходе исследования.

В ходе исследования некоторые больные решили прекратить прием препаратов из-за побочных эффектов:

- 67 из 248 больных (27 %) в группе вемурафениб + кобиметиниб
- 30 из 245 больных (12 %) в группе вемурафениб + плацебо

## 6. Как это исследование помогло в научных разработках?

Представленные в этом обзоре данные были получены в результате одного исследования, в котором приняли участие 495 больных с прогрессирующей меланомой, позитивной по мутации *BRAF*. Эти результаты помогли исследователям лучше понять эффекты комбинации вемурафениба и кобиметиниба при лечении меланомы, связанной с мутациями в гене *BRAF*.

Результаты, приведенные в этом обзоре, относятся только к тем больным с прогрессирующей меланомой, позитивной по мутации *BRAF*, которые ранее не получали никакого лечения по поводу своего заболевания.

Было показано, что у больных с прогрессирующей меланомой, позитивной по мутации *BRAF*, комбинация вемурафениба и кобиметиниба является более эффективным методом лечения, чем один вемурафениб как таковой. Больные, получавшие вемурафениб и кобиметиниб, жили дольше до ухудшения онкологического заболевания по сравнению с больными, получавшими вемурафениб и плацебо.

Типы побочных эффектов, наблюдавшихся у участников исследования, были аналогичны побочным эффектам, выявленным при тех же методах лечения в предыдущих исследованиях.

Ни в одном исследовании невозможно определить все риски и преимущества изучаемого препарата. Для получения всей необходимой информации требуется провести много исследований с участием большого числа больных. Результаты этого исследования могут отличаться от результатов других исследований данного препарата.

- Таким образом, вам не следует принимать решения только на основании этого обзора. Прежде чем выбрать для себя лечение, обязательно проконсультируйтесь со своим врачом.

## 7. Планируется ли проводить другие исследования?

В настоящее время проводятся другие исследования, изучающие эффективность и безопасность вемурафениба в комбинации с кобиметинибом при лечении рака.

## 8. Где найти дополнительную информацию?

Дополнительную информацию об этом исследовании можно найти по следующим ссылкам:

- <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>

## К кому мне обратиться, если у меня возникнут вопросы по поводу этого исследования?

Если после ознакомления с этим обзором у вас возникнут дополнительные вопросы:

- Посетите сайт [платформы ForPatients](https://forpatients.roche.com) и заполните форму для обратной связи ([forpatients.roche.com](https://forpatients.roche.com)).

Если вы принимали участие в этом исследовании и у вас есть вопросы касательно его результатов:

- Обратитесь к врачу-исследователю или персоналу больницы/клиники, в которой проводилось это исследование.

Если у вас есть вопросы о вашем лечении, не связанном с исследованием:

- Обратитесь к своему лечащему врачу.

## Кто был организатором этого исследования и финансировал его проведение?

Организатором и спонсором этого исследования была компания F. Hoffmann-La Roche Ltd, главный офис которой находится в Базеле, Швейцария.

## Полное название исследования и другая идентификационная информация

Полное название этого исследования: «Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы по сравнению вемурафениба с комбинацией вемурафениба и GDC-0973 у пациентов с нерезектабельной

---

местнораспространенной или метастатической меланомой, позитивной по мутации *BRAF*<sup>V600</sup>, которые ранее не получали лечения».

Известный индекс исследования — GO28141 или «coBRIM».

- Идентификационный номер исследования на веб-сайте ClinicalTrials.gov: NCT01689519
- Номер исследования в базе данных EudraCT: 2012-003008-11

### **Ссылки**

1. Ascierto et al Clinical Cancer Research 2021 (ePub, перед сдачей в печать)
2. Clinicaltrials.gov (NCT01689519)