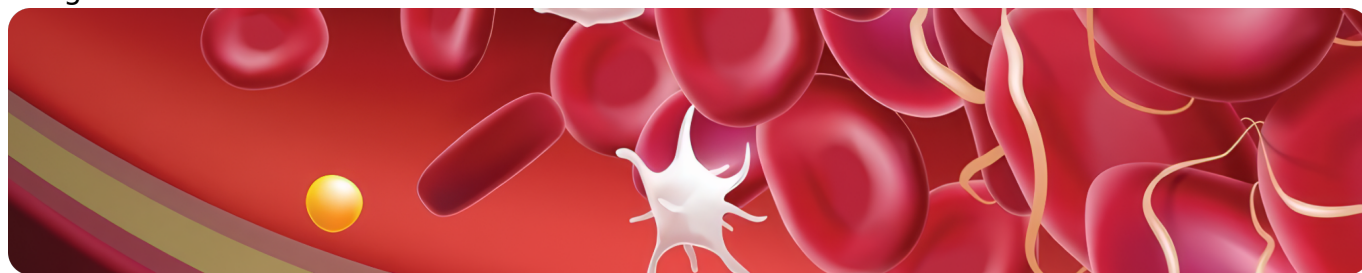


METALLICA: исследование эффективности метформина для профилактики гипергликемии у пациентов, получающих алпелисиб
Image



METALLICA: исследование эффективности метформина для профилактики гипергликемии у пациентов, получающих алпелисиб

Алпелисиб — селективный ингибитор PI3K — в сочетании с фулвестрантом применяется для лечения пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA. Гипергликемия является наиболее частым нежелательным явлением (НЯ), возникающим на фоне приема алпелисиба (в исследовании SOLAR-1* гипергликемия любой степени отмечалась у 63,7% пациентов, 3–4 степени — у 32,7%) [1]. Гипергликемия связана с механизмом действия алпелисиба и зависит от исходного метаболического статуса пациента: гипергликемия 3–4 степени развивалась у 90,6% пациентов из группы высокого риска и только у 6,7% из группы низкого риска [2]. На основании механизма развития гипергликемии на фоне терапии алпелисибом эксперты предположили, что частоту и степень этого НЯ можно снизить, назначая профилактический прием метформина. Впервые данный подход был реализован российскими онкологами и эндокринологами, разработавшими консенсус с рекомендациями по оценке исходного риска и назначению метформина пациентам с умеренным и высоким риском развития гипергликемии [3]. На ASCO 2022 были представлены российские данные, которые показали эффективность такого подхода [4]. Вторым сообщением по этому вопросу стал доклад результатов испанского исследования METALLICA, представленный на конгрессе SABCS 2022 [5].

METALLICA [NCT04300790] — проспективное многоцентровое открытое исследование II фазы, целью которого является оценка эффективности метформина для профилактики гипергликемии, возникающей у пациентов на фоне терапии алпелисибом. В исследование включали пациентов с нормальными уровнями глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) (ГПН < 5,6 ммоль/л и HbA1c < 5,7%; когорта А, n = 48) и с предиабетом (ГПН 5,6–7,8 ммоль/л и/или HbA1c 5,7–6,4%; когорта В, n = 20) в исходный период (рис. 1). Все пациенты в течение первой недели принимали метформин (500 мг 2 р/сут в дни 1–3; далее 1000 мг 2 р/сут) и фулвестрант, после

чего начинали прием алпелисиба [5]. Первичной конечной точкой была частота случаев развития гипергликемии 3–4 степени в течение первых двух циклов лечения алпелисибом (8 нед.). Вторичными конечными точками были: частота развития гипергликемии любой степени и отдельно 3–4 степени, частота НЯ, возникших на фоне лечения алпелисибом, частота прекращения лечения, частота объективного ответа (ЧОО), продолжительность ответа для ответивших на лечение, показатель клинической пользы и ВБП. Результаты сравнивали с аналогичными популяциями пациентов в исследованиях SOLAR-1 и BYLieve**, которые не получали метформина до начала приема алпелисиба.

Image

Применение метформина для профилактики гипергликемии. METALLICA — исследование II фазы

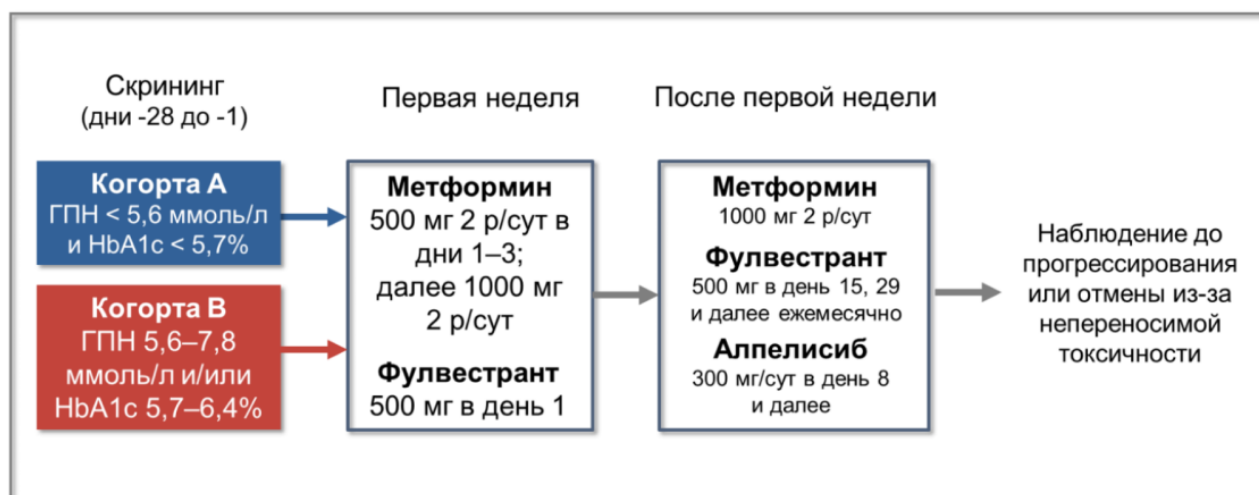


Рисунок 1. Дизайн исследования METALLICA [5]

Примечание.

ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин.

Результаты исследования METALLICA

Первичная конечная точка исследования была достигнута. Количество случаев развития гипергликемии 3–4 степени в первые 2 месяца составило всего 2,1% (1/48; 95% ДИ 0,1–11,1; $p < 0,001$) в когорте А и 15% (3/20; 95% ДИ 5,6–37,8; $p = 0,016$) в когорте В. Отмены терапии из-за развития гипергликемии не было.

Профилактический прием метформина позволил существенно снизить частоту и степень тяжести гипергликемии по сравнению с данными исследований SOLAR-1 и BYLieve (рис. 2).

Image

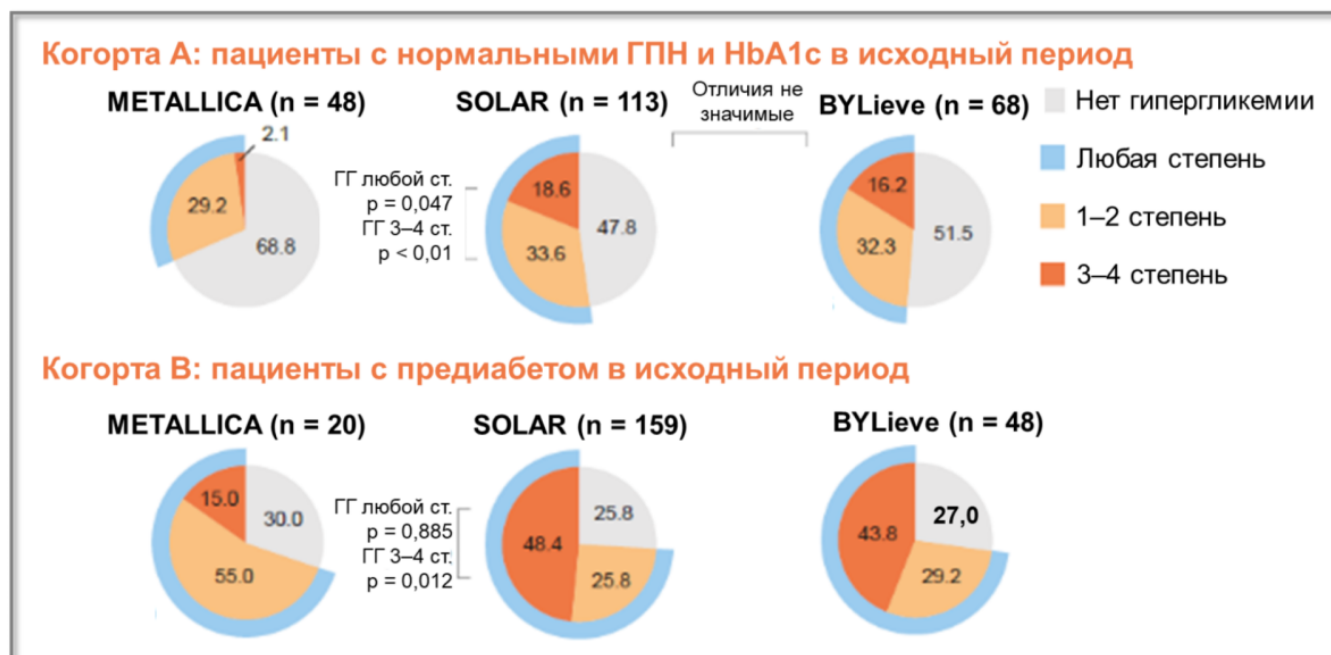


Рисунок 2. Частота и степень гипергликемии в исследованиях METALLICA, SOLAR-1 и BYLieve [5]

Обсуждение

Результаты исследования METALLICA (когорта В) подтверждают российские данные об эффективности применения метформина для профилактики гипергликемии у пациентов с высоким риском развития гипергликемии в исходный период. Назначение метформина в максимальной дозе (2000 мг в сутки) таким пациентам позволяет существенно снизить частоту гипергликемии 3–4 степени. Что касается пациентов с нормальными ГПН и HbA1c из когорты А, следует отметить, что большая часть из них имели повышенный ИМТ и, возможно, другие факторы риска, которые не учитывались при распределении пациентов на когорты в исследовании METALLICA (индекс массы тела, возраст, наличие сахарного диабета в анамнезе и т. п.).

Image

	Когорта А (n = 48)	Когорта В (n = 20)
ИМТ, медиана (мин.; макс.)	25,4 (18,1; 42,1)	25,1 (19,1; 35,0)
ИМТ, n (%)		
< 25 кг/м ²	23 (47,9)	7 (35,0)
≥ 25 кг/м ² до < 30 кг/м ²	4 (8,3)	6 (30,0)
≥ 30 кг/м ²	21 (43,8)	7 (35,0)

Таким пациентам (с повышенным ИМТ) [согласно российскому консенсусу по профилактике гипергликемии](#) на алпелисибе рекомендуется начать профилактический прием метформина в дозе 500–1000 мг/сут. Возможно, наблюдаемый эффект снижения частоты гипергликемии в когорте А исследования METALLICA связан с эффектом как раз среди пациентов с умеренным риском.

Требуются дополнительные исследования, чтобы определить оптимальную (возможно, меньшую, чем 2000 мг/сут) дозу метформина для этой группы больных. Для оценки риска развития гипергликемии и выбора дозы метформина вы можете воспользоваться онлайн-калькулятором на сайте AOP:

[Калькулятор AOP для оценки риска гипергликемии](#)

Заключение

Исследование METALLICA увеличивает доказательную базу по эффективности профилактического назначения метформина пациентам, получающим алпелисиб. Расширение опыта применения метформина в реальной клинической практике позволит лучше справляться с гипергликемией, возникающей на фоне терапии алпелисибом, что поможет обеспечивать длительный контроль заболевания.

Список литературы

1. André F. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. NEJM. 2019;380:1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904
2. Rodon J. et al. 96MO - A Risk Analysis of Alpelisib (ALP)-Induced Hyperglycemia (HG) Using Baseline Factors in Patients (pts) With Advanced Solid Tumors and Breast Cancer (BC): A Pooled Analysis of X2101 and SOLAR-1. ESMO-BC May 8, 2021 (Abstract # 96MO).
3. Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф. и др. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 56-59.
4. Filonenko D. and Zhukova L. J Clin Oncol. 2022; 40(suppl 16): abstr e13040. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e13040
5. Borrego M.R. et al. Metformin (MET) for the prevention of alpelisib (ALP)-related hyperglycemia (HG) in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive (HR[+]) HER2-negative (HER2[-]) advanced breast cancer (ABC): The METALLICA study. SABCS Dec 6-10, 2022. PD8-02.

* SOLAR-1 [NCT02437318] — рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое исследование III фазы для оценки эффективности и переносимости комбинации алпелисиба с фулвестрантом у пациентов с HR+ HER2-рPMЖ с мутацией PIK3CA, получавших ранее ЭТ (n = 572). Первичная конечная точка достигнута: мВБП составила 11,0 мес. в группе алпелисиба с фулвестрантом против 5,7 мес. в группе плацебо с фулвестрантом (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85, p < 0,001).

** BYLieve — открытое многоцентровое несравнительное исследование алпелисиба II фазы, проводимое в трех когортах пациентов с гормонозависимым HER2- рPMЖ с мутацией PIK3CA, получавших ранее ингибитор CDK4/6 в комбинации с гормонотерапией. Когорта А (n = 121): пациенты, ранее получавшие ингибитор CDK4/6 с летрозолом, получали алпелисиб с фулвестрантом. Первичная конечная точка достигнута: через 6 мес. терапии 50,4% пациентов были живы без прогрессирования (95% ДИ 41,2–59,6).

778504/web/gen/03.24/1

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/breast-cancer/reviews/metallica-issledovanie-effektivnosti-metformina-dlya-profilaktiki-giperglikemii-u-pacientov-poluchayushchih-alpelisib>