

К. Робер, Ж.-Ж. Гроб, Д. Строяковський та ін.

# Результати 5-річного застосування дабрафенібу і траметинібу при метастатичній меланомі

Ще донедавна метастатична меланома асоціювалася з поганим прогнозом, проте після впровадження BRAF- і MEK-таргетних агентів та інгібіторів контрольних точок результати лікування пацієнтів із цим захворюванням значно покращилися. Ці препарати, включно з блокаторами білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) й інгібіторами білка 4, асоційованого з цитотоксичними Т-лімфоцитами (CTLA-4), здатні покращувати виживаність у певній підгрупі пацієнтів. Утім у багатьох хворих розвивається резистентність (первинна або набута), що зрештою призводить до смерті від меланоми. У дослідженнях III фази анти-PD-1 препарати (пембролізумаб, ніволумаб), застосовані в 1-й лінії терапії, забезпечували виживаність без прогресування (ВБП) 27-31% та загальну виживаність (ЗВ) 46% через 4 роки; у пацієнтів, які отримували пембролізумаб, 5-річна ЗВ становила 43%. У хворих, лікованих комбінацією ніволумабу й іпіліумабу, 4-річні ВБП та ЗВ дорівнювали 37 та 53% відповідно. Даних щодо 5-річної виживаності при застосуванні інших BRAF-таргетних препаратів у дослідженнях III фази поки що немає. Ці дані дозволять оцінити здатність терапії забезпечувати тривалий контроль хвороби (на підставі аналізу плато виживаності), а також вивчити фактори, які є прогностичними стосовно довгострокової виживаності.

У двох раніше оприлюднених рандомізованих дослідженнях III фази (COMBI-d та COMBI-v) оцінювали ефективність і безпеку комбінації дабрафенібу + траметинібу проти монотерапії інгібітором BRAF у пацієнтів з нерезектабельною чи метастатичною меланомою з мутаціями BRAF V600E або V600K. У попередньому об'єднаному аналізі даних пацієнтів, лікованих дабрафенібом і траметинібом, 3-річні ВБП та ЗВ становили 23% (95% довірчий інтервал – ДІ – 20-27) та 44% (95% ДІ 40-49) відповідно. Одномірний і багатомірний аналізи виявили статистично значимий взаємозв'язок між численними початковими параметрами (як-от функціональний статус за ECOG, стать, вік, кількість органів із метастазами, рівень лактатдегідрогенази – ЛДГ) та ВБП й ЗВ.

Метою цього дослідження було оцінити 5-річні результати лікування пацієнтів, які отримували дабрафеніб і траметиніб у дослідженнях COMBI-d та COMBI-v, зокрема ВБП та ЗВ, а також визначити потенційні фактори, асоційовані з довгостроковою користю від цієї терапії.

## Методи

Був проведений аналіз об'єднаних даних ІТТ-популяції (від intention-to-treat – пацієнти, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату) раніше не лікованих хворих на метастатичну меланому з мутаціями BRAF V600E або V600K у дослідженнях COMBI-d та COMBI-v. Вік учасників цих досліджень був у межах 22-89 років та 18-91 року відповідно. Пацієнтів рандомізували для прийому комбінації дабрафенібу + траметинібу або контрольної терапії.

COMBI-d – подвійне сліпе рандомізоване дослідження III фази, в якому порівнювали дабрафеніб + траметиніб та дабрафеніб + плацебо. У відкритому рандомізованому дослідженні III фази COMBI-v оцінювали дабрафеніб + траметиніб порівняно з вемурафенібом. В обох дослідженнях пацієнтів стратифікували залежно від генотипу BRAF та початкового рівня ЛДГ, лікування продовжували до прогресування хвороби або розвитку неприйнятної токсичності.

Первинною кінцевою точкою у COMBI-d та COMBI-v були ВБП та ЗВ відповідно. Додатково оцінювали частоту і тривалість відповіді, безпеку та інші показники.

## Результати

Загалом для лікування комбінацією дабрафенібу + траметинібу було рандомізовано 563 пацієнти – 211 у COMBI-d та 352 у COMBI-v. Із цих пацієнтів 363 (64%)

мали меланому IV стадії М1с, рівень ЛДГ був підвищеним у 194 (34%) хворих.

## Виживаність без прогресування

Прогресування хвороби або смерть зафіксовано в 417 (74%) з 563 пацієнтів. Медіана ВБП дорівнювала 11,1 міс (95% ДІ 9,5-12,8). ВБП становила 21% (95% ДІ 17-24) через 4 роки та 19% (95% ДІ 15-22) через 5 років (рис. 1А). У пацієнтів з нормальним початковим рівнем ЛДГ 5-річна ВБП дорівнювала 25% (95% ДІ 20-30) проти 8% (95% ДІ 4-13) у хворих, у яких цей

показник був підвищеним (рис. 1Б). Регресійний аналіз виявив підгрупу з 216 (38%) пацієнтів з особливо високою ВБП, яка характеризувалася нормальним початковим рівнем ЛДГ та наявністю <3 вогнищ хвороби до лікування. У цій підгрупі 5-річна ВБП склала 31% (95% ДІ 24-38; рис. 1В).

Із 59 пацієнтів, які залишилися у дослідженні та не мали прогресування через 5 років після рандомізації, 52 (88%) продовжували отримувати дабрафеніб та/або траметиніб. Багатомірний аналіз дозволив

ідентифікувати низку факторів, які статистично значимо асоціювалися з подовженою ВБП ( $p < 0,05$ ): старший вік, жіноча стать, генотип BRAF V600E, кращий функціональний статус, нормальний рівень ЛДГ та <3 пухлинних вогнищ. Взаємозв'язок із ВБП був особливо помітним стосовно факторів, асоційованих зі специфікою кінетики пухлини та тяжкістю хвороби (функціональний статус, рівень ЛДГ, кількість пухлинних вогнищ).

## Протипухлинне лікування після завершення терапії дабрафенібом і траметинібом

Після припинення прийому досліджуваних препаратів подальше протипухлинне лікування отримували 299 (53%) із 563 пацієнтів, рандомізованих на дабрафеніб і траметиніб. Найчастіше застосовували імунотерапію – у 196 (66%) з 299 хворих; зокрема 151 (51%) пацієнт отримував анти-CTLA-4 терапію та 102 (34%) – анти-PD-1 терапію.

Варто зауважити, що після припинення терапії досліджуваними препаратами не здійснювали оцінку відповіді за критеріями RECIST і не збирали дані щодо методу оцінки відповіді (клінічні критерії або RECIST), дозування або схеми лікування, а також причини відміни наступної терапії.

## Загальна виживаність

На час цього аналізу помер 351 (62%) пацієнт із 563. Медіана ЗВ становила 25,9 міс (95% ДІ 22,6-31,5), 4- та 5-річна ЗВ – 37 (95% ДІ 33-42) та 34% (95% ДІ 30-38) відповідно (рис. 2А). 5-річна ЗВ була вищою у пацієнтів з нормальним початковим рівнем ЛДГ (43%; 95% ДІ 38-49), ніж у хворих із підвищеним рівнем (16%; 95% ДІ 11-22; рис. 2Б). Серед пацієнтів із нормальним рівнем ЛДГ і кількістю метастатичних вогнищ <3 до лікування розрахована ЗВ становила 67% (95% ДІ 48-61; рис. 2В). Вихідні фактори, які корелювали із ЗВ за результатами багатомірного аналізу, загалом відповідали факторам, що асоціювалися з ВБП.

Початкові характеристики пацієнтів, які залишилися живими через 5 років після рандомізації, були подібними до таких у хворих, котрі не мали прогресування. Серед 161 пацієнта, які продовжували участь у дослідженні, дабрафеніб та/або траметиніб отримували 69 (43%). Подальшу протипухлинну терапію застосовували в 72 (45%) зі 161 пацієнта; найчастіше це була імунотерапія анти-CTLA-4 та/або анти-PD-1 препаратами.

## Частота відповіді

Об'єктивна відповідь на лікування комбінацією дабрафенібу + траметинібу була зафіксована у 383 (68%) із 563 пацієнтів, зокрема повна відповідь – у 109 (19%). У пацієнтів із повною відповіддю 5-річна ВБП становила 49% (95% ДІ 39-58) проти 16% (95% ДІ 12-22) у хворих із частковою відповіддю та 1% (95% ДІ 0-6) у пацієнтів зі стабілізацією захворювання (рис. 3А).

Із 59 пацієнтів, які не мали прогресування через 5 років після рандомізації, об'єктивна відповідь була підтверджена в 58 (98%; 95% ДІ 91-100), включно з 37 (63%) хворими із повною відповіддю. 5-річна ЗВ

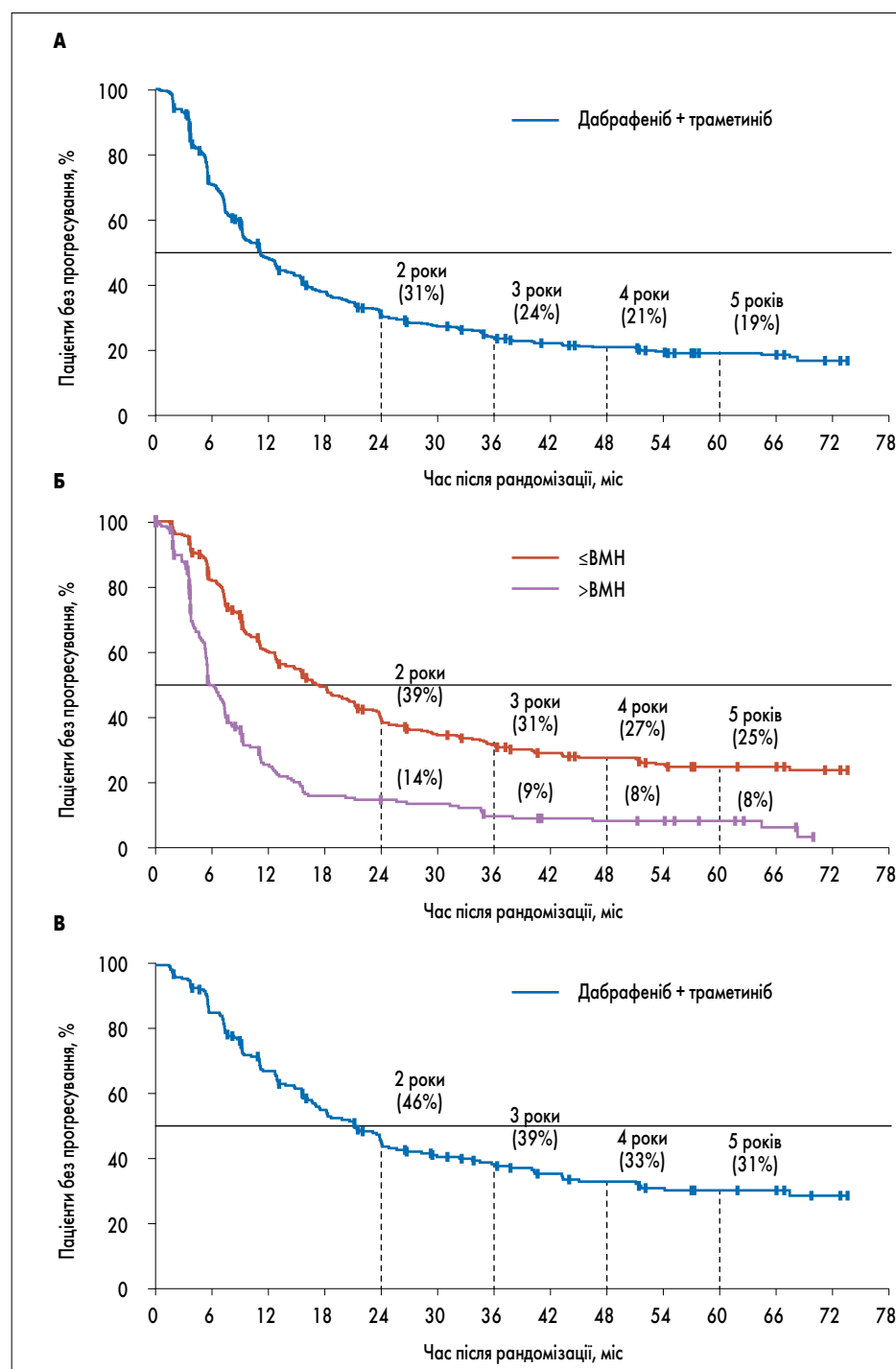


Рис. 1. Виживаність без прогресування у пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою, які отримували дабрафеніб + траметиніб у дослідженнях COMBI-d та COMBI-v. А – ВБП в усіх пацієнтів; Б – ВБП у пацієнтів із нормальним і підвищеним початковим рівнем ЛДГ; В – ВБП у пацієнтів із нормальним початковим рівнем ЛДГ та <3 пухлинними вогнищами. VMN – верхня межа норми

Продовження на стор. 25.

К. Робер, Ж.-Ж. Гроб, Д. Строяковський та ін.

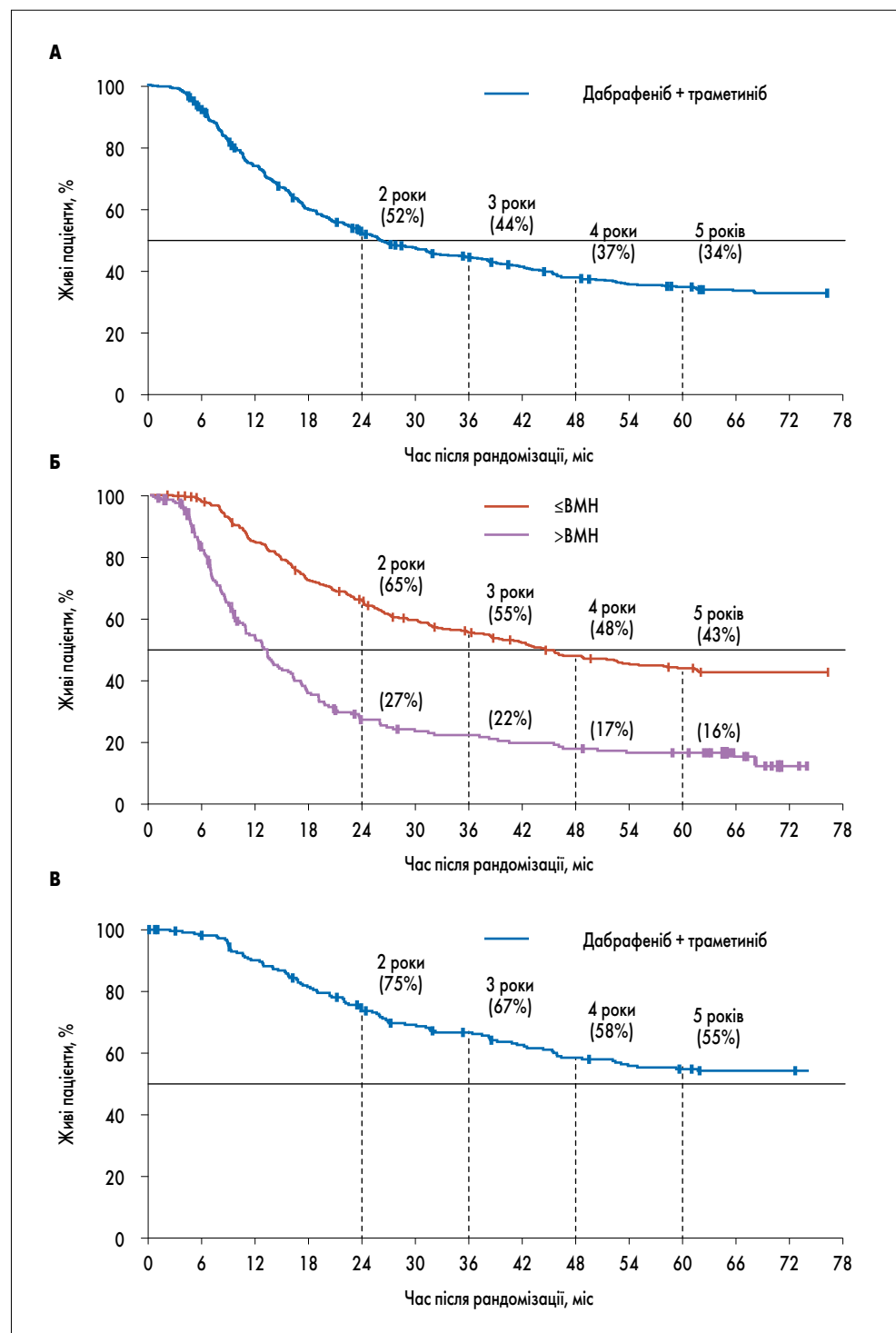
## Результати 5-річного застосування дабрафенібу і траметинібу при метастатичній меланомі

Продовження. Початок на стор. 23.

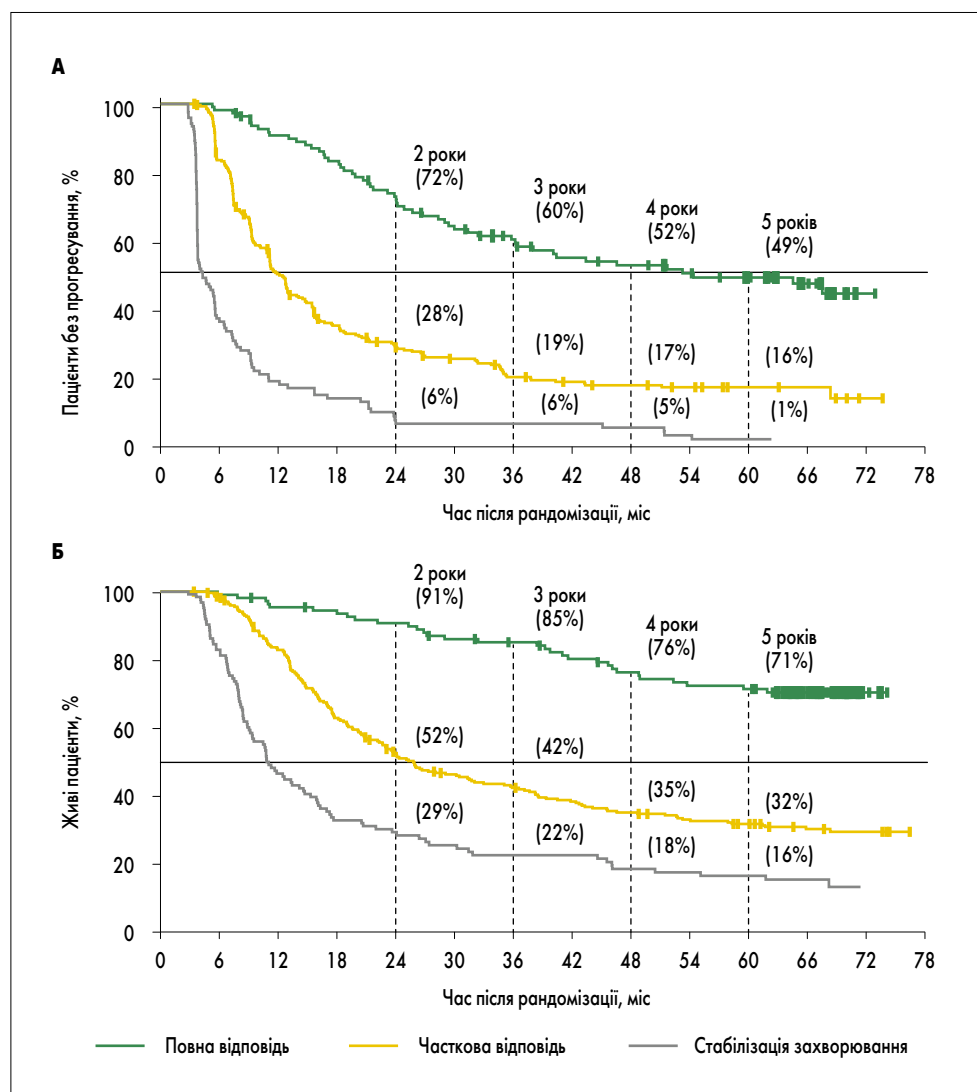
склала 71 (95% ДІ 62-79), 32 (95% ДІ 26-37) та 16% (95% ДІ 10-24) у пацієнтів із повною відповіддю, частковою відповіддю та стабілізацією захворювання відповідно (рис. 3Б). Більшість хворих, які залишалися живими через 5 років після рандомізації, мали підтверджену об'єктивну

відповідь (90%; 95% ДІ 84-94), включно з 72 (45%) пацієнтами з повною відповіддю. Медіана повної відповіді дорівнювала 36,7 міс (95% ДІ 24,1 – не досягнуто).

Початкові характеристики пацієнтів із повною відповіддю були подібними до таких у хворих без прогресування через 5 років. Пацієнти з повною відповіддю, які не мали прогресування захворювання (або



**Рис. 2. Загальна виживаність у пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою, які отримували дабрафеніб + траметиніб у дослідженнях COMBI-d та COMBI-v.** А – 3В у всіх пацієнтів; Б – 3В у пацієнтів із нормальним і підвищеним початковим рівнем ЛДГ; В – 3В у пацієнтів із нормальним початковим рівнем ЛДГ та <3 пухлинними вогнищами



**Рис. 3. Виживаність без прогресування (А) і загальна виживаність (Б) залежно від найкращої відповіді за критеріями RECIST**

вибули з дослідження до прогресування), та всі пацієнти з повною відповіддю за початковими характеристиками істотно не відрізнялися.

Із 383 пацієнтів із повною або частковою відповіддю 88 (23%) хворих припинили лікування препаратами, що вивчалися, до прогресування захворювання. Після цього 48 (55%) з них проходили додаткові візуалізаційні дослідження. Дані щодо прогресування, наявні для 15 хворих, свідчать, що медіана до прогресування становила 3,7 міс.

## Небажані події

Небажані події (незалежно від причини) відбулися в 548 з 559 (98%) пацієнтів; жодних неочікуваних небажаних подій протягом подовженого періоду спостереження не було. У 99 (18%) хворих небажані події призвели до остаточного припинення лікування досліджуваними препаратами; найчастіше це були підвищення температури тіла (4%), зниження фракції викиду лівого шлуночка (4%) та підвищення активності аланінамінотрансферази (1%). Серед пацієнтів, які отримували дабрафеніб + траметиніб, не було жодного випадку смерті, потенційно пов'язаного із застосуванням цих препаратів.

## Висновки

Аналіз об'єднаних даних досліджень COMBI-d та COMBI-v показав, що 1-ша лінія терапії комбінацією дабрафеніб + траметиніб забезпечує 5-річну виживаність приблизно у третини пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою з мутаціями *BRAF* V600E або V600K. Повна відповідь на комбіноване лікування є сильним і раннім предиктором довгострокової користі. Біомаркерів, які б дозволяли визначити ризик прогресування після припинення терапії, на сьогодні не існує.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15; 381(7): 626-636.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**

Більше матеріалів тут:



## КОМЕНТАРІ ЕКСПЕРТІВ



**П.Д. Натан,**  
Онкологічний центр Маунт-Вернон (Велика Британія)

– Результати 5-річного спостереження за учасниками досліджень COMBI-d та COMBI-v, представлені на щорічному конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO-2019), показали виживаність без прогресування 19% та загальну виживаність 34% у цій популяції хворих

[із нерезектабельною або метастатичною меланомою з мутаціями *BRAF* V600]. Примітно, що серед 19% пацієнтів, у яких було досягнуто повної відповіді на цю комбінацію [дабрафеніб + траметиніб], 49% не мали прогресування

та 71% залишалися живими через 5 років. Отримані дані свідчать, що хворі на меланому з мутаціями *BRAF* V600 добре піддаються лікуванню інгібіторами *BRAF*/MEK. Пацієнти, котрі мають сприятливі початкові характеристики та рано досягають повної відповіді на лікування, імовірно отримують найбільшу користь від комбінованої терапії. З огляду на ці результати молекулярне тестування *BRAF* має стати стандартним дослідженням [у пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою]. Таке тестування також є доцільним у пацієнтів із III стадією захворювання, які можуть отримувати користь від ад'ювантної терапії інгібіторами *BRAF*.

<https://www.onclive.com/onclive-tv/dr-nathan-on-long-term-outcomes-with-dabrafenib-trametinib-in-braf-v600-mutant-melanoma>



**К. Робер,**  
Інститут Гюстава Руссі (Франція)

– Наш аналіз показав, що застосування комбінації дабрафеніб + траметиніб як першої лінії терапії дозволяє досягти контролю над захворюванням протягом п'яти років у 1/5 пацієнтів і 5-річної виживаності приблизно у 1/3 пацієнтів. Хоча прогноз у хворих на метастатичну меланому завжди вважали несприятливим, сьогодні існує безліч причин не впадати у відчай. Отримані дані показали клінічно значимий позитивний вплив на виживаність пацієнтів. Ці результати свідчать, що таргетна терапія може забезпечити довгострокову виживаність і стійкий результат.

<https://www.novartis.com/news/media-releases/long-term-survival-benefit-shown-metastatic-melanoma-patients-treated-novartis-tafinla-mekinist>

# 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: дабрафеніб; 1 капсула містить 50 мг або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Показання.** Меланома. Дабрафеніб як монотерапію або в комбінації з траметиніб 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. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кінази родини RAF для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. **Дозування.** Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або 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; астенія; Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себореїний кератоз, акрохордон (м'які бородавки), базально-клітинна 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. Кожний флакон містить поглинач волги з силікагелею. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитись з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Затверджено в Україні Наказ № 323 МОЗ України від 05.06.2015. Реєстраційне посвідчення № UA/14420/01/01, № UA/14420/01/02.

## 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. **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. **Фармакологічні властивості.** Траметиніб — це оборотний, високоселективний, алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. **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. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **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; висипи; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; алопеція; 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 °C 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. Затверджено в Україні Наказ № 1309 МОЗ України від 13.07.2018. Реєстраційне посвідчення № UA/16836/01/01, № UA/16836/01/02.

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 компанії Новартіс.

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