



# Иммуноонкология – новая эра в лечении меланомы

*Меланома кожи – злокачественная опухоль, которая может образоваться в любом возрасте. В последние десятилетия отмечается рост распространенности данного заболевания, и, несмотря на достижения фармакотерапии, его лечение остается крайне трудной задачей. Именно поэтому в рамках XX Российского онкологического конгресса 16 ноября 2016 г. состоялся интерактивный семинар, посвященный актуальным проблемам терапии меланомы, организованный компанией «Бристол-Майерс Сквибб» совместно с Ассоциацией специалистов по проблемам меланомы МЕЛАНОМА.ПРО. Российские и зарубежные специалисты под председательством д.м.н., профессора кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующего отделением биотерапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председателя экспертного комитета по меланоме Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) Льва Вадимовича ДЕМИДОВА обсудили эффективные методы иммунотерапии и таргетной терапии метастатической меланомы кожи, обменялись опытом применения современных иммунных препаратов.*



Профессор  
Я. Шахтер

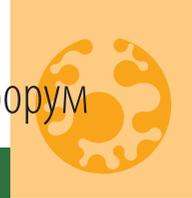
**В**едущий онкодерматолог Израиля и клиники онкодерматологии Melanoma Unit, основатель Института исследований и лечения рака кожи им. Эллы Лемельбаум при медицинском центре «ШИБА», преподаватель медицинского факультета Тель-Авивского университета,

## Лечение метастатической меланомы

профессор Яков ШАХТЕР (Jacob SCHACHTER) рассказал о современных методах лечения меланомы. Он отметил, что в последнее десятилетие произошла настоящая революция в лекарственной терапии онкологических заболеваний. В 2010 г. были предложены новые иммунные препараты для лечения злокачественных опухолей, в том числе метастатической меланомы, и методы таргетной терапии. Что же лучше – иммуно- или таргетная терапия? Иммунотерапия направлена на преодоление толерантности иммунной системы к опухоли, таргетная воздействует непосредственно на опухоль путем ингибирования сигнального пути клеточной пролиферации у пациентов со специфической мутацией.

Благодаря внедрению в 2009–2012 гг. в клиническую практику новых препаратов таргетной терапии у пациентов с меланомой IV стадии с метастазами в головной мозг и кости появилась надежда: эти препараты характеризовались высокой эффективностью и увеличением частоты ответов на лечение в течение нескольких дней. Так, сравнение эффективности вемурафениба и дакарбазина продемонстрировало существенное преимущество первого<sup>1</sup>. В группе вемурафениба отмечалась более высокая частота выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой дакарбазина. Полученные результаты послужили основанием для регистрации вемурафениба в качестве препарата для

<sup>1</sup> Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2507–2516.



## Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

лечения меланомы в США, Европе, Израиле, России.

Как известно, BRAF-мутация активирует каскад реакций, приводящих к неконтролируемой пролиферации клеток опухоли, блокаде апоптоза и активации ангиогенеза. Каскад реакций можно блокировать посредством таргетных препаратов – ингибиторов BRAF, MEK и др. Как показывают результаты клинических исследований, у больных метастатической меланомой таргетная терапия комбинацией дабрафениба и траметиниба (BRAF- и MEK-ингибиторы) эффективнее монотерапии дабрафенибом. При использовании комбинированной терапии общая выживаемость в течение трех лет у больных с нормальным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) достигает 50%<sup>2</sup>. Однако следует учитывать, что при использовании таргетной терапии, особенно в монорежиме, в течение нескольких месяцев не исключено развитие резистентности. Это обусловлено тем, что в клетке существуют множество путей передачи сигнала к активации пролиферации, MAP-киназный путь не является единственным и может быть активирован другими перекрестными сигнальными путями.

Таким образом, при применении таргетных препаратов основной проблемой является стойкость ответа на терапию.

В норме при появлении опухолевых клеток иммунный надзор распознает их и уничтожает, однако на некотором этапе, когда опухоль начинает задействовать механизмы уклонения от иммунного надзора, достигается определенное равновесие. В дальнейшем вследствие избыточного роста опухолевые клетки могут полностью ускользнуть от действия иммунной системы, что приводит к прогрессированию. Понимание

того, как работает иммунная система, позволяет применять наиболее эффективные методы иммунотерапии для лечения рака разной локализации и стадий. В качестве примера Я. Шахтер привел программу TIL (Tumour-Infiltrating Lymphocytes). Протокол иммунотерапии TIL включает оценку лимфоцитарной инфильтрации в удаленных метастатических опухолевых очагах, выделение и культивирование этих клеток *in vitro*, их активацию и введение в организм больного вместе с высокими дозами интерлейкина 2. Докладчик отметил, что на сегодняшний день механизм действия иммунной системы хорошо изучен. Известны контрольные точки иммунного ответа, которые участвуют во взаимодействии антиген-презентирующих клеток и Т-клеток.

В момент активации Т-лимфоцитов идет сложное и комплексное взаимодействие рецепторов на поверхности антиген-презентирующих клеток и Т-лимфоцитов. Помимо передачи информации об антигене обязательно участие рецепторов – контрольных точек иммунитета. Существуют как активирующие, так и ингибирующие рецепторы. В настоящее время показано, что при блокировании ингибирующих рецепторов можно достичь активации противоопухолевого иммунитета.

Первым препаратом для иммунотерапии является моноклональное антитело, блокирующее CTLA-4-рецептор на поверхности Т-лимфоцитов, который в норме ингибирует активацию иммунитета.

Второе поколение препаратов направлено на другой рецептор Т-лимфоцитов – PD-1. При блокировании этих контрольных точек иммунная система активируется и борьба с опухолевыми клетками становится более эффективной.

В настоящее время иммунные препараты применяются и в качестве терапии первой линии. Кроме того, можно комбинировать различные методы лечения, например антитела к CTLA-4 с антителами к PD-1 – ипилимумаб и ниволумаб. Не исключено, что данная комбинация станет стандартной схемой лечения в ближайшие пять лет

Ипилимумаб, являющийся ингибитором CTLA-4, продемонстрировал хорошую эффективность у больных неоперабельной или метастатической меланомой и увеличил общую выживаемость. В исследовании III фазы MDX010-20 пациенты с метастатической меланомой были рандомизированы на три группы. Первая группа получала монотерапию ипилимумабом, вторая – ипилимумаб и вакцину GP-100, третья – только вакцину GP-100. Применение ипилимумаба в дозе 3 мг/кг способствовало достоверному увеличению медианы общей выживаемости по сравнению с применением вакцины – 10,0 и 10,1 против 6,4 месяца соответственно<sup>3</sup>.

В другом исследовании III фазы (CA184-024) при сравнении эффективности комбинации дакарбазина и ипилимумаба в дозе 10 мг/кг и комбинации дакарбазина и плацебо у пациентов с метастатической меланомой, ранее не получавших лечения, добавление ипилимумаба к стандартной химиотерапии приводило к продолжительному ответу на терапию – увеличению показателей одногодичной, двух-, трех- и четырехлетней общей выживаемости<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> 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. Vol. 34. № 8. P. 871–878.

<sup>3</sup> Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 8. P. 711–723.

<sup>4</sup> Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2517–2526.



Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США расширило перечень показаний для иммунных препаратов. Теперь они применяются при злокачественных опухолях различной локализации, в том числе меланоме

Ипилимумаб оказывает положительный эффект в лечении меланомы и у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза. Так, стойкое положительное влияние на выживаемость продемонстрировано у больных с высоким уровнем лактатдегидрогеназы ЛДГ<sup>5</sup>.

По данным совокупного анализа 12 клинических исследований, около 22% пациентов достигли десятилетней выживаемости независимо от предшествующей терапии или наличия мутаций. Эти данные подтвердили возможность долгосрочного выживания при терапии ипилимумабом пациентов с метастатической меланомой<sup>6</sup>.

Не следует забывать, что каждый иммунный препарат может вызывать нежелательные явления. Так, совокупный анализ результатов всех исследований I и II фаз, а также III фазы (MDX010-20) показал, что побочные эффекты при использовании ипилимумаба наблюдались у 80–90% пациентов, 3–4-й степени тяжести – только у 25–50%<sup>7</sup>. Чаще отмечались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, колит) или кожи (сыпь,

зуд), преимущественно воспалительного характера.

Далее профессор Я. Шахтер рассмотрел механизм действия блокаторов рецепторов PD-1. Ниволумаб является моноклональным антителом, которое связывается с рецептором PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов и блокирует инактивирующее влияние этого рецептора на иммунный ответ. Опухолевые клетки, которые экспрессируют на своей поверхности лиганды к PD-1-рецептору – PD-L1 и PD-L2, не могут более ускользать от иммунного ответа. Трехлетняя выживаемость среди пациентов, ранее получавших ниволумаб, составила 30–40%. При этом данный эффект сохранялся на протяжении нескольких месяцев по окончании терапии.

В исследовании III фазы при сравнении эффективности монотерапии ниволумабом и дакарбазином у пациентов с мутацией BRAF дикого типа, ранее не получавших лечения, зафиксировано значительное улучшение показателей общей выживаемости в группе ниволумаба по сравнению с группой дакарбазина. Одногодичная общая выживаемость составила 70,7 и 46,3% соответственно, двухлетняя – 57,7 и 26,7%. Частота объективных ответов на терапию ниволумабом зарегистрирована в 40% случаев, дакарбазином – в 14%<sup>8</sup>.

Сказанное докладчик проиллюстрировал на конкретном примере (медицинский центр «ШИБА»). Пациент с меланомой, 76 лет. Пять лет назад получал лечение химиопрепаратами по поводу метастатической меланомы с метастазами в легкие, головной мозг, мягкие ткани.

Через два года после начала терапии ингибиторами PD-1 удалось достичь полной ремиссии заболевания. Лечение было прекращено. В настоящее время иммунные препараты применяются и в качестве терапии первой линии. Кроме того, можно комбинировать различные методы лечения, например антитела к CTLA-4 с антителами к PD-1 – ипилимумаб и ниволумаб. Не исключено, что данная комбинация станет стандартной схемой лечения в ближайшие пять лет.

Комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом иногда приводит к развитию тяжелых токсических реакций, однако они нивелируются после ее отмены. При этом противоопухолевый эффект сохраняется на протяжении двух-трех лет.

В заключение профессор Я. Шахтер отметил, что недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) расширило перечень показаний для иммунных препаратов. Теперь они применяются при злокачественных опухолях различной локализации, в том числе имеется регистрация ипилимумаба в адъювантном режиме при меланоме. Терапия ипилимумабом обеспечивает высокую частоту ответа и повышает общую выживаемость пациентов. При иммуноопосредованных нежелательных явлениях следует применять патогенетический подход, а не симптоматический. Важно также, чтобы пациенты научились распознавать нежелательные явления на каждом этапе иммунотерапии и вовремя сообщали об этом врачу.

<sup>5</sup> Lebbé C., McDermott D.F., Robert C. et al. Ipilimumab improves survival in previously treated advanced melanoma patients with poor prognosis factors: subgroup analyses from a phase III trial // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21. Suppl. 8. P. 401. Abstr. 13240.

<sup>6</sup> Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 3. № 17. P. 1889–1894.

<sup>7</sup> Ibrahim R., Berman D., DePril V. et al. Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. Suppl. Abstr. 8583.

<sup>8</sup> Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 4. P. 320–330.



## Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

### Факторы, определяющие эффективность лечения ипилимумабом (презентация клинического случая)

Как отметила ведущий научный сотрудник отделения биотерапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (РОНЦ им. Н.Н. Блохина) Минздрава России, к.м.н. Галина Юрьевна ХАРКЕВИЧ, факторами, влияющими на эффективность иммунотерапии, являются функциональный статус (ECOG > 0), повышенный уровень ЛДГ, скорость прогрессирования заболевания и опухолевая нагрузка (более двух пораженных органов). Отсутствие неблагоприятных факторов на фоне применения ипилимумаба гарантирует длительный контроль над заболеванием и, возможно, излечение.

Докладчик рассмотрела клинический случай. Пациентка 1954 года рождения с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, хроническая венозная недостаточность, лимфостаз в области правой нижней конечности, ожирение). В апреле 2012 г. больная была прооперирована по месту жительства – удалена меланома кожи правой голени (IIS стадия). Через несколько месяцев выявлены метастазы в паховых лимфоузлах, проведена паховая лимфаденэктомия справа. В январе 2013 г. отмечалось прогрессирование заболевания. Обнаружены множественные внутрикожные и мягкотканые метастазы в области правой нижней конечности. Проведено хирургическое удаление отдельных метастазов. Далее – четыре курса химиотерапии дакарбазином. Эффект терапии отсутствовал. После обращения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина пациентке проведена изолированная гипертермическая перфузия правой нижней конечности с мелфаланом. Наблюдалась и частичная регрессия опухолевого процесса. Однако через два

месяца прогрессирование местно-распространенного рака продолжилось. В августе – сентябре – химиотерапия гидроксимочевинной без видимого эффекта. В сентябре 2013 г. пациентке предложили принять участие в программе расширенного доступа к ипилимумабу. На начало терапии статус больной соответствовал ECOG 1. Боли в нижних конечностях требовали приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Анализ крови (общий, биохимия, ЛДГ) без отклонений. У пациентки выявлена BRAF-мутация. Распространенность заболевания: кожа и мягкие ткани правой нижней конечности. Проведена индукционная фаза иммунотерапии ипилимумабом (четыре внутривенных введения в дозе 3 мг/кг). Лечение пациентка переносила удовлетворительно. На фоне терапии наблюдался регресс части метастазов. Однако по окончании приема ипилимумаба пациентку стали мучить головные боли. Имели место слабость и эпизоды снижения артериального давления (АД). Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга для исключения метастатического поражения. Признаки метастазов не обнаружены, однако зафиксировано увеличение гипофиза. Общие биохимические анализы крови в норме. В гормональном профиле выявлены изменения: снижение уровней тиреотропного гормона (0,067 мЕд/л), свободного тироксина (8,2 пмоль/л), кортизола (менее 27,6 нмоль/л), фолликулостимулирующего гормона (2,307 МЕ/л). Отмечалось повышение уровня антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Поставлен диагноз: аутоиммунный гипофизит с вторичной недостаточностью надпочечников и щитовидной железы. Больной назначен метилпреднизолон в дозе 120 мг/сут. Через несколько дней приема наблюдались улучшение



К.м.н.  
Г.Ю. Харкевич

общего состояния, отсутствие головной боли, значительно уменьшилась слабость, нормализовалось АД. Было принято решение о постепенном снижении дозы метилпреднизолона. Его прием был завершен в конце марта 2014 г. По результатам обследования у пациентки не выявлено признаков прогрессирования болезни. Локальный статус оценен как стабилизация. Больная находилась под наблюдением в том числе эндокринолога. Для коррекции недостаточности надпочечников и щитовидной железы рекомендован прием Эутирокса и Кортефа. Уровни гормонов в анализе крови соответствовали норме.

С января 2014 г. дополнительного лечения пациентке не проводили. Состояние оставалось удовлетворительным.

В феврале 2015 г. появились боли в нижней части живота. Обнаружены метастазы в подвздошных лимфоузлах. С апреля 2015 г. в рамках программы расширенного доступа начата иммунотерапия ниволумабом. Исходно уровень ЛДГ составлял полторы нормы, клинически значимые отклонения в анализах крови отсутствовали.

На данный момент пациентке сделано 37 введений препарата. Переносимость удовлетворительная. Периодически отмечаются транзиторные подъемы липазы, в связи с чем единичные введения препарата пропускаются. Через четыре-пять месяцев терапии ниволумабом размеры подвздошных лимфоузлов вернулись к норме.



К.м.н.  
А.В. Новик

**П**родолжил симпозиум старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург), доцент ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия» Минздрава России, к.м.н. Алексей Викторович НОВИК. Он подчеркнул, что при проведении иммунотерапии необходимо следовать разработанным алгоритмам, предполагающим своевременное выявление иммуноопосредованных нежелательных явлений. В случае развития на фоне применения ипилимумаба у пациентов с меланомой побочных реакций прежде всего необходимо определить, являются ли они иммуноопосредованными,

### Как управлять переносимостью терапии ипилимумабом (презентация клинического случая)

и после этого решать, когда и какие иммуносупрессивные препараты назначать.

В качестве иллюстрации данного терапевтического подхода докладчик представил клинический случай пациента 74 лет. Болен с 2009 г. В сентябре 2009 г. проведено широкое иссечение меланомы кожи спины. В феврале 2010 г. пациент перенес аксиллярную лимфаденэктомию. На фоне терапии вемурафенибом с декабря 2014 г. по июль 2015 г. процесс стабилизировался. Прогрессирование заболевания отмечалось в декабре 2015 г. Выявлены метастазы в легких, левом надпочечнике, высокий уровень ЛДГ. Больному назначили иммунотерапию препаратом ипилимумаб. После двух введений ипилимумаба развилась сыпь, которую успешно контролировали с помощью преднизолона. После третьего введения ипилимумаба проявилась диарея 4-й степени. По результатам колоноскопии поставлен диагноз «эрозивный язвенный колит».

В связи с этим пациенту проведена инфузионная терапия в объеме 3000 мл/сут, назначен преднизолон в дозе 2 мг/кг (120 мг/сут), сульфасалазин 500 мг четыре раза в сутки в первый день, 1000 мг четыре раза

в сутки во второй день и с третьего дня по 2000 мг четыре раза в сутки. Однако данные меры не привели к полному контролю симптомов, диарея сохранялась. Было принято решение о назначении инфликсимаба в дозе 275 мг в/в 2,5 часа. На фоне терапии отмечалось сокращение эпизодов диареи. Пациента выписали из стационара. Постепенно отменили преднизолон. Таким образом, из-за развития нежелательных явлений пациент с метастатической меланомой (IV M1c стадия, BRAF-мутация) недополучил одно введение ипилимумаба. Последующая лечебная тактика заключалась в наблюдении за состоянием пациента, поскольку отмечался частичный регресс, который сохраняется до настоящего времени. Как отметил А.В. Новик, назначая ипилимумаб, надо помнить о побочных реакциях, которые могут проявиться не сразу, а по окончании терапии. Ключ к успешному контролю над ними – информирование больных о возможных нежелательных явлениях и своевременное начало адекватного лечения. Иммуносупрессивная терапия в случае иммуноопосредованных побочных реакций не влияет на эффективность лечения.

### Заключение

**П**о данным клинических исследований, проведенных в последние годы, иммунотерапия является эффективным методом лечения рака. Инновационные препараты, блокирующие вызываемую опухолью иммуносупрессию, – ипилимумаб и ниволумаб позволяют достигать быстрого и длительного противоопухолевого ответа у большого числа пациентов с метастатической меланомой. Препарат Ервой® (ипилимумаб) зарегистрирован в России для лечения больных с неоперабельной или метастатической меланомой.

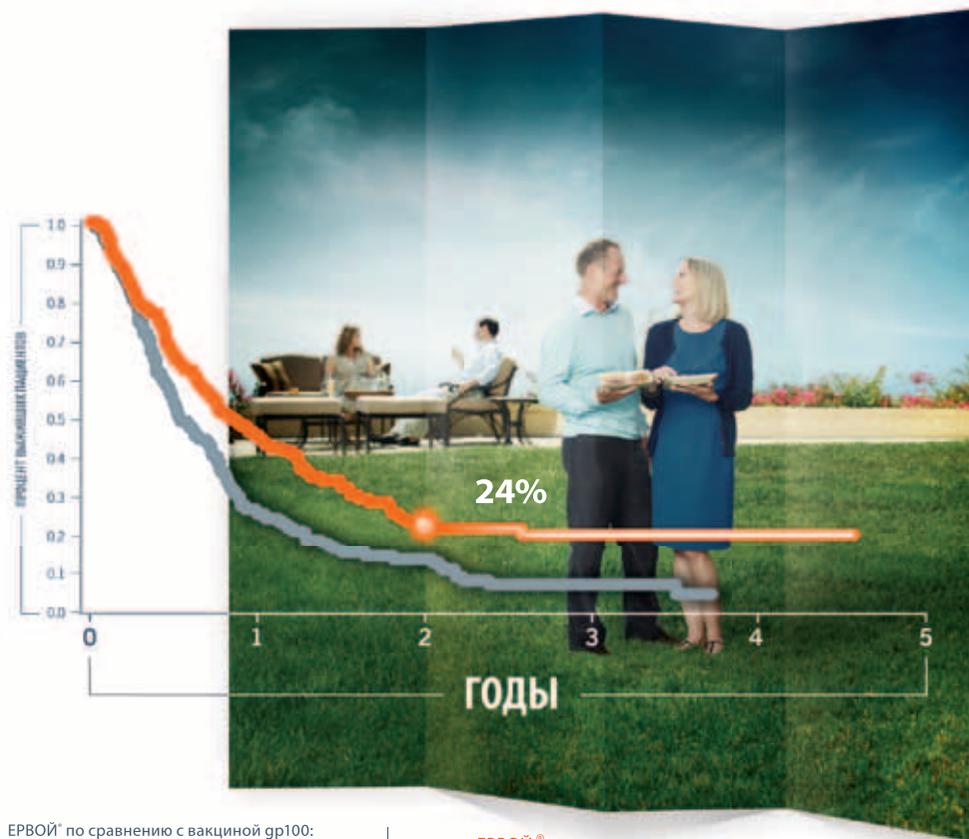
Ипилимумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, действие которого направлено на цитотоксический антиген CTLA-4, находящийся на поверхности Т-лимфоцита и нарушающий процесс распознавания раковых клеток как чужеродных организму. Ипилимумаб блокирует CTLA-4, тем самым поддерживая иммунный ответ организма на атаку раковых клеток, и влияет на создание антител, уничтожающих клетки опухоли. Эффективность препарата Ервой® подтверждена в многочисленных

клинических исследованиях. Их результаты продемонстрировали, что терапия препаратом Ервой® достоверно увеличивает медиану общей выживаемости и почти удваивает одногодичную и двухлетнюю выживаемость у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, у которых предшествующая терапия оказалась неэффективной или плохо переносилась, а также способствует сохранению качества жизни пациентов.

Рекомендуемая доза ипилимумаба – 3 мг/кг. Способ применения: внутривенные инфузии один раз в три недели. Полный курс лечения предполагает четыре инфузии. ☺

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

# Доказанная долговременная выживаемость – новый уровень эффективности терапии у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой



Почти удвоение одно- и двухлетней выживаемости<sup>1</sup>

**46%**  
ОДНОЛЕТНЯЯ выживаемость<sup>1</sup>

**24%**  
ДВУХЛЕТНЯЯ выживаемость<sup>1</sup>

EPVOY® по сравнению с вакциной gp100: HR (соотношение рисков) = 0.66 (95% CI (доверительный интервал): 0.51, 0.87), P=0.0026<sup>2,а</sup>

— EPVOY®  
— gp100

<sup>а</sup>Без поправки на множественное сравнение.

<sup>1</sup>EPVOY® инструкция по применению.

<sup>2</sup>Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.

## Первый иммуно-онкологический препарат в России, достоверно обеспечивающий долговременную выживаемость

### ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ EPVOY® (YERVOY®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003609. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: EPVOY® (YERVOY®). МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ипилимуаб (ipilimumab). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для инфузий. СОСТАВ: 1 флакон с раствором для инфузий содержит: активное вещество: ипилимуаб 53,5 мг или 213,0 мг, вспомогательные вещества: трометамол гидрохлорид 33,7 мг или 134,3 мг; натрия хлорид 62,6 мг или 249,0 мг; маннитол 107,0 мг или 426,0 мг; пентетовая кислота 0,42 мг или 1,67 мг; полисорбат 80 1,07 мг или 4,26 мг; натрия гидроксид и хлористоводородная кислота – q.s. до pH 7,0; вода для инъекций – q.s. до 10,7 мл или до 42,6 мл. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Код АТХ: L01XC11. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** неоперабельная или метастатическая меланнома у взрослых пациентов при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** - Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. - Детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. - Беременность и период грудного вскармливания. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Исследований применения препарата EPVOY® у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата. Иммуноглобулин G1 может проникать через плацентарный барьер; последствия применения препарата на развитие плода не изучены. Применение препарата EPVOY® при беременности противопоказано. Во время лечения у женщин детородного периода рекомендуется применение контрацепции. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата EPVOY® взрослым составляет 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, вводимой каждые 3 недели. Курс лечения – 4 введения. При переносимости пациент должен получить полный курс лечения (4 дозы) независимо от появления новых очагов повреждений или роста существующих очагов. Оценка состояния опухоли проводится после окончания полного курса терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** В клинических исследованиях с введением различных доз у пациентов с различными типами опухоли препарат EPVOY® применяли более чем 10000 пациентов. При применении препарата EPVOY® чаще всего отмечаются побочные реакции, обусловленные повышением активности иммунной системы. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, удается устранить при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. Наиболее частыми нежелательными реакциями, выявленными более чем у 10 % пациентов в клинических исследованиях препарата EPVOY®, были диарея, сыпь, зуд, утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита и абдоминальные боли. В большинстве случаев побочные реакции были выражены от легкой до средней (степень 1 и 2). Терапия была прекращена из-за побочных реакций у 10 % пациентов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА** Максимальная переносимая доза препарата EPVOY® не установлена. В клинических исследованиях использовались дозы препарата до 20 мг/кг включительно; при введении этой дозы очевидных токсических эффектов препарата не было выявлено. При передозировке лечение должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Препарат EPVOY® может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Побочные реакции, обусловленные воздействием на иммунную систему, могут затрагивать желудочно-кишечный тракт, легкие, кожу, нервную систему, органы эндокринной системы и другие системы органов. Они могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими и развиваться обычно во время терапии, однако отмечены также случаи их появления спустя месяцы после введения последней дозы препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА** Раствор для инфузий 5 мг/мл. По 10 мл или 40 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренный бутылрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА** отпускают по рецепту. **ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА В РФ:** ООО «Бристон-Майерс Сквибб», 105064, г. Москва, Земляной вал, д. 9, Тел. (495)755-92-67, факс (495) 755-92-62.

Для получения подробной информации смотри полную инструкцию по применению.



**Bristol-Myers Squibb**

© 2016 Bristol-Myers Squibb. All rights reserved. 731RU16PR07205-01