

Как выбрать комбинацию ингибиторов BRAF и MEK для лечения пациента с метастатической меланомой? Фокусируемся на безопасности
Image



Как выбрать комбинацию ингибиторов BRAF и MEK для лечения пациента с метастатической меланомой? Фокусируемся на безопасности

Image



Оглавление

[Общая частота НЯ](#)

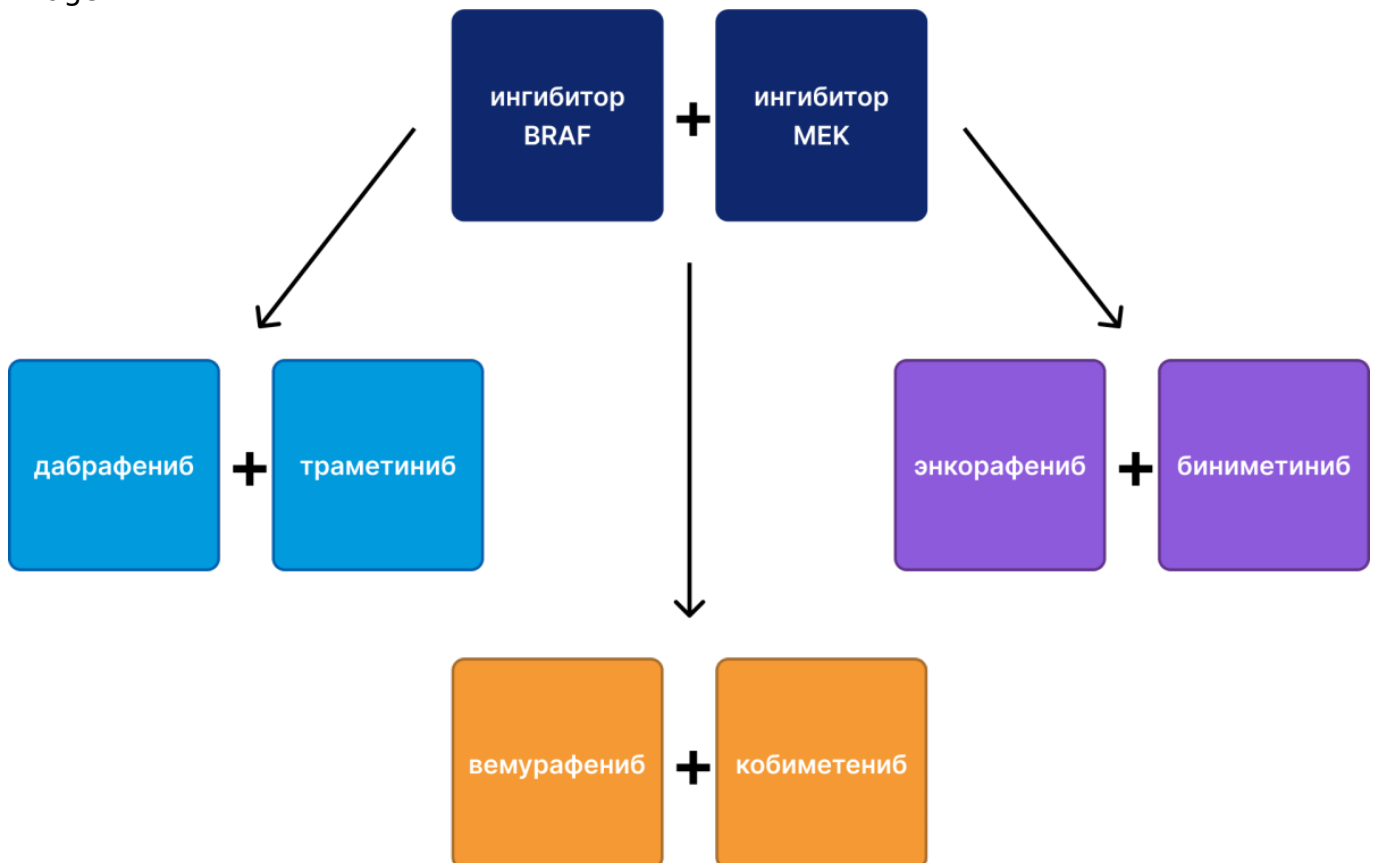
[Токсичность комбинаций ингибиторов BRAF и MEK в отношении определенных органов и тканей](#)

- [Артралгия 3–5 степени](#)
- [Артериальная гипертензия 3–5 степени](#)
- [Побочные явления со стороны ЖКТ 3–5 степени](#)
- [Гепатотоксичность 3–5 степени](#)

Комбинированное применение ингибиторов BRAF и MEK на сегодняшний день является одним из стандартов лечения метастатической меланомы с подтвержденной мутацией в гене *BRAF*.

В клинической практике используют три комбинации ингибиторов BRAF и MEK [1]:

Image



Несмотря на большое количество проведенных исследований, в настоящее время в распоряжении врачей не имеется данных по эффективности, которые убедительно доказывали бы преимущество одной из комбинаций над другими [2–4]. При этом, принимая решение о назначении комбинации для лечения меланомы, нужно на что-то ориентироваться, например на профиль безопасности.

В 2023 году итальянскими исследователями были опубликованы результаты масштабного метаанализа* нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением ингибиторов BRAF и MEK в виде монотерапии и в составе комбинаций [5]. Мы рассматриваем часть данных метаанализа, связанных с оценкой безопасности только комбинированного применения ингибиторов BRAF и MEK.

Image

Мета-анализ безопасности ингибиторов BRAF и MEK (M. Garutti, 2023)



3 комбинации препарата



> 3 тысяч пациентов

Общая частота НЯ [5]

Как показал метаанализ, у большинства пациентов с метастатической меланомой, получавших терапию ингибиторами BRAF и MEK, развивались НЯ разной степени (1–5 степень тяжести). При приеме комбинации дабрафениб + траметиниб НЯ (как суммарно любой степени тяжести, так и отдельно 3–5 степени тяжести) развивались реже, чем при приеме двух других комбинаций (вемурафениб + кобиметиниб и энкорафениб + биниметиниб).

Image

	дабрафениб + траметиниб	вемурафениб + кобиметиниб	энкорафениб + биниметиниб
Частота всех НЯ (1-5 степень тяжести)	94%	98%	98%
Частота развития НЯ 3-5 степени тяжести	44%	72%	68%

Токсичность комбинаций ингибиторов BRAF и MEK в отношении определенных органов и тканей [5]

Различные комбинации ингибиторов BRAF и MEK демонстрировали сопоставимый спектр токсичности при анализе системных побочных эффектов. Ряд НЯ 3–5 степени тяжести возникал с близкой частотой у пациентов, получающих лечение разными комбинациями: анемия (5–6%), астения (3%), снижение фракции выброса (2–3%) и головная боль (1–2%).

Одновременно с этим метаанализ выявил **существенную разницу** между показателями **частоты НЯ 3–5 степени тяжести**, направленных **на конкретные органы или ткани**. Оценка такой токсичности особенно важна при планировании терапии у пациентов с хроническими заболеваниями.

При выборе комбинации ингибиторов BRAF и MEK для назначения пациенту с метастатической меланомой и с сопутствующими хроническими заболеваниями следует учитывать токсичность каждой комбинации в отношении пораженного органа/системы.

Артралгия 3-5 степени [5]

Согласно данным метаанализа, частота развития артралгии 3–5 степени тяжести при приеме комбинации вемурафениб + кобиметиниб была в 4 раза выше, чем при приеме других комбинаций.

Image

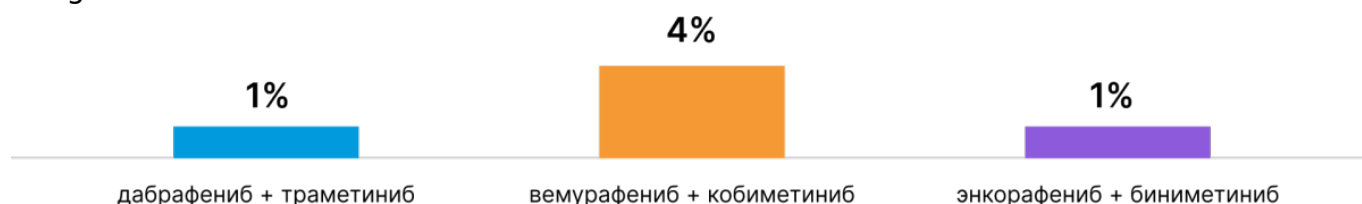
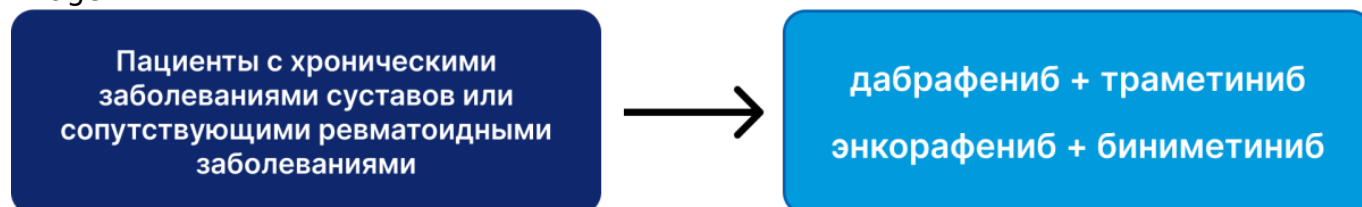


Рисунок 1. Частота развития артралгии 3–5 степени тяжести у пациентов с метастатической меланомой при приеме комбинации ингибиторов BRAF и MEK

Исходя из этого, при лечении пациентов с сопутствующими заболеваниями суставов или ревматоидными заболеваниями предпочтительными комбинациями могут являться дабрафениб + траметиниб или энкорафениб + биниметиниб.

Image



Артериальная гипертензия 3–5 степени [5]

У пациентов, принимавших комбинацию вемурафениб + кобиметиниб, артериальная гипертензия 3–5 степени тяжести развивалась в 1,3 раза чаще, чем у пациентов, принимавших другие комбинации ингибиторов BRAF и MEK.

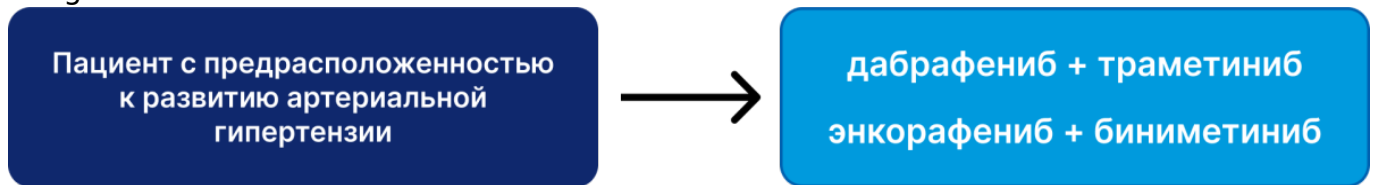
Image



Рисунок 2. Частота развития артериальной гипертензии 3–5 степени тяжести у пациентов с метастатической меланомой при приеме комбинации ингибиторов BRAF и MEK

Это означает, что при лечении пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а особенно пациентов с предрасположенностью к развитию артериальной гипертензии, желательно избегать назначения комбинации вемурафениб + кобиметиниб и при возможности выбрать другую комбинацию.

Image



Побочные явления со стороны ЖКТ 3-5 степени [5]

Распространенными НЯ со стороны ЖКТ при приеме ингибиторов BRAF и MEK являются рвота и диарея. Частота развития рвоты 3-5 степени тяжести была сопоставима для всех трех комбинаций и составляла 2%. Диарея 3-5 степени тяжести реже всего развивалась при приеме комбинации дабрафениб + траметиниб (у 1% пациентов). Исходя из этого, для лечения пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ предпочтительной может являться комбинация дабрафениб + траметиниб.

Image

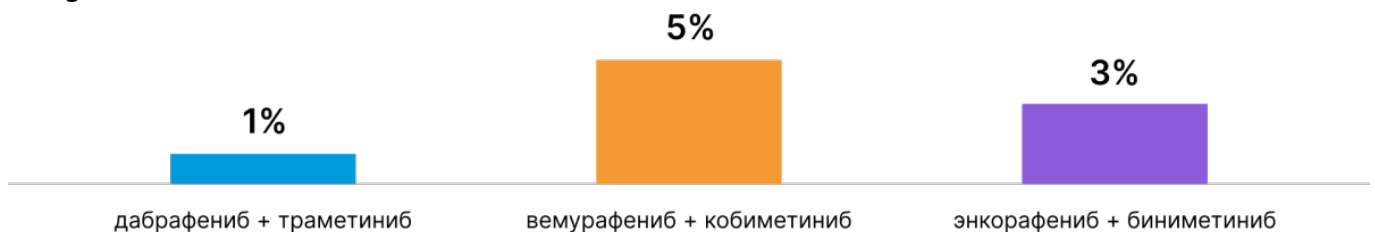
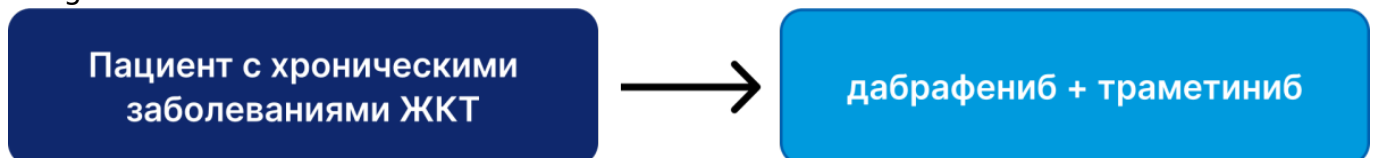


Рисунок 3. Частота развития диареи 3-5 степени тяжести у пациентов с метастатической меланомой при приеме комбинации ингибиторов BRAF и MEK

Image



Гепатотоксичность 3-5 степени [5]

Метаанализ показал, что комбинация вемурафениб + кобиметиниб вызывает повышение уровня печеночных трансаминаз 3-5 степени **у 10% пациентов**. Это свидетельствует о достаточно сильном цитотоксическом действии на клетки печени. Реже всего данное НЯ регистрируется при приеме комбинации дабрафениб + траметиниб — **лишь у 4% пациентов**, что может повлиять на выбор в ее пользу у пациентов с патологией печени.

Image

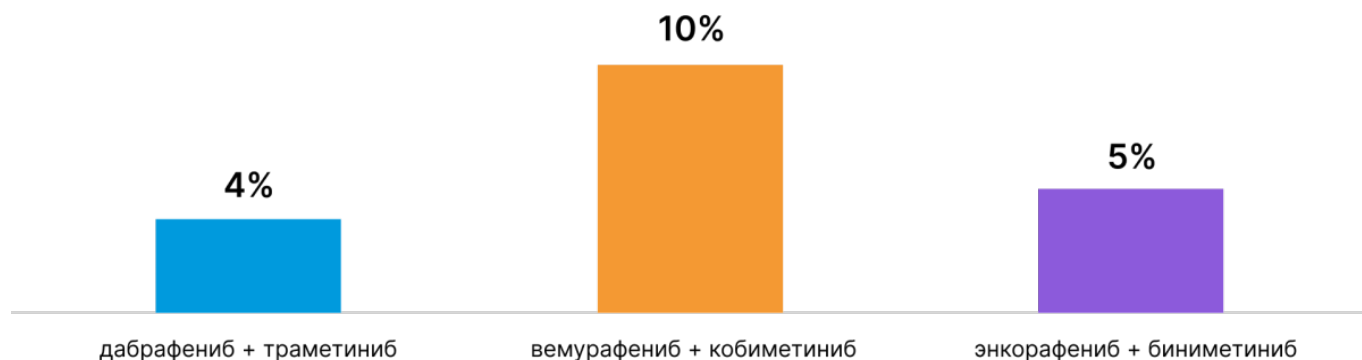
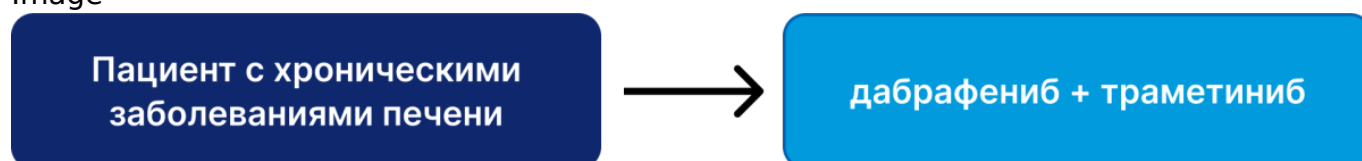


Рисунок 4. Частота повышения уровня печеночных трансаминаз 3-5 степени у пациентов с метастатической меланомой при приеме комбинации ингибиторов BRAF и MEK

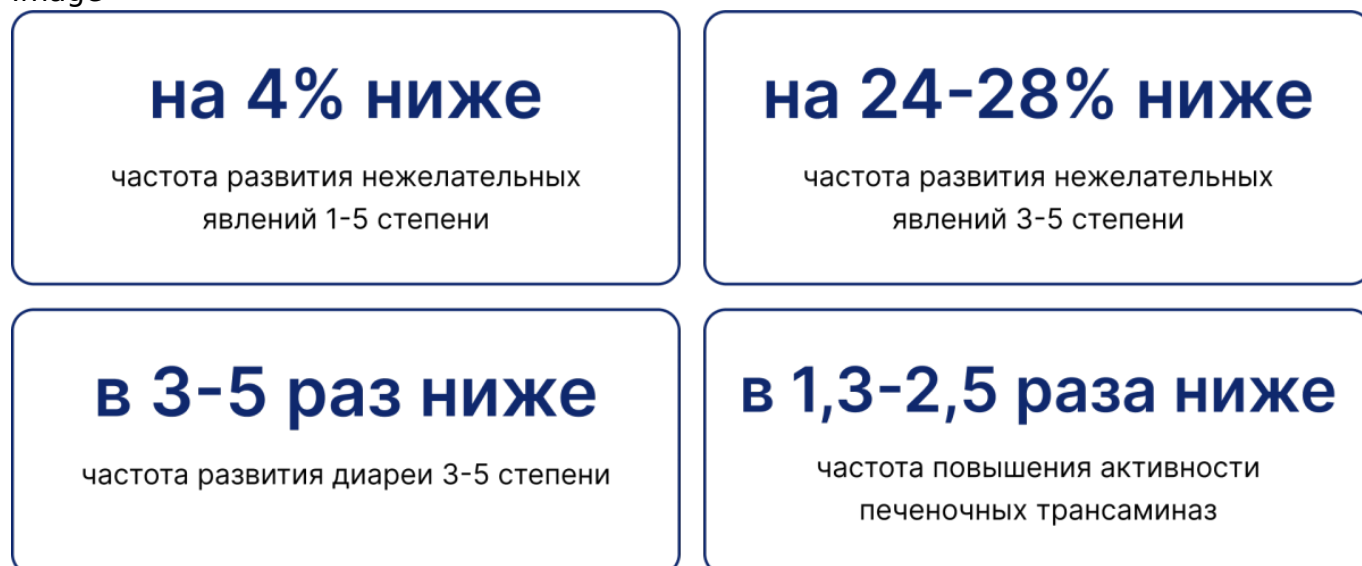
Image



Учитывая высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний ЖКТ и печени в общей популяции, при выборе терапии стоит основываться не только на показателях эффективности, но и обращать внимание на переносимость терапии. Из всех трех вариантов комбинаций ингибиторов BRAF и MEK при приеме комбинации дабрафениб + траметиниб наблюдается более низкая частота развития НЯ 3-5 степени тяжести, направленных на определенные органы и системы, что делает ее более предпочтительной опцией для лечения пациентов с метастатической меланомой, особенно с сопутствующими хроническими заболеваниями.

Отличия профиля безопасности комбинации дабрафениб + траметиниб от других комбинаций ингибиторов BRAF и MEK [5]

Image



Примечание.

* В метаанализ включают результаты нескольких исследований, соответствующих определенным условиям (пациенты с сопоставимыми критериями включения, сопоставимые дизайны исследования, одинаковые конечные точки оценки безопасности и эффективности и т. д.). Это позволяет объединить и переоценить результаты включенных исследований с использованием статистических методов и получить достоверные средние результаты по большому объему данных. Метаанализ имеет наивысший уровень доказательности результатов. В описываемом метаанализе итальянские ученые оценили нежелательные явления в исследованиях ингибиторов BRAF и MEK и получили достоверные, статистически значимые сравнительные результаты по их безопасности.

Список литературы

1. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 287–30.
2. Robert C. et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma //New England Journal of Medicine. – 2019. – Т. 381. – №. 7. – С. 626-636.
3. Ascierto P.A. et al. 5-year outcomes with cobimetinib plus vemurafenib in BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: extended follow-up of the coBRIM study //Clinical Cancer Research. – 2021. – Т. 27. – №. 19. – С. 5225-5235.
4. Dummer R. et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial //The Lancet Oncology. – 2018. – Т. 19. – №. 5. – С. 603-615.
5. Garutti M., Bergnach M., Polesel J., Palmero L., Pizzichetta M.A., Puglisi F. BRAF and MEK Inhibitors and Their Toxicities: A Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022 Dec 26;15(1):141. doi: 10.3390/cancers15010141. PMID: 36612138; PMCID: PMC9818023.

11561804/onco/web/12.25/0

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/kak-vibrat-kombinatsiyu-ingibitorov-braf-i-mek-dlya-lecheniya-patsienta-s-metastaticheskoi-melanomoi-Fokusiruemsya-na-bezopasnosti>