

Після попередньої хіміотерапії саркоми
М'яких тканин пізньої стадії

ВОТРИЄНТ СТАНЕ
НАСТУПНИМ КРОКОМ



Вотрієнт™
пазопаніб

Затверджений для лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною ШКТ або ліпосаркомою.

Важливо: перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Склад: діюча речовина: пазопаніб; 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопаніб (у формі пазопаніб гідрохлориду).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.

Код АТС L01X E11.

Показання.

Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК).

Лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною шлунково-кишкового тракту або ліпосаркомою.

Дозування.

Рекомендована доза Вотрієнту для лікування нирковоклітинної карциноми та саркоми м'яких тканин становить 800 мг перорально 1 раз на день. Лікування триває до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

Модифікації дози.

З метою контролю за побічними реакціями та у випадку підвищеної індивідуальної чутливості до препарату можлива модифікація дози. Зміни дозування — як при збільшенні, так і при зменшенні дози — виконуються поетапно, з «кроком» у 200 мг, враховуючи індивідуальну переносимість препарату, щоб забезпечити належний нагляд за побічними реакціями. Доза Вотрієнту не повинна перевищувати 800 мг.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Побічні реакції.

Саркома м'яких тканин.

Дуже часто: пухлинна біль; нейтропенія; тромбоцитопенія; лейкопенія; зниження апетиту, включаючи анорексію; гіпєральбумінемія; дизгезвія (включаючи агезвію та гіпогезвію); головний біль; артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі; стоматит; зміна кольору волосся; гіполігментація шкіри; ексофліативний висип; підвищена втомлюваність; зменшення маси тіла.

Часто: інфекції ясен; гіпотиреоїдизм; дегідратація; безсоння; запаморочення; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз); приливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя); кашель; дисфонія; носові кровотечі; легеневі кровотечі; диспное; пневмоторакс; гикавка; диспєсія; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; анальна кровотеча; кровотечі ротової порожнини; алопеція; еритема; свербіж; сухість шкіри; гіпергідроз; порушення з боку нігтів; біль у скелетно-м'язовій системі; міальгія; м'язові спазми; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; озноб; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази; зміна рівня холестерину крові; підвищення рівня білірубину крові; збільшення рівня гамаглутамілтрансферази; зменшення рівня альбуміну крові.

Нечасто: тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремичний синдром); гіпомагнеземія; парестезія; церебральний інфаркт; сонливість; відшарування/розрив сітківки; інфаркт міокарда; кровотечі, кровохаркання; орофарингіальний біль; бронхіальна кровотеча; ринорея; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; фістула шлунково-кишкового тракту; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча стравоходу; перитоніт; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; порушення печінкової функції; висипання; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; реакції фоточутливості; висипання папульозні; виразки шкіри; артралгія; протеїнурія; менорагія; вагінальна кровотеча; астенія; запалення слизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

Рідко: інтерстиційне захворювання легенів /пневмоніт.

Упаковка. По 30 таблеток у непрозорому флаконі з поліетилену високої щільності білого кольору з поліпропіленовою кришкою, що має захист від дітей. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інструкція по медичному застосуванню препарату Вотрієнт. Номер свідоцтва UA/12035/01/01, UA/12035/01/02. Наказ МОЗ № 127 від 23.02.2012.

Література:

1. Інструкція для медичного застосування препарату Вотрієнт. 2. <http://www.votrient.com/>

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів і/або симпозіумів з медичною тематикою. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, просп. Степана Бандери, 28-А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33



839088VOR117/A3/Г

Дабрафениб и траметиниб в лечении пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600E/K

До недавнего времени прогноз для пациентов с метастатической меланомой оставался неблагоприятным. Так, 5-летняя выживаемость составляла 6%, а медиана общей выживаемости (ОВ) – 7,5 мес. Значительный прогресс в лечении больных с метастатической формой меланомы связан с пониманием ее молекулярных механизмов, изучение которых позволило изменить подход к терапии. Новые терапевтические опции позволили значительно увеличить продолжительность жизни, следовательно актуальным аспектом стало качество жизни этих пациентов.

Первым препаратом, продемонстрировавшим долговременную клиническую эффективность у пациентов с меланомой на поздних стадиях независимо от молекулярного профиля, стало анти-тело, нацеленное на цитотоксический Т-лимфоцитарный протеин (анти-CTLA-4), – ипилимумаб. Применение комбинации ингибиторов BRAF и MEK (ингибиторы BRAF/MEK), а также режимов терапии на основе ингибиторов PD-1 продемонстрировало значительное улучшение клинических исходов в исследованиях III фазы у пациентов с метастатической меланомой, однако длительность наблюдения в этих исследованиях была ограничена 2 годами. Предполагалось, что таргетная терапия будет связана с быстрым ухудшением состояния и смертью после развития вторичной резистентности, однако данные крупных долгосрочных рандомизированных исследований отсутствуют. В связи с расширением возможностей терапии BRAF V600-положительной меланомы актуальным является определение группы пациентов, для которой лечение будет наиболее эффективным.

Комбинация дабрафениба и траметиниба обеспечивала увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF в рандомизированных исследованиях II и III фазы у пациентов с неоперабельной меланомой III стадии или метастатической меланомой IV стадии и мутацией BRAF V600E/K. Комбинированная терапия была сопряжена со снижением частоты гиперпролиферативных поражений кожи (плоскоклеточный рак, кератоакантома) по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF, на фоне комбинированной терапии напротив чаще наблюдалось развитие пирексии.

Последний анализ рандомизированного исследования III фазы COMBI-d, в котором сравнивали эффективность комбинации дабрафениб + траметиниб и дабрафениба в сочетании с плацебо, дал такие результаты: медиана ВБП составила 11,0 и 8,8 мес (относительный риск – ОР – 0,67; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,53-0,84; P 0,0004), медиана ОВ – 25,1 и 18,7 мес (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55-0,92; P 0,0107), а 2-летняя ОВ – 51 и 42% соответственно. Эти результаты подтвердили данные первичного анализа COMBI-d и согласуются с результатами рандомизированного исследования III фазы COMBI-v. Наиболее длительный период наблюдения (медиана 45,6 мес) был зарегистрирован в рандомизированном исследовании II фазы BRF113220 (часть C), в котором сравнивали эффективность применения дабрафениба в комбинации с траметинибом (n=54) и монотерапии дабрафенибом (n=54). У пациентов группы комбинированной терапии 2- и 3-летняя ВБП составила 25 и 21%, а 2- и 3-летняя ОВ – 51 и 38% соответственно. В настоящее время установлено, что эффективность лечения при метастатической меланоме может различаться в зависимости от исходных

характеристик пациента. Объединенные данные этих исследований показали, что нормальный исходный уровень сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и поражение метастазами <3 органов являются благоприятными факторами. У пациентов с наличием этих факторов 2-летняя ВБП и ОВ достигали 46 и 75% соответственно. Текущий анализ исследования COMBI-d подтверждает это: самый высокий показатель 3-летней ОВ наблюдался у пациентов с нормальным значением ЛДГ и метастазами менее чем в 3 органах после комбинированной (у 62%) и монотерапии (у 45%; рис. 1). Таким образом, комбинированная терапия позволяет достичь большей выживаемости в случае наличия благоприятных прогностических факторов. Даже у пациентов с исходным уровнем ЛДГ выше порогового на фоне комбинированной терапии 3-летняя выживаемость была выше (25% против 14%; рис. 2).

Период наблюдения в исследовании COMBI-d (3 года) является наиболее продолжительным среди исследований III фазы по изучению комбинированной анти-BRAF/MEK терапии. Этапный анализ подтверждает долгосрочную клиническую эффективность и хорошую переносимость дабрафениба в комбинации с траметинибом у ранее нелеченных пациентов с BRAF V600E/K-положительной метастатической меланомой. Стоит отметить, что эти данные опровергают предположение о том, что у большинства пациентов, получивших ингибиторы протеинкиназы, быстро развивается вторичная резистентность. На 3-м году наблюдения комбинированная терапия продолжала демонстрировать значительное преимущество (ВБП – 22% против 12%, ОВ – 44% против 32%). В то время как многие пациенты, преодолевшие порог 3-летней выживаемости, продолжали получать дабрафениб и траметиниб, 12% пациентов, изначально получивших один лишь дабрафениб, перешли на комбинированное лечение [1].

В этом исследовании 3-летняя ОВ на фоне комбинированной терапии (44%) подтверждает полученные ранее результаты (рандомизированное исследование II фазы BRF113220, 3-летняя ОВ – 38%).

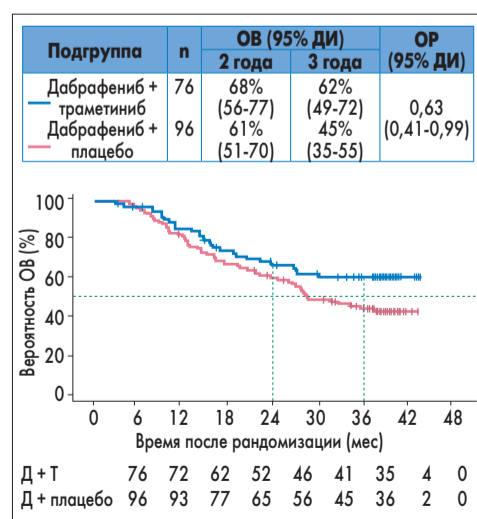


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в группах дабрафениба + траметиниба и дабрафениба + плацебо: подгруппа пациентов с нормальным уровнем ЛДГ и <3 пораженными метастазами органами

Двухлетняя ОВ (52%) сопоставима с таковой в рандомизированном исследовании COMBI-v (51%) и в объединенном анализе всех регистрационных исследований (53%) [2]. У пациентов, получивших любую системную терапию после прогрессирования заболевания, дальнейшее применение анти-PD-1 было сходным в группах комбинированной и монотерапии, а частота последующей терапии ипилимумабом была выше в группе монотерапии. Таким образом, более высокая 3-летняя ОВ у пациентов, получивших дабрафениб и траметиниб, обусловлена именно комбинированным лечением.

Прямое сравнение показателей выживаемости, полученных при изучении доступных в настоящее время методов лечения, следует осуществлять с осторожностью из-за различий в исходных характеристиках исследуемых групп, включая наличие мутации BRAF V600E/K, а также время проведения исследования (например, какие методы лечения были доступны для последующей терапии). Хотя прямые сравнительные исследования по применению таргетной и иммунотерапии отсутствуют, тем не менее основные клинические исследования могут определить тенденции для каждого класса лекарственных препаратов. Важно сбалансировать преимущества иммунотерапии анти-PD-1 (анти-CTLA-4) и комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK.

Продолжительность последующего наблюдения в ходе изучения эффективности анти-PD-1 иммунотерапии несколько уступает таковой в исследованиях, посвященных таргетной терапии. Ориентировочный показатель 3-летней ОВ в настоящее время доступен только для исследований более ранней фазы. В исследовании I фазы, в котором оценивали монотерапию ниволумабом у 107 ранее леченных пациентов с меланомой независимо от мутационного статуса BRAF и повышенным уровнем ЛДГ у 36% больных, 2-, 3- и 5-летняя ОВ составила 48, 42 и 34% соответственно. В исследовании I фазы терапия ниволумабом в сочетании с ипилимумабом у 53 пациентов с распространенной меланомой независимо от ранее проведенного лечения

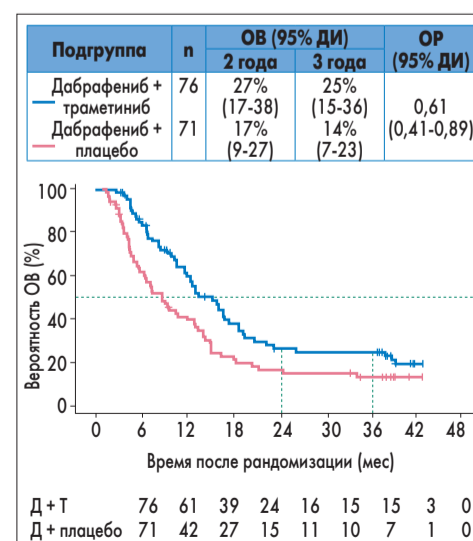


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в группах дабрафениба + траметиниба и дабрафениба + плацебо: подгруппа пациентов с повышенным уровнем ЛДГ

способствовала увеличению 3-летней ОВ до 68%. Однако следует отметить, что эти результаты являются предварительными, а в соответствующих рандомизированных исследованиях выявлено, что 2-летняя выживаемость составила 64% – меньше, чем в исследовании I фазы. По мере того, как в более крупных исследованиях, посвященных оценке анти-PD-1 терапии при метастатической меланоме, продолжается наблюдение, недавний метаанализ не продемонстрировал существенной разницы ОВ, обеспечиваемой ингибиторами BRAF/MEK и анти-PD-1.

В целом данные о доступных в настоящее время методах лечения свидетельствуют, что не только иммунотерапия может увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатической меланомой. Хотя первоначальная клиническая активность (например, частота ответов) между этими терапевтическими классами различается, доля пациентов, преодолевших порог 3-летней выживаемости, может быть сходной, что должно быть подтверждено дополнительным анализом иммунотерапии, особенно у пациентов с BRAF-мутацией. Важно отметить, что плато выживаемости, полученное на фоне терапии ипилимумабом, еще не было достигнуто на фоне анти-PD-1-терапии и остается потенциальной целью для комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK.

Наиболее длительное наблюдение по оценке терапии ингибиторами BRAF/MEK среди исследований III фазы показало увеличение долгосрочной выживаемости на фоне терапии дабрафенибом в сочетании с траметинибом и ее хорошую переносимость у больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. Эти результаты подтверждают эффективность продолжительного лечения дабрафенибом в сочетании с траметинибом в качестве первой линии терапии для пациентов с распространенной BRAF V600-положительной меланомой. Тем не менее есть необходимость в создании более полной модели, которая включала бы прогностические факторы, молекулярные и/или иммунные маркеры для дальнейшего принятия решений относительно этой популяции пациентов. Последующее наблюдение в исследовании COMBI-d, запланированное на срок до 5 лет, обеспечит дальнейшее понимание преимуществ комбинированной терапии.

Данные по профилю безопасности дабрафениба в сочетании с траметинибом при длительном наблюдении были аналогичны полученным ранее; комбинированная терапия связана со снижением токсичности, связанной с парадоксальной активацией митогенактивированного протеинкиназного пути. Пирексия оставалась наиболее распространенным побочным эффектом комбинированной терапии, тем не менее она – управляемое нежелательное явление [3]. При последующем наблюдении частота ключевых нежелательных явлений, включая пирексию и вторичные злокачественные новообразования, изменилась незначительно. Это соответствует недавним сообщениям о том, что максимальное количество нежелательных явлений возникает в течение первых 6 мес лечения и в дальнейшем уменьшается.

Продолжение на стр. 24.

Дабрафениб и траметиниб в лечении пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600E/K

Продолжение. Начало на стр. 23.

В дополнение к таким клиническим показателям, как скорость прогрессирования, частота ответа и выживаемость, качество жизни, обусловленное состоянием здоровья (HRQoL), является важным фактором для пациентов с V600-положительной метастатической меланомой. В связи с этим в рамках исследования COMBI-d был проведен опрос (с использованием опросника QLQ-C30, разработанного Европейской организацией по изучению и лечению рака), касающийся HRQoL и выраженности симптомов заболевания у пациентов с меланомой и мутацией BRAF V600E или V600K, принимающих дабрафениб в сочетании с траметинибом и лишь один дабрафениб. Согласно его результатам, добавление траметиниба к дабрафенибу не приводило к ухудшению HRQoL пациентов. Наоборот, отмечено улучшение качества жизни больных, получающих комбинированную терапию, по сравнению с таковыми пациентов, принимавших один лишь дабрафениб. Это наряду с увеличением ВБП подтверждает преимущество комбинированной терапии.

В начале исследования наиболее выраженным симптомом была боль, статистически и клинически значимое снижение выраженности которой отмечалось у пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом в сравнении

с одним лишь дабрафенибом. Эти результаты подтверждают пользу, которую комбинация может обеспечить пациентам для снижения уровня дистресса, связанного с болью при метастатической меланоме. Напротив, уменьшение выраженности осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта чаще наблюдалось у пациентов, получавших дабрафениб в качестве монотерапии (например, диареи – 24% против 14%, рвоты – 20% против 14%). Как и сообщалось ранее, наиболее частым побочным эффектом при применении сочетания дабрафениб + траметиниб является пирексия, которая возникает примерно у половины пациентов (51% против 28%) [4].

Три клинических исследования III фазы продемонстрировали более высокую эффективность комбинированного ингибирования BRAF/MEK по сравнению с одним лишь ингибированием BRAF в отношении ОВ, ВБП и контроля роста опухоли. Проведенный анализ не только демонстрирует отсутствие значительного ухудшения HRQoL пациентов, получавших комбинированную терапию, но и свидетельствует об уменьшении выраженности нежелательных явлений по сравнению с таковыми у пациентов, получающих один лишь дабрафениб. Таким образом, комбинированная терапия более предпочтительна у пациентов с метастатической меланомой

и мутацией BRAF V600, за исключением редких случаев, когда ингибитор MEK противопоказан.

Это первое исследование, в котором изучается влияние двух таргетных молекул на HRQoL у пациентов с распространенной или метастатической меланомой. Ранее проводился анализ HRQoL (с использованием опросника QLQ-C30) у пациентов с непереносимостью лечения или метастатической меланомой для трех новых терапевтических опций: ипилимумаба, дабрафениба и траметиниба в сравнении с химиотерапией. Результаты этих исследований показали умеренное снижение HRQoL у пациентов, получивших ипилимумаб в комбинации с дакарбазинном или один лишь дакарбазин [5], тогда как дабрафениб и траметиниб в монорежиме напротив способствовали уменьшению выраженности симптомов, а значит – улучшению качества жизни [6].

Пациенты в рамках клинических исследований могут быть более мотивированными и, следовательно, более склонными сообщать о преимуществах терапии и переносить токсичность, связанную с лечением. Результаты этого анализа получены в ходе двойного слепого исследования, что обеспечивает более достоверную оценку ощущений пациентов. Исходные ответы пациентов были сопоставимы с эталоном Европейской организации по изучению и лечению

рака QLQ-C30 для международной выборки пациентов со злокачественной меланомой III/IV стадии, т.е. популяция пациентов в этом исследовании может отражать характеристики популяции больных метастатической меланомой в целом.

Таким образом, применение комбинации траметиниба с дабрафенибом ассоциировано с более длительной выживаемостью пациентов с метастатической меланомой и мутацией V600. Преимуществами также являются улучшение качества жизни, связанное со здоровьем, и уменьшение выраженности боли на фоне терапии дабрафенибом в сочетании с траметинибом.

Литература

1. Long G.V. et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. 2017.
2. Long G.V., Weber J.S., Infante J.R. et al. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. J Clin Oncol 2016.
3. Grob J.J., Flaherty K., Long G.V. et al. Pooled analysis of safety over time and link between adverse events and efficacy across combination dabrafenib and trametinib (D+T) registration trials. J Clin Oncol 2016.
4. Schadendorf D. et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. Eur J of Cancer 2015.
5. Kotapati S., Francis S., Sherrill B. Health related quality of life (HRQL) of patients receiving ipilimumab with dacarbazine as first-line treatment for unresectable stage III/IV melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 2011.
6. Grob J.J., Amonkar M.M., Martin-Algarra S. et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality of life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with DTIC. Ann Oncol 2014.

Підготувала **Екатерина Марушко**



Національний інститут раку
ГО «Українська спілка
онкохірургів»



Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Нове в хірургії раку шлунково-кишкового тракту»

20-21 вересня 2018 року, м. Київ

Конференція об'єднає провідних експертів з онкології з США, Польщі, Франції, Німеччини, Великої Британії, країн Азії та України для обміну знаннями про новаторські дослідження, нововведення та найкращим практичним досвідом у лікуванні пацієнтів із злоякісними пухлинами шлунково-кишкового тракту.

У рамках заходу будуть представлені оперативні втручання на шлунку, печінці та прямій кишці із застосуванням лапароскопії та роботохірургії за допомогою найсучаснішого робота Da Vinci Surgical System Xi останнього покоління (компанії Intuitive Surgery). Трансляцію здійснюватимуть з операційних Національного інституту раку та Університетської клініки Йонсей (Корея).

Місце проведення: конгрес-хол «Президент Готель», вул. Госпітальна, 12

Контакти оргкомітету:
E-mail: oncosurgery.ua@gmail.com;
www.surgical-oncology.com.ua;
www.facebook.com/oncosurgery.ua/

Тел.: +380 (44) 259 02 73

Лукашенко Андрій
Володимирович – завідувач
відділення малоінвазивної
та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології Національного інституту раку



Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у
3-му Східноєвропейському Конгресі з Болю
7-9 червня 2018 року в Києві

ЧОМУ ТРЕБА ВІДВІДАТИ КОНГРЕС?

1. **Міждисциплінарність.** Конгрес має на меті сформулювати єдиний погляд на проблему болю серед фахівців різних спеціальностей.
2. **Європейський досвід.** Конгрес збере провідних фахівців із медицини болю з різних країн Європи та світу.
3. **Масштаб.** Конгрес стане найбільшим у Східній Європі форумом із проблеми болю.
4. **Практична орієнтованість.** У рамках конгресу відбудуться практичні майстер-класи та воркшопи.
5. **Нетворкінг.** Конгрес надасть чудову можливість зустріти старих друзів та знайти нових.

ОСНОВНІ ТЕМИ:

- біль у дітей
- опіюди і біль
- біль у попереку
- біль у суглобах
- раковий біль
- невропатичний біль
- післяопераційний біль
- орофасціальний біль
- тазовий біль
- головний біль

ПІДПИСУЙТЕСЬ
на оновлення на сайті
www.paincongress.com

Приборкаємо біль разом!



Організатор: а/с77, Київ, 02232, Україна
Українська асоціація з вивчення болю

+380 (95) 100-4655
+380 (97) 179-5097

info@pain.in.ua
www.pain.in.ua