

Особливості вибору терапії у пацієнтів з ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені залежно від наявності метастазів у головному мозку

Одним із найпоширеніших онкологічних захворювань із високим рівнем смертності є рак легені (РЛ). Проте з розширенням уявлення вчених про особливості пухлини та її молекулярно-генетичні характеристики сьогодні відкриваються нові можливості підвищення ефективності терапії шляхом застосування таргетних препаратів при виявленні відповідних мутацій (*EGFR*, *ALK* та ін.). За підтримки Національної асоціації онкологів України 6 листопада відбулася науково-практична конференція «Досягнення в клінічній онкології в 2021 році: прорив в терапії недрібноклітинного раку легень», у рамках якої обговорювали ефективність і профіль безпеки таргетних препаратів у хворих на недрібноклітинний рак легені.



Завідувач відділення онкоторакальної хірургії ДУ «Республіканський науково-практичний центр онкології і медичної радіології ім. М.М. Александрова» (м. Мінськ, Республіка Білорусь), кандидат медичних наук Павло Євгенович Короткевич виступив із доповіддю «Проблема діагностики і лікування пацієнтів з метастатичним ураженням головного мозку при недрібноклітинному раку легені».

— Проблема смертності від РЛ стоїть дуже гостро як у Республіці Білорусь, так і в інших країнах. Наявність ознак ураження головного мозку, яке може відбуватися первинно чи в результаті прогресування злоякісного процесу, негативно впливає на виживаність пацієнтів. Однак сьогодні виділяють окрему групу хворих, у яких наявна пухлина невеликого розміру без супутнього ураження регіонарних лімфатичних вузлів і з невеликою кількістю метастазів у головному мозку. У разі призначення відповідного лікування у таких пацієнтів можна досягти кращих показників загальної виживаності (ЗВ). При метастатичному ураженні головного мозку виживаність пацієнтів залишається низькою, а результати терапії залежать від кількості метастазів у головному мозку та наявності чи відсутності екстракраніальних метастазів.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та Національної онкологічної мережі США (NCCN), золотим стандартом діагностики метастатичного ураження головного мозку є магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастуванням.

Однак у Республіці Білорусь використання цього методу обстеження головного мозку показане лише пацієнтам із дрібноклітинним раком легені та неврологічним дефіцитом.

Важливими факторами, які впливають на час до прогресування захворювання, є обраний метод лікування (радикальний чи паліативний) і стадія захворювання. Сьогодні серед доступних методів лікування пацієнтів з метастазами в головному мозку виділяють хірургічний метод, стереотаксичну радіохірургію/стереотаксичну променеву терапію (SRS/SBRT), опромінення усього головного мозку (WBRT) та застосування лікарських препаратів (таргетної терапії/імунотерапії, хіміотерапії, підтримуючої терапії).

Тактику лікування пацієнтів з метастатичним ураженням головного мозку визначають певні фактори, такі як загальний стан пацієнта (загальний функціональний статус за ECOG 0-2/3-4, індекс Карновського >70/<70), наявність неврологічного дефіциту (за відсутності якого може змінитися етапність лікування), кількість метастазів у головному мозку, їх локалізація, розмір (при солітарному й олігометастатичному процесі перевагу надають хірургічному втручанню/SRS, при множинних метастазах — WBRT), наявність екстракраніальних метастазів, контроль первинного вогнища (при олігометастатичному раку з наявністю 1-5 метастазів у 1-3 органах з технічною можливістю їх лікування показане комплексне лікування за радикальною програмою) та морфологія пухлини (наявність активуючих мутацій, при виявленні яких лікування може бути розпочато з таргетної терапії).

Сьогодні на основі попередньо отриманих даних наукових досліджень все більше розширюються можливості SRS у лікуванні пацієнтів з метастазами у головному мозку. У клінічному дослідженні JLGK0901 у пацієнтів із множинними метастазами у головному мозку з технічною можливістю їх пролікувати усіх учасників дослідження було розподілено залежно від кількості метастазів. До 1-ї групи включили хворих із солітарним метастазом у головному мозку, до 2-ї — з 2-4 метастазами, до 3-ї — з 5-10 метастазами. Вища ЗВ відмічалася у пацієнтів із солітарним метастазом, проте різниці щодо ЗВ у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп не виявлено. Автори дослідження зробили висновок про те, що SRS при технічній можливості її застосування можна використовувати у пацієнтів з більшою кількістю метастазів, ніж вважалося раніше (M. Yamamoto et al., 2014).

Активно вивчається і WBRT після хірургії/SRS. M. Kocher та співавт. (2011) встановили, що після SRS чи хірургічного видалення метастазів у головному мозку проведення ад'ювантного WBRT знижує ризик інтракраніального рецидиву, однак не покращує виживаність. Крім того, WBRT спричиняє розвиток когнітивних порушень у пацієнта.

При проведенні власного аналізу ЗВ у пацієнтів із метастатичним ураженням головного мозку було виявлено, що з 16 пацієнтів, у яких застосовували хірургічне втручання/SRS, 3 пацієнти вижили, з 15 хворих, яким виконали WBRT, 2 вижили, а у групі симптоматичного лікування ніхто не вижив. Проте при трактуванні цих результатів слід враховувати той факт, що у групу WBRT входили хворі у стані більшої компенсації, ніж у групу симптоматичного лікування.

Згідно з сучасними рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології (ASCO) щодо молекулярно-генетичного дослідження, у 2018 р. були оновлені настанови щодо рутинного тестування пацієнтів (до рутинного визначення мутацій *EGFR*, *ALK* та *ROS1* додано тестування на виявлення *BRAF*). Визначення мутацій *RET*, *ERBB2 (HER2)*, *KRAS*, *MET* показане при попередніх негативних результатах дослідження. Було вказано також, що тестування на виявлення мутацій *BRAF* слід проводити у всіх пацієнтів з аденокарциномою, незалежно від клінічних характеристик.

Молекулярно-генетичне дослідження показане пацієнтам із пухлинами, в яких наявний залозистий компонент, встановлений діагноз недрібноклітинний неплоскоклітинний рак та будь-який НДРЛ з клінічними особливостями, що свідчать про високу можливість мутації (вік молодше 50 років, хворі, які не курили чи мало курили).

При мутації *EGFR* та метастатичному ураженні головного мозку без неврологічного дефіциту рекомендоване призначення осимертинібу без місцевого лікування. У разі неврологічного дефіциту показане хірургічне втручання чи радіохірургія з подальшою терапією осимертинібом. Застосування осимертинібу було більш ефективним, ніж ерлотинібу/гефітинібу (T. Reungwetwattana et al., 2018).

Метастазування у центральну нервову систему (ЦНС) при ALK-позитивному (ALK+) НДРЛ зустрічається часто, зокрема у 35% пацієнтів при первинному діагнозі ALK+ НДРЛ та у 50% пацієнтів після прогресування на тлі прийому кризотинібу (Costa et al., 2011; Guerin et al., 2015).

У дослідженні III фази ALTA-1L у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, в якому порівнювали ефективність бригаитинібу та кризотинібу у 1-й лінії, було встановлено, що серед усіх пацієнтів з метастазами у головному мозку на початку у групі бригаитинібу померли 11 осіб із 40, а у групі кризотинібу — 22 із 41 (відношення ризиків — ВР — складало 0,43; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,21-0,89; $p=0,020$). Чотирирічна виживаність у групі бригаитинібу становила 71% (95% ДІ 53-83) та 44% (95% ДІ 28-59) у групі кризотинібу (D.R. Camidge et al., 2021).

Таким чином, у хворих із метастатичною аденокарциномою легень, в тому числі з ураженням головного мозку, необхідно проводити молекулярно-генетичне дослідження пухлини, а при виявленні активуючих мутацій розглядати питання про призначення таргетної терапії. Сьогодні в арсеналі онкологів є препарати, які добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр і характеризуються високою ефективністю при метастатичному ураженні головного мозку без місцевого лікування.



Керівник відділу клінічних досліджень ДУ «Республіканський науково-практичний центр онкології і медичної радіології ім. М.М. Александрова», кандидат медичних наук Микола Борисович Єрмаков (м. Мінськ, Республіка Білорусь) розповів про особливості організації медичної допомоги онкологічним пацієнтам у Республіці Білорусь та представив цікаві клінічні випадки лікування хворих на ALK+ НДРЛ.

— За даними Білоруського канцер-реєстру за 2009-2018 рр., станом на 2018 р. основною причиною смертності серед чоловіків з приводу злоякісних новоутворень є РЛ. При цьому 5-річна виживаність пацієнтів з РЛ станом на 2013 р. склала 15,4%, а на 2018 р. — 20,4%, що свідчить про збільшення виживаності хворих завдяки появі нових опцій у лікуванні (А.Е. Океанов и др., 2019). Крім того, за сприяння компанії Takeda було впроваджено визначення транслокації гена *ALK* у пацієнтів з аденокарциномою, а також включено 6 пацієнтів у програму розширеного доступу до лікування інгібітором ALK другого покоління бригаитинібом у 2018-2019 рр.

До дослідження були залучені пацієнти (50% — жіночої статі), середній вік яких склав 56,7 року. Лікування бригаитинібом у 1 пацієнта призначали в 1-й лінії, в інших 5 — після попередньої стандартної хіміотерапії (2 з яких додатково отримували кризотинібу).

Станом на сьогодні 3 пацієнти померли, а інші 3 учасники продовжують приймати препарат. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) складала 12,2 міс (95% ДІ 5,39-18,96), медіана ЗВ — 30,4 міс (95% ДІ 22,09-38,63), що є хорошим результатом лікування у хворих на метастатичний НДРЛ. Крім того, у 2 пацієнтів, які отримували попередню терапію кризотинібом (інгібітором тирозинкінази ALK першого покоління), прийом бригаитинібу дозволив досягти повторного регресування тривалістю 6 та 12 міс.

Переносимість терапії була задовільною. У процесі лікування в одного пацієнта виникла потреба у зниженні щоденної дози препарату, ще в одного — у тимчасовому припиненні терапії у зв'язку з розвитком пульмоніту.

Клінічний випадок

Пацієнтка Г.І., 53 роки.

З анамнезу життя відомо, що хвора не курить, працює в торгівлі. У РНПЦ онкології пацієнтка звернулася 15.12.2017 зі скаргами на тривалий кашель (більше ніж 5 міс). При проведенні комп'ютерної томографії (КТ) 15.12.2017 встановлено наявність периферичного раку в S6 лівої легені.

Продовження на стор. 36.

Особливості вибору терапії у пацієнтів з ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені залежно від наявності метастазів у головному мозку

Продовження. Початок на стор. 35.

Було проведено позитронно-емісійну комп'ютерну томографію (ПЕТ-КТ; 23.01.2018), на якій виявлено метаболічно активне злоякісне новоутворення нижньої частки лівої легені з метастазами в лімфатичних вузлах. Під контролем ендобронхіального ультразвукового дослідження (EBUS) було виконано біопсію надключичного лімфатичного вузла та виявлено фрагменти фіброзної тканини з ростом аденокарциноми легені G2-3. На той момент драйверні мутації у пацієнтки не визначали, оскільки не було можливості надалі призначити відповідні таргетні препарати. Тому хвора почала лікування у рамках клінічного дослідження біоаналога бевацизумабу.

З 01.03.2018 по 07.09.2018 пацієнтці було проведено 6 курсів терапії за схемою карбоплатин + паклітаксел + бевацизумаб із подальшим призначенням ще 4 введень бевацизумабу в монорежимі. Після лікування за даними КТ органів грудної клітки від 26.09.2018 спостерігалася поява нового вогнища в лівій легені.

Протягом жовтня 2018 – березня 2019 р. пацієнтці було проведено 6 курсів цисплатину у поєднанні з пеметрекседом, після чого досягнуто стабілізації процесу до 01.10.2019.

При виконанні КТ (01.10.2019) та порівнянні її результатів з даними від 28.03.2019 спостерігалася незначне погіршення картини у зв'язку зі збільшенням розмірів пухлини в лівій легені з 2,5×5,8 до 3,0×6,2 см та появою зони розпаду до 1,8 см. Також відмічалася невелике збільшення лімфатичних вузлів: найбільші підбронхові лімфатичні вузли збільшилися до 2,8×5,2 см. В іншому картина захворювання залишалася незмінною.

Протягом цього періоду хворій було виконано дослідження на виявлення драйверних мутацій через появу можливості застосування відповідної терапії. Результати дослідження свідчили про наявність ALK-реаранжування у пацієнтки, що дозволило їй 03.10.2019 розпочати прийом бригаатинібу, який отримує і сьогодні. При порівнянні результатів контрольної КТ від 03.09.2021 з даними від 14.06.2021 ознак прогресування не відмічалася, картина захворювання залишалася незмінною.

Таким чином, клінічний випадок свідчить про важливе значення анти-ALK терапії при ALK+ НДРЛ, оскільки сьогодні хвора жива та продовжує прийом бригаатинібу, що є дуже хорошим результатом лікування.



Онколог, хімотерапевт Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ) Андрій Вікторович Саулов розповів про оптимальну послідовність терапії у пацієнтів з ALK+ НДРЛ при прогресуванні захворювання під час лікування ALK-інгібіторами.

– При розгляді ALK-інгібіторів особливу увагу слід приділити фармакологічному та біологічному механізмам розвитку резистентності до зазначеної групи лікарських засобів. Фармакологічний механізм відображає власне прогресування раку, викликане недостатньою дією препаратів на цільовий білок (наприклад, недостатнє проникнення в ЦНС), а біологічний – результат еволюції ракових клітин за адекватної дії препарату (D.R. Camidge et al., 2014).

В основі розвитку резистентності до ALK-інгібіторів другого покоління лежить різна кількість вторинних мутацій.

За даними S. Zhang та співавт., (2016), D.-W. Kim та співавт. (2016), бригаатиніб є панінгібітором нативного *EML4-ALK* з високою активністю порівняно з кризотинібом, церитинібом і алектинібом проти всіх 17 вторинних мутацій *ALK*, включаючи найбільш стійку мутацію G1202R.

При вивченні мутацій *ROS1* і *ALK* було встановлено, що вони мають високий процент ідентичності у зв'язуванні з аденозинтрифосфатом. При цьому пацієнти з мутацією *ROS1+* мають багато спільних характеристик з хворими з мутаціями *ALK+* (більш молодий вік на момент встановлення діагнозу, відсутність в анамнезі даних щодо куріння і невеликий стаж куріння). Проте не всі інгібітори ALK володіють подвійною активністю проти мутацій *ALK* і *ROS1* (K. Bergenthon et al., 2012). У доклінічних дослідженнях було продемонстровано високу ефективність бригаатинібу щодо мутацій *ALK*, *ROS* та *EGFR* (S. Zhang et al., 2016).

При виборі ALK-інгібітору з метою лікування НДРЛ в 1-й лінії можна керуватися настановами NCCN (2021). У разі прогресування на тлі застосування кризотинібу подальша тактика ведення хворих залежить від наявності чи відсутності у них симптомів. Якщо у хворого симптоми відсутні, то слід вирішити питання про проведення локальної терапії (SABR або хірургічне втручання) чи продовжити терапію кризотинібом або змінити препарат на інший ALK-інгібітор другого покоління. Якщо у пацієнта наявні симптоми ураження головного мозку, слід розглядати можливість локальної терапії при обмеженій кількості вогнищ (до 3-5).

При наявності у хворого симптомів і множинному системному ураженні органів перевагу слід надати ALK-інгібіторам другого покоління. Проте якщо у пацієнта із множинним системним ураженням відмічалася прогресування при застосуванні алектинібу, бригаатинібу чи церитинібу, необхідно призначити лорлатиніб.

Ефективність бригаатинібу вивчали у II фазі відкритого багатоцентрового міжнародного дослідження ALTA, критеріями включення в яке були наявність місцево-поширеного чи метастатичного ALK+ НДРЛ при відомих даних про прогресування захворювання на тлі попереднього застосування кризотинібу чи іншої ALK-терапії. Хворих було рандомізовано у 2 групи у співвідношенні 1:1: у 1-й пацієнти отримували бригаатиніб у дозі 90 мг 1 раз на день, а у 2-й – бригаатиніб у дозі 180 мг 1 раз на день до прогресування захворювання чи розвитку непереносимої токсичності.

Результати дослідження свідчать про вищу медіану ВБП і ЗВ у групі бригаатинібу у дозі 180 мг порівняно з такими у хворих, які отримували препарат у дозі 90 мг: ВБП складала 16,7 міс (95% ДІ 11,6-21,4), а ЗВ – 34,1 міс (95% ДІ 27,7 – не досягнута – НД) при застосуванні бригаатинібу у дозі 180 мг проти 9,2 міс (95% ДІ 7,4-12,8) та 29,5 міс (18,2 – НД) при отриманні препарату у дозі 90 мг.

Вища ВБП при метастатичному ураженні ЦНС відмічалася у хворих, які приймали бригаатиніб у дозі 180 мг, порівняно з пацієнтами, котрі отримували 90 мг препарату: 18,4 (95% ДІ 12,8 – НД) та 15,6 міс (95% ДІ 9,0-18,3) відповідно. Крім того, у пацієнтів, які продовжили лікування бригаатинібом після прогресування захворювання, 1-річна ЗВ складала 66%, а в осіб, які припинили терапію бригаатинібом, – 31% (R.M. Huber et al., 2018).

При зіставленні ефективності інгібіторів тирозинкінази у 2-й лінії терапії ALK+ НДРЛ було встановлено, що у пацієнтів з ALK+ НДРЛ і резистентністю до кризотинібу прийом бригаатинібу може забезпечити подовження ВБП і ЗВ порівняно з церитинібом і подовження ВБП порівняно з алектинібом (K. Reckamp et al., 2019).

Щодо токсичності, то при застосуванні бригаатинібу можливий розвиток пульмоніту, гіпертензії та брадикардії, печінкової та ниркової недостатності. Тому у разі виникнення побічних ефектів слід знижувати дозу бригаатинібу зі 180 до 90 мг, а за потреби й до 60 мг. При збереженні побічних реакцій після максимально можливої корекції дози лікарський засіб варто відмінити.

Таким чином, незважаючи на усі труднощі терапії пацієнтів із метастазами у головному мозку, впровадження ALK-інгібіторів сприяло підвищенню ефективності лікування цих хворих.



Онколог і хімотерапевт, завідувачка відділення клінічних і наукових досліджень Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), кандидат медичних наук Дінара Есенбеківна Риспаєва висвітлює підходи до 1-ї лінії лікування ALK+ НДРЛ.

– Як відомо, частота мутацій *ALK* при НДРЛ є вищою при аденокарциномі, у хворих жіночої статі та осіб, які не курили чи мало курили (T. Li et al., 2013; G. Rachel et al., 2012). У пацієнтів з РЛ часто спостерігається поява метастазів у ЦНС, які нерідко є безсимптомними та можуть бути виявлені під час превентивної МРТ головного мозку, що визначає подальшу виживаність пацієнта. При ALK+ НДРЛ метастази у головному мозку є найчастішою локалізацією прогресування (I. Zhang et al., 2015; D. Rangachari et al., 2015).

Пацієнтам із метастазами у головному мозку сьогодні призначають ALK-інгібітори другого та третього покоління, у деяких випадках – першого покоління. Незважаючи на те що ALK-інгібітор першого покоління кризотиніб у дослідженні PROFILE 1014 продемонстрував зниження ризику прогресування чи смерті порівняно з хімотерапією, рецидиви в ЦНС неминучі. У 60% пацієнтів під час лікування кризотинібом розвиваються метастази в головному мозку (B.J. Solomon et al., 2014).

При розгляді препаратів другого покоління варто звернути увагу на бригаатиніб, для якого характерна наявність активної молекули диметилфосфіну, що визначає селективність і фармакокінетичну активність препарату.

У дослідженні III фази ALTA-1L вивчали ефективність бригаатинібу порівняно з кризотинібом при ALK+ НДРЛ. До цього клінічного дослідження включали пацієнтів, які попередньо не отримували ALK-інгібітори. Хворих було рандомізовано у групи бригаатинібу (у дозі 90 мг протягом 7 днів із подальшим переходом на прийом препарату у дозі 180 мг) та кризотинібу (у дозі 250 мг 2 рази на добу).

ВБП за оцінкою незалежного комітету експертів у засліпленому режимі (BIRC) складала 24,0 міс (95% ДІ 18,5 – НД) у групі бригаатинібу та 11,0 міс (95% ДІ 9,2-12,9) у групі кризотинібу (BP 0,49; 95% ДІ 0,35; 0,68; p<0,0001). ВБП за даними дослідників також була вищою у групі бригаатинібу. Переваги щодо ВБП за даними дослідників та BIRC відмічалися у групі бригаатинібу й за наявності метастазів у головному мозку. При субпопуляційному аналізі було встановлено, що вища виживаність спостерігалася у пацієнтів молодших за 60 років із загальним функціональним статусом за ECOG 0. При оцінюванні впливу препаратів на загальний стан здоров'я/якість життя було з'ясовано, що у хворих, які приймали бригаатиніб, погіршення загального стану здоров'я наставало пізніше порівняно з пацієнтами, які отримували кризотиніб (D.R. Camidge et al., 2019).

Отже, бригаатиніб продемонстрував ефективність щодо ВБП і ЗВ, а також щодо покращення загального стану здоров'я пацієнтів порівняно з кризотинібом. Це свідчить про переваги застосування ALK-інгібіторів другого покоління у 1-й лінії лікування НДРЛ.

Таким чином, активне обговорення впровадження в практику ALK-інгібіторів другого покоління, зокрема бригаатинібу (Алунбриг), у пацієнтів з ALK+ НДРЛ у рамках науково-практичного заходу свідчить про їх важливе значення у збільшенні тривалості життя пацієнтів при збереженні керованого профілю безпеки.

Підготувала Ірина Неміш

C-APROM-UA/ALUN/0010



ВЖЕ ЗАТВЕРДЖЕНО

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ З ПРИЙОМОМ РАЗ НА ДОБУ
ДЛЯ ALK-ПОЗИТИВНОГО НДКРЛ¹



ALK: кіназа анапластичної лімфоми; НДКРЛ: недрібноклітинний рак легенів
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АЛУНБРИГ®

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЛУНБРИГ®.

Діюча речовина: brigantinib; 1 таблетка містить 30 мг або 90 мг, або 180 мг бригадинібу. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Протипухлинні засоби. Інші неопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Бригадиніб. Код АТХ L01XE43.

ПОКАЗАННЯ: Алунбриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK. Алунбриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з прогресуючим НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше отримували кризотиніб.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу Алунбриг®. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (≥ 25%), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® в рекомендованих дозах, були підвищення рівня АСТ, підвищення рівня КФК, гіперглікемія, підвищення рівня ліпази, гіперінсулінемія, діарея, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня амілази, анемія, нудота, втомлюваність, гіпофосфатемія, зменшення кількості лімфоцитів, кашель, підвищення рівня лужної фосфатази, висип, збільшення активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), міалгія, головний біль, артеріальна гіпертензія, зменшення кількості лейкоцитів, задишка та блювання. Найбільш частими серйозними побічними реакціями (> 2%), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у рекомендованих дозах, окрім випадків, пов'язаних із прогресуванням новоутворення, були пневмонія, пневмоніт, задишка та гарячка. Найбільш поширені побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у дозі 180 мг (N = 274): пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, анемія, зменшення кількості лімфоцитів, збільшення АЧТЧ, зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості нейтрофілів, зменшення кількості тромбоцитів, гіперглікемія, гіперінсулінемія, гіпофосфатемія, гіпомагніємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, зниження апетиту, безсоння, головний біль, периферична нейропатія, запаморочення, порушення пам'яті, дисгевзія, зорове порушення, брадикардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, тахікардія, прискорене серцебиття, гіпертензія, кашель, задишка, пневмоніт, підвищення рівня ліпази, діарея, підвищення рівня амілази, нудота, блювання, біль у животі, закреп, стоматит, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, гіпербілірубінемія, висип, свербіж, сухість шкіри, реакція фоточутливості, підвищення рівня КФК в крові, міалгія, артралгія, скелетно-м'язовий біль у грудях, біль у кінцівках, скелетно-м'язова скутість, підвищення рівня креатиніну в крові, втомлюваність, набряки, гарячка, біль у грудях несерцевого походження, дискомфорт у грудях, біль, підвищений рівень холестерину в крові, зменшення маси тіла. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Алунбриг® є інгібітором тирозинкінази, мішенями якого є кіназа анапластичної лімфоми (ALK), c-gos онкоген 1 (ROS1) та інсуліноподібний рецептор фактору росту 1 (IGF-1R). У дослідженнях in vitro та in vivo бригадиніб інгібував аутофосфорилування ALK і ALK-опосередковане фосфорилування низхідного сигнального білка STAT3. В дослідженнях in vitro бригадиніб інгібував проліферацію клітинних ліній, що експресують рекомбінантні білки EML4-ALK і NPM-ALK, і продемонстрував дозозалежне інгібування ксенотрансплантатного росту EML4-ALK-позитивного недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ) у мишей. В дослідженнях in vitro та in vivo бригадиніб інгібував життєздатність клітин, що експресують мутантні форми EML4-ALK, асоційовані з резистентністю до інгібіторів ALK, включаючи G1202R та L1196M. **Умови зберігання.** Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія / Takeda Austria GmbH, Austria. Р. П. МОЗ України UA/18553/01/01, UA/18553/01/02, UA/18553/01/03 від 22.02.2021 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909.

C-APROM/JA/ALUN/001



ONCOLOGY

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua