



Персонализированная терапия метастатической меланомы кожи

К.В. Орлова, Г.Ю. Харкевич, И.А. Утяшев, Л.В. Демидов

Адрес для переписки: Кристина Вячеславовна Орлова, krisman03@gmail.com

Лечение пациентов с метастатической меланомой кожи и мутацией BRAFV600 ингибиторами BRAF, такими как вемурафениб и дабрафениб, демонстрирует высокую частоту объективных ответов примерно в половине случаев. Тем не менее продолжительность ответов ограничена у большинства больных примерно шестью месяцами из-за развития приобретенной резистентности. Результаты доклинических исследований показали, что одновременное ингибирование BRAF и MEK-киназы митоген-активированного протеинкиназного пути приводит к более продолжительному ответу опухоли на лечение, более высокой частоте объективных ответов, а также уменьшению кожных нежелательных явлений. В данной статье представлен обзор доступных на сегодняшний день данных клинических исследований BRAF- и MEK-ингибиторов, зарегистрированных в России.

Ключевые слова: вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, кобиметиниб, меланома, BRAFV600

Метастатическая меланома кожи (мМК) характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью в течение первого года от момента появления отдаленных метастазов. Так, медиана общей продолжительности жизни у пациентов с мМК, получавших стандартную химиотерапию, как правило, не превышает девяти месяцев [1–4].

До 2011 г. химиотерапия считалась стандартным и единственным вариантом лечения пациентов с мМК. Предпринимались попытки комбинировать химиотерапию с иммунотерапией (интерферон

альфа-2b, интерлейкин 2) для повышения эффективности лечения. Но оказать существенное влияние на показатели общей выживаемости с помощью биохимиотерапии так и не удалось.

Реальные успехи в лечении мМК появились в 2011 г., когда FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) зарегистрировало в США ипилимумаб (anti-CTLA4 – цитотоксический антиген Т-лимфоцита-4) и вемурафениб (BRAFi – ингибитор BRAF) для лечения мМК. Оба препарата впервые продемонстрировали

достоверное увеличение общей выживаемости пациентов с мМК по сравнению со стандартной химиотерапией.

Предпосылкой применения ингибиторов BRAF при мМК стало открытие роли мутации в гене BRAF при мМК. Исследователи из Института по изучению генома Sanger Institute (Великобритания) в 2002 г. обнаружили, что приблизительно в 40–60% образцов МК присутствуют мутации гена, кодирующего протеинкиназу BRAF [5]. Наиболее частой мутацией в гене BRAF при МК (около 90%) является мутация V600E – замена аминокислоты валин на глутамин в 600-м кодоне, что приводит к увеличению киназной активности фермента BRAF по отношению к нижестоящей киназе MEK во внутриклеточном пути передачи сигнала MAPK. Помимо мутации V600E в гене BRAF встречаются и другие виды мутаций (V600K, V600R, V600D), которые также активируют киназную активность фермента. Активация MAPK-пути внутриклеточной передачи сигнала через последовательную активацию киназ MEK и ERK вызывает неконтролируемую пролиферацию клетки и блокаду апоптоза [6–8].

Доклинические и клинические данные подтвердили, что противоопухолевый эффект препарата, селективно блокирующего BRAF, реализуется в опухоли с мутацией в гене BRAF. Воздействие ингиби-



торов BRAF на опухолевые клетки с нормальным «диким» типом киназы BRAF (не имеющим мутации в этом гене), напротив, сопровождается патологической активацией каскада BRAF – MEK – ERK и стимулирует рост меланомы. Поэтому перед началом терапии ингибиторами BRAF всегда необходимо исследовать образец опухоли на наличие BRAF-мутации.

Первым таргетным препаратом, продемонстрировавшим статистически значимое увеличение общей выживаемости пациентов с мМК, стал вемурафениб. Препарат блокирует патологический сигнальный путь MAPK, который запускается мутацией BRAFV600. Вемурафениб рекомендован к применению в дозе 960 мг дважды в день *per os* (суточная доза 1920 мг) для пациентов с метастатической (IV стадия) и неоперабельной меланомой кожи III стадии при наличии мутации BRAFV600. Лечение проводят до прогрессирования заболевания или развития непереносимости терапии. Вемурафениб разрешен для клинического применения в США и Евросоюзе в 2011 г., в России – с декабря 2013 г. Основанием для регистрации препарата послужили данные клинического исследования III фазы BRIM-3, в котором эффективность вемурафениба сравнили с эффективностью стандартной химиотерапии дакарбазином у пациентов с мМК, ранее не получавших системного лечения. Главными целями данного исследования были оценка общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [9].

В исследовании участвовали 675 пациентов с мутацией BRAFV600, с неоперабельной МК III или IV стадии. Рандомизацию пациентов проводили в соотношении 1:1. В группу вемурафениба (960 мг внутрь, два раза в сутки *per os*) вошли 337 пациентов, в группу дакарбазина (1000 мг/м² внутривенно каждые три недели) – 338 пациентов. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания, неприемлемой

токсичности или отзыва согласия пациентом по любой причине.

В данном исследовании было показано, что по сравнению со стандартной химиотерапией вемурафениб на 30% снижает риск смерти (относительный риск (ОР) 0,70; $p = 0,0008$) и на 62% (ОР 0,38; $p < 0,0001$) риск прогрессирования заболевания. Кроме того, наблюдалось значительное увеличение частоты объективного ответа на лечение в группе вемурафениба (57%, включая 5,6% полных ответов) по сравнению с группой дакарбазина (8,6% (1,2% полных ответов)). Медиана общей выживаемости при использовании вемурафениба составила 13,6 месяца и была значимо выше, чем в группе дакарбазина, – 9,7 месяца ($p < 0,001$). Медиана ВБП на фоне вемурафениба в четыре раза превысила таковую на фоне химиотерапии: 6,9 против 1,6 месяца ($p < 0,001$). Несмотря на разрешенный протоколом исследования переход больных из группы дакарбазина в группу вемурафениба после прогрессирования заболевания, статистически достоверные различия между группами сохранились. Обновленные результаты данного исследования демонстрируют показатели 36- и 48-месячной общей выживаемости в группе вемурафениба на уровне 20,8 и 17% соответственно [10]. Таким образом, в исследовании BRIM-3 каждый пятый пациент с мМК, получавший вемурафениб в первой линии терапии, прожил три года и более. Другим представителем ингибиторов BRAF, воздействующих на сигнальный путь MAPK, является дабрафениб. Препарат зарегистрирован для клинического применения у пациентов с мМК и мутацией BRAFV600 в дозе 150 мг дважды в день *per os* (суточная доза 300 мг). Основанием для регистрации дабрафениба в США и странах Евросоюза в 2013 г. стали результаты рандомизированного исследования III фазы BREAK-3 [11].

Первичной целью данного исследования являлась оценка ВБП, вторичной – оценка общей

выживаемости. В исследование было включено 225 пациентов с мутацией BRAFV600, с неоперабельной МК III и IV стадий. Дабрафениб сравнивали со стандартной химиотерапией дакарбазином. В группу дабрафениба было включено 187 пациентов, в группу химиотерапии дакарбазином – 63 пациента.

В ходе исследования установлено, что у пациентов, получавших дабрафениб, медиана ВБП была достоверно выше, чем у пациентов, получавших дакарбазин (6,9 против 2,7 месяца; $p < 0,0001$). Частота объективных ответов на лечение в группе дабрафениба достигла 50% (включая 3% полных ответов), в группе дакарбазина – 7% (2% полных ответов). Медиана общей продолжительности жизни в группе дабрафениба составила 18 месяцев. В группе дакарбазина она превысила 15 месяцев. Высокий показатель общей выживаемости в группе дакарбазина связан с кроссовером: пациенты при прогрессировании заболевания на дакарбазине в соответствии с условиями протокола могли получать дабрафениб. Обновленные результаты исследования, представленные на ESMO в 2014 г., подтвердили увеличение показателей выживаемости в группе дабрафениба до 20,8 месяца (по условиям протокола, при прогрессировании заболевания на фоне терапии дабрафенибом, если исследователь считал, что в интересах пациента продолжить терапию, терапия могла быть продолжена) [12].

Безусловно, полученные результаты свидетельствовали об увеличении общей выживаемости пациентов с мМК. Вместе с тем стало очевидно, что у большинства пациентов рано или поздно заболевание на фоне терапии ингибиторами BRAF начинает прогрессировать. Детальное изучение механизмов возникновения резистентности позволило сделать вывод, что резистентность к BRAF-ингибиторам может развиваться двумя способами – путем активации нижележащей киназы MEK, так называемый MEK-зависимый

Онкология



путь, и путем активации другого пути – PI3K/Akt/mTOR – MEK-независимый путь (рисунок).

Для предотвращения MEK-зависимой резистентности к ингибиторам BRAF и улучшения результатов лечения было предложено комбинировать ингибиторы киназы BRAF с ингибиторами нижестоящей в MAPK-пути киназы MEK. Рассмотрим результаты исследований комбинационной терапии (coBRIM, COMBI-V и COMBI-D). Интересно, что клиническая эффективность монотерапии мМК ингибиторами MEK незначительна, поэтому использовать эти препараты вне комбинации с ингибиторами BRAF нецелесообразно. В то же время добавление ингибитора MEK к ингибитору BRAF усиливает блокирование опухолевого роста, замедляет (а в ряде случаев препятствует) развитию приобретенной резистентности, а также блокирует парадоксальный механизм активации пути MAPK

(уменьшая частоту кожной токсичности ингибиторов BRAF) [13, 14]. Исследование coBRIM – комбинация вемурафениба с кобиметинибом у пациентов с мМК с мутацией BRAFV600 в качестве терапии первой линии. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы, в котором участвовало 495 пациентов (рандомизировано) с метастатической или местно-распространенной меланомой кожи с мутацией BRAFV600. В качестве первичной цели данного исследования была выбрана оценка ВВП. Дополнительно оценивали общую выживаемость, частоту объективного ответа. Пациенты случайным образом были распределены в группу «вемурафениб + кобиметиниб» (n = 247) и «вемурафениб + плацебо» (n = 248). Вемурафениб назначали в стандартной дозе 960 мг два раза в сутки *per os* длительно, непрерывно. Кобиметиниб назначали в дозе 60 мг

утром однократно *per os* с первого по 21-й день, семь дней перерыв. Медиана ВВП достигла 12,3 месяца в группе комбинированной терапии, 7,2 месяца – в группе монотерапии вемурафенибом. Медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии составила 22,3 месяца, в группе монотерапии вемурафенибом – 17,4 месяца (ОР 0,70; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,90; p = 0,005). При проведении анализа в зависимости от исходного уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), которая является независимым фактором неблагоприятного прогноза, было выявлено, что при нормальном уровне ЛДГ медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии не достигнута (срез данных 28.08.2015), а в группе «вемурафениб + плацебо» она составила 23,3 месяца (ОР 0,59; 95% ДИ 0,40–0,87). Частота объективного ответа в группе комбинированной терапии достигла

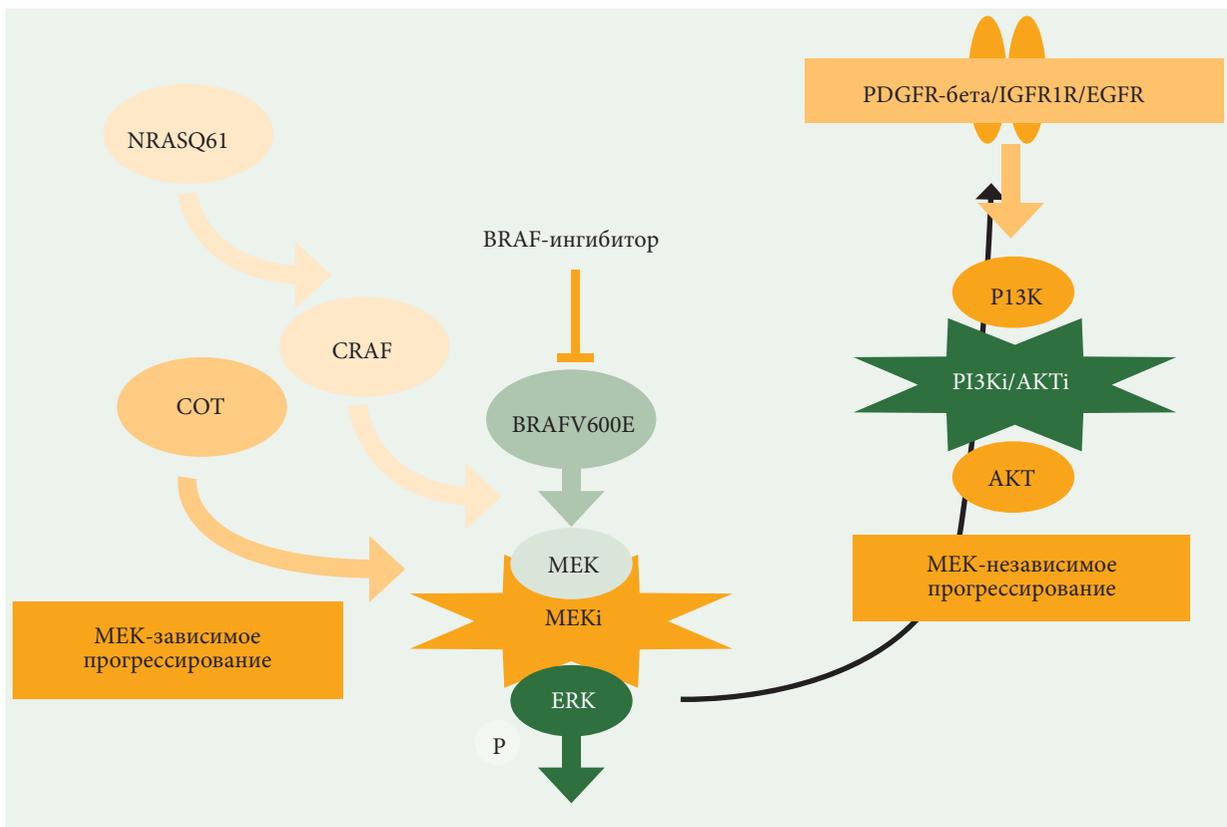


Рисунок. Механизмы приобретенной резистентности к терапии ингибиторами BRAF



69,6% (полных ответов – 15,8%, частичных – 53,8%), в группе «вемурафениб + плацебо» – 50% (полных ответов – 10,5%, частичных – 39,5%). Нежелательные явления вемурафениба в основном представлены дерматологической токсичностью (сыпь, гиперкератоз, повышенная чувствительность к солнечному свету, развитие кератоакантом/ПКР), артралгиями, утомляемостью. Для комбинированной терапии менее характерна дерматологическая токсичность, чаще развивается гастроинтестинальная токсичность (диарея, тошнота, рвота), отмечается изменение лабораторных показателей (повышение уровней креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы).

Комбинацию ингибитора BRAF и ингибитора MEK с монотерапией ингибитором BRAF сравнивали и в других исследованиях – COMBI-V (дабрафениб + траметиниб vs вемурафениб) и COMBI-D (дабрафениб + траметиниб vs дабрафениб).

COMBI-V – многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, в которое было включено 704 пациента с метастатической или местно-распространенной МК с мутацией BRAFV600. Первичной целью данного исследования была оценка общей выживаемости, вторичной – оценка ВВП и частоты объективного ответа. Пациенты случайным образом были распределены на группы комбинированной терапии: дабрафениба в дозе 150 мг два раза в сутки *per os* длительно, непрерывно и траметиниба 2 мг *per os* однократно утром ежедневно, непрерывно (n = 352) и группу вемурафениба в стандартной дозе 960 мг два раза в сутки *per os* (n = 352). Медиана ВВП в группе комбинированной терапии составила 12,6 месяца, в группе монотерапии вемурафенибом – 7,3 месяца (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,73; p < 0,001), медиана общей выживаемости – 25,6 и 18,0 месяца соответственно (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,81; p < 0,001). Частота объективного ответа в группе комбинированной терапии, как и ожидалось, оказалась выше – 64% (полный ответ – 13%, частичный – 51%) по сравнению с 51% в группе вемурафениба (полный ответ – 8%, частичный – 44%) [15]. В исследовании COMBI-V при проведении подгруппового анализа были получены данные о наибольшей эффективности комбинированной терапии в подгруппе пациентов с нормальным уровнем ЛДГ (медиана общей выживаемости не достигнута vs 21,5 месяца соответственно). В группе с исходно повышенным уровнем ЛДГ существенных различий между группами не зарегистрировано (10,8 vs 8,9 месяца соответственно).

COMBI-D – многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, в котором участвовали 423 пациента с метастатической или местно-распространенной меланомой кожи с мутацией BRAFV600. Первичной целью данного исследования стала оценка ВВП, вторичной – оценка общей выживаемости, частоты объективного ответа. Группу комбинированной терапии составили 212 пациентов, группу монотерапии дабрафенибом – 211 пациентов. Медиана ВВП на фоне комбинированной терапии достигла 11 месяцев, на фоне монотерапии дабрафенибом – 8,8 месяца (ОР 0,67; 95% ДИ 0,53–0,84; p < 0,001), медиана общей выживаемости – 25,1 vs 18,7 месяца соответственно (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55–0,92; p = 0,011), частота объективного ответа – 69 vs 53% соответственно. Исследования показали также, что переносимость комбинированной терапии характеризуется снижением частоты дерматологических нежелательных явлений, однако необходимо отметить увеличение частоты гастроинтестинальных нежелательных явлений (диарея, тошнота), а также повышения артериального давления.

Сводные данные по всем исследованиям представлены в таблице. Таким образом, использование BRAF-/MEK-ингибиторов у пациентов с мМК с BRAF-мутацией представляет первый успешный пример персонализированной терапии, изменившей представление о мМК как об опухоли, рефрактерной к лекарственному лечению. Эти препараты пришли на смену химиотерапии и стали новым стандартом лечения меланомы с BRAF-мутацией, что подтверждает ранее сформулированный постулат о необходимости разработки разных подходов к лечению различных молекулярно-генетических подтипов меланомы. Появ-

ного ответа. Группу комбинированной терапии составили 212 пациентов, группу монотерапии дабрафенибом – 211 пациентов. Медиана ВВП на фоне комбинированной терапии достигла 11 месяцев, на фоне монотерапии дабрафенибом – 8,8 месяца (ОР 0,67; 95% ДИ 0,53–0,84; p < 0,001), медиана общей выживаемости – 25,1 vs 18,7 месяца соответственно (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55–0,92; p = 0,011), частота объективного ответа – 69 vs 53% соответственно. Исследования показали также, что переносимость комбинированной терапии характеризуется снижением частоты дерматологических нежелательных явлений, однако необходимо отметить увеличение частоты гастроинтестинальных нежелательных явлений (диарея, тошнота), а также повышения артериального давления.

Сводные данные по всем исследованиям представлены в таблице. Таким образом, использование BRAF-/MEK-ингибиторов у пациентов с мМК с BRAF-мутацией представляет первый успешный пример персонализированной терапии, изменившей представление о мМК как об опухоли, рефрактерной к лекарственному лечению. Эти препараты пришли на смену химиотерапии и стали новым стандартом лечения меланомы с BRAF-мутацией, что подтверждает ранее сформулированный постулат о необходимости разработки разных подходов к лечению различных молекулярно-генетических подтипов меланомы. Появ-

Таблица. Сводные данные по всем исследованиям coBRIM, COMBI-V, COMBI-D

Исследование и препарат	coBRIM		COMBI-V		COMBI-D	
	вемурафениб + кобиметиниб	вемурафениб + плацебо	дабрафениб + траметиниб	вемурафениб	дабрафениб + траметиниб	дабрафениб + плацебо
Количество пациентов, абс.	247	248	352	352	211	212
Медиана ВВП, мес.	12,3	7,2	12,6	7,3	11,0	8,8
Медиана ОВ, мес.	22,3	17,4	25,6	18,0	25,1	18,7
Медиана ОВ, мес., ЛДГ ≤ ВГН	Не достигнута	23,3	Не достигнута	21,5	Нет анализа	
Медиана ОВ, мес., ЛДГ > ВГН	14,8	11,2	10,8	8,9		

Примечание. ОВ – общая выживаемость, ВГН – верхняя граница нормы.

Онкология



ляются результаты исследований таргетных препаратов и при других типах меланомы с альтернативными мутациями (NRAS, cKIT). Можно ожидать, что определение молекулярно-генетического портрета опухоли уже в ближайшее

время станет неотъемлемой частью разработки стратегии лечения каждого пациента с диагнозом «меланома».

На сегодняшний день все существующие BRAF- и MEK-ингибиторы зарегистрированы

в России и при соответствующем лекарственном обеспечении с успехом могут быть использованы в терапии мМК. Профиль безопасности этих препаратов позволяет использовать их в амбулаторных условиях. ☺

Литература

1. Jacquillat C., Khayat D., Banzet P. et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases // *Cancer*. 1990. Vol. 66. № 9. P. 1873–1878.
2. Chapman P.B., Einhorn L.H., Meyers M.L. et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 9. P. 2745–2751.
3. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N. et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. № 1. P. 158–166.
4. Atkins M.B., Hsu J., Lee S. et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 35. P. 5748–5754.
5. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // *Nature*. 2002. Vol. 417. № 6892. P. 949–954.
6. Gray-Schopfer V., Wellbrock C., Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy // *Nature*. 2007. Vol. 445. № 7130. P. 851–857.
7. Демидов Л.В., Орлова К.В. Индивидуализация лекарственного лечения меланомы кожи // *Практическая онкология*. 2013. Т. 14. № 4 (56). С. 239–246.
8. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины // *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2013. № 2–3. С. 42–47.
9. McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. № 3. P. 323–332.
10. Chapman P.B., Robert C., Larkin J. et al. Vemurafenib (VEM) in patients (Pts) with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma (MM): final overall survival (OS) results of the BRIM-3 Study // *SMR*. 2015.
11. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Annual Meeting Abstracts // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. 18. Abstr. LBA8500.
12. Tafinlar Poster presented at ESMO 2014 Abstr. 1092PD.
13. Ribas A., Gonzalez R., Pavlick A. et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. № 9. P. 954–965.
14. Paraiso K.H., Fedorenko I.V., Cantini L.P. et al. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy // *Br. J. Cancer*. 2010. Vol. 102. № 12. P. 1724–1730.
15. Robert C. LBA4 Oral presentation at ESMO 2015.

Personalized Therapy for Metastatic Skin Melanoma

K.V. Orlova, G.Yu. Kharkevich, I.A. Utyashev, L.V. Demidov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Kristina Vyacheslavovna Orlova, krisman03@gmail.com

Treatment with BRAF inhibitors such as vemurafenib or dabrafenib in patients with advanced BRAFV600 mutated melanoma has shown objective tumor responses in approximately half of the patients. However, the duration of responses is limited in a majority of these patients, with progression-free survival rates around 6 months due to tumor progression from development of acquired resistance. Preclinical studies have suggested that concurrent inhibition of the BRAF kinases and MEK of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway could decrease MAPK-driven acquired resistance, resulting in longer duration of responses, higher rate of tumor responses, and a decrease in the cutaneous toxicities. This article provides an overview of currently available data from clinical studies BRAF and MEK inhibitors, which are registered in the Russian Federation.

Key words: vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, melanoma, BRAFV600

ТАФИНЛАР® + МЕКИНИСТ®

44% - БЕСПРЕЦЕДЕНТНАЯ 3-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ
В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ
И МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ
С МУТАЦИЕЙ BRAF V600

- Двойная блокада патологического сигнального пути²⁻⁵
- Увеличение медианы выживаемости, без прогрессирования в 1,5 раза по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF¹
- Увеличение 2-летней выживаемости до 52% и 3-летней до 44%^{8,10}
- Увеличение частоты объективных ответов до 64% по сравнению с 51% ответов на монотерапии^{1,8}
- Снижение частоты кожных осложнений, улучшение качества жизни по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF⁷

ГОДЫ

ТАФИНЛАР/ТАФИНЛАР®, КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Дабрафениб, капсулы, 50/75 мг. **Регистрационный номер:** ЛП-002274. **Показания:** дабрафениб в комбинации с траметинибом для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой гена BRAF V600. Дабрафениб в виде монотерапии: для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. **Дозы и метод введения.** Взрослые: рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации с траметинибом составляет 150 мг 2 р./д. Модификация дозы: в случае возникновения нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или отмена лечения. **Особые группы пациентов.** Дети (<18 лет): безопасность и эффективность не подтверждены. Пожилые (>65 лет): коррекция дозы не требуется. **Нарушение функции почек.** Легкое или умеренное: коррекция дозы не требуется. Тяжелое: применять с осторожностью. **Нарушение функции печени.** Легкое: коррекция дозы не требуется. Умеренное или тяжелое: применять с осторожностью. **Противопоказания:** беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **Специальные указания и меры предосторожности:** лихорадка, возникающая на фоне терапии, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией (особоопасно в случаях острой почечной недостаточности). Частота и тяжесть возрастают при комбинированном применении с траметинибом. Случай серьезной нефункциональной лихорадки обычно наблюдается в течение первого месяца лечения. Частота и тяжесть лихорадки возрастают при комбинированном применении с траметинибом и требуют мониторинга уровня креатинина сыворотки и функции почек. При возникновении лихорадки следует соблюдать рекомендации по коррекции дозы. Плоскоклеточный рак кожи и первичная меланома: осмотр кожи до начала лечения, в период лечения и через 6 месяцев после его прекращения или до начала другой противоопухолевой терапии. Внеочередные вторичные/рецидивирующие злокачественные новообразования: контроль в соответствии с клинической необходимостью в течение 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. Пакреатит: боль в животе неясного генеза требует проведения обследования, включая измерение активности сывороточной амиллазы и липазы. Тщательный контроль при возобновлении терапии дабрафенибом. Увеличить контроль внешних проявлений заболевания в период лечения. **В комбинации с траметинибом.** Кровотечение, отмененные гемостатические введения, в том числе обширные кровопроизведения, как при монотерапии, так и при комбинированном лечении. **Женщины детородного возраста:** необходимо использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 4 недель после прекращения терапии дабрафенибом и по меньшей мере в течение 4 месяцев после применения последней дозы траметиниба. Дабрафениб может снижать эффективность гормональных контрацептивов, следует пользоваться альтернативными методами контрацепции. **Репродуктивная функция.** Существует риск необратимого нарушения сперматогенеза. **Нежелательные реакции.** При монотерапии дабрафенибом: очень частые (10%): папиллома, снижение аппетита, головная боль, кашель, тошнота, рвота, диарея, поражение кожи (сыпь, гиперкератоз), апноэ, ладонно-подошвенная эритродизестезия, артралгия, миалгия, боль в конечностях, усталость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Частые (1–10%): акрохордон (мягкая бородавка), инфекция мочевых путей, инфекционное поражение глубоких слоев кожи и подкожной ткани (целлюлит), фолликулит, паронихия, пустулезная сыпь, плоскоклеточный рак кожи, включая собственно ПРК, рак in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантому, себорейный кератоз, гиперостоз, гиподерматит, гипергликемия, запор, поражение кожи (актинический кератоз, сухость кожи, зрительная, кожный зуд), трипподобный синдром. Нечастые (0,1–1%): впервые выявленная первичная меланома, гиперчувствительность, уевит, пакреатит, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность. Редкие (0,01–0,1%): тугоухость, интерстициальный нефрит. **Нежелательные реакции по данным спонтанных сообщений.** Редкие (0,01–0,1%): панникулит. **Дополнительные нежелательные реакции при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом.** Назофарингит, уменьшение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечения, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, сухость кожи, зуд, сыпь, артралгия, миалгия, боль в конечностях, усталость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Частые (1–10%): инфекция мочевых путей, инфекционное поражение глубоких слоев кожи и подкожной ткани (целлюлит), фолликулит, паронихия, пустулезная сыпь, плоскоклеточный рак кожи, включая собственно ПРК, рак in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантому, себорейный кератоз, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гипогликемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, нечеткость зрения, снижение остроты зрения, уменьшение ФВЛЖ, артериальная гипотензия, одышка, сухость во рту, стоматит, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, акнеформный дерматит, зрительная, актинический кератоз, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, повреждение кожи, гипергидроз, трещины кожи, панникулит, мышечный спазм, повышение активности креатининфосфокиназы, почечная недостаточность, воспаление слизистых оболочек. Нечастые (0,1–1%): акрохордон (мягкая бородавка), новый случай первичной меланомы, гиперчувствительность, хорориоптиопатия, уевит, отслойка сетчатки, периферический отек, нарушение функции левого желудочка, сердечная недостаточность, пневмонит, интерстициальная болезнь легких, пакреатит, рабдомиолиз, нефрит, острая почечная недостаточность. **Нежелательные реакции по данным спонтанных сообщений (траметиниб).** Частые (1–10%): брадикардия, уменьшение частоты сердечных сокращений. **Взаимодействия:** требуется осторожность при одновременном применении с мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4. Применять с осторожностью с препаратами, изменяющими pH желудка. Дабрафениб может индуцировать CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT и P-гликопротеин. Эффективность лекарственных препаратов, которые подвергаются метаболизму при участии этих ферментов, может снижаться. Рекомендуется контроль.

«Новartis Фарма» АГ, Швейцария.

МЕКИНИСТ/МЕКИНИСТ®, КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Траметиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5/1,0/2,0 мг. **Регистрационный номер:** ЛП-002945. **Показания.** Траметиниб в комбинации с дабрафенибом: для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. Траметиниб в виде монотерапии: для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. **Дозы и метод введения.** Взрослые: рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг 1 р./д. **Модификация дозы:** в случае возникновения нежелательных реакций может потребоваться снижение дозы, прерывание лечения или отмена лечения. **Особые группы пациентов.** Дети (<18 лет): безопасность и эффективность не подтверждены. Пожилые (>65 лет): коррекция дозы не требуется. **Нарушение функции почек.** Легкое или умеренное: коррекция дозы не требуется. Тяжелая степень: применять с осторожностью. **Нарушение функции печени.** Легкое: коррекция дозы не требуется. Умеренное или тяжелое: применять с осторожностью. **Противопоказания:** беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; окклюзия вен сетчатки (ОВС), повышенная чувствительность к траметинибу или другим компонентам препарата. **Специальные указания и меры предосторожности.** Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) / дисфункция левого желудочка: описаны случаи снижения ФВЛЖ. В случае риска возникновения дисфункции левого желудочка следует применять с осторожностью. Всем пациентам должна проводиться оценка ФВЛЖ до начала и в период проведения лечения. Может потребоваться коррекция дозы в соответствии с рекомендациями. Ухудшение зрения: сообщалось о случаях нарушения зрения, включая развитие хорориоптиопатии, отслойки пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС) и окклюзии вен сетчатки (ОВС). Не рекомендуется применение у пациентов с ОВС в анамнезе. Необходима консультация офтальмолога перед началом лечения и периодически во время его проведения. При выявлении патологии сетчатки следует немедленно прекратить лечение и обратиться к специалисту. При выявлении ОВС лечение необходимо отменить. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) / тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА): может возникнуть при применении траметиниба в виде монотерапии или в комбинации с дабрафенибом. При возникновении ТГВ или ТЭЛА следует немедленно обратиться в соответствующее лечебное учреждение. Сыпь: наблюдается у 60% пациентов на монотерапии и 20% пациентов при применении в комбинации с дабрафенибом. Траметиниб в комбинации с дабрафенибом. Лихорадка: частота и тяжесть возрастают при комбинированном применении траметиниба с дабрафенибом, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией (особоопасно в случаях острой почечной недостаточности). Следует контролировать концентрацию креатинина сыворотки крови и другие показатели функции почек при тяжелой лихорадке и непосредственно после ее разрешения. Случай серьезной нефункциональной лихорадки наблюдался в течение первого месяца терапии. Для лечения лихорадки следует соблюдать рекомендации по коррекции дозы. **Женщины репродуктивного возраста:** необходимо применять эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 4 месяцев после его завершения. Эффективность гормональной контрацепции может снижаться при применении препарата в комбинации с дабрафенибом, требуются альтернативные методы контрацепции. **Репродуктивная функция:** может оказывать неблагоприятное влияние. **Нежелательные реакции.** Монотерапия: очень частые (10%): артериальная гипертензия, кровотечения, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту, сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, апноэ, слабость, периферический отек, лихорадка. Частые (1–10%): фолликулит, паронихия, инфекционное поражение глубоких слоев кожи и подкожной ткани (целлюлит), пустулезная сыпь, анемия, дегидратация, нечеткость зрения, периферический отек, нарушение остроты зрения, дисфункция левого желудочка, снижение фракции выброса, лимфатический отек, носовое кровотечение, пневмонит, стоматит, повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, зрительная, симптомы ладонно-подошвенной эритродизестезии, трещины кожи, повышение активности креатининфосфокиназы крови, отек лица, воспаление слизистых оболочек, астения. Нечастые (0,1–1%): гиперчувствительность, хорориоптиопатия, окклюзия вен сетчатки, отек диска зрительного нерва, отслойка сетчатки, сердечная недостаточность, интерстициальная болезнь легких. **Дополнительные нежелательные реакции при применении в комбинации с дабрафенибом.** Очень частые (10%): назофарингит, уменьшение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечения, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, сухость кожи, зуд, сыпь, артралгия, миалгия, боль в конечностях, усталость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Частые (1–10%): инфекция мочевых путей, инфекционное поражение глубоких слоев кожи и подкожной ткани (целлюлит), фолликулит, паронихия, пустулезная сыпь, плоскоклеточный рак кожи, включая собственно ПРК, рак in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантому, себорейный кератоз, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, дегидратация, гипогликемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, нечеткость зрения, снижение остроты зрения, уменьшение ФВЛЖ, артериальная гипотензия, одышка, сухость во рту, стоматит, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, акнеформный дерматит, зрительная, актинический кератоз, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, повреждение кожи, гипергидроз, трещины кожи, панникулит, мышечный спазм, повышение активности креатининфосфокиназы, почечная недостаточность, воспаление слизистых оболочек. Нечастые (0,1–1%): акрохордон (мягкая бородавка), новый случай первичной меланомы, гиперчувствительность, хорориоптиопатия, уевит, отслойка сетчатки, периферический отек, нарушение функции левого желудочка, сердечная недостаточность, пневмонит, интерстициальная болезнь легких, пакреатит, рабдомиолиз, нефрит, острая почечная недостаточность. **Нежелательные реакции по данным спонтанных сообщений (траметиниб).** Частые (1–10%): брадикардия, уменьшение частоты сердечных сокращений. Редкие (0,01–0,1%): рабдомиолиз. **Взаимодействия.** Незвестны.

«Новartis Фарма» АГ, Швейцария.

1. Robert C., Karaszewska B., Schachter J. et al. New Engl J Med. 2015. V. 372, № 1. P. 30–39. 2. Nazarian R. et al. Nature. 2010. V. 468, № 7326. P. 973–979. 3. Johannessen C.M. et al. Nature. 2010. V. 468, № 7326. P. 902–903. 4. Villanueva J. Cancer Cell. 2010. V. 18, № 6. P. 683–695. 5. Wagle N. et al. J Clin Oncol. 2011. V. 29, № 22. P. 3085–3096. 6. Schadendorf D. et al. Eur J Cancer. 2015. V. 51, № 7. P. 833–840. 7. Grob J.J. et al. Lancet Oncol. 2015. V. 16, № 13. P. 1389–1398. 8. Long G.V. et al. Lancet. 2015. V. 386, № 9992. P. 444–451. 9. http://grfs.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx. 10. Flaherty K. et al. J Clin Oncol. 2016; 34 (suppl; abstr 9502).

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий



ООО «Новartis Фарма»
125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72/3
Телефон: +7 (495) 967-1270, факс: +7 (495) 967-12-68
www.novartis.ru

