

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР



Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
www.health-ua.com

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія

Спеціальний випуск
№ 3 • Травень 2019 р.
1000 примірників



Спецвипуск

Онкодерматологія

З М І С Т

Метаанализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на фоне терапии первой линии у пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF	4
Дабрафениб и траметиниб в лечении пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600E/K	9



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 протейінази, 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 сильнішим 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; гіпосфатемія; гіперглікемія; головний біль; кашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; алопеція; висип; синдром долонно-підшоловної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астенія; Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрохордон (м'які бородавки), базально-клітинна карцинома; гіпосфатемія, 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 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 протейінази, 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-регуляторних кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частинною позаклітинною 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 спартамінонотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 °С до 8 °С). 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 компаній Новартіс.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісес 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

Метаанализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на фоне терапии первой линии у пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF

В последние годы методы лечения больных с метастатической меланомой претерпели изменения в связи с внедрением ингибиторов иммунных чекпойнтов и разработкой терапии, направленной на MAP-киназный сигнальный путь (MAPK). Ингибиторы чекпойнтов блокируют протеины CTLA-4 и PD-1 на цитотоксических Т-клетках или раковых клетках, тем самым реактивируя системный иммунный ответ, направленный против опухолевых клеток. Ипилимумаб, антитело против CTLA-4, был первым ингибитором чекпойнтов, одобренным для применения в терапии пациентов с меланомой. В контролируемых исследованиях ипилимумаб продемонстрировал стабильную активность против меланомы как у пациентов после проведенной химиотерапии (ХТ), так и у больных, ранее не получавших лечения. На основании рандомизированных исследований, показавших улучшение результатов по сравнению с монотерапией ипилимумабом, недавно были одобрены два новых направленных на PD-1 ингибитора иммунных чекпойнтов – пембролизумаб и ниволумаб.

Дисрегуляция, ассоциированная с мутацией BRAF в сигнальном пути MAPK, является ключевым фактором при метастатической меланоме. Два ингибитора белка BRAF, вемурафениб и дабрафениб, были одобрены для лечения пациентов с неоперабельной меланомой III или IV стадии и мутацией BRAF. Результатами рандомизированных контролируемых исследований BRIM-3 и BREAK-3 было подтверждено, что, по сравнению с дакарбазином, в первой линии терапии эти препараты продемонстрировали лучшие результаты у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой при наличии мутации BRAF V600. Траметиниб является сильнодействующим и селективным мелкомолекулярным ингибитором MEK-киназы, которая активируется геном BRAF в сигнальном пути MAPK. Траметиниб эффективен как у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой при наличии мутации BRAF V600 после проведения ХТ, так и у тех, кто ранее не получал лечения. Эти результаты позволили лучше понять механизмы резистентности к таргетной терапии и изучить комбинированные подходы к лечению.

Эффективность и безопасность комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом оценивались в двух исследованиях III фазы – COMBI-d и COMBI-v, а также II фазы – BRF113220. Результаты этих исследований продемонстрировали, что применение дабрафениба в сочетании с траметинибом увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) по сравнению с монотерапией дабрафенибом или монотерапией вемурафенибом у ранее не леченных пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой и мутацией BRAF V600.

Был проведен сетевой метаанализ отношения рисков (ОР) для ВБП и ОВ, о которых сообщалось в рандомизированных контролируемых исследованиях по применению первой линии терапии у пациентов с распространенной или метастатической меланомой при наличии мутации BRAF. Метаанализ был ограничен препаратами и их комбинациями, которые были одобрены Министерством здравоохранения Канады по состоянию на февраль 2015 г. для применения в терапии первой линии у пациентов с метастатической меланомой, а именно: дабрафениб в сочетании с траметинибом, дабрафениб, вемурафениб, траметиниб, ипилимумаб и дакарбазин. Ниволумаб, пембролизумаб и кобиметиниб в сочетании с вемурафенибом в анализ не включались, поскольку не были одобрены на момент его проведения.

Данные включенных в анализ исследований были взяты из двух систематических обзоров литературы. Первый обзор проводился для оценки эффективности, безопасности и переносимости монотерапии дабрафенибом и траметинибом по сравнению с другими препаратами первой линии терапии пациентов с неоперабельной распространенной или метастатической меланомой. Первый обзор включал данные рандомизированных и нерандомизированных исследований по применению дабрафениба, траметиниба, дакарбазина, ипилимумаба, вемурафениба, фотемустина и темозоломида, опубликованные до октября 2012 г. Было выявлено 123 исследования, соответствовавших всем критериям включения, из которых 24 – рандомизированные исследования пациентов, ранее не получавших лечение.

Во втором обзоре оценивалась эффективность и безопасность комбинированного лечения дабрафенибом и траметинибом по сравнению с другими препаратами первой или второй линии терапии (вемурафениб + кобиметиниб, монотерапия дабрафенибом, траметинибом, вемурафенибом, ипилимумабом, ниволумабом и пембролизумабом)

у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Все проанализированные данные были опубликованы до октября 2015 г., в общей сложности отобрано 12 рандомизированных контролируемых исследований по применению одного или нескольких видов лечения.

Объединенные результаты этих двух обзоров и данные семи исследований с участием ранее не леченных пациентов, получавших любой из одобренных на момент анализа препаратов (COMBI-d, BRF113220, COMBI-v, BREAK-3, BRIM-3, METRIC и CA184-024), позволили сравнить ВБП и ОВ на фоне терапии дабрафенибом и траметинибом и другими препаратами. Данные об ОР для ВБП и ОВ были основаны на анализе самых последних доступных данных.

Оценка ОР проводилась при помощи байесовского сетевого метаанализа с использованием WinBUGS1.4.3 с входными данными в виде логарифмически преобразованного ОР из каждого исследования и соответствующих стандартных ошибок. При каждом сравнении логарифмы ОР для ВБП и ОВ оценивались с использованием многомерного и одномерного сетевого метаанализа.

Многомерный сетевой метаанализ включал одновременную корреляцию ОР для ВБП и ОВ. Использование этого подхода является разумным с учетом высокой корреляции между лечебным эффектом и ВБП и ОВ при метастатической меланоме.

Были выполнены две серии анализов. В одной из них предполагалось отсутствие класс-эффекта, т.е. возможность разного влияния дабрафениба и вемурафениба на ВБП и ОВ, а показатели ОР для дабрафениба и вемурафениба оценивались отдельно. В другой серии предполагалось наличие класс-эффекта, т.е. отсутствие разницы между дабрафенибом и вемурафенибом в воздействии на ВБП и ОВ. В этом анализе рассчитывались ОР для других препаратов в сравнении с монотерапией ингибитором BRAF. Он позволил

объединить данные о ВБП и ОВ, полученные в ходе исследований COMBI-d, COMBI-v и BRF113220, что значительно повысило точность сравнений. Оба анализа проводились с поочередным включением и исключением исследования BRF113220. Многомерный сетевой метаанализ (показатель ОР для ВБП и ОВ оценивался одновременно с учетом корреляции) проводился с поочередным включением в анализ и исключением из него траметиниба, сочетания ипилимумаба и дакарбазина, что позволило определить вероятность того, что корреляция между воздействием на ОВ и ВБП зависит от класса препарата.

Диаграммы анализа ВБП и ОВ, предполагающего отсутствие класс-эффекта для ингибиторов BRAF, и анализа, предполагающего класс-эффект для ингибитора BRAF, показаны соответственно на рис. 1А и 1Б. В последнем анализе объединены данные относительно ОР для ВБП и ОВ при сравнении дабрафениба в комбинации с траметинибом и монотерапии ингибитором BRAF в исследованиях COMBI-v, COMBI-d и BRF113220, а также ОР для монотерапии ингибитором BRAF в сравнении с DTIC в исследованиях BREAK-3 и BRIM-3.

Средний возраст пациентов составил от 49 лет (BRF113220, дабрафениб + траметиниб 1 мг) до 58 лет (BRF113220, дабрафениб + траметиниб 2 мг). Количество пациентов мужского пола варьировалось от 49% (METRIC, дакарбазин) до 63% (BRF113220, дабрафениб + траметиниб 2 мг). Количество пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG >0 колебалось от 25% (COMBI-d, дабрафениб + траметиниб) до 37% (BRF113220, дабрафениб). Стадия М1С при постановке диагноза составила от 55% (CA184-024, дакарбазин) до 70% (BRF113220, дабрафениб + траметиниб 2 мг). Повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) наблюдался в промежутке от 30% (BREAK-3, DTIC) до 58% (BRIM-3, DTIC) случаев.

Показатели ОР для ВБП в контрольной группе и группе исследования были статистически значимыми. Показатель ОР для ОВ для группы исследования по сравнению с контрольной группой был статистически значимым

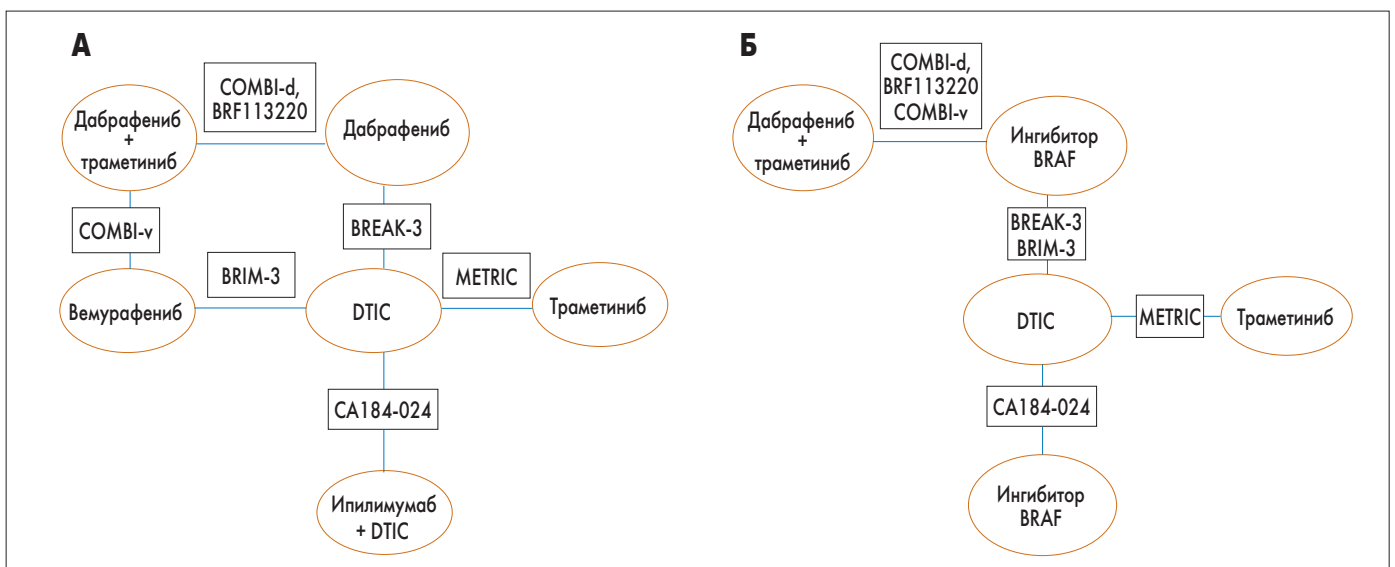


Рис. 1. А. Анализ, предполагающий отсутствие класс-эффекта для ингибиторов BRAF. Б. Анализ, предполагающий класс-эффект для ингибиторов BRAF

в исследованиях COMBI-v, COMBI-d, BRIM-3 и CA184-024. Стоит отметить, что ОР для ОВ в исследованиях BREAK-3, BRIM-3, METRIC и BRF113220 основаны на анализе RPSFT, который необходим для перехода от контрольных исследований к активной терапии (рис. 2).

По результатам сетевого метаанализа в отношении ОР для ВБП и ОВ, предполагающего отсутствие класс-эффекта для ингибиторов BRAF, показатель ОР (95% доверительный интервал – ДИ) в различных исследованиях для ВБП подтвердил преимущество применения сочетания дабрафениб

+ траметиниб: 0,23 при сравнении с терапией дакарбазином, 0,32 – ипилимумабом + дакарбазином, 0,52 – траметинибом, 0,57 – вемурафенибом и 0,59 – дабрафенибом. Показатель ОР (95% ДИ) для ОВ также был в пользу применения сочетания дабрафениб + траметиниб: 0,41 при сравнении с терапией дакарбазином, 0,52 – ипилимумабом + дакарбазином, 0,68 – траметинибом, 0,69 – вемурафенибом и 0,72 – дабрафенибом.

Результаты были аналогичными, когда из анализа исключили исследование II фазы BRF113220.

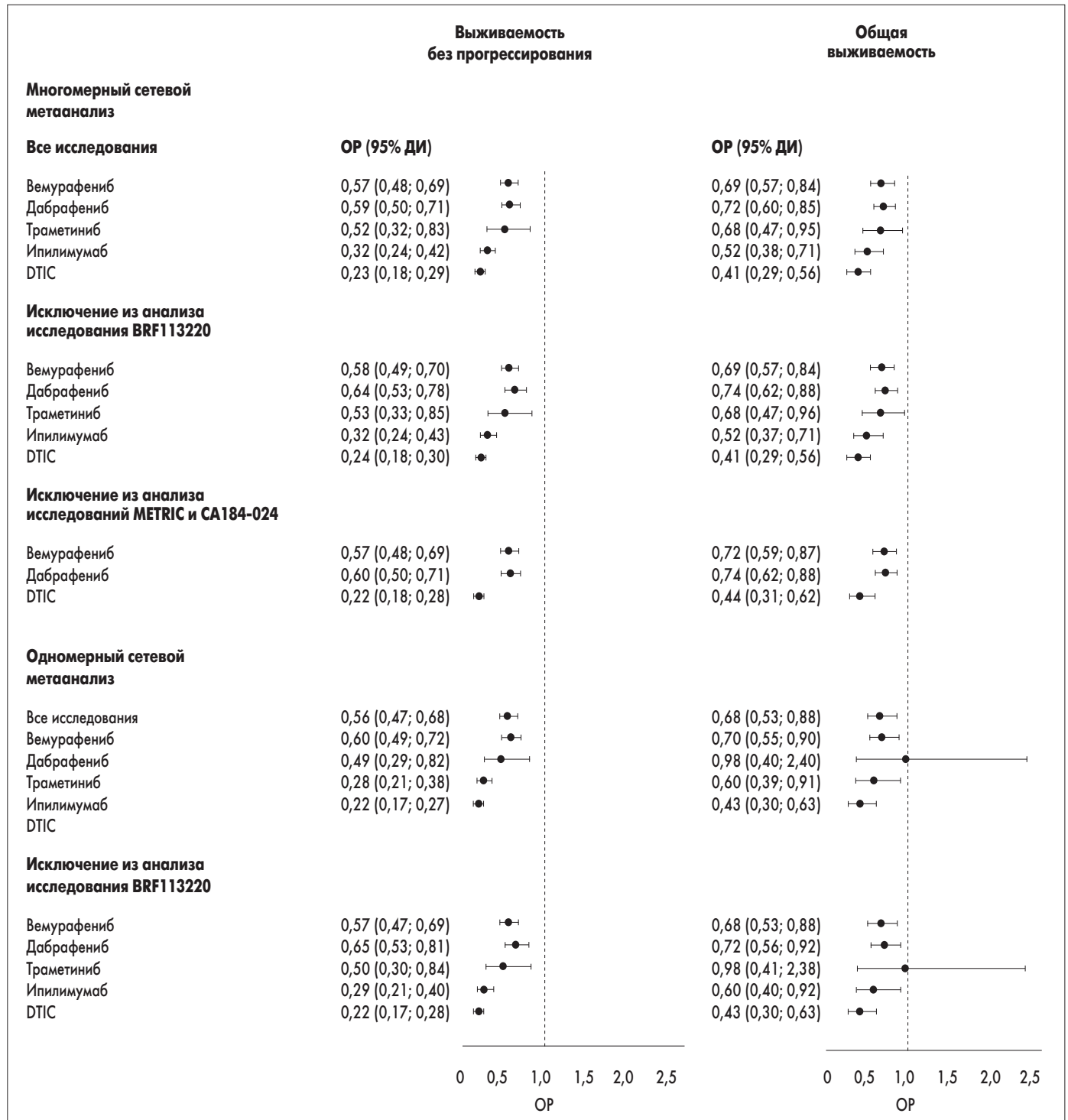


Рис. 2. Результаты метаанализа ОР для ВБП и ОВ при сравнении комбинации дабрафениб+траметиниб с другими терапевтическими опциями

Исключение сочетания ипилимумаба с дакарбазином и траметиниба из анализа незначительно повлияло на ОР. Когда оценка ОР для ВБП и ОВ проводилась отдельно, с использованием одномерного анализа, благоприятное воздействие на ОВ дабрафениба и траметиниба было меньше по сравнению с оценкой при многомерном анализе, в котором одновременно оценивались ОР для ВБП и ОВ.

Результаты сетевого метаанализа ОР для ВБП и ОВ при анализе, предполагающем класс-эффект для ингибиторов BRAF, в целом аналогичны результатам анализа, в котором оценивались отдельные данные относительно ОР для монотерапии дабрафенибом и вемурафенибом. Когда в метаанализ были включены все исследования и методы лечения, показатели ОР для ВБП и ОВ при комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом оказались значительно <1 по сравнению с другими терапевтическими режимами.

Отсутствие гетерогенности в отношении показателя ОВ выявлено во всех исследованиях – показатель I² был равен 0%. Для ВБП значительная гетерогенность эффектов лечения наблюдалась только при сравнении комбинированной терапии препаратами дабрафениб + траметиниб с монотерапией дабрафенибом в исследованиях COMBI-d и BR113220 – I² = 74,2%. При включении в анализ данных COMBI-V гетерогенность остается повышенной, но падает ниже порога значимости – I² = 53,9%. Не было выявлено гетерогенности при сравнении монотерапии ингибиторами BRAF и дакарбазином на основе исследований BREAK-3 и BR113220 – I² = 0%.

Сетевой метаанализ ОР дал возможность оценить показатели ВБП и ОВ на фоне комбинированного лечения дабрафенибом + траметинибом по сравнению с другими препаратами первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой при наличии мутации BRAF, а также провести экономическую оценку применения данного сочетания в качестве терапии первой линии при метастатической меланоме. Результаты этого анализа позволяют предположить, что сочетание дабрафениб + траметиниб демонстрирует улучшенную ВБП и ОВ по сравнению с другими препаратами первой линии терапии. Кроме того, результаты данной комбинированной терапии были лучше по сравнению с траметинибом и сочетанием ипилимумаба с дакарбазином при многомерном анализе, который позволяет учесть корреляционную связь между проведенной терапией и одновременно ОР для показателей ВБП и ОВ по сравнению с традиционным одномерным анализом, когда ОР для показателей ВБП и ОВ оценивается отдельно. Результаты были в целом сходны в случаях, когда предполагался класс-эффект для ВБП и ОВ при монотерапии ингибитором BRAF и когда предполагалось его отсутствие. Результаты также были сходными при включении в анализ исследования BR113220 и его исключении из анализа.

Прицельный поиск выявил несколько сетевых метаанализов, посвященных эффективности методов лечения пациентов с метастатической меланомой. В двух из них сравнивалась эффективность ХТ и интерферона. В одном из исследований проводилось сравнение эффективности ипилимумаба и иммунотерапии, ХТ и биохимиотерапии, но не рассматривались ингибиторы BRAF или MEK.

К. Srivastava и соавт. провели системный обзор и косвенное сравнение дабрафениба или траметиниба в качестве

монотерапии с другими методами лечения у ранее не леченных пациентов с метастатической меланомой, однако это исследование не включало комбинированную терапию BRAF + MEK. Найдено только одно исследование, в котором изучалась эффективность дабрафениба в сочетании с траметинибом. В этом исследовании R. Mai и соавт. сравнили комбинацию ингибиторов BRAF+MEK с монотерапией ингибитором BRAF, монотерапией ингибитором MEK, ингибиторы BRAF + ХТ и ингибиторы MEK + ХТ, в исследовании не учитывался ипилимумаб. Авторы сообщили, что комбинированное ингибирование BRAF + MEK значительно увеличивает ВБП по сравнению с ингибированием только BRAF (ОР 0,58; ДИ 95%) и только MEK (ОР 0,29; ДИ 95%). Аналогичные результаты были получены для ОВ, комбинированное ингибирование BRAF и MEK показало лучшие результаты в сравнении с ингибированием только BRAF (ОР 0,67; 95% ДИ 0,56-0,81; p=0,0001) и в сравнении с ингибированием MEK (ОР 0,48; 95% ДИ 0,36-0,65; p=0,0001).

Следует отметить ограничения этого исследования. Возможно, самое главное – в данном анализе не были рассмотрены новые иммунотерапевтические препараты, такие как ниволумаб и пембролизумаб, или сочетание вемурафениба с ингибитором MEK кобиметинибом, так как на момент исследования они не были одобрены к применению. В дальнейшем метаанализ следует проводить с учетом этих новых методов лечения.

Неоднородность в группах пациентов, дизайне исследований и продолжительности наблюдения могла повлиять на эффект от терапии и привести к искажению результатов во время сравнения. Например, исследования COMBI-d и CA184-024 были двойными слепыми, тогда как другие исследования были открытыми. В исследовании CA184-024 вошли пациенты как с мутацией BRAF, так и с диким типом BRAF. Учитывая небольшое количество исследований, оценить влияние этих различий на результаты не представляется возможным.

В данном анализе показатель ОР был использован как мера эффективности лечения. Использование ОР требует предположения о соотношении рисков, которое может не соблюдаться во всех исследованиях, включенных в метаанализ. M. Ouwens и соавт. описали подход к проведению сетевого метаанализа по параметрическим распределениям выживаемости, который учитывает ограничения при проведении анализа на основе ОР; данная методика, хотя и требует доработки, все же является потенциально важной для будущих исследований.

В Северной Америке и Европе для ипилимумаба утверждена доза 3 мг/кг 1 раз в 3 недели. Однако систематические обзоры литературы не выявили каких-либо контролируемых исследований монотерапии ипилимумабом и дакарбазином в подобной дозе. Соответственно, был проведен анализ ОР для ВБП и ОВ при терапии ипилимумабом 10 мг/кг и дакарбазином против монотерапии дакарбазином по данным исследования CA184-024. Использование результатов этого анализа для оценки относительной эффективности монотерапии ипилимумабом в дозировке 3 мг/кг в сравнении с другими препаратами требует предположений, что влияние на ВБП и ОВ при использовании доз 10 и 3 мг/кг отсутствует, а также что включение

дакарбазина в схему лечения ипилимумабом не влияет на его исход. Данные о влиянии добавления дакарбазина к терапии ипилимумабом на ее эффективность ограничены и неубедительны. В открытом исследовании II фазы MDX010-08 ипилимумаб в дозировке 3 мг/кг в сочетании с дакарбазином демонстрирует лучший ответ на терапию, а также увеличение ВБП и ОВ по сравнению с монотерапией ипилимумабом (3 мг/кг) среди 76 пациентов с метастатической меланомой, ранее получавших лечение. Однако эти результаты неубедительны, учитывая небольшую выборку. Медиана ВБП составляла 99 и 85 дней, а медиана ОВ – 14,3 и 11,4 мес в группах моно- и комбинированной терапии соответственно.

Предположение о том, что эффективность ипилимумаба в дозе 10 мг/кг эквивалентна 3 мг/кг, было рассмотрено в исследовании CA184-004 с участием 101 пациента с ранее не леченной меланомой. В одной группе пациенты получали ипилимумаб в дозировке 3 мг/кг, в другой – 10 мг/кг. При увеличении дозы препарата преимуществ в ВБП и ОВ не наблюдалось. Напротив, в исследовании CA184-022 отмечался статистически значимый дозозависимый эффект. Ранее леченные пациенты (214 человек) были разделены на три группы и получали ипилимумаб в дозировке 0,3, 3 и 10 мг/кг. Медиана ОВ и 1- и 2-летняя выживаемость значительно увеличились в группе пациентов, получавших 10 мг/кг ипилимумаба, по сравнению с группами пациентов, получавших 3 и 0,3 мг/кг препарата. Эти результаты указывают на то, что добавление дакарбазина к терапии ипилимумабом может принести определенную пользу и что применение дозировки 10 мг/кг способно улучшить результаты лечения.

Соответственно, использование результатов исследования CA184-024 для оценки относительной эффективности ипилимумаба (3 мг/кг) в сравнении с дакарбазином может сместить относительную эффективность в сторону ипилимумаба против ингибиторов BRAF и MEK.

Исследования эффективности ингибиторов BRAF и MEK были сосредоточены на пациентах с мутациями BRAF, тогда как исследование CA184-024 фокусировалось на смешанной популяции пациентов с мутацией и диким типом BRAF. Для включения в исследование не требовалось определение BRAF-статуса, не сообщалось также о ВБП и ОВ в подгруппах пациентов с мутацией BRAF и без таковой.

Данные свидетельствуют о том, что меланома при наличии мутации BRAF отличается от меланомы с диким типом BRAF. Кроме того, многочисленные исследования показали, что меланома с мутацией BRAF ассоциирована с более агрессивным течением и худшими исходами. Поскольку данные об эффективности терапии ипилимумабом в сравнении с дакарбазином в зависимости от BRAF-статуса недоступны, невозможно оценить влияние этого фактора на эффективность терапии.

Это первое исследование, в котором использовался как одномерный, так и многомерный сетевой метаанализ для оценки показателя ОР для ВБП и ОВ. Многомерный сетевой метаанализ ОР позволяет одновременно определить корреляцию между проведенной терапией и показателями как ВБП, так и ОВ.

В исследованиях COMBI-d, COMBI-v, BREAK-3 и BRIM-3 влияние лечения на ВБП было выше, чем на показатель ОВ. В исследовании METRIC эффект от терапии траметинибом на ОВ был равен таковому для ВБП (ОР 0,44 для обоих). В исследовании CA184-024 предполагаемый эффект терапии ипилимумабом в сочетании с дакарбазином на ОВ был выше, чем на ВБП (ОР 0,76 для ВБП и 0,72 для ОВ). Как следствие, многомерный метаанализ продемонстрировал смягчение влияния терапии траметинибом и ипилимумабом в сочетании с дакарбазином на ОВ. Например, ОР для ОВ при сравнении терапии траметинибом и дакарбазином в исследовании METRIC составил 0,44 (95% ДИ 0,2-1,0), тогда как показатель, полученный из многомерного метаанализа, был равен 0,6 (95% ДИ 0,41-0,83). Точно так же ОР для ОВ для ипилимумаба в сочетании с дакарбазином по сравнению с монотерапией дакарбазином в исследовании CA184-024 составил 0,72 (95% ДИ 0,59-0,87), тогда как в многомерном метаанализе он равнялся 0,78 (95% ДИ 0,67-0,90). Результаты этих анализов могут быть неоднозначны, если предположить, что существуют свойства траметиниба и ипилимумаба, которые по-разному влияют на ОВ и ВБП. Для траметиниба это, скорее, связано с небольшим числом испытуемых в подгруппе первой линии терапии в исследовании METRIC и неточностью метода интерпретации результатов RPSFT. В то же время связанные с иммунной системой эффекты ипилимумаба могут проявляться позже, чем цитотоксический эффект ингибиторов BRAF и MEK, что объясняет относительно большее влияние на ОВ, чем на ВБП. Многомерный сетевой метаанализ может иметь смещенные результаты как в пользу, так и против ипилимумаба в комбинации с дакарбазином, поэтому их следует интерпретировать с осторожностью.

В заключение следует отметить, что данный сетевой метаанализ демонстрирует увеличение ВБП и ОВ на фоне комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом по сравнению с монотерапией дабрафенибом, траметинибом, вемурафенибом, ипилимумабом и дакарбазином в первой линии у пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF. В дальнейшем предполагается проведение подобного метаанализа с включением других, более новых методов лечения, результаты которого, возможно, будут основаны не на ОР, а на показателе распределения выживаемости.

Статья печатается в сокращении.

Amdahl J., Chen L., Delea T.E.,
Network meta-analysis
of progression-free survival and overall
survival in first-line therapy
of BRAF mutation-positive metastatic
melanoma, 2016.

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**

Больше материалов
здесь:



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 антитело, 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 исследованных 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, получавших 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 получавших 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%). 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, получавших 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 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

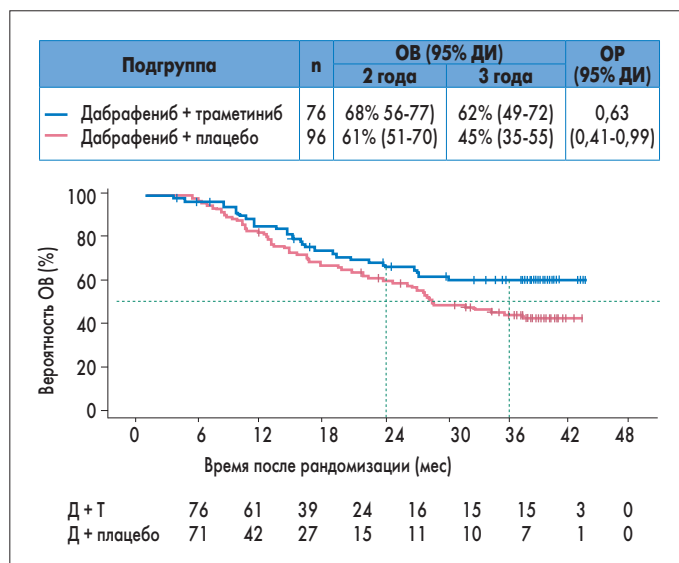


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в группах дабрафениба + траметиниба и дабрафениба + плацебо: подгруппа пациентов с нормальным уровнем ЛДГ и <3 пораженными метастазами органами

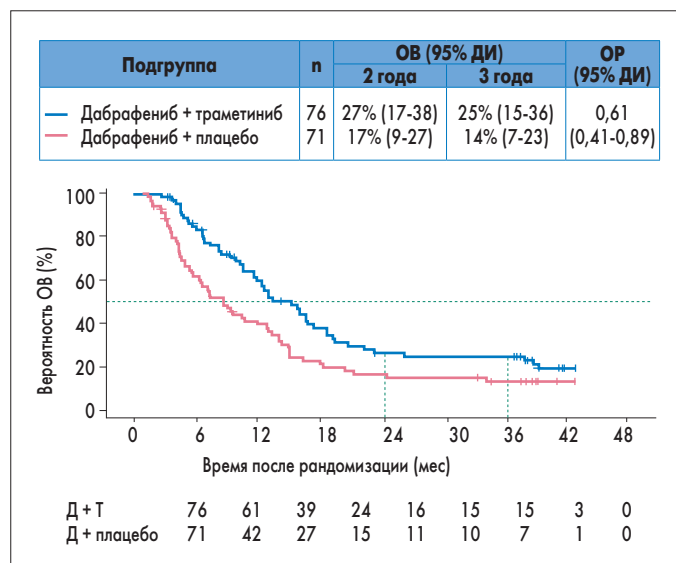


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в группах дабрафениба + траметиниба и дабрафениба + плацебо: подгруппа пациентов с повышенным уровнем ЛДГ

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.

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 дакарбазином 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 склонны 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

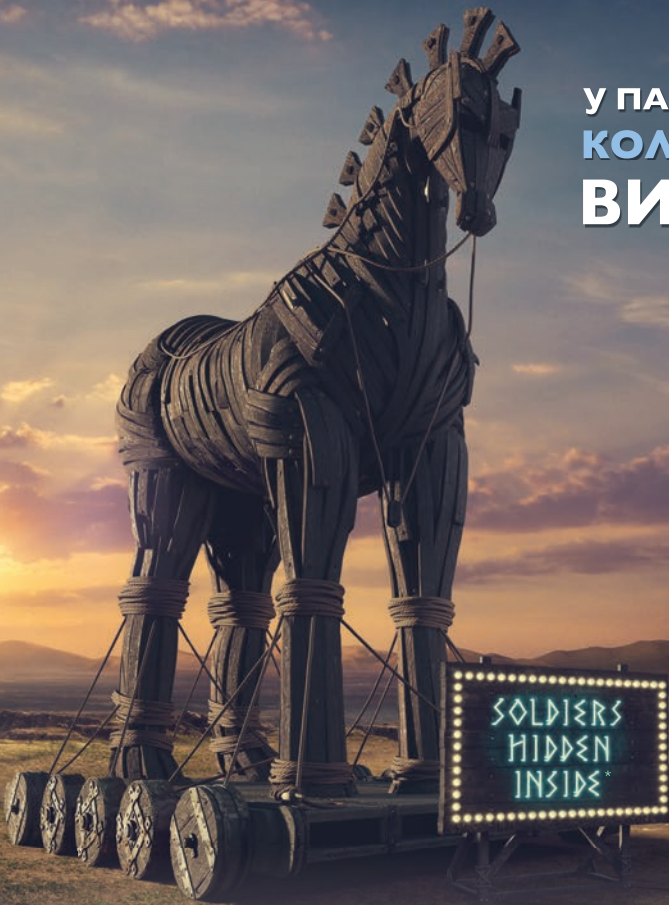
1. Long G.V. et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. 2017.
2. Long G.V., Weber J.S., Infante J.R. et al. Overall survival and durable responses in patients with 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**

Больше материалов
здесь:



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 протейінази, 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 сильнішим 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; гіпосфатемія; гіперглікемія; головний біль; кашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; алопеція; висип; синдром долонно-підшоловної еритродисестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астенія; Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрокордон (м'які бородавки), базально-клітинна карцинома; гіпосфатемія, 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 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 протейінази, 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-регуляторних кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частинною позаклітинною 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 спартамінонотрансферази. **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 компаній Новартіс.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісес 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