

Таргетна терапія меланоми шкіри: можливості, перспективи та практичний досвід

28-29 травня відбулася II науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дерматоонкології». У рамках сателітного симпозиуму компанії Novartis було розглянуто сучасні можливості, перспективи та практичний досвід застосування таргетної терапії при меланомі шкіри.



Завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук **Ярослав Васильович Шпарик** розповів про можливості таргетної терапії при метастатичній меланомі.

— Як і при інших онкологічних захворюваннях, прогноз при меланомі прямо залежить від стадії, на якій встановлено діагноз. Так, до впровадження у клінічну практику таргетної й імунотерапії у разі товщини пухлини за Breslow >4 мм навіть при II стадії хвороби 5-річна загальна виживаність становила 45%, при ураженні лімфатичних вузлів – 20%, а при метастазуванні – лише 10%. Успіх ад'ювантної терапії при раку грудної залози, яєчника та товстої кишки спонукав до досліджень у цьому напрямі і при меланомі. У 1990-х рр. основні дослідження були присвячені терапії інтерферонами. Проте збільшення загальної виживаності (ЗВ) і виживаності без прогресування (ВБП) при застосуванні інтерферонів у низьких дозах доведено не було, тоді як високі дози покращували лише ВБП в окремих випадках. Успіхи у лікуванні метастатичної меланоми стали основою для досліджень ад'ювантної терапії.

Як відомо, для меланоми характерна активація сигнального шляху мітогенактивованої протеїнкінази (МАРК), що виникає внаслідок мутації *BRAF* та зумовлює неконтрольовану проліферацію клітин і блокаду апоптозу. Дія інгібіторів *BRAF*-кінази (вемурафеніб, дабрафеніб) специфічно спрямована на блокування цього сигнального шляху на різних його етапах. Підвищивши частоту об'єктивної відповіді на лікування та ВБП порівняно з дакарбазином, інгібітори *BRAF* стали проривом у лікуванні метастатичної меланоми. Так, у дослідженні BRIM-3 об'єктивна відповідь у групі вемурафенібу досягнута у 48%, а дакарбазину – лише у 5% пацієнтів. При цьому відносний ризик прогресування пухлини у групі вемурафенібу склав 0,26 (95% довірчий інтервал – ДІ – 0,20-0,33; $p < 0,001$) при медіані ВБП 5,3 та 1,6 міс у групах вемурафенібу та дакарбазинову відповідно (P.V. Chapman et al., 2011). Зіставні результати отримані і при порівнянні із дакарбазином іншого інгібітору *BRAF* – дабрафенібу, при цьому частота об'єктивної відповіді сягала 6 та 50%, а медіана ВБП – 2,7 та 5,1 міс відповідно (A. Hauschild et al., 2012).

Згодом було запропоновано застосовувати подвійну *BRAF*-*MEK* інгібіцію, що виявилось більш ефективним і безпечним, ніж монотерапія інгібіторами *BRAF*. Зокрема, у частині С дослідження II фази BRF113220 використання комбінації дабрафенібу з траметинібом сприяло збільшенню 5-річної ЗВ та 5-річної ВБП порівняно з монотерапією будь-яким із двох препаратів у пацієнтів з *BRAF*-залежною метастатичною меланою (рис. 1). Отримані дані були підтверджені й у дослідженнях III фази (рис. 2). При цьому застосування комбінації інгібіторів *BRAF* та *MEK* не зумовлювало істотного підвищення загальної токсичності порівняно з окремими агентами, а токсичність з боку шкіри знижувалася (C. Robert et al., 2015; G.V. Long et al., 2015). Збільшення ВБП при подвійній інгібіції сигнального шляху МАРК також було продемонстроване в об'єднаному аналізі результатів нещодавніх досліджень COMBI-D та COMBI-V, у яких медіана ВБП сягнула 11,1 міс із тенденцією 4- та 5-річної ВБП до виходу на плато (рис. 3). Варто зазначити, що кращі результати, як і при імунотерапії, демонструють пацієнти із меншим тягарем хвороби. Так, 5-річна ВБП у пацієнтів, у яких досягнуте повне регресування пухлини при використанні дабрафенібу та траметинібу, сягає 49%, а 5-річна ЗВ – 71% (C. Robert et al., 2019).

Результати дослідження COMBI-AD, представлені минулого року на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO, 2020), демонструють збільшення 5-річної ВБП у всіх підгрупах пацієнтів після резекції меланоми III стадії та з позитивним *BRAF*-статусом до 51% (95% ДІ 48-58) в осіб, які отримували ад'ювантну терапію комбінацією дабрафенібу та траметинібу, порівняно з 36% (95% ДІ 32-41) у групі плацебо. Крім цього, спостерігалась різниця у виживаності без віддалених метастазів між групою комбінованого лікування та плацебо (65 проти 54%). Впродовж періоду спостереження не повідомлялося про клінічно значущу різницю між групами щодо частоти або тяжкості серйозних побічних явищ (R. Dummer et al., 2020).

У 2018 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США зареєструвало комбінацію дабрафенібу та траметинібу як ад'ювантної терапії меланоми шкіри після радикальної операції у пацієнтів із позитивним *BRAF*-статусом та ураженням регіонарних лімфатичних вузлів.

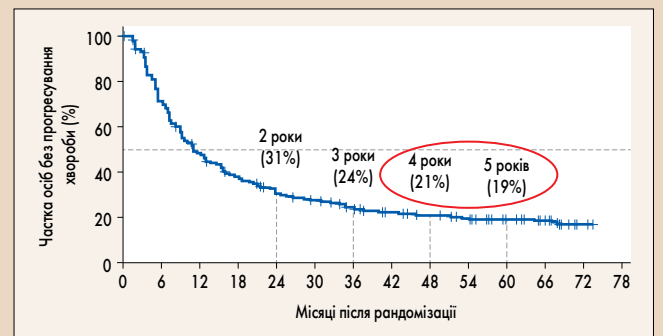


Рис. 3. П'ятирічна ВБП у пацієнтів із несприятливим прогнозом на фоні застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу

Стосовно вибору таргетної чи імунотерапії для застосування в ад'ювантному режимі у пацієнтів із *BRAF*-позитивним статусом, то найновіші дані конгресу ASCO (2021) свідчать на користь таргетної терапії за умови низького мутаційного навантаження, тоді як імунотерапія є опцією вибору при високому мутаційному навантаженні.

Таким чином, ад'ювантної хіміо- чи гормонотерапії меланоми не існує, а ефект ад'ювантної інтерферонотерапії є сумнівним. Це й зумовило виключення інтерферонів із сучасних рекомендацій Національної онкологічної мережі США. Таргетна й імунотерапія мають доведену ефективність при меланомі шкіри III стадії, проте це може бути зумовлено затримкою прогресування облігатного дисемінованого процесу.



Коли таргетна терапія стає методом вибору при метастатичній меланомі? Відповідь на це питання дав експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор **Олексій Олександрович Ковальчук**.

— Незалежно від етіологічних факторів, особливістю меланоми є висока

здатність до лімфогенного та гематогенного метастазування. Адже приблизно у 20% пацієнтів із первинною меланою спостерігається неухильне прогресування захворювання. При цьому ризик метастазування залежить від товщини пухлини, наявності виразок, мітогенного індексу, ступеня лімфоцитарної інфільтрації, віку, статі, анатомічної локалізації та біологічних особливостей меланоми, а виживаність, безперечно, залежить від стадії захворювання. Проте циркулюючі клітини злоякісної меланоми, відповідальні за метастатичне прогресування (мінімальна залишкова хвороба), виявляють у крові хворих навіть із I стадією меланоми. Іншими формами мінімальної залишкової хвороби є преципітовані клітини у кістковому мозку та мікротастази у сигнальному лімфатичному вузлі (J.E. Gershenwald et al., 1999).

Особливої уваги заслуговує клінічна гетерогенність когорти пацієнтів із IV стадією меланоми шкіри. Так, до неї належать хворі із несприятливим прогнозом, а саме із залученням у патологічний процес внутрішніх органів (IVC стадія), ураженням більше 3 органів та рівнем лактатдегідрогенази (ЛДГ), що вдвічі перевищує верхню межу норми, а також пацієнти без несприятливого прогнозу, зокрема з IVA стадією, коли уражається шкіра, підшкірна жирова клітковина та неріонарні лімфатичні вузли, наявні ураження лише 1 органа та нормальний або нижчий за дві верхні межі норми рівень ЛДГ. Крім цього, пацієнти із IV стадією можуть мати різний *BRAF*-статус.

Неабияке значення має молекулярна класифікація меланоми, яка передбачає виявлення прогностичних і діагностичних маркерів та цим сприяє підвищенню ефективності лікування. Так, за допомогою молекулярної діагностики встановлено, що близько 50% пацієнтів із поверхневою та вузловою меланою є носіями *BRAF*-мутації (Cancer Genome Atlas Program Office, 2015). Сьогодні відомі 2 категорії *BRAF*-мутацій: ті, що викликають *RAS*-незалежну мутацію *MEK* та *ERK*, в тому числі *BRAF* V600E, та ті, що активують шлях *RAF-1*. Особливостями мутацій *BRAF* V600E є те, що їх виявляють при меланомі шкіри тулуба, проте не голови та шиї; зазвичай виникають у молодому віці

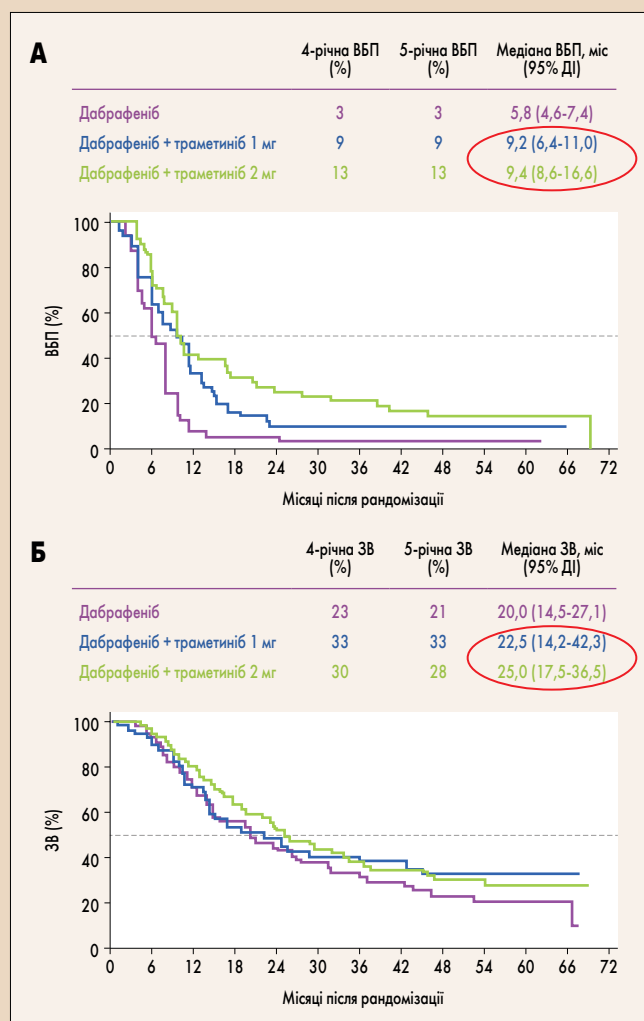


Рис. 1. П'ятирічна ВБП (А) і ЗВ (Б) на фоні застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу

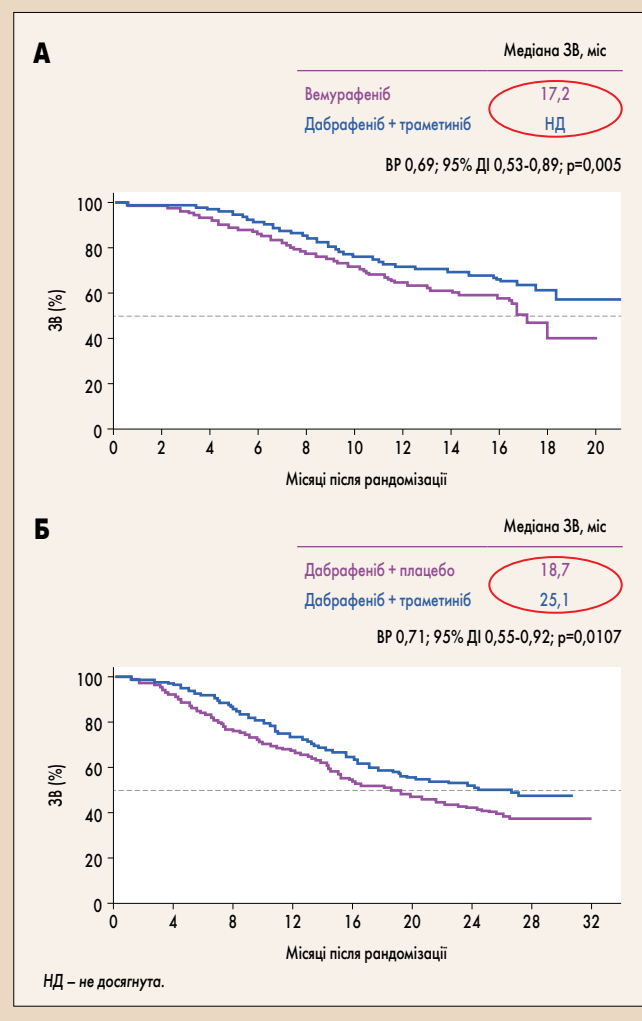


Рис. 2. Збільшення ЗВ при застосуванні комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з монотерапією вемурафенібом (А) та дабрафенібом (Б)

Продовження на стор. 58.

Таргетна терапія меланоми шкіри: можливості, перспективи та практичний досвід

Продовження. Початок на стор. 57.

й асоціюються із сонячними опіками у дитинстві; спостерігаються при переривчастому пошкодженні шкіри внаслідок ультрафіолетового опромінення, але не при сонячному еластозі; частіше зустрічаються при поверхневій меланомі, ніж при її вузловій формі, а також частіше при пігментній та рідше при амеланотичній меланомі. Мутація *BRAF* корелює із мітотичним індексом і товщиною пухлини за Breslow та є предиктивним, але не прогностичним маркером. Варто зауважити, що вторинні мутації у гені *BRAF* не виявляють (I. Vanni et al., 2020).

Встановлено, що при проведенні традиційної хіміотерапії 3В пацієнтів із позитивним *BRAF*-статусом є істотно нижчою, ніж із *BRAF*-негативним.

Висока ефективність лікування меланоми шкіри із застосуванням інгібіторів *BRAF* (анти-*BRAF* терапія) була продемонстрована N. Wagle та співавторами. Зокрема, вираженої клінічної відповіді, яка проявлялася майже повним регресуванням усіх підшкірних пухлинних вузлів, вдалося досягти вже через 15 тижнів лікування. Проте зворотним боком анти-*BRAF* терапії є розвиток таких побічних проявів, як фотосенсибілізація, висип, втомлюваність, артралгії, гіперкератоз, бородавчастий кератоз, папілярні ураження, кератоакантома та плоскоклітинна карцинома, а іноді – і гострий моноцитарний лейкоз, мегакаріоцитоз, *NRAS*-мутагенний лейкоз, поліпи шлунково-кишкового тракту, меланома *de novo*, не пов'язана з мутацією *BRAF*V600. Вагомим недоліком анти-*BRAF* терапії є розвиток резистентності до лікування із виникненням рецидивів. Так, у цьому ж дослідженні, через 6 міс (23 тижні) після повного регресування спостерігали виражене прогресування хвороби (N. Wagle et al., 2011). Таким чином, це лікування слід обережно застосовувати у пацієнтів із *BRAF*-залежною пухлиною.

Як відомо, рак – не хвороба генів, а хвороба сигнальних шляхів. Так, резистентність до анти-*BRAF* терапії насамперед зумовлена наявністю мутацій сигнального шляху MEK1, що розташовані нижче за *BRAF* та відновлює активність сигнального шляху MAPK, навіть у разі пригнічення *BRAF* (T.M. Grzywa, 2017). *BRAF*-інгібітори асоціюються з парадоксальною активацією шляху MAPK, що може спричинити розвиток вторинних злоякісних пухлин *de novo* та рецидиву меланоми. Таким чином, подвійна *BRAF*-MEK інгібіція *up front* є більш ефективною та безпечною, ніж монотерапія інгібіторами *BRAF*.

Подвійне пригнічення сигнального шляху MAPK, яке проводиться із застосуванням комбінації інгібіторів *BRAF* і MEK, а саме дабрафенібу та траметинібу (Тафінлар® і Мекініст®), забезпечувало збільшення 3В (5-річна 3В складала 34% у пацієнтів із несприятливим прогнозом та 55% у пацієнтів без такого), ВБП, часу до прогресування із виходом на плато через 4 роки лікування та об'єктивної відповіді на лікування (до 68%). Окрім цього, застосування комбінації інгібіторів *BRAF* і MEK супроводжувалося більш вираженим зменшенням розміру пухлини, ніж монотерапія будь-яким із двох препаратів, а також сприяло зменшенню симптомів захворювання та покращенню загального стану пацієнтів (C. Robert et al., 2019; P.D. Nathan et al., 2019).

У пацієнтів із несприятливим прогнозом, про що, зокрема, свідчить високий рівень ЛДГ, вивчається ефективність застосування комбінованої таргетної та імунотерапії.

Комбінація дабрафенібу + траметинібу (Тафінлар® + Мекініст®) продемонструвала високу клінічну ефективність у пацієнтів із інтракраніальними метастазами меланоми, в тому числі й симптомними (M.A. Davies et al., 2017).

Повторне призначення подвійної *BRAF*-MEK інгібіції (Rechallenge) може бути розглянуте і як один із варіантів лікування пацієнтів із *BRAF*-позитивним статусом з меланою III/IV стадії, у яких захворювання прогресувало на фоні терапії вемурафенібом, дабрафенібом або комбінацією дабрафенібу та траметинібу та повторно прогресувало після їх переведення на імунотерапію (M. Schreuer et al., 2017).

Таким чином, комбінована анти-*BRAF* терапія препаратами Тафінлар® та Мекініст® рекомендована для лікування хворих із неоперабельною або метастатичною меланою з мутацією гена *BRAF*V600.



Про корекцію ускладнень таргетної терапії меланоми шкіри розповіла завідувачка відділення хіміотерапії Центру міжнародних клінічних досліджень (м. Дніпро), кандидат медичних наук Наталя Григорівна Уржумова.

– Повідомляється, що при комбінованому лікуванні дабрафенібом і траметинібом частота й тяжкість пірексії, асоційованої із прийомом дабрафенібу, часто збільшується. Так,

лихоманка може розвиватись у 57% пацієнтів, а у 7% з них – 3 ступеня, в той час як при монотерапії дабрафенібом – у 33 та 2% відповідно. У 50% хворих лихоманка виникає впродовж першого місяця лікування, а третина пацієнтів повідомляє про понад 3 її епізоди. При підвищенні температури тіла $\geq 38,5$ °C терапію дабрафенібом слід припинити, а пацієнта обстежити щодо наявності симптомів інфекції. Терапію дабрафенібом можна відновити після усунення лихоманки з відповідною профілактикою, використовуючи нестероїдні протизапальні лікарські засоби, а у тяжких випадках – кортикостероїди. При підвищенні на тлі прийому траметинібу температури тіла до 38,5-40,0 °C без розвитку ускладнень прийом препарату продовжують у повній дозі. У разі лихоманки ≥ 40 °C чи будь-якого підвищення температури тіла, що супроводжується ознобом, гіпотензією, зневодненням або проявами ниркової недостатності, слід припинити застосування обох препаратів до покращення стану, після чого їх прийом можна відновити у попередній дозі.

Також часто виникає гастроінтестинальна токсичність, зокрема нудота, діарея, блювання, запори та біль у животі. Однією із причин болю у животі може бути панкреатит, тому при підозрі на його розвиток пацієнтам необхідна консультація хірурга та проведення відповідних лабораторних та інструментальних досліджень. Біль у животі 3-4 ступеня розвивався у менше ніж 1% пацієнтів та був зумовлений колітом 3-4 ступеня з перфорацією стінок травного тракту або без неї (інструкція до препарату Мекініст®, UA/16836/01/01, наказ МОЗ України від 13.05.2020 № 1128; інструкція до препарату Тафінлар®, UA/14420/01/02, наказ МОЗ України від 24.02.2021 № 347). Таким чином, траметинібу як у монорежимі, так і в комбінації із дабрафенібом слід застосовувати з обережністю пацієнтам із факторами ризику перфорації стінки травного тракту, включаючи дивертикуліт в анамнезі, метастази в травному тракті й одночасний прийом лікарських засобів, що можуть викликати перфорацію стінки травного тракту. Загалом гастроінтестинальна токсичність 1-2 ступеня не потребує зниження дози та коригується симптоматичною терапією. При погіршенні стану або виникненні рецидиву рекомендовано тимчасово припинити прийом обох препаратів, а після покращення стану – зменшити дозу на 1 рівень.

До кардіоваскулярних побічних проявів при комбінованому лікуванні у 1-й лінії належать зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), його дисфункція та розвиток серцевої недостатності. Артеріальна гіпертензія була виявлена у 25% випадків, у 6% з них – 3 ступеня. При прийомі траметинібу в ад'ювантному режимі ФВЛШ та/або серцева недостатність виникали у 5% пацієнтів, а артеріальна гіпертензія – у 12%. Про тромбоз глибоких вен і тромбоемболію легеневої артерії у разі комбінованої терапії повідомлялось у 2% осіб. Загалом троє пацієнтів (0,7%) припинили комбіноване лікування через серцево-судинні події (інструкція до препарату Мекініст®, UA/16836/01/01, наказ МОЗ України від 13.05.2020 № 1128; інструкція до препарату Тафінлар®, UA/14420/01/02, наказ МОЗ України від 24.02.2021 № 347).

Отже, до лікування необхідно провести ехокардіографію із визначенням ФВЛШ, електрокардіографію, здійснювати контроль та адекватну корекцію артеріального тиску, огляд та ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок, а при необхідності призначити консультацію кардіолога.

У разі безсимптомного зниження ФВЛШ на $\geq 10\%$ від початкового рівня рекомендовано перервати прийом траметинібу на 4 тижні, а після покращення стану продовжити у дозі, меншій на 0,5 мг. Якщо ФВЛШ не збільшилася або попередня доза становила 1 г – препарат відмінюють назавжди. При цьому корекція дози дабрафенібу не потрібна. При безсимптомному зниженні ФВЛШ на $\geq 20\%$ траметинібу повністю відмінюють, а дозу дабрафенібу зменшують (до 100 мг 2 рази на день).

Враховуючи імовірність розвитку увеїту на фоні комбінованої терапії, перед лікуванням та при появі скарг необхідна консультація офтальмолога. При розвитку увеїту редукація дози чи відміна дабрафенібу не потрібна, а прийом траметинібу тимчасово припиняють до покращення стану, після чого лікування можна відновити у попередньому режимі. Якщо епізод увеїту виник повторно, дозу траметинібу знижують до 1,5 мг, а дабрафенібу – до 100 мг 2 рази на добу. У разі оклюзії вен сітківки траметинібу відмінюють назавжди, а редукація дози дабрафенібу чи його відміна не потрібна.

Токсичний вплив на шкіру може проявлятися висипом, ксерозом, свербіжем та акнеформним дерматитом. Якщо висип уражає 10-30% поверхні тіла без загальних провів і бульозних змін, потрібна редукація дози на 0,5 мг після курсу лікування і регресування висипу до 1-2 ступеня. У разі розвитку пухлинної трансформації шкіри проводять хірургічне лікування, продовжуючи таргетну терапію меланоми без зміни доз. Розвиток загальних проявів вимагає відміни

препарату на 3 тижні та в подальшому зниження дози на 0,5 мг.

Розвиток артралгій, міалгій та болю у кінцівках може бути пов'язаний із прийомом дабрафенібу та потребує консультації ревматолога та невролога. Якщо ці побічні прояви мають 1-2 ступінь тяжкості – лікування продовжують у попередньому режимі на фоні застосування нестероїдних протизапальних препаратів. Якщо позитивної динаміки немає, дозу дабрафенібу знижують до 100 мг 2 рази на добу, а редукація дози траметинібу чи його відміна не потрібні.

Таким чином, за необхідності редукації дози траметинібу її спершу знижують до 1,5 мг 1 раз на добу, далі – до 1 мг 1 раз на добу. Редукація дози дабрафенібу проводиться тричі: до 100 мг 2 рази на добу, до 75 мг 2 рази на добу та до 50 мг 2 рази на добу.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ) Марія Миколаївна Кукушкіна поділилася власним досвідом практичного використання таргетної терапії в лікуванні меланоми шкіри.

– Від початку 2020 р. на базі Національного інституту раку МОЗ України комбіновану терапію препаратами

Тафінлар® і Мекініст® отримали 10 пацієнтів із меланою III стадії. Серед цих хворих повністю завершили курс лікування в ад'ювантному режимі 6 осіб, ще троє – продовжують лікування, а в одного пацієнта на фоні таргетної терапії захворювання прогресувало. Крім цього, комбіновану таргетну терапію також отримали 14 пацієнтів із меланою IV стадії, серед яких 5 осіб мають метастази в центральній нервовій системі. У 1 з цих пацієнтів вдалося отримати повну відповідь на лікування, у 6 – часткову, а в 7 пацієнтів, 3 із яких мали метастази у центральній нервовій системі, захворювання прогресувало на фоні лікування. Серед побічних проявів найчастіше фіксували гіпертермію (33%), папульозно-пустульозний висип (8%) та увеїт (4%). Корекцію гіпертермії зазвичай проводили з допомогою тимчасового припинення лікування та використання жарознижуючих засобів. Деякі хворі потребували зниження дози дабрафенібу, а двоє продовжували лікування у зниженій дозі. В окремих випадках для усунення лихоманки використовували дексаметазон. При висипі застосовували емолієнти, топічні кортикостероїди та наносили кліндаміцин, а при увеїті спочатку тимчасово, а потім повністю припиняли лікування траметинібом. Для корекції стану після невеликого місцевого лікування провели хірургічне втручання із заміною кришталика ока. Незважаючи на виражені офтальмологічні ускладнення, у пацієнтки з увеїтом отримано повну відповідь на лікування, яка зберігалась і при її переведенні на імунотерапію.

Клінічний випадок

Пацієнт, 1975 р.н. 13 лютого 2020 р. переніс висічення 2 пухлин у поперековій ділянці, які після отримання гістологічного висновку виявилися метастазами меланоми.

12 березня 2020 р. під час проведення позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) були виявлені метастази у пахвових лімфатичних вузлах справа та м'яких тканинах поперекової ділянки. У зв'язку з цим 23 березня було виконано широке висічення післяопераційних рубців поперекової ділянки та правобічну пахвову лімфодисекцію. Гістологічне дослідження дало змогу виявити відсутність пухлини у післяопераційних рубцях і метастази меланоми із вросанням у капсулу 4 лімфатичних вузлів та екстранодулярне поширення. Було встановлено діагноз метастази анонімної меланоми в м'яких тканинах поперекової ділянки, пахвових лімфатичних вузлах справа, рТхN3M1a, стадія IV.

У травні 2020 р. було розпочато імунотерапію, після 4 курсів якої при проведенні комп'ютерної томографії даних про прогресування не отримано. Проте після 8 курсів лікування на ПЕТ-КТ виявили метастази в м'яких тканинах тулуба, лівого стегна, печінці та кістках, що стало передумовою переходу на таргетну терапію препаратами Тафінлар® і Мекініст® та біфосфонати.

За даними ПЕТ-КТ від 29 січня 2021 р., майже всі вогнища стали метаболічно неактивними, а деякі вогнища у кістках склерозувалися. Ефект зберігався і при наступній ПЕТ-КТ, однак активність вогнищ у L3 та IX ребрах підвищилася на 45 та 13% відповідно. Сьогодні пацієнт продовжує лікування.

Таким чином, комбінована анти-*BRAF* терапія препаратами Тафінлар® і Мекініст® показана хворим із неоперабельною або метастатичною меланою з мутацією гена *BRAF*V600. Рекомендована доза препарату Тафінлар® – 150 мг 2 рази на день (2 капсули по 75 мг), що відповідає сумарній добовій дозі 300 мг. Рекомендована доза траметинібу при його застосуванні у комбінації із дабрафенібом – 2 мг 1 раз на добу.

Підготувала Ольга Нестеровська

Більше матеріалів тут:



У ПАЦІЄНТІВ З BRAF+ МЕЛАНОМОЮ ІV СТАДІЇ... КОЛИ ВИ ЗНАЄТЕ, З ЧИМ БОРОТИСЯ, ВИ МОЖЕТЕ АТАКУВАТИ



* У середині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: дабрафеніб; 1 капсула містить 50 або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кіназ родини RAF для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. **Показання.** Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною чи метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування дабрафенібом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку дабрафенібу не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза дабрафенібу як для використання у вигляді монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). При використанні в комбінації з дабрафенібом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу. **Тривалість лікування.** Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності. **Побічні реакції.** Дуже часто: папіломи; зниження апетиту; гіпофосфатемія; гіперглікемія; головний біль; кашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; алопеція; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астения. Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрохордон (м'які бородавки), базальноклітинна карцинома; гіпофосфатемія, гіперглікемія; запор. **Упаковка.** Білі непрозорі флакони з поліетилену високої щільності з пропіленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 120 капсул у флаконі. Кожен флакон містить поглинач волги з силікагелю. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитись з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Р.П. № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №347 від 24.02.2021.

МЕКІНІСТ

Склад: діюча речовина: траметиніб; 1 таблетка по 0,5 мг містить траметинібу диметилсульфоксид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб. Код АТХ L01X E25. **Фармакологічні властивості.** Траметиніб – це зворотний високоселективний алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. **Показання.** Меланома. Траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією гена BRAF V600. Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF. **Ад'ювантне лікування меланоми.** Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланомою III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з дабрафенібом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом останній слід застосовувати в дозі 150 мг 2 рази на добу. Контроль побічних реакцій може потребувати тимчасового припинення лікування, зниження дози препарату або остаточного припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Дабрафеніб слід приймати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Рекомендується приймати дабрафеніб в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та дабрафенібу в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою дабрафенібу. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб, щодо способу застосування препарату в комбінації з траметинібом. Перед початком застосування траметинібу у пацієнтів має бути підтверджена наявність мутації BRAF V600 за допомогою валідованого тесту. **Побічні реакції.** Дуже часто: кашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закреп; біль у животі; сухість у роті; висип; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; алопеція; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартамінотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 до 8 °C). Зберігати в оригінальній упаковці (щільно закритому флаконі) для захисту від дії світла та вологи. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитись з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Р.П. № UA/16836/01/01, UA/16836/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №1128 від 13.05.2020.

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389 39 33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, пр-т Степана Бандери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33