

# Оцінювання та лікування побічних явищ, зумовлених застосуванням комбінації інгібіторів BRAF і MEK

**Комбінована терапія інгібіторами BRAF та MEK (BRAFi + MEKi) є ефективною при BRAF-позитивній метастатичній меланомі та як ад'ювантне лікування при BRAF-позитивній меланомі III стадії. Ступінь відповіді, оцінена дослідником, при BRAF-позитивній метастатичній меланомі становила 64-67% у разі використання дабрафенібу + траметинібу (D + T), 68% – вемурафенібу + кобіметинібу (V + C) та 75% – енкорафенібу + біниметинібу (E + B). Дворічна загальна виживаність дорівнювала 53% у разі застосування D + T, 48% – V + C та 58% – E + B. Однак пряме порівняння цих висновків неможливе, оскільки популяції пацієнтів відрізняються, наприклад, у дослідження з вивчення V + C було включено значно більшу кількість учасників з підвищеним рівнем лактатдегідрогенази.**

Побічні ефекти, що виникали у зв'язку із застосуванням усіх трьох комбінацій BRAFi + MEKi, були оцінені під час підтверджуючих клінічних досліджень. Деякі події можна позиціонувати як побічні реакції, зумовлені використанням BRAFi, а деякі – MEKi. Останні включають індукцію папулопустулярної екзантеми майже у всіх лікованих пацієнтів, нейроретинальне відшарування, м'язові проблеми, гіпертензію та зменшення фракції викиду шлуночка. Деякі побічні ефекти можуть асоціюватися як із застосуванням окремих лікарських засобів, так і деяких комбінацій, наприклад фототоксичність, лихоманка або транзиторний парез обличчя.

Оскільки отримані дані про небажані події (НП) для E + B стали загальнодоступними, профілі безпеки D + T, V + C та E + B переглядаються з рекомендаціями щодо моніторингу, оцінювання та лікування найбільш поширених або найбільш критичних НП.

## Матеріали та методи

Переносимість трьох схем D + T, V + C та E + B описана такими параметрами безпеки: 1) частота НП (усіх рівнів тяжкості та 3-4 рівня); 2) окремі НП, що становлять особливий інтерес; 3) серйозні НП; 4) смерть, що настала протягом 90 днів після закінчення лікування і яка вважається пов'язаною або можливо пов'язаною з досліджуваним лікуванням; 5) зменшення дози, переривання та припинення лікування внаслідок НП з будь-якої причини. Частота виникнення НП у разі застосування трьох комбінацій була отримана зі звітів про ключові, підтверджуючі дослідження III фази COMBI-V, COMBI-D, coBRIM та COLUMBUS (частина I); показники визначалися за загальними термінологічними критеріями для НП Національного інституту раку США (версія 4.0). Нещодавно опубліковані дані непрямого порівняння D + T проти V + C у пацієнтів з меланою, які раніше не лікувалися, дало змогу сформулювати методичні вказівки та оновити відомості щодо безпеки для дослідження COMBI-V; порівняння зосереджувалося виключно на дослідженнях з вемурафенібом (960 мг двічі на день), який використовувався у контрольній групі для перевірки нульових гіпотез.

## Фармакологічні профілі лікарських засобів

Різні BRAFi та MEKi відрізняються властивостями зв'язування кінази, структурними та фармакодинамічними характеристиками. Ці параметри впливають на ефективність пригнічення V600-мутаційної BRAF-кінази та визначають немішеневі ефекти. Для переважної BRAF V600E-мутаційної кінази половина максимальної інгібувальної концентрації (IC50 – показник ефективності препарату для пригнічення певної біологічної або біохімічної функції) становить 0,65 нМ для дабрафенібу, 10 нМ для вемурафенібу та 0,35 нМ для енкорафенібу. Усі три BRAFi також були активні проти інших мутацій BRAF, зокрема дикої типу. Енкорафеніб інгібував більшість клітинних ліній при IC50 <40 нмоль/л. Дещо вищі концентрації дабрафенібу (<100 нмоль/л), але значно вищі концентрації вемурафенібу (<1000 нмоль/л) були потрібні в тому ж аналізі для пригнічення проліферації більшості клітинних ліній з мутаціями BRAF.

Період напіввиведення (t1/2diss) – термін, що описує інгібіцію мішені та її тривалість, має значення для встановлення інтервалів дозування препарату. Дослідження *in vitro* щодо взаємодії ліки – рецептор показали, що t1/2diss для енкорафенібу становить понад 30 годин, що значно довше, ніж для дабрафенібу (2 години) або вемурафенібу (0,5 години), і забезпечує триваліше фармакодинамічне мішеневе інгібування енкорафенібом.

IC50 траметинібу для інгібування MEK1 та MEK2 *in vitro* коливається від 0,7 до 0,9 нМ. IC50 кобіметинібу для пригнічення MEK1 значно нижчий (0,95 нМ), ніж для MEK2 (199 нМ). У дослідженнях мішеневої інгібіції біниметинібу був потужним інгібітором MEK1 та MEK2 з IC50 12-46 нМ.

Біодоступність – показник того, наскільки введений препарат досягає системного кровообігу, – становила 95 та 85% для BRAFi дабрафенібу та енкорафенібу відповідно. Для

вемурафенібу з його низькою розчинністю та проникністю ця характеристика не відома. Для MEKi траметинібу, кобіметинібу та біниметинібу біодоступність становила відповідно 72; 46 та 50%.

Інші фармакокінетичні властивості BRAFi та MEKi визначені у їх ранніх клінічних дослідженнях. Через різну біодоступність і фармакокінетику дози та схеми введення препарату змінюються: 150 мг дабрафенібу вводять двічі на день за 1 годину до або через 2 години після ранкового та вечірнього вживання їжі (тобто капсули по 75 мг 2-0-2), вемурафеніб – двічі на день (960 мг за один прийом; таблетки 240 мг 4-0-4), а енкорафеніб – один раз на день вранці або ввечері, незалежно від вживання їжі (450 мг; капсули 75 мг 6-0-0 або 0-0-6). Траметиніб (таблетки, 2 мг; 1-0-0), а також кобіметиніб (60 мг; таблетки 20 мг 3-0-0) застосовують один раз на день, тоді як біниметиніб – двічі на день (45 мг на один прийом; таблетки 15 мг 3-0-3). D + T та E + B вводять безперервно, V + C – протягом 21 дня плюс 7 днів «відпочинку» для кобіметинібу.

## Профілі токсичності монотерапії BRAFi та MEKi

Лихоманка, пов'язана з лікуванням дабрафенібом, була виявлена у 20% пацієнтів у першому дослідженні I фази; кореляція доза – відповідь не відзначена для лихоманки 2 ступеня або вище у дослідженнях монотерапії, але аналіз фармакокінетики, проведений у контексті досліджень комбінації BRAFi + MEKi, показав можливий зв'язок між лихоманкою і впливом метаболіту гідроксидабрафенібу та меншою мірою з дабрафенібом. Загальні токсичні ефекти включали шкірні побічні ефекти, артралгію, втому та головний біль.

Тяжкість більшості пов'язаних із лікуванням побічних ефектів вемурафенібу виявилася пропорційною дозі та експозиції препарату; фоточутливість, спричинена вемурафенібом, вважається властивістю хімічної структури препарату, не пов'язаною з його інгібувальною активністю щодо BRAF. Поширеними побічними ефектами у ранніх дослідженнях монотерапії були артралгія, нудота, втома, висип, плоскоклітинний рак шкіри, свербіж та долонно-підшовава дизестезія.

При монотерапії енкорафенібом найчастіше спостерігалися міалгія, нудота, долонно-підшовава еритродизестезія, артралгія, алопеція та гіперкератоз. Тимчасовий параліч Белла (найпоширеніший розлад з ураженням окремого нерва та слабкістю/паралічем лицевого нерва) розвинувся у 8% пацієнтів, які отримували енкорафеніб, тоді як у зв'язку з іншими BRAFi про цю НП повідомлялося рідко.

Із прийомом траметинібу асоціювався ранній початок дозолімітованих токсичних ефектів, що спостерігалося у першому дослідженні траметинібу у людей, у якому брали участь 206 пацієнтів з двома випадками висипу, одним випадком діареї та трьома випадками центральної серозної ретинопатії. Оскільки дві з трьох подій токсичності, пов'язаної з очима, виникли або через 1 день після навантажувальної дози, або протягом кількох днів після введення найвищої одноденної дози, вважалось, що цей ефект, пов'язаний з лікуванням, потенційно асоціюється із C<sub>max</sub> траметинібу. Так само трактувалася пов'язана з папулопустулярною екзантемою побічна реакція, що виникала після припинення комбінованого лікування D + T, – з тривалим періодом напіввиведення траметинібу.

Найбільш частими НП, зумовленими застосуванням кобіметинібу, які були віднесені до монотерапії першої фази, були діарея, висип, втома, набряки, нудота та блювання.

Дозолімітуюча токсичність біниметинібу у ранніх дослідженнях монотерапії проявлялася поодинокими випадками стійкого до терапії папулопустульозного висипу та центральної серозноподібної ретинопатії відповідно. Інші часті НП, пов'язані з лікуванням, спостерігалися з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ; діарея, нудота), а також включали шкірні розлади й розлади сітківки, периферичні набряки, підвищення рівня креатинінфосфокінази.

## Профілі токсичності BRAFi + MEKi

Практично у всіх пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, спостерігалися НП будь-якого ступеня. Так,

при застосуванні BRAFi + MEKi НП 3-4 ступеня мали місце у 46-56% пацієнтів, яким призначали D + T (COMBI-D, COMBI-V), у 69% – V + C (coBRIM) та у 58% – E + B (COLUMBUS, частина I). Середня тривалість терапії D + T становила від 10,0 до 11,0 міс, V + C 8,8 міс та E + B – 11,7 міс, при цьому середня інтенсивність дози всіх речовин коливалася від 94 до 100%.

Для полегшення аналізу й інтерпретації даних порівнювали частоту НП для комбінованого режиму з відповідними групами монотерапії вемурафенібом у кожному дослідженні.

Примітно, що більшість побічних ефектів з боку шкіри, зокрема вторинних новоутворень (плоскоклітинний рак шкіри, кератоакантоми та папіломи шкіри), значно зменшилися порівняно з такими при монотерапії BRAF. Це пояснюється в літературі пригніченням парадоксальної активності шляху мітогенактивованих протеїнкіназ (MAPK) у клітинах BRAF дикої типу у різних тканинах шляхом спільного введення MEKi. Відзначається також збільшення побічних ефектів з боку ШКТ, особливо блювання, через додавання MEKi. Збільшення побічних ефектів, пов'язаних із серцем та очима, також асоціюється з одночасним застосуванням MEKi.

## Пов'язані з лікуванням органоспецифічні НП Дерматологічні події, вторинні новоутворення шкіри

Найчастіші побічні ефекти з боку шкіри – висип, свербіж, сухість шкіри, випадання волосся, реакції фоточутливості, проліферація кератиноцитів і панікуліт. Різні стани, такі як макулопапульозна екзантема, папулопустульозна екзантема або навіть екзема, часто об'єднуються у поняття «висип», однак для вибору належного підходу до лікування бажано провести диференціацію. Найчастіше висип реєстрували у разі застосування V + C (41%), рідше – D + T (24%) та E + B (14%). Хоча висип часто є НП низького рівня тяжкості, повідомлялося про серйозні та навіть небезпечні для життя побічні шкірні ефекти, включаючи мультиформну еритему, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами, індукований лікарськими препаратами синдром гіперчутливості та гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

Суха шкіра (xerosis cutis) та свербіж (pruritus) – це побічні ефекти, які регулярно виникають у разі використання всіх трьох комбінацій із частотою 10-20%; свербіж часто є результатом сухої шкіри.

У 34% пацієнтів, які отримували V + C, повідомлялося про викликані ультрафіолетовими А-хвилями реакції фоточутливості з еритемою, утворенням пухирів та болючим опіком, це траплялося лише у 4% пацієнтів, які лікувалися D + T або E + B. Радіочутливість спостерігалася у пацієнтів, які одночасно отримували променевою терапією та BRAFi/MEKi, переважно з вемурафенібом. Імовірно, ефективність не знижується через переривання терапії BRAF під час променевої терапії, як це показано для вемурафенібу.

Алопеція, пов'язана з терапією BRAFi + MEKi, зазвичай означає дифузне випадання волосся. Примітно, що кучеряве волосся, яке часто спостерігається під час монотерапії BRAFi, не виявляють під час терапії BRAFi + MEKi.

Кератиноцитарну проліферацію, включаючи фолікулярний кератоз (actinic keratoses), плоскоклітинну карциному шкіри, кератоакантому та папілому шкіри, фіксували приблизно у 7% пацієнтів, які отримували BRAFi + MEKi. Фолікулярний кератоз із дисемінованими дрібними гіперкератотичними фолікулярними папулами на обличчі або проксимальних частинах кінцівок був зареєстрований у 4-7% пацієнтів. Наявна також низка клінічних варіантів долонно-підшовавого синдрому: долонно-підшовава еритродизестезія (PPE) із запальними та болючими ураженнями, що не обмежуються точками тиску, і долонно-підшовавий гіперкератоз (PPH, так звана долонно-підшовава кератодермія) з гіперкератотичними та болючими ураженнями в точках тиску. Їх також називають

Продовження на стор. 28.



# 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 або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу 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 дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування дабрафенібом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку дабрафенібу не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза дабрафенібу як для використання у вигляді монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). При використанні в комбінації з дабрафенібом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу. **Тривалість лікування.** Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності. **Побічні реакції.** Дуже часто: папіломи; зниження апетиту; гіпофосфатемія; гіперглікемія; головний біль; кашель; нудота; блювання; діарея; гіпернатріємія; алопеція; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астенія. Часто: плоскостроїтна карцинома шкіри, себорейний 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. Кожен флакон містить поглинач волги з силікагелею. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Р.П. № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №2272 від 20.10.2021.

## МЕКІНІСТ

**Склад:** діюча речовина: траметиніб; 1 таблетка по 0,5 мг містить траметинібу диметилсульфоксид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб. Код АТХ L01X E25. **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 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. **Ад'ювантне лікування меланоми.** Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланомою III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **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. **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; висип; акнеформний дерматит; сухість шкіри; алопеція; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 до 8 °C). Зберігати в оригінальній упаковці (щільно закритому флаконі) для захисту від дії світла та вологи. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Р.П. № UA/16836/01/01, UA/16836/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №1128 від 13.05.2020.

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкий громадськості), 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 Бендери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33