

Застосування дабрафенібу і траметинібу при метастатичній меланомі

Меланома є 20-м за частотою видом ракових новоутворень у світі. Очікувана у 2020 р. кількість нових випадків меланоми дорівнює близько 301,7 тис., у 2040 р., за прогнозами, цей показник зростає до 466,9 тис. Загальна стандартизована за віком захворюваність на меланому становить 3,1 випадку, поширеність – 12,7 випадку на 100 тис. населення. Щороку меланома стає причиною приблизно 60 тис. випадків смерті (Bray F. et al., 2018).

Слід зазначити, що меланома є надзвичайно небезпечним різновидом злоякісних новоутворень: згідно з даними міжнародної організації Skin Cancer Foundation, у США на частку меланоми припадає менш ніж 4% випадків раку шкіри і водночас понад 30% летальних наслідків у результаті дерматологічних новоутворень. Відповідно до інших даних, ця пухлина є причиною понад 75% смертей унаслідок раку шкіри (Savva R.D. et al., 2014).

Найважливішим, на думку деяких авторів, і єдиним негенетичним фактором ризику меланоми є ультрафіолетове (УФ) опромінення, яке призводить до утворення реактивних форм кисню під дією УФ-променів типу А (Liu-Smith F. et al., 2014; Khan A.Q. et al., 2018) та/або до мутації ДНК під дією УФ-променів типу В (Pfeifer G.P. et al., 2005; Emri G. et al., 2018). Метааналізи обсерваційних досліджень виявили, що особливо важливу роль у розвитку меланоми відіграють періодичне сонячне опромінення та наявність в анамнезі сонячних опіків, натомість постійне опромінення (наприклад, під час роботи) зазвичай є захисним фактором (тільки не в осіб із дуже світлою шкірою) (Gandini S. et al., 2005; Lo J.A. et al., 2014).

Меланома, як і інші злоякісні новоутворення, виникає та прогресує шляхом накопичення генетичних мутацій, які ведуть до неконтрольованої проліферації клітин та інвазивного росту. У більшості випадків генез меланоми шкіри має характер лінійного процесу, який розпочинається з появи вогнищ-попередників (доброякісних меланоцитарних невусів, диспластичних невусів), що поступово проходять стадії малигнізації від меланоми *in situ* до метастатичної меланоми різного ступеня агресивності (Clark W.H. et al., 1984; Shain A.H. et al., 2015; Duffy K. et al., 2012; Colebatch A.J. et al., 2018). Слід зазначити, що можливий також розвиток пухлини безпосередньо з трансформованих меланоцитів (Miller A.J. et al., 2006).

3-поміж усіх злоякісних новоутворень людини меланома характеризується одним з найвищих показників смертності, що пов'язано з метастатичним потенціалом цієї пухлини (Timar et al., 2016). Хоча повна резекція локалізованих меланом супроводжується виживанням майже в усіх випадках (Shain, Bastian, 2016), виживання пацієнтів з метастатичною меланомою досить низька: середня тривалість життя після встановлення діагнозу варіює в межах 6-11 міс (Fruehauf et al., 2011; Clark et al., 2018).

Метастазування є складним процесом, у якому вагому роль відіграє стан кровопостачання та лімфообігу (Adler et al., 2017). Так, високим ступінь васкуляризації асоціюється з прогресуванням меланоми (Chung, Mahalingam, 2014; Timar et al., 2016). Меланома шкіри здатна метастазувати різними шляхами, уражаючи навколишні тканини, лімфатичні вузли та внутрішні органи. Меланоми слизових оболонок характеризуються більшою частотою метастазування, ніж шкірні (близько 12%) чи меланоми ока (3%) (Tas F. et al., 2011). Так, у дослідженні G. Grozinger і співавт. (2015) метастазування було зафіксовано в 58% хворих на меланому слизових оболонок.

Шляхи та терміни метастазування меланомою шкіри добре вивчені. При первинних меланомах шкіри приблизно в половині пацієнтів метастазування розпочинається з регіонарних лімфатичних вузлів (Meier F. et al., 2002; Leiter U. et al., 2004). Своєю чергою, для меланом слизових оболонок більш характерні віддалені метастази (Grozinger G. et al., 2015).

Метастази меланомою шкіри були зафіксовані в більшості органів і тканин, у тому числі в ділянках, нетипових для інших солідних пухлин (Balch C.M. et al., 2009). Найбільш типовою локалізацією одиночних віддалених метастазів є легені (близько 25% випадків), мозок (14%), печінка (5%) та віддалені лімфатичні вузли (близько 10% випадків). Дисеміноване метастазування відзначається в третині випадків (Francken A.B. et al., 2015). Ці знахідки підтверджуються дослідженнями аутопсії, при яких найтипівішим місцем метастазування виявилися легені, рідше – печінка та мозок (Patel J.K. et al., 1978). Варто зауважити, що при первинній меланомі шкіри з віддаленим метастазуванням пацієнти із метастазами в легені мають кращий прогноз, ніж хворі з одиночними метастазами в інші ділянки або з дисемінованим метастазуванням (Francken A.B. et al., 2015).

Не так давно прогноз для пацієнтів з метастатичною меланомою був надзвичайно поганим: 5-річна виживаність становила близько 6%, а медіана тривалості виживання – 7,5 міс (Barth A. et al., 1995). Нині спостерігається стабільне зниження смертності від меланоми. Ця тенденція стійко корелює з впровадженням у 2011 р. у клінічну практику інгібіторів BRAF-кінази (Savoia P. et al., 2019).

Інгібітори BRAF-кінази – малі молекули, які можна розподілити на 2 типи. Препарати I типу (вемурафеніб, дабрафеніб, енкарафеніб) стабілізують кіназу в її активній конформації, фіксуючись до АТФ-зв'язувальної ділянки, натомість інгібітори BRAF-кінази II типу є неконкурентними, тобто зв'язуються з гідрофобною ділянкою, прилеглою до АТФ-зв'язувальної кишені (Liu Y. et al., 2006). Ця відмінність у типі стабілізації супроводжується різницею в інгібіторній активності. Хоча вважалося, що інгібітори II типу мають більший потенціал гальмування BRAF, ці засоби не виправдали очікувань у лікуванні меланоми (Savoia P. et al., 2019).

Дабрафеніб, що належить до класу сульфанилідів, є зворотним АТФ-конкурентним інгібітором BRAF-кінази I типу. Цей препарат у 2013 р. було схвалено для лікування меланоми Управлінням з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США та Європейським агентством з медикаментів. Підґрунтям для цього стали результати багатоцентрового відкритого рандомізованого дослідження III фази BREAK-3 (Hauschild A. et al., 2012). Доклінічні випробування показали, що взаємодія дабрафенібу в наномольних концентраціях із клітинними лініями меланоми протягом 72 год характеризувалася потужним гальмуванням фосфорилування позаклітинної сигнал-регульованої кінази (extracellular signal-regulated kinase, ERK) та проліферації клітин (Gentilcore G. et al., 2013). В експериментальній моделі меланоми з BRAFV600E мутацією пероральний прийом дабрафенібу забезпечував гальмування ERK і пригнічення росту пухлини (King A.J. et al., 2013).

Оптимальним режимом призначення дабрафенібу є 150 мг перорально двічі на день у вигляді монотерапії або в комбінації з траметинібом. Після перорального прийому препарат досягає пікової концентрації в плазмі крові через 2 год; середня абсолютна біодоступність становить 95% (Mittapalli R.K. et al., 2013). У дослідженні BREAK-3250 пацієнтів було рандомізовано в групи дабрафенібу (150 мг 2 р/добу) та дакарбазину (1000 мг/м² внутрішньовенно що три тижні). Медіана виживаності без прогресування захворювання в групі дабрафенібу виявилася істотно більшою: 5,1 міс проти 2,7 міс у групі дакарбазину (Grob J.J. et al., 2014).

У кількох дослідженнях (NCT00880321, BREAK-MB) було також продемонстровано відповідь на лікування дабрафенібом метастазів у мозок. Так, у випробуванні BREAK-MB за участю пацієнтів з інтракраніальними метастазами меланоми терапевтичну відповідь було отримано в 6,7% пацієнтів, що не приймали лікування, та у 22,2% хворих групи дабрафенібу (Long G.V. et al., 2012).

Відкриття ролі сигнального шляху RAS/RAF/MEK/ERK у меланомагенезі та його подальше вивчення ознаменували початок нової ери в лікуванні меланом. Утім, незважаючи на відмінні результати застосування інгібіторів кінази I покоління, що значно перевищували ефективність традиційної схеми – поєднання оперативного втручання та хіміотерапії, – середня тривалість терапевтичної відповіді була невеликою у зв'язку із запуском генетичних й епігенетичних механізмів резистентності до лікування, переважно за рахунок парадоксальної реактивації сигнального шляху мітоген-активованої протеїнкінази (mitogen-activated protein kinase, MAPK) (Kakadia S. et al., 2018; Flaherty K.T. et al., 2010; Long G.V. et al., 2012; Savoia P. et al., 2019). Інноваційною стратегією, спрямованою на протидію цій резистентності, стало сполучення інгібіторів BRAF-кінази з інгібіторами кіназ низхідного сигнального шляху фосфорилування MAPK, а саме MEK та ERK. Подібна комбінація дозволяє подолати парадоксальні ефекти, блокуючи найважливіший шлях вислизання пухлини з-під терапевтичного впливу, і до того ж характеризується низкою додаткових переваг, у тому числі потужнішою та тривалішою клінічною відповіддю, а також меншою токсичністю і зниженням кількості побічних ефектів, що виникали внаслідок парадоксальної реактивації сигнального шляху MAPK при монотерапії BRAF-інгібітором (Savoia P. et al., 2019; Flaherty K.T. et al., 2012; Long G.V. et al., 2015; Robert C. et al., 2015; Ascierto P.A. et al., 2016).

Окрім подолання згаданої парадоксальної активації, важливим показанням до призначення інгібіторів MEK є лікування NRAS-мутантних меланом, які характеризуються більшою агресивністю та гіршим прогнозом, ніж BRAF-мутантні (Devitt B. et al., 2011).

Траметиніб є зворотним алостеричним не-АТФ-конкурентним інгібітором MEK1 та MEK2 III типу. Як агент III типу, траметиніб вбудовується в розщелину між малою та великою часткою молекули кінази поруч з АТФ-зв'язувальною

ділянкою (Roskoski R., 2018). Траметиніб може призначатися у вигляді монотерапії, однак частіше застосовується в комбінації з дабрафенібом для лікування дорослих пацієнтів із неоперабельною чи метастатичною меланомою з мутацією BRAFV600 (Abe H. et al., 2011). Траметиніб призначається перорально в дозі 2 мг 1 р/день; біодоступність цього засобу становить 72% (FDA, 2014). Траметиніб переважно метаболізується в печінці шляхом деацетилювання, в тому числі в поєднанні з монооксигенацією та/або глюкуронізацією, і не є субстратом найбільш типових ферментів системи цитохрому P450. Понад 80% траметинібу виводиться з фекаліями, залишкові метаболіти – із сечею (Savoia P. et al., 2019).

У дослідженні METRIC322 пацієнти з метастатичною меланомою з BRAFV600E/K мутаціями були рандомізовані у групи траметинібу (2 мг/добу) та хіміотерапії (дакарбазину 1000 мг/м² або паклітакселу 175 мг/м² що три тижні внутрішньовенно). Пацієнтів групи хіміотерапії, у яких спостерігалось прогресування хвороби, переводили на траметиніб. У порівнянні зі стандартною хіміотерапією монотерапія траметинібом покращувала і загальну виживаність, і виживаність без прогресування хвороби. Так, у групі траметинібу медіана виживаності без прогресування становила 4,8 міс, загальна виживаність через 6 міс – 81% (проти 1,5 міс та 67% відповідно у групі звичайної хіміотерапії) (Flaherty K.T. et al., 2012).

Комбінація траметинібу та дабрафенібу дозволяє значно покращити клінічну відповідь на лікування, а також поліпшити контроль токсичності, пов'язаної з парадоксальною активацією MAPK-шляху при застосуванні BRAF-інгібіторів. У дослідженні III фази COMBI-D взяли участь 432 пацієнти, рандомізовані в групи дабрафенібу і траметинібу (150 мг двічі на день + 2 мг 1 р/день відповідно) або дабрафенібу та плацебо. У пацієнтів, які підлягали лікуванню комбінацією дабрафенібу і траметинібу, виживаність без прогресування хвороби та загальна виживаність були вищими, ніж у групі монотерапії дабрафенібом (9,3 проти 8,8 міс та 67 проти 51% відповідно) (Long G.V. et al., 2014). Подальший аналіз виживаності серед учасників дослідження COMBI-D підтвердив, що комбінація дабрафенібу/траметинібу є більш ефективною, ніж монотерапія дабрафенібом. Так, загальна одно- та дворічна виживаність склала 74% та 51% відповідно у групі комбінованого лікування проти 68% та 42% у групі монотерапії дабрафенібом. Медіана тривалості життя становила 25,1 міс у групі комбінованого лікування та 18,7 міс у групі монотерапії, а медіана виживаності без прогресування хвороби – 11,0 та 8,8 міс відповідно (Long G.V. et al., 2015). Трирічна виживаність у групі дабрафенібу/траметинібу дорівнювала 44%, а в групі монотерапії BRAF-інгібітором – лише 32% (Long G.V. et al., 2017). Для групи комбінованого лікування було також підтверджено меншу кількість побічних ефектів.

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази COMBI-AD (n=870) оцінювало роль комбінованої терапії дабрафенібом/траметинібом у пацієнтів із прооперованою меланомою III стадії високого ризику (метастази в лімфатичні вузли >1 мм) з мутаціями BRAFV600E/K. Учасників дослідження було рандомізовано в групи активного лікування та прийому плацебо упродовж 12 міс. Через 2,8 року спостереження трирічна виживаність без рецидивів становила 58% у групі лікування та 39% у групі плацебо, а загальна виживаність – 86% та 77% відповідно. Виживаність без віддалених метастазів також була вищою в групі лікування. Профіль безпеки в обох групах був однаковим (Long G.V. et al., 2017).

Таким чином, протягом тривалого часу стандартне ведення пізніх стадій меланоми було обмежене хіміотерапією, що характеризувалася низькою частотою відповіді на лікування та мінімальним впливом на виживаність. Відкриття ролі мутацій BRAF у патогенезі меланом змінило погляди на лікування цього новоутворення, дозволивши з'ясувати, що наріжним каменем меланомагенезу є активація сигнального шляху MAPK під дією онкогенних мутацій. Саме цей шлях підтримує ріст, виживання та розповсюдження злоякісних меланоцитів. Подальші фармацевтичні розробки дозволили гальмувати сигнальний шлях MAPK за допомогою малих молекул, впливаючи на мутований BRAF-протеїн та низхідні MEK-кінази. Хоча монотерапія була клінічно ефективною, комбіноване лікування BRAF- та MEK-інгібіторами разюче покращило клінічну відповідь та виживаність пацієнтів з меланомою.

Підготувала Лариса Стрільчук

Більше інформації 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 ознайомитися 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. **Противопоказання.** 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, себорейний 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 силікагелю. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися 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. **Противопоказання.** 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 ознайомитися 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