

Таргетна терапія при неоперабельній чи метастатичній меланомі з мутацією гена *BRAF*

В епоху таргетних препаратів та імунотерапії у хворих на меланому III й IV стадії з'явилися нові можливості отримати персоналізоване лікування з урахуванням наявності мутації гена *BRAF* та інших індивідуальних особливостей організму. З метою ознайомлення профільних фахівців з найновішими європейськими й американськими рекомендаціями щодо ведення хворих у сфері загальної дерматології, онкодерматології, трихології, подології та дерматокосметології 11-12 листопада було проведено 17-ті Київські дерматологічні дні. Це подія року для лікарів-дерматологів і суміжних спеціалістів. У рамках заходу, зокрема, було висвітлено й лікування пацієнтів із неоперабельною чи метастатичною меланомою.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри і м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Марія Миколаївна Кукушкіна

розповіла про особливості терапії метастатичної меланоми.

Згідно з настановами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), Європейської асоціації дерматоонкології (EADO) та Національної онкологічної мережі США (NCCN), хворим на меланому III та IV стадії рекомендовано проводити тестування на наявність мутації *BRAF*. Згідно з європейськими й американськими рекомендаціями, при меланомі III стадії в ад'ювантному режимі може бути запропонована монотерапія ніволумабом або пембролізумабом, а при наявності *BRAF*-мутації – комбінацією дабрафенібу + траметинібу (**Тафінлар®** і **Мекініст**).

Комбінацію дабрафенібу + траметинібу було схвалено після отримання результатів дослідження *CombiAD*. У ньому порівнювали ефективність дабрафенібу й траметинібу з плацебо після повної резекції меланоми шкіри III стадії. Було встановлено, що ад'ювантна терапія дабрафенібом і траметинібом супроводжувалася зниженням ризику розвитку рецидиву на 49%, ризику появи віддалених метастазів на 45% та ризику смерті хворих на меланому III стадії на 43% порівняно з плацебо (G.V. Long et al., 2017). Позитивний ефект від застосування комбінації таргетних препаратів відмічався у всіх підгрупах, незалежно від виду *BRAF*-мутацій, віку, статі хворого, наявності мікро- чи макрометастазів і їх кількості. При порівнянні результатів застосування таргетної та імунотерапії у рамках клінічних досліджень виживаність пацієнтів з III стадією меланоми після регіонарної лімфодисекції була зіставною, що свідчить про відсутність переваг одного виду терапії над іншим. Однак за наявності *BRAF*-мутації хворому можна рекомендувати таргетну та імунотерапію, а за відсутності – тільки імунотерапію. Згідно з настановами ESMO, NCCN, при виборі терапії у пацієнтів з меланомою III стадії слід враховувати їх побажання (таргетні препарати у формі таблеток можна приймати в домашніх умовах, а імунотерапевтичні препарати для внутрішньовенного введення – тільки у стаціонарі), наявність супутніх захворювань (перевагу варто надати таргетній терапії при тяжких аутоімунних захворюваннях, а імунотерапії – при тяжких кардіологічних захворюваннях чи ураженні сітківки) та профіль токсичності.

У рекомендаціях NCCN щодо лікування пацієнтів із нерезектабельною меланомою III чи IV стадії спектр лікарських засобів, які можна застосовувати у 1-й лінії терапії, значно ширший. Так, можливе призначення імунотерапії пембролізумабом, ніволумабом у монорежимі, комбінацій ніволумабу з іпіліліумабом, пембролізумабу з низькодозовим іпіліліумабом, а також трьох режимів таргетної терапії: дабрафенібу + траметинібу, вемурафенібу + кобіметинібу, енкарафенібу + бініметинібу. Також у пацієнтів з *BRAF*-мутацією можна застосовувати потрійну терапію: поєднання вемурафенібу, кобіметинібу й атезоліумабу, дабрафенібу, траметинібу та пембролізумабу.

Рекомендації ESMO щодо ведення хворих із IV стадією дещо відрізняються, зокрема, в них зазначено, що перевагу імунотерапії слід надавати при відсутності у пацієнта тяжких аутоімунних захворювань, інших супутніх захворювань чи даних про проведення трансплантації. У настановах EADO рекомендовано розглядати у пацієнтів з IV стадією меланоми імунотерапію у 1-й лінії, а перевагу таргетній терапії надавати в осіб із високим рівнем лактатдегідрогенази, наявністю множинних метастазів та при швидкому агресивному перебігу захворювання.

У рамках конгресу Американського товариства клінічної онкології (ASCO) у 2019 р. були представлені 5-річні результати досліджень *COMBI-d* і *COMBI-v* із вивчення ефективності комбінації дабрафенібу + траметинібу у пацієнтів з меланомою IV стадії та мутацією *BRAF*V600E/K порівняно з дабрафенібом і вемурафенібом у монорежимі. При застосуванні комбінації дабрафенібу + траметинібу частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) складала 68%, що свідчить про високий рівень відповіді на терапію у пацієнтів з метастатичною меланомою. Крім того, 5-річна виживаність без прогресування (ВБП) складала 19%, а 5-річна загальна виживаність (ЗВ) – 34% (P.D. Nathan et al., 2019).

Несприятливий прогноз мають пацієнти з метастатичною меланомою та ураженням головного мозку. У дослідженні *COMBI-MB*, у якому вивчали ефективність комбінації дабрафенібу + траметинібу у пацієнтів з меланомою, метастазами в головному мозку та мутацією *BRAF*V600, було показано, що в учасників, які отримували цю комбінацію, спостерігалася висока частота інтракраніальної відповіді (від 44 до 58% у підгрупах), однак виживаність залишалася низькою. Це свідчить про несприятливий прогноз у пацієнтів з ураженням головного мозку (M.A. Davies et al., 2017).

У сучасних рекомендаціях ESMO та NCCN є певні відмінності щодо переходу хворих на меланому IV стадії з таргетної терапії на імунотерапію. У рекомендаціях

ESMO зазначено про відсутність необхідності припинення таргетної терапії при досягненні контролю захворювання, а у настановах NCCN – про те, що варто розглядати перехід з таргетної на імунотерапію у разі досягнення максимального клінічного ефекту. Крім того, у європейських настановах не рекомендується застосовувати комбінацію таргетних препаратів з анти-PD1 терапією, як у настановах NCCN, в яких використання цієї комбінації розглядається.

Щодо профілю безпеки, то при застосуванні комбінації дабрафенібу + траметинібу небажані побічні явища (ПЯ) відмічалися у 99% пацієнтів, ПЯ 3-4 ступеня – у 48%. Найчастіше виникала гіпертермія, рідше – висип, озноб, головний біль, артралгія, кашель. Іншими серйозними ПЯ, які можуть розвиватися при застосуванні зазначених препаратів, є тромбоемболічні ускладнення, відшарування сітківки, центральна серозна ретинопатія й оклюзія ретинальної вени. При виникненні ПЯ слід проводити редукцію дози лікарських засобів.



Головний лікар клініки EuroDerm (м. Київ), кандидат медичних наук Богдан Вікторович Литвиненко висвітлює останні дані щодо лікування метастатичної меланоми, оприлюднені на конгресі ESMO-2021.

– Однією категорій пацієнтів із несприятливим прогнозом є хворі на меланому з метастазами у головному мозку, що розвиваються приблизно у 10-20% пацієнтів з IV стадією захворювання. Факторами підвищеного ризику метастазування у центральну нервову систему (ЦНС) є чоловіча стать, молодий вік, локалізація первинної пухлини у ділянці волосистої частини голови, висока мітотична активність первинної пухлини (мітотичний індекс >9; L.E. Naydu et al., 2020). Донедавна виживаність цієї групи хворих була низькою, що свідчило про потребу у вдосконаленні наявних методів лікування (G. Davies et al., 2011). Проте з появою імунотерапії, таргетних препаратів та з акцентом на мультидисциплінарному веденні таких пацієнтів за участю клінічного онколога, променевого терапевта і нейрохірурга результати лікування дещо покращилися.

G.V. Long та співавт. (2018) показали, що при поєднанні іпіліліумабу та ніволумабу у пацієнтів з меланомою та метастазами у головному мозку 5-річна ВБП і ЗВ склали 46 та 51% відповідно.

У дослідженні *COMBI-MB* застосування таргетної терапії у хворих на меланому

з мутацією *BRAF*V600 супроводжувалося високою частотою інтракраніальної відповіді при збереженні низького контролю над перебігом захворювання (медіана ВБП складала 5,6 міс; G. Davies et al., 2017). Проте однією з переваг застосування *BRAF*- та *MEK*-інгібіторів є можливість отримання швидкої відповіді на терапію, зокрема й у пацієнтів, які отримують кортикостероїди. На конгресі ASCO-2021 активно обговорювали результати дослідження *TRIDeNT*, в якому взяли участь пацієнти з мутацією *BRAF*V600 і нерезектабельною меланомою III та IV стадії. Результати цього клінічного дослідження засвідчили, що поєднання таргетної та імунотерапії супроводжувалося високою частотою відповіді на терапію (ЧОВ – 92%) при вищій частоті можливих ПЯ (M.J. Burton et al., 2021).

У рамках форуму ESMO були представлені результати італійського дослідження щодо ефективності поєднання таргетної та імунотерапії у пацієнтів з меланомою IV стадії, яких було рандомізовано у 3 групи. До 1-ї групи включено хворих із нормальним рівнем лактатдегідрогенази та кількістю метастазів менше ніж 3, до 2-ї – пацієнтів із рівнем лактатдегідрогенази вище верхньої межі норми та більше ніж 3 метастазами, а до 3-тї – хворих, які не ввійшли ні в 1-шу, ні в 3-тю групу. Кращий прогноз і хороша відповідь на таргетну терапію спостерігалися у хворих 1-ї групи. На підставі цього дослідники зробили висновок, що у пацієнтів з меланомою та мутацією *BRAF* доцільно розглядати призначення комбінації *BRAF*- та *MEK*-інгібіторів у 1-й лінії терапії (R. Marconcini et al., 2021).

На конгресі ESMO були представлені також результати оцінки ПЯ при застосуванні таргетної терапії. Встановлено, що кількість ПЯ у клінічній практиці нижча, ніж у клінічних дослідженнях (J.L. Manzano et al., 2021).

Однак при проведенні імунотерапії відповідь досягається не у всіх пацієнтів. У дослідженні *CheckMate 238* було показано, що медіана ВБП у хворих із низькою експресією PD-L1 залишалася малою – 5,3 проти 14,0 міс у групі з високою експресією PD-L1 (J. Weber et al., 2017). За відсутності відповіді на імунотерапію у 1-й лінії слід розглянути варіант переходу або додавання таргетної терапії (комбінації препаратів **Тафінлар®** у дозі 150 мг – 2 капсули по 75 мг – 2 рази на добу та **Мекініст** по 2 мг 1 раз на добу) при наявності мутації *BRAF*.

Таким чином, концепція персоналізованого лікування пацієнтів з неоперабельною чи метастатичною меланомою та мутацією *BRAF* продовжує активно впроваджуватися у клінічну практику. Важливе значення при цьому має використання таргетних препаратів.

Підготувала **Ірина Неміш**

Більше матеріалів тут:



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



* Усередині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: dabrafenib; 1 капсула містить 50 або 75 мг dabrafenibu (у формі dabrafenibu мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кінази 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. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до dabrafenibu або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування dabrafenibом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому dabrafenibu необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку dabrafenibu не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно dabrafenib не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза dabrafenibu 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 dabrafenibом 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; alopecija; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астенія. 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 ознайомитися 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 №2272 від 20.10.2021.

МЕКІНІСТ

Склад: діюча речовина: trametinib; 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 високоелективний 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 dabrafenibом 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 dabrafenibом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланомою III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до dabrafenibu або до будь-яких складових лікарського засобу. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з dabrafenibом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з dabrafenibом 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 dabrafenib в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та dabrafenibu в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою dabrafenibu. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу dabrafenib, 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: нашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закріп; біль у животі; сухість у роті; висип; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; alopecija; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. **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 ознайомитися 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 №1994 від 21.09.2021

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), 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 Бендери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33