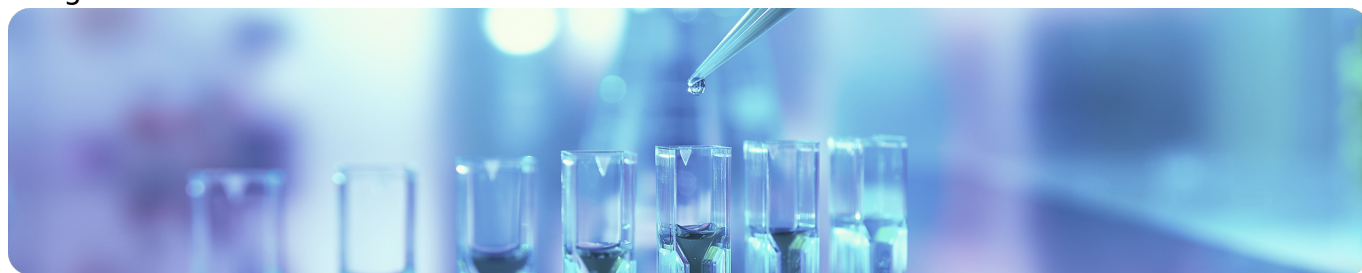
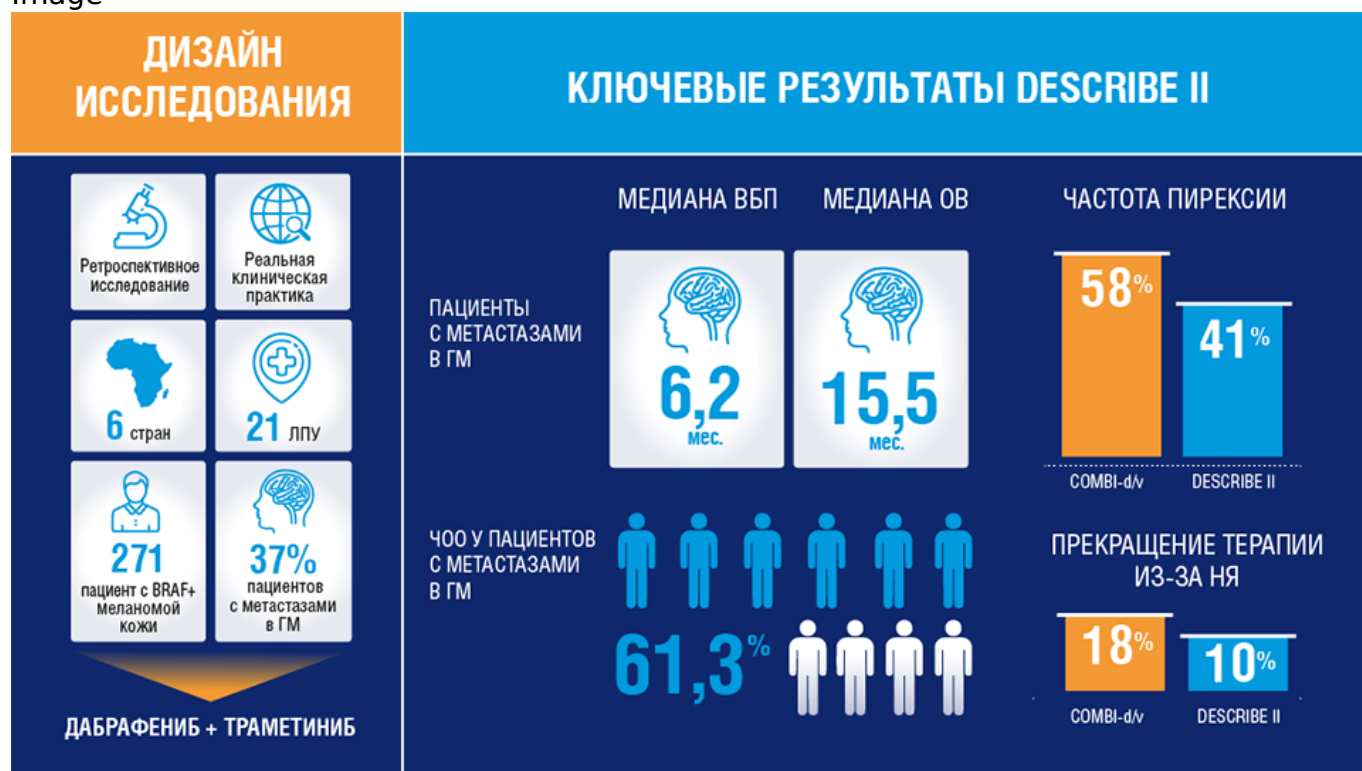


DESCRIBE II: Эффективность дабрафениба и траметиниба в реальной клинической практике
Image



DESCRIBE II: Эффективность дабрафениба и траметиниба в реальной клинической практике

Image



Уже более 7 лет таргетная терапия ингибиторами BRAF (серин-треониновая протеинкиназа B-raf) и MEK (киназа митоген-активируемой протеинкиназы) является стандартом лечения пациентов с метастатической меланомой кожи и мутацией в гене *BRAF* и входит во все национальные и международные клинические рекомендации.

Эффективность комбинированной таргетной терапии была продемонстрирована в крупных клинических исследованиях III фазы^{1,2}. В объединенном анализе исследований COMBI-d/v 5-летняя общая выживаемость (ОВ) среди пациентов,

получавших терапию дабрафенибом и траметинибом, составила 34%, с медианой — 26 месяцев³.

При этом лечение пациентов с [метастазами меланомы в головной мозг](#) (ГМ) все еще остается вызовом для врачебного сообщества. В исследовании COMBI-MB среди пациентов с BRAF+ меланомой кожи и метастазами в ГМ, которые получали терапию дабрафенибом и траметинибом, медиана ОВ составила 10–24 мес., а частота ответа — 44–65% в зависимости от когорты пациентов⁴.

В настоящее время существенное значение для принятия решений о выборе терапии и оценки эффективности/безопасности лечения имеет анализ данных, полученных в условиях рутинной практики. Atkinson et al. (2020) опубликовали результаты оценки эффективности применения дабрафениба и траметиниба в программе расширенного доступа у различных популяций пациентов с метастатической меланомой кожи⁵. Особого внимания в рамках этого исследования заслуживает группа пациентов с метастазами в ГМ.

Дизайн исследования⁵

DESCRIBE II — международное многоцентровое ретроспективное исследование медицинских карт пациентов с BRAF V600-позитивной метастатической меланомой кожи, которые получали дабрафениб и траметиниб в рамках программы расширенного доступа.

Image



Отбор пациентов

В исследование было включено 21 медицинское учреждение из 6 стран. Для основной оценки эффективности отбирали медицинские карты взрослых пациентов, которые не получали ингибиторы BRAF (за исключением пациентов, которым назначили монотерапию дабрафенибом в течение месяца до включения в программу) до назначения дабрафениба и траметиниба. В анализ включали также пациентов, которые были предлечены стандартными методами терапии.

Image



Конечные точки исследования

Авторы оценивали профиль безопасности, ЧОО (частота объективного ответа [полного и частичного объективного ответа] по критериям RECIST), ОВ (общая

выживаемость), ВБП (выживаемость без прогрессирования), в том числе среди пациентов с метастазами в головной мозг.

Результаты⁵

Популяция исследования

Для анализа были доступны данные 271 пациента (55,4% мужчин, медиана возраста 56 [22–87] лет), среди которых 162 пациента (55,6% мужчин, медиана возраста 55,5 [22–87] лет) ранее не принимали ингибиторы BRAF. В группе iBRAF-наивных пациентов у большинства больных (91,4%) была диагностирована IV стадия заболевания, в том числе у 62 пациентов (38%) наблюдались метастазы в головной мозг.

Эффективность терапии у пациентов с метастазами меланомы в ГМ

Частота объективного ответа среди iBRAF-наивных пациентов с метастазами в головной мозг составила 61,3%, что даже выше ЧОО, продемонстрированной в исследовании COMBI-MB, где она составила от 44% до 65% в зависимости от когорты пациентов (табл. 1)⁴.

У пациентов с метастазами в ГМ медиана ВБП составила 6,2 мес. (95% ДИ 5,4–9,5). При этом медиана ОВ в этой группе пациентов составила 15,5 мес. (95% ДИ 10,8–НД). Эти результаты сопоставимы с результатами, полученными в исследовании COMBI-MB, где медиана ВБП составила 4,2–7,2 мес., а медиана ОВ — 10,1–24,3 мес. (табл. 1)⁴.

Таким образом, в условиях реальной клинической практики показатели эффективности дабрафениба и траметиниба при лечении BRAF+ меланомы кожи с метастазами в ГМ сопоставимы с показателями в клиническом исследовании COMBI-MB.

Таблица 1. Непрямое сравнение результатов исследования РКП DESCRIBE II и РКИ COMBI-MB

Image

Дабрафениб + траметиниб		
	DESCRIBE II ⁵	COMBI-MB ^{6*}
Параметры	iBRAF-наивные пациенты без метастазов в ГМ (n = 100)	iBRAF-наивные пациенты с метастазами в ГМ (n = 125)
Медиана ВБП, мес. (95% ДИ)	8 (6,8–10,0)	4,2–7,2 (1,7–14,6)
Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)	20 (15,1 – НД)	10,1–24,3 (4,6 – НД)
Общий ответ, %		
ЧОО	71	44–65
ПО	16	0–1
ЧО	55	44–65
СЗ	12	18–31
ПЗ	15	6–25

Примечание.

РКП — реальная клиническая практика; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; iBRAF — ингибиторы BRAF; ДИ — доверительный интервал; НД — не достигнута; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ПЗ — прогрессирование заболевания.

** Исследование COMBI-MB включало в себя 4 группы пациентов с различной историей метастазов в ГМ. Представлены значения самого высокого и самого низкого результата из всех групп.*

Безопасность терапии

В исследовании зарегистрировали 415 НЯ у 58,7% пациентов, включенных в анализ (n = 271). Самым частым нежелательным явлением стала пирексия, которая была отмечена у 41% пациентов, что гораздо ниже, чем в исследовании COMBI-d/v, где встречаемость пирексии составила 58%³.

Всего 10,3% пациентов прекратили терапию дабрафенибом и траметинибом из-за НЯ, что также гораздо ниже, чем в исследовании COMBI-d/v, где этот параметр составил 18%³.

Заключение

В реальной клинической практике терапия дабрафенибом и траметинибом в первой линии лечения метастатической меланомы кожи характеризовалась высокими показателями выживаемости. При этом терапия была эффективной в том числе у пациентов с метастазами в ЦНС.

Что немаловажно, комбинация дабрафениба и траметиниба обладает благоприятным профилем безопасности. Наиболее частым НЯ была пирексия, что согласуется с результатами других исследований. При этом встречалась она реже, чем в регистрационных исследованиях дабрафениба и траметиниба.

Список литературы

1. Long G.V. et al. COMBI-d: a randomized, double-blinded, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. — Journal of Clinical Oncology 32, no. 15_suppl (May 20, 2014) 9011-9011.
2. Robert C. et al. COMBI-v: A randomised, open-label, Phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (V) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-

- positive cutaneous melanoma //Annals of Oncology. — 2014. — T. 25. — C. v1.
3. Robert C. et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma //New England Journal of Medicine. — 2019. — T. 381. — №. 7. — C. 626-636.
 4. Davies M.A. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial //The Lancet Oncology. — 2017. — T. 18. — №. 7. — C. 863-873.
 5. Atkinson V., Sandhu S., Hospers G. et al. Dabrafenib plus trametinib is effective in the treatment of BRAF V600-mutated metastatic melanoma patients: analysis of patients from the dabrafenib plus trametinib Named Patient Program (DESCRIBE II). Melanoma Research. — 2020. — T. 30. — №. 3. — C. 261-267.

11235334/ONCO/DIG/07.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/describe-2>