



Окремі аспекти системної терапії у пацієнтів з меланомою шкіри

За клінічними настановами NCCN (версія 4.2020 від 1 вересня 2020 р.)

Вступ

Поза клінічним дослідженням для пацієнтів із захворюваннями I/II стадії ад'ювантне лікування не рекомендується, хоча обґрунтування цієї рекомендації різними експертними групами Національної онкологічної мережі США (NCCN) різняться. Для пацієнтів з меланомою Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) не затверджено інгібіторів імунних контрольних точок або BRAF-мішеневої терапії. Хоча у більшість досліджень на сьогодні не включали пацієнтів із захворюваннями I/II стадії, проводяться клінічні дослідження для визначення ефективності ад'ювантного застосування інгібіторів контрольних точок у пацієнтів II стадії високого ризику.

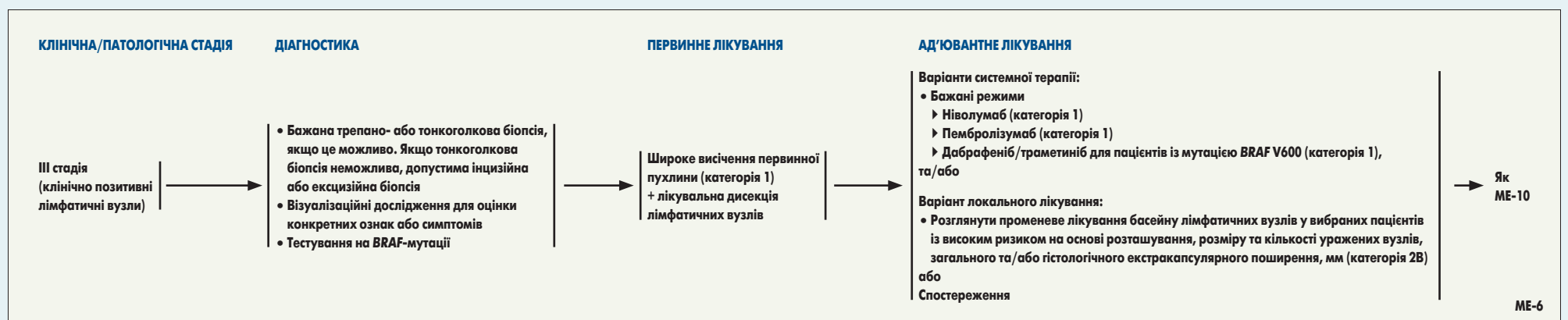
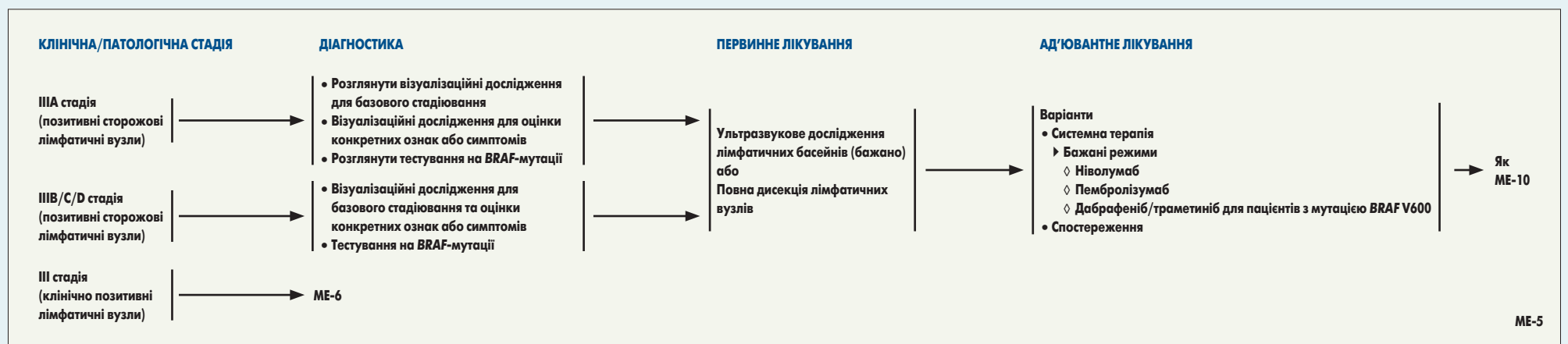
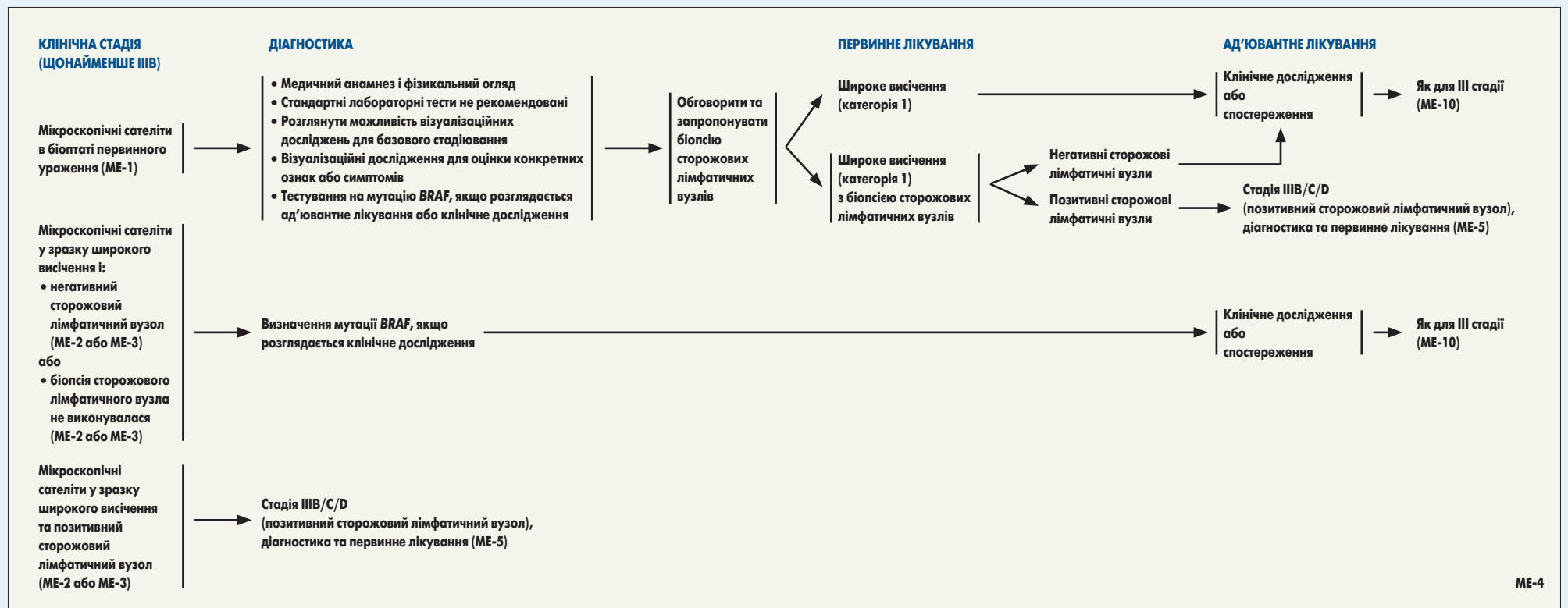
Для хворих після операції з приводу поширеної меланоми проведено низку проспективних рандомізованих

досліджень, результати яких свідчать про те, що інгібітори імунних контрольних точок та BRAF-мішенева терапія є ефективними варіантами ад'ювантного лікування. Вибір специфічної ад'ювантної системної терапії для пацієнтів з оперованою поширеною меланомою залежить від багатьох факторів, включаючи ризик рецидиву, потенційну клінічну користь, потенційну токсичність, вибір пацієнта, його вік та супутні захворювання. Альтернативою є участь у клінічному дослідженні та спостереження.

Найважливішим фактором, який слід враховувати, є ризик рецидиву та/або смерті від хвороби. Пацієнти з меланомою IIIA стадії є групою найнижчого ризику, для якої у настановах NCCN рекомендовано розглянути ад'ювантне лікування. У кілька нещодавно проведених рандомізованих досліджень III фази, у яких тестували

інгібітори імунних контрольних точок або BRAF-мішеневу терапію, включали деяких пацієнтів із IIIA стадією (загалом у дослідження включали лише пацієнтів із позитивними сторожовими лімфатичними вузлами з метастазами діаметром не менше 1 мм, оскільки вони оцінювались як фактор підвищеного ризику).

Важливо, однак, зазначити, що критерії включення у ці дослідження базувались на класифікації Американського об'єднаного комітету із раку (AJCC) 7-го видання і що пацієнти із захворюванням IIIA стадії, як визначено у вказаному виданні, складають групу вищого ризику, ніж з такою ж стадією відповідно до класифікації AJCC 8-го видання, що теж включає товщину інвазії за Breslow у хворобу III стадії. П'ятирічна виживаність при меланомі IIIA стадії згідно з класифікацією AJCC 7-го видання становить 78%, а 8-го видання – 93%.



Продовження на стор. 36.

Окремі аспекти системної терапії у пацієнтів з меланомою шкіри

Продовження. Початок на стор. 35.

Після хірургічного лікування у пацієнтів з меланомою III стадії з низьким ризиком рецидиву (наприклад, IIIA стадії за класифікацією AJCC 8-го видання та/або з метастазами у сторожовому лімфатичному вузлі <1 мм), токсичність ад'ювантної терапії може перевищувати користь, тому її слід обговорити з пацієнтом.

Ризик токсичності є іншим важливим фактором, на який зважають ухвалюючи рішення про те, чи повинен пацієнт із III стадією захворювання отримувати ад'ювантну терапію. Хоча анти-PD-1 препарати та інгібітори BRAF/MEK асоціюються з нижчою токсичністю, ніж препарати ад'ювантної терапії, що використовувалися раніше (інтерферон альфа, біохіміопрепарати), небажані явища 3-4 ступеня спостерігались у 25-41% пацієнтів, які отримували лікування в рамках досліджень ад'ювантних режимів. У невеликій частині пацієнтів,

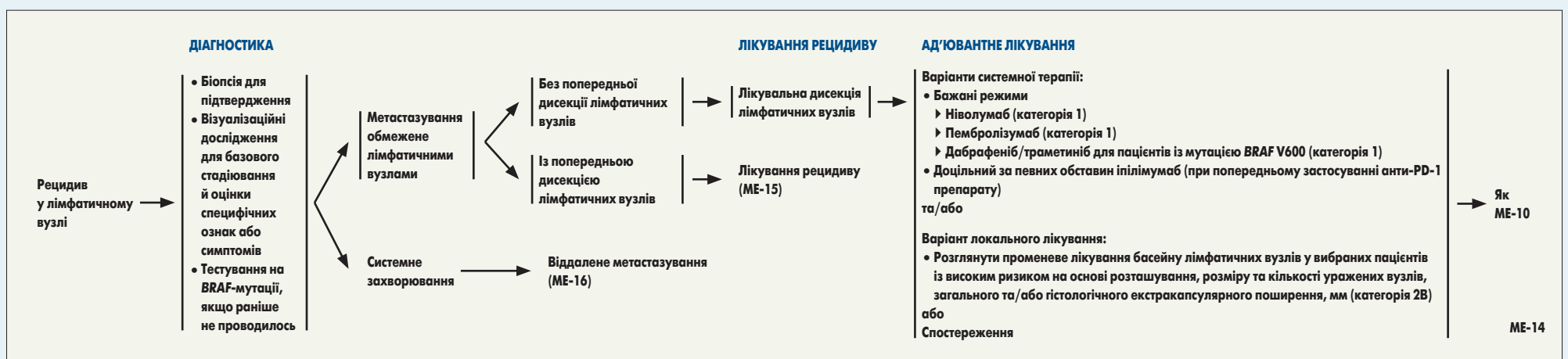
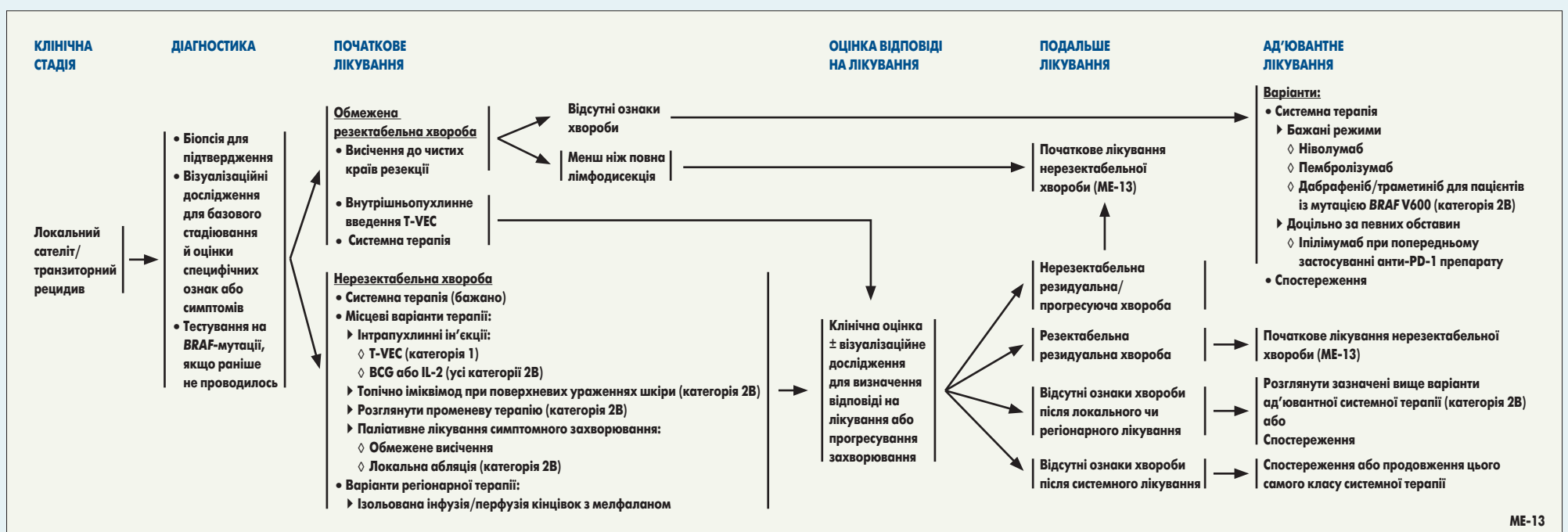
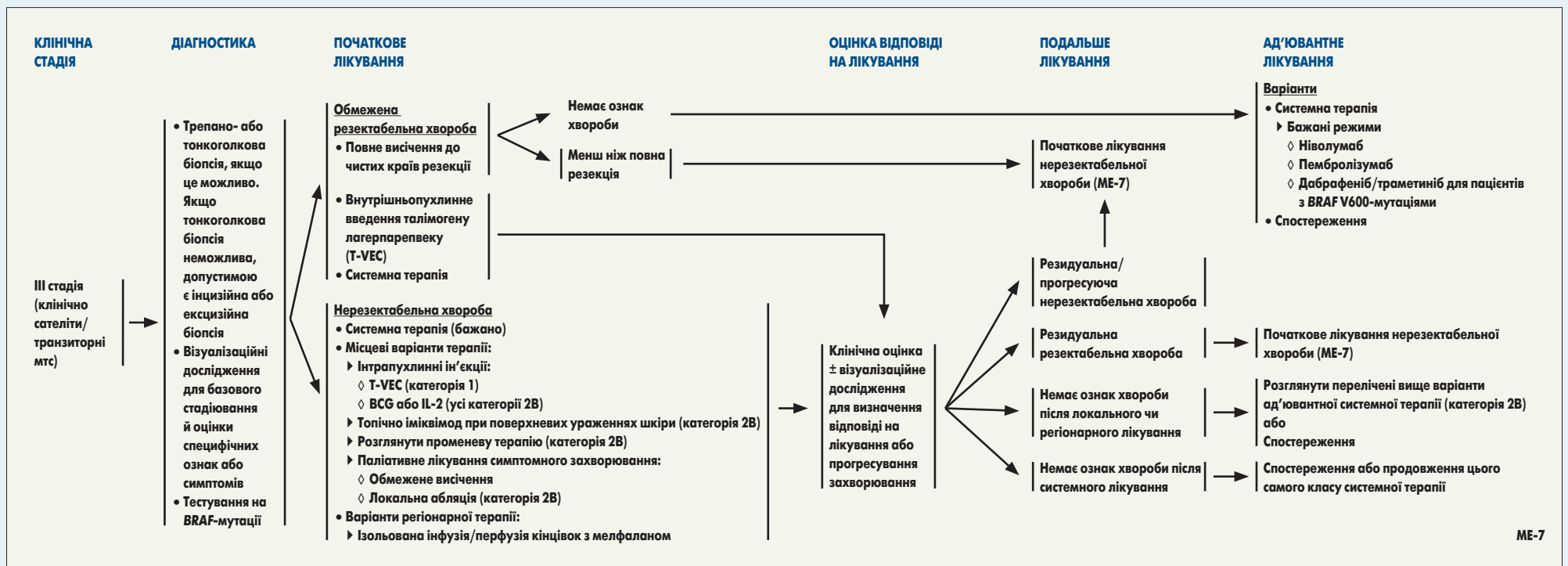
які отримували в ад'ювантному режимі інгібітори імунних контрольних точок, тривалі небажані явища пов'язані з імунною системою. У пацієнтів, які отримували попередню анти-PD-1 терапію та для яких додатковим ад'ювантним препаратом є іпілімумаб, рішення слід приймати, ретельно враховуючи індивідуальний ризик рецидиву і переносимість токсичності та пов'язаного з нею лікування.

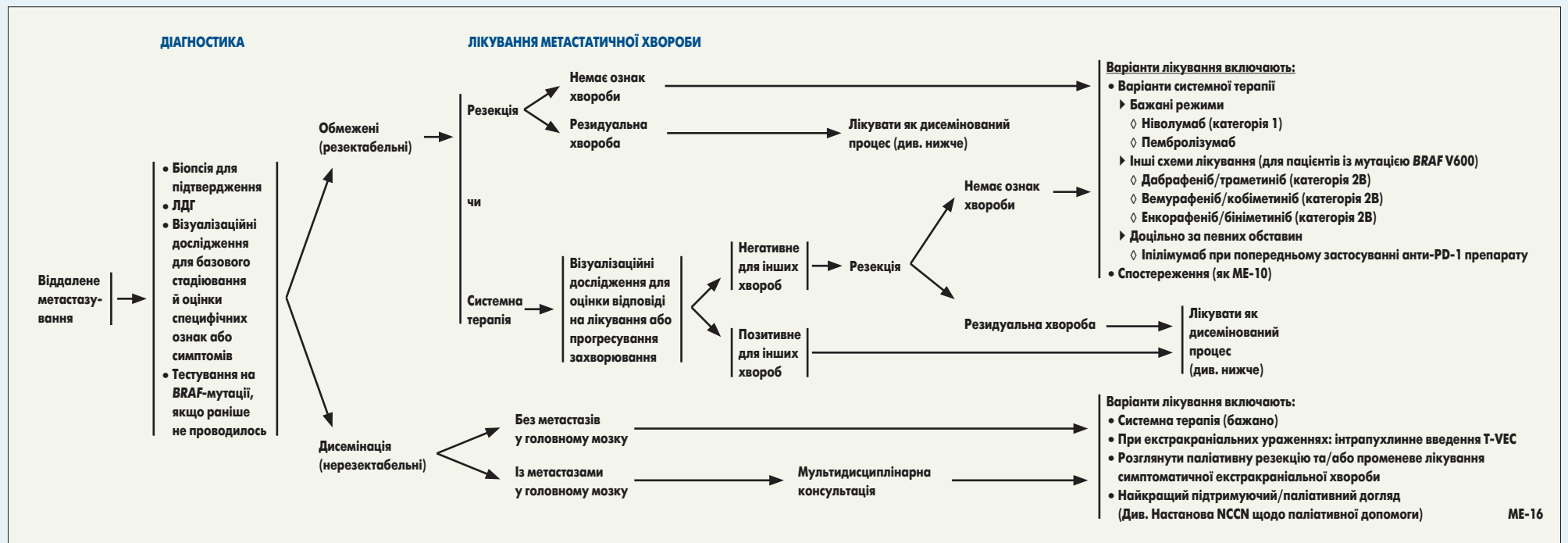
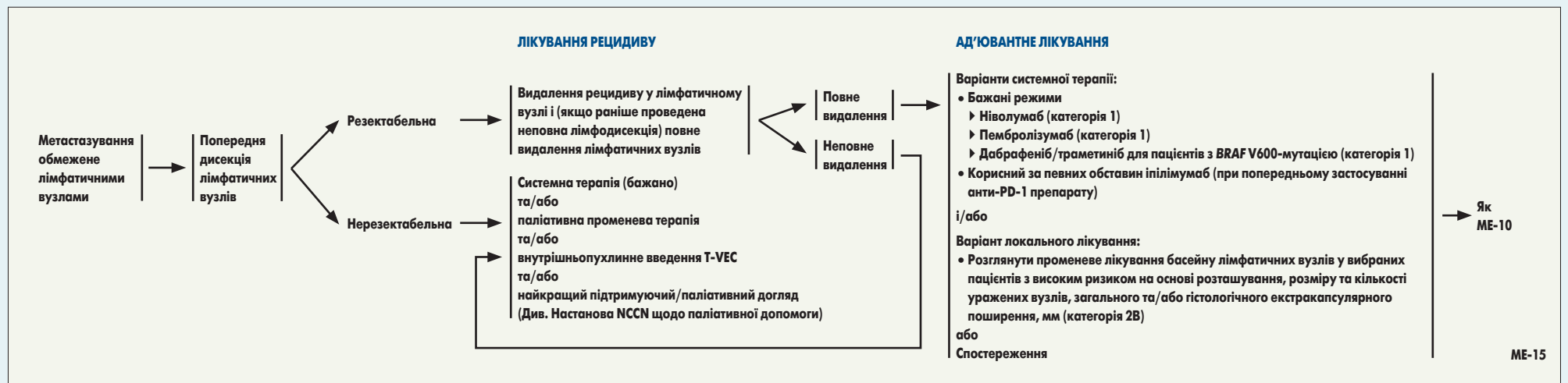
BRAF-мішенева терапія

Результати проспективних рандомізованих досліджень показали, що інгібітори імунних контрольних точок і BRAF-мішенева терапія ефективні при нерезектабельній меланомі III та IV стадії, ці препарати зарекомендувалися FDA та широко використовуються у вказаній клінічній ситуації. BRAF-мішенева терапія досліджена як ад'ювантне лікування після резекції меланоми у двох проспективних подвійних сліпих рандомізованих контрольованих

дослідженнях COMBI-AD та BRIM8. Результати COMBI-AD засвідчили, що у відібраних пацієнтів з меланомою III стадії та мутацією BRAF V600 E/K після хірургічного втручання ад'ювантне лікування комбінацією інгібіторів BRAF/MEK дабрафеніб/траметиніб сприяло покращенню безрецидивної виживаності та знижувало ризик розвитку віддалених метастазів, хоча і з більшим ризиком токсичності. Рівень загальної виживаності був вищим у разі застосування дабрафенібу/траметиніб порівняно з плацебо, але значення P (P=0,0006) не відповідало заданій проміжній межі. У дослідження включено пацієнтів з резектованою пухлиною IIIA стадії (класифікація AJCC 7-го видання), у яких був принаймні один метастаз у лімфатичних вузлах >1 мм або IIIB чи IIIC стадія. Аналіз за підгрупами показав, що безрецидивна виживаність була значно кращою при застосуванні дабрафенібу/траметиніб у пацієнтів із BRAF V600E, і, ймовірно, також в осіб із менш поширеною мутацією BRAF V600K. На основі результатів COMBI-AD комбінована терапія дабрафенібом/траметинібом була затверджена FDA як ад'ювантна терапія для пацієнтів з мутаціями BRAF V600E/K.

Неoad'ювантна системна терапія. У пілотних дослідженнях і дослідженнях I/II фази показано багатообіцяючі результати щодо використання BRAF-мішеневої терапії





та інгібіторів імунних контрольних точок як неоад'ювантного лікування при резектабельній меланомі III-IV стадії. На сьогодні недостатньо даних, щоб рекомендувати будь-який конкретний засіб як неоад'ювантну терапію при меланомі, але враховуючи багатообіцяючі результати початкових досліджень і кількість доступних на даний момент досліджень, NCCN радить розглянути можливість включення до них неоад'ювантної системної терапії у пацієнтів з погранично резектабельною лімфаденопатією або з дуже високим ризиком розвитку рецидиву після лімфаденектомії.

Лікування при нерезектабельній III стадії або віддаленій метастатичній хворобі (IV стадія). Обсяг терапевтичних можливостей при метастатичній меланомі швидко змінюється з розробленням нових лікарських засобів, які продемонстрували вищу ефективність, ніж традиційна хіміотерапія. Перше покоління нових мішеневих та імунотерапевтичних засобів (тобто вемурафеніб, дабрафеніб, іпіліумаб) забезпечило істотне покращення рівня відповіді та результатів порівняно зі стандартними методами лікування. Отримано варті уваги результати досліджень II та III фази, у яких вивчали нові імунотерапевтичні, мішеневі препарати та їх комбінації.

Імунна система може виявляти і знижувати певні злоякісні клітини. Цей процес називається імуннаглядом. Умови або події, які загрожують імунній системі, можуть призвести до того, що ракові клітини уникають імуноспостереження. Як тільки ракові клітини уникають імунологічного нагляду і почали ділитися, їх генетична та фенотипова пластичність дозволяє розвивати додаткові механізми, за допомогою яких нова пухлина може ухилитися від імунної системи, перешкоджати або навіть використовувати її. Імунотерапія спрямована на посилення імунної відповіді для подолання або обходу механізмів імунного ухилення, що застосовуються раковими клітинами та пухлинами.

Деякі з найбільш ефективних імунпрепаратів спрямовані на імунні контрольні точки, які часто використовуються пухлинами для зниження імунної активності. Вважається, що інгібітори анти-PD-1 втручаються головним чином у механізм зворотного зв'язку на межі розділу T-клітин і клітин пухлини. Приблизно у половини пацієнтів з метастатичною меланомою шкіри зберігається мутація BRAF. Більшість мутацій, що виникають у меланомах та активують BRAF, мають залишок V600 (зазвичай V600E, але іноді V600K або інші). Показано, що інгібітори BRAF проявляють клінічну активність при нерезектабельних метастатичних меланомах з мутаціями BRAF

V600. Спільне введення інгібіторів MEK (сигнальної молекули) після BRAF посилює ці ефекти. Дані великих рандомізованих досліджень, у яких вивчають інгібітори BRAF та MEK, про ефективність і безпеку істотно вплинули на рекомендовані варіанти лікування пацієнтів із BRAF-позитивною нерезектабельною поширеною меланомою.

Вемурафеніб і дабрафеніб були розроблені для інгібування BRAF із мутаціями V600. Для пацієнтів з раніше не лікованою меланомою IV стадії або неоперабельною меланомою III стадії з мутаціями BRAF V600 результати досліджень III фази (тобто BRIM-3, BREAK-3) показали, що монотерапія будь-яким із цих препаратів покращує рівень відповіді, виживаність без прогресування та загальну виживаність порівняно з хіміотерапією (дакарбазин). Незважаючи на високі початкові показники відповіді, у половини пацієнтів, які отримували BRAF-мішеневу монотерапію, пухлина рецидивує протягом 6 місяців через розвиток стійкості до препаратів. Альтернативні методи таргетування MAP-кінази вивчають як варіанти подолання резистентності до терапії інгібіторами BRAF. Траметиніб, кобіметиніб і біметиніб є пероральними інгібіторами невеликих молекул MEK1 та MEK2.

Пацієнти із метастазами у ЦНС. У більшість проспективних рандомізованих досліджень, у яких вивчають інгібітори імунних контрольних точок у пацієнтів з меланомою та віддаленою метастатичною хворобою, не включають пацієнтів з активними метастазами в мозку. Хоча пацієнти з безсимптомними метастазами в мозку не були виключені, у багатьох із цих досліджень підгрупи пацієнтів з метастазами цієї локалізації були дуже малими, та/або дані з цих підгруп не повідомлялись. Пацієнти з активними метастазами в мозку були виключені з проспективних порівняльних досліджень, у яких тестували BRAF-мішеневу терапію. У кількох проспективних непорівняльних дослідженнях вивчали ефективність монотерапії дабрафенібом, монотерапії вемурафенібом і комбінації дабрафеніб/траметиніб у пацієнтів з метастазами в мозку. У деякі з цих досліджень включали пацієнтів із симптомними метастазами в мозку, а в деякі – пацієнтів, у котрих інтракраніальне захворювання прогресувало після місцевої терапії. У всі дослідження залучали пацієнтів, які попередньо отримували системну терапію з приводу метастатичної хвороби, але у більшості виключили пацієнтів із попередньою терапією інгібіторами BRAF. Результати цих досліджень свідчать, що метастази меланоми в мозку можуть реагувати на монотерапію інгібіторами BRAF або комбіновану терапію інгібіторами BRAF/MEK, хоча

і з меншим рівнем відповіді, ніж при екстракраніальній хворобі. Примітно, що інтракраніальна відповідь спостерігалась навіть у пацієнтів, котрим попередньо проводили системну терапію з приводу метастатичної хвороби, із симптомними метастазами в мозку та інтракраніальним прогресуванням після місцевої терапії, оскільки ці популяції, як правило, важко піддаються лікуванню.

Для планування лікування пацієнтів із метастазами в ЦНС слід розглянути пріоритет системних методів лікування з активністю проти метастазів у ЦНС. Для системної терапії у пацієнтів із безсимптомними метастазами у головному мозку, які не потребують кортикостероїдів, комбінована терапія анти-PD-1 препарат/іпіліумаб є кращою, ніж монотерапія анти-PD-1 засобом або дабрафенібом і траметинібом, завдяки вищій інтрацеребральній активності.

При метастазах меланоми у мозку з наявністю мутації BRAF V600 недостатньо даних, щоб визначити, чи є імунна терапія або терапія інгібіторами BRAF/MEK доцільною як системна терапія першої лінії.

План лікування пацієнтів з метастазами в мозку слід узгоджувати з радіологами, навіть коли опромінення спочатку не застосовується.

Пацієнтам із симптомним ураженням головного мозку або яким для контролю симптомів потрібне введення кортикостероїдів, настійно рекомендується лікування під наглядом мультидисциплінарної команди, включаючи нейрохірургів, променевих онкологів, медичних онкологів і спеціалістів паліативної допомоги.

Деякі пацієнти можуть бути кандидатами на системну терапію як єдиний початковий спосіб лікування, без необхідності в хірургічному втручанні або променевої терапії, якщо немає інтракраніального прогресування хвороби. Для всіх пацієнтів, які отримують лікування за таким підходом, настійно рекомендується ретельне спостереження (магнітно-резонансна томографія головного мозку через кожні 6-8 тижнів).

За матеріалами Cutaneous Melanoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 4.2020 – September 1, 2020. NCCN.org

Підготував Назар Лукавецький

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. **Протипоказання.** 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, себореїний 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. Кожний 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®. Затверджено наказом МОЗ України № 577 від 27.02.2020. Реєстраційне посвідчення № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®.

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. **Протипоказання.** 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: кашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закреп; 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 ознайомитись з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Затверджено наказом МОЗ України № 1309 від 13.07.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 1128 від 13.05.2020. Реєстраційне посвідчення № UA/16836/01/01, UA/16836/01/02. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мекініст.

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