

Коррекция нежелательных явлений на фоне терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб

Image



# Коррекция нежелательных явлений на фоне терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб

## Оглавление

[Основные признаки типичных НЯ на фоне таргетной терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб](#)

[Пирексия](#)

[Кожная токсичность](#)

[Офтальмологическая токсичность](#)

[Диарея](#)

[Артралгия](#)

[НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы](#)

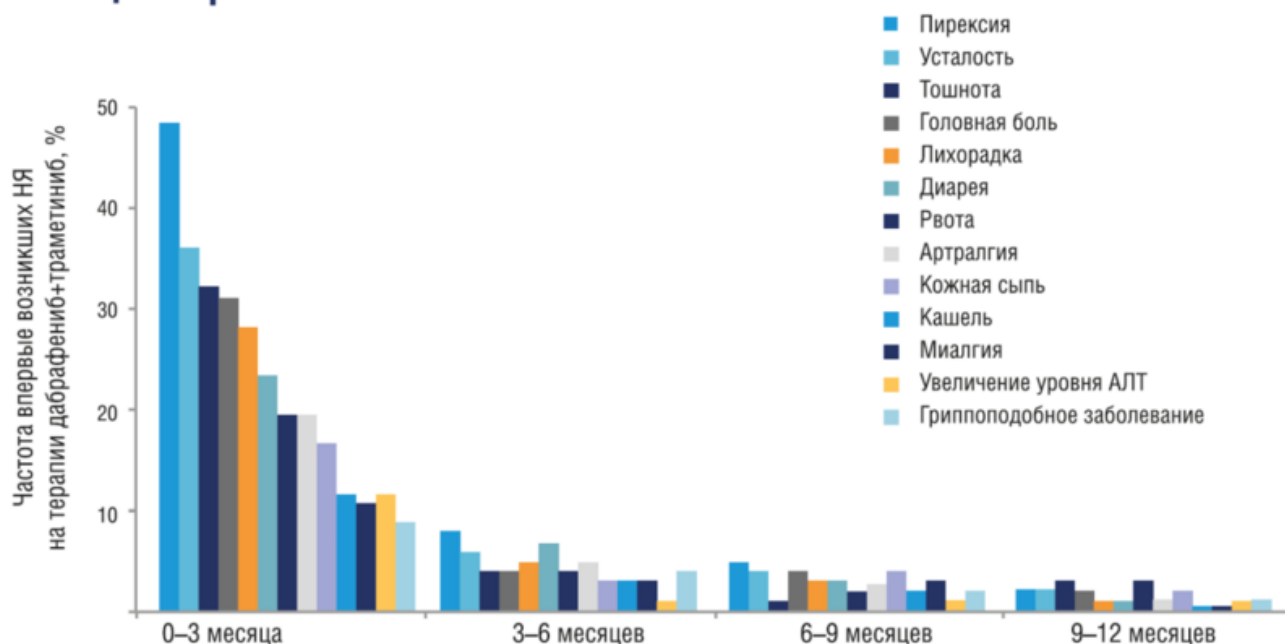
[Гепатотоксичность](#)

[Утомляемость](#)

Терапия комбинацией дабрафениб + траметиниб у пациентов с меланомой характеризуется в целом удовлетворительным профилем безопасности. Несмотря на то, что нежелательные явления (НЯ) любой степени развиваются у 98% пациентов, принимающих комбинацию дабрафениб + траметиниб, большинство из них **относятся к 1-2 степени, контролируются и не вызывают осложнений [1-3]**. Можно не допустить развития осложнений, если вовремя распознать и скорректировать НЯ.

Image

## Комбинация дабрафениб+траметиниб имеет контролируемый профиль безопасности: частота нежелательных явлений (НЯ) снижается после первых 3 месяцев терапии<sup>4</sup>



### Сокращение.

АЛТ — аланинаминотрансфераза.

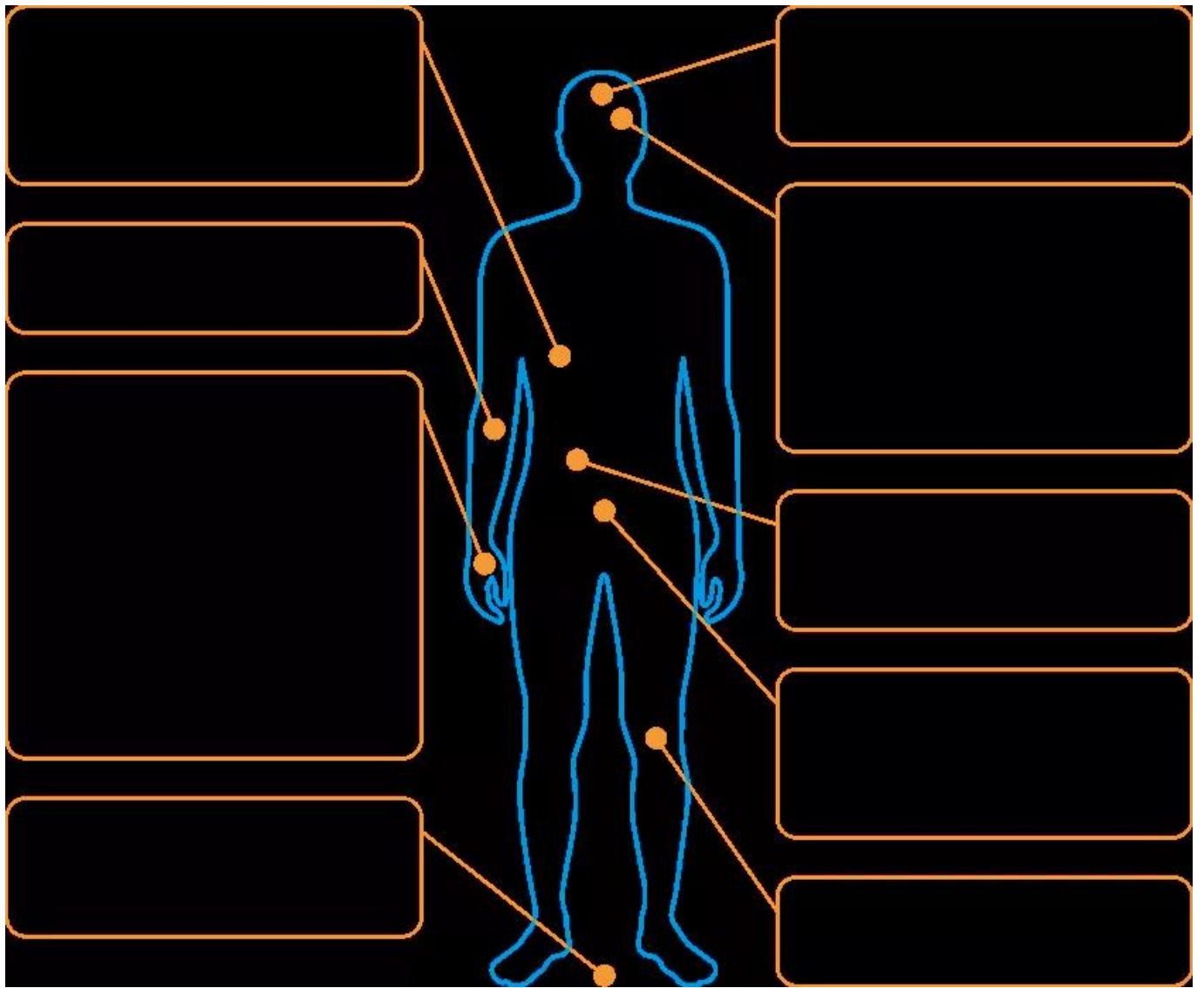
### Основные признаки типичных НЯ на фоне таргетной терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб

Некоторые НЯ довольно редкие, и важно не пропустить их признаки при осмотре пациента.

Image

На какие признаки стоит обратить внимание при осмотре пациента, находящегося на терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб, чтобы не пропустить появление НЯ?

Image



**Пирексия**

Пирексия — наиболее частое НЯ на фоне лечения комбинацией дабрафениб + траметиниб.

Image

## Пирексия – температура в полости рта $\geq 38^{\circ}\text{C}$ при отсутствии каких-либо клинических или микробиологических признаков инфекции<sup>5-7</sup>



- Развивается эпизодически, этиология не до конца ясна
- Медиана длительности пирексии – **3 дня**
- Медиана времени до развития первого эпизода – **11 дней**
- У 53% пациентов отмечалось **не более 2** эпизодов пирексии

Может сопровождаться:

- ознобом (79%);
- гипотензией (14%)

Известно, что пирексия **НЕ ассоциируется с развитием сепсиса**

Среди пациентов с пирексией:

- у 49% было только 1 событие;
- у 17% – 2 события;
- у 13% – 3 события;
- у 21% было 4+ события

Image

Пирексия является наиболее частым побочным явлением при терапии комбинацией дабрафениб+траметиниб, однако, частота встречаемости пирексии в реальной клинической практике гораздо ниже, чем в клинических исследованиях<sup>2,8-11</sup>

### Адьювантная терапия меланомы кожи III стадии: пирексия

	Частота случаев	3-4 степень	Госпитализация	Прекращение терапии
COMBI-AD <sup>8</sup>	63%	5%	11%	9%
COMBI-APlus <sup>2</sup>	67%	4%	4%	2%



### Лечение метастатической меланомы кожи: пирексия

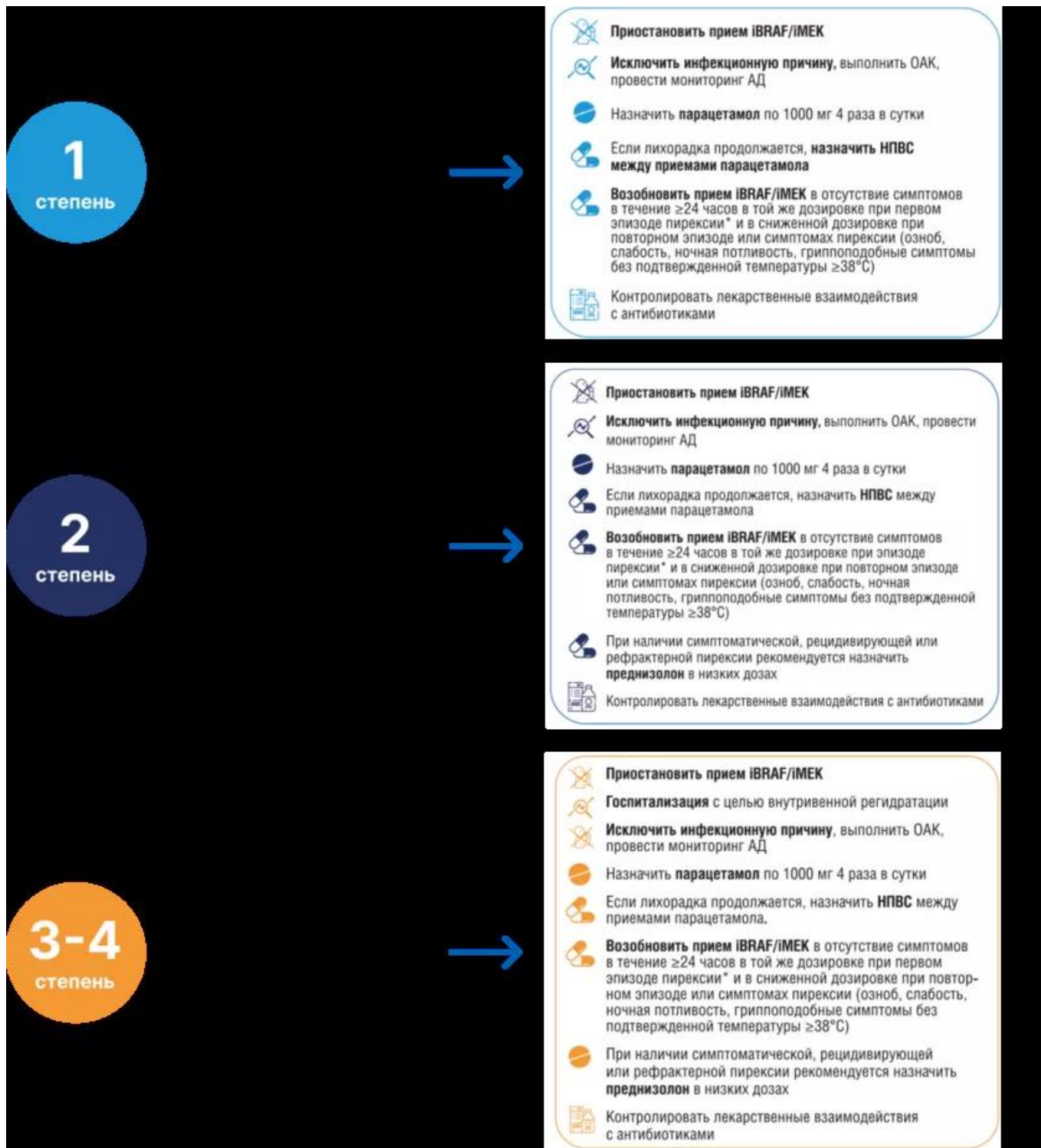
	Частота случаев	3-4 степень	Госпитализация	Прекращение терапии
COMBI-d/v <sup>10</sup>	58%	7%	12%	1%
COMBI-i <sup>11</sup>	53%	3%	6%	2%



## Алгоритм действий при развитии пирексии [17]

Пирексия — наиболее частое НЯ на фоне лечения комбинацией дабрафениб + траметиниб.

Image



## Кожная токсичность

Ингибиторы BRAF могут запустить ненормальную пролиферацию клеток кожи — парадоксальная активация нормального каскада MAPK/ERK в нормальных кератиноцитах, что обуславливает кожную токсичность [18, 19].

Image

		Все степени	≥ 3 степени

Image

	Частота случаев	Прерывание терапии	Уменьшение дозы	Прекращение терапии

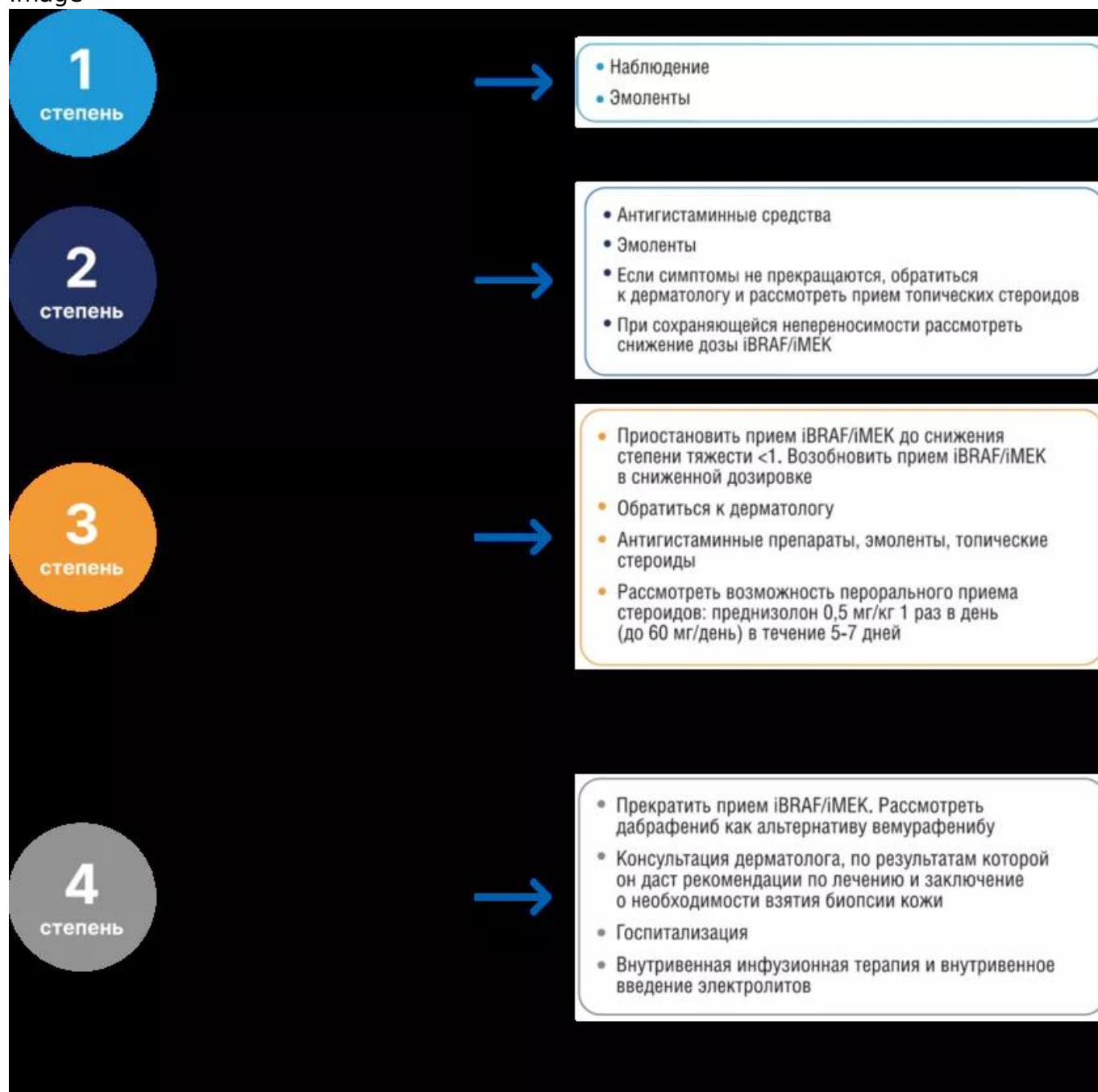
### **Алгоритм действий при развитии кожной токсичности**

Image

Вид кожной токсичности	Проявления	Алгоритм действий
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>

## Алгоритм действий при макулярных/папулезных или перифолликулярных высыпаниях [17]

Image



**Офтальмологическая токсичность**

Image

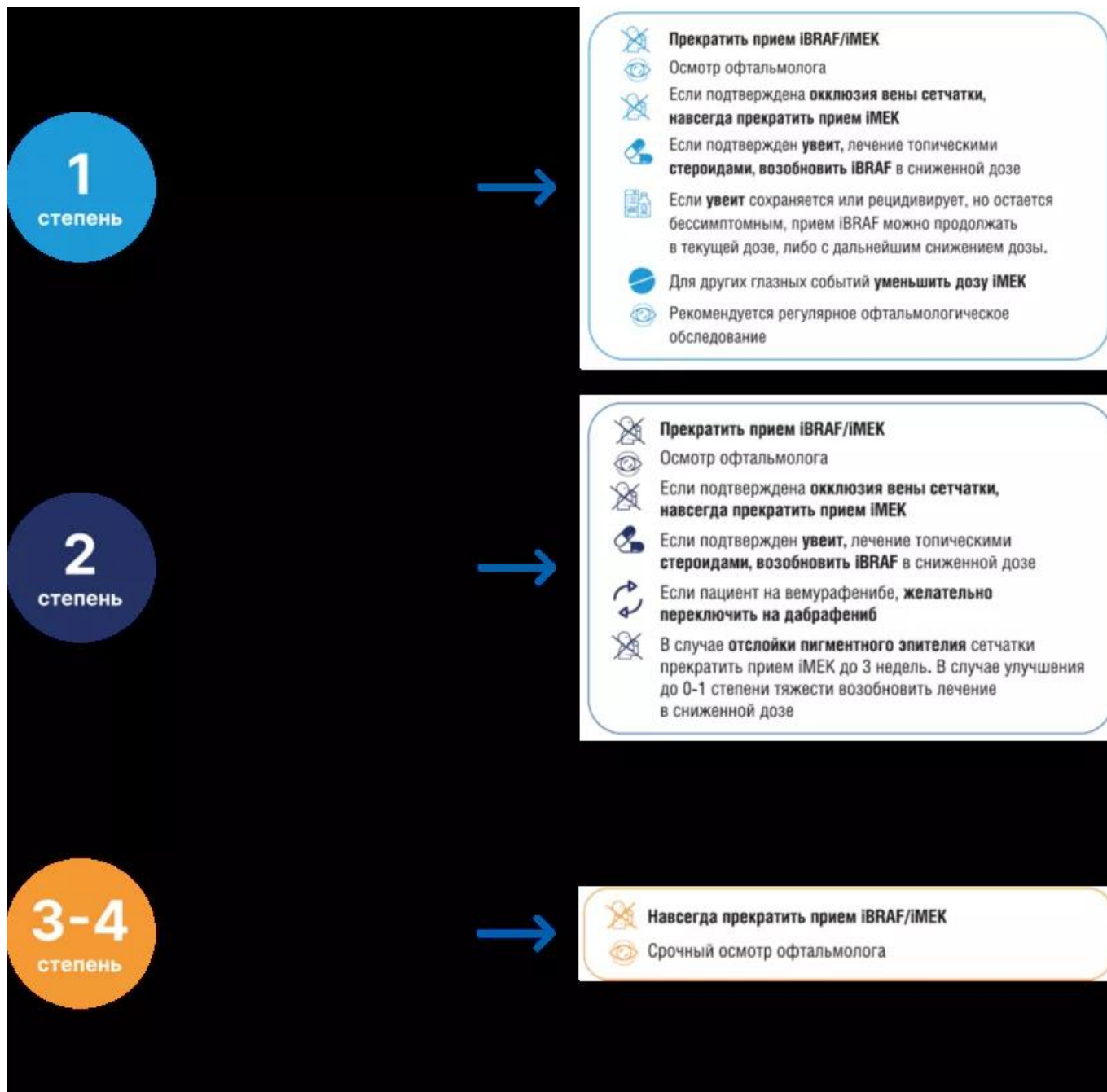
## Виды и частота встречаемости НЯ со стороны зрительного аппарата на комбинации дабрафениб+траметиниб в ключевых исследованиях<sup>1-5</sup>

Вид НЯ	Значение и симптомы
Ретинопатия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушение, затрагивающее сетчатку</li> <li>Может протекать бессимптомно или приводить к легким нарушениям зрения, нечеткости или снижению зрения</li> </ul>
Отслойка сетчатки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Характеризуется отделением внутренних слоев сетчатки от подлежащего пигментного эпителия</li> <li>Может протекать бессимптомно или приводить к легким нарушениям зрения, нечеткости или снижению зрения</li> </ul>
Окклюзия вены сетчатки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Характеризуется закупоркой центральной вены сетчатки или ее веточки, приводящей к затруднению кровообращения в сетчатке</li> <li>Может протекать бессимптомно или приводить к легким нарушениям зрения, нечеткости или дефектам полей зрения</li> </ul>
Увеит	<ul style="list-style-type: none"> <li>Характеризуется воспалением сосудистой оболочки глаза</li> <li>Может протекать бессимптомно или приводить к покраснению глаз, боли, плавающим мушкам, светочувствительности или потере зрения</li> </ul>

	COMBI-d <sup>15</sup>		COMBI-v <sup>16</sup>		COMBI-AD <sup>1</sup>	
	Любой степени	Степень ≥3	Любой степени	Степень ≥3	Любой степени	Степень ≥3
НЯ со стороны сетчатки	2%	<1%	–	–	–	–
Увеит	<1%	<1%	–	–	–	–

## Алгоритм действий при офтальмологической токсичности [17]

Image



## Диарея

Image

## Частота встречаемости диареи на комбинации дabraфениб+траметиниб в ключевых исследованиях<sup>8, 10</sup>

### Адьювантная терапия меланомы кожи III стадии: диарея

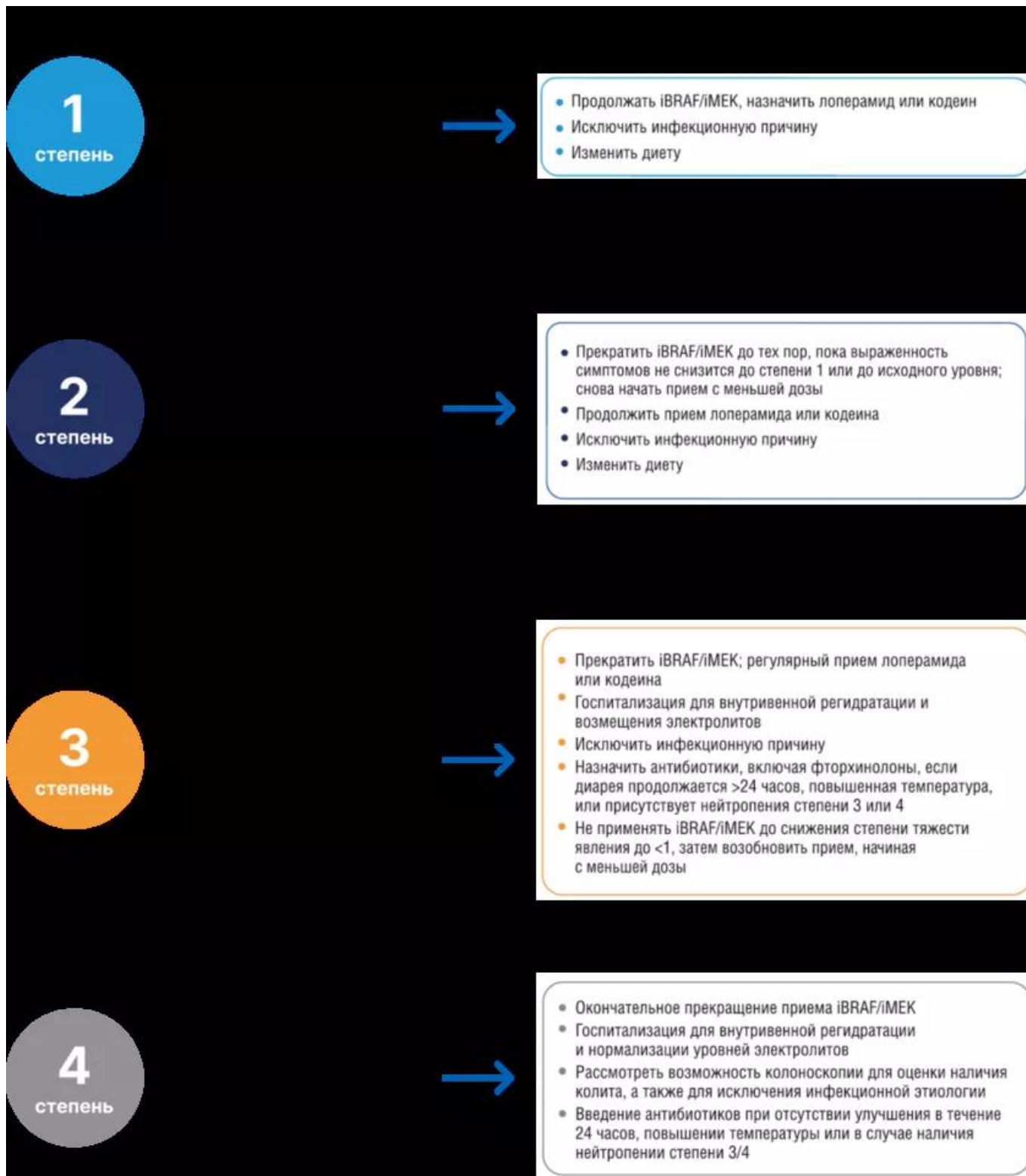
	Частота случаев	Прерывание терапии	Уменьшение дозы	Прекращение терапии
COMBI-AD <sup>1</sup>	33%	3%	0%	0%

### Лечение метастатической меланомы кожи: диарея

	Частота случаев	Прерывание терапии	Уменьшение дозы	Прекращение терапии
COMBI-d/v <sup>2</sup>	33%	4%	0%	0%

## Алгоритм действий при офтальмологической токсичности [17]

Image



## Артралгия

Image

## Адьювантная терапия меланомы кожи III стадии: артралгия

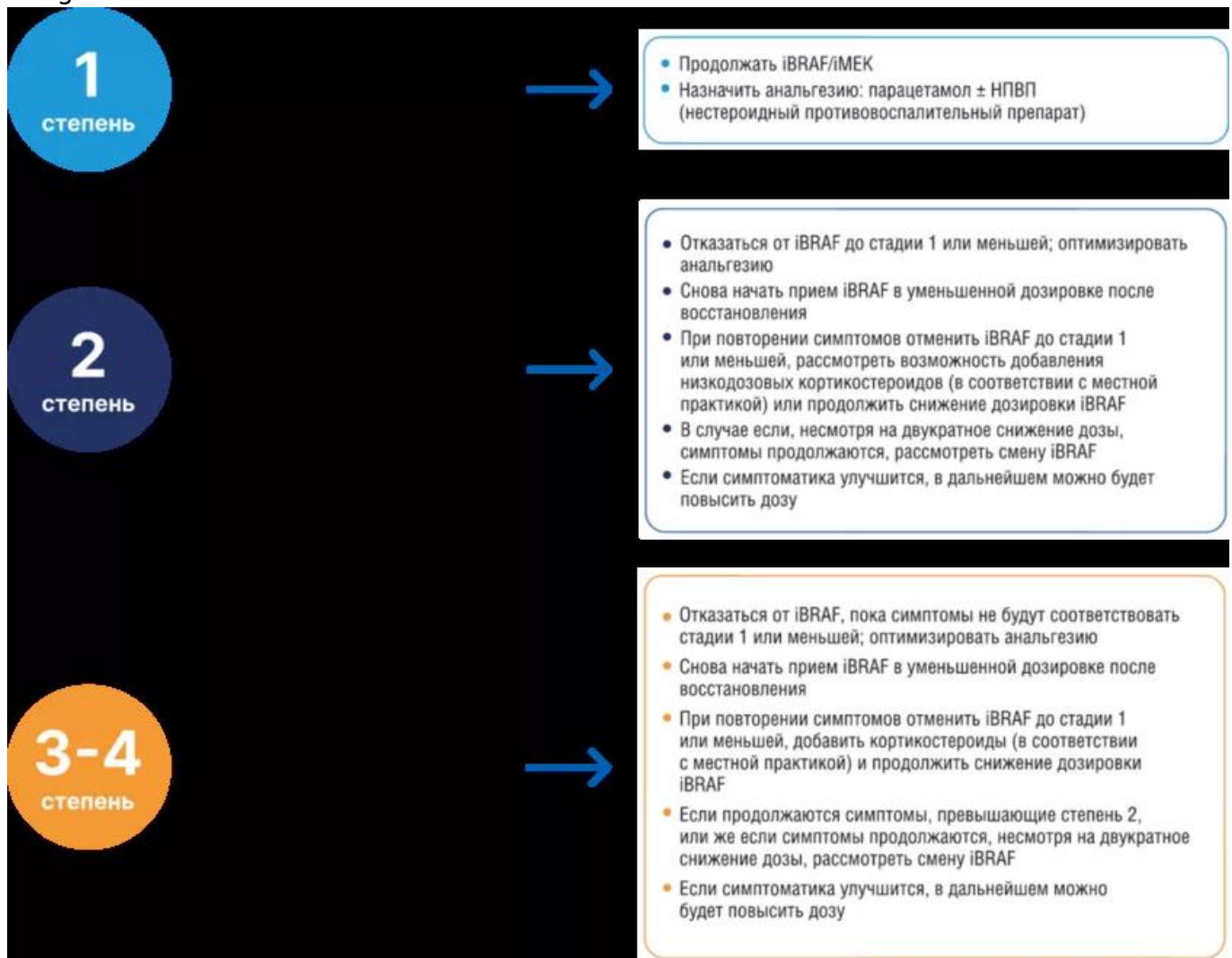
	Частота случаев	Прерывание терапии	Уменьшение дозы	Прекращение терапии
COMBI-AD <sup>8</sup>	28%	4%	0%	1%

## Лечение метастатической меланомы кожи: артралгия

	Частота случаев	Прерывание терапии	Уменьшение дозы	Прекращение терапии
COMBI-d/v <sup>10</sup>	27%	0%	0%	0%

## Алгоритм действий при артралгии [17]

Image



## **НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы**

Image

## Частота встречаемости НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы на комбинации дабрафениб+траметиниб в ключевых исследованиях<sup>1, 15, 16</sup>

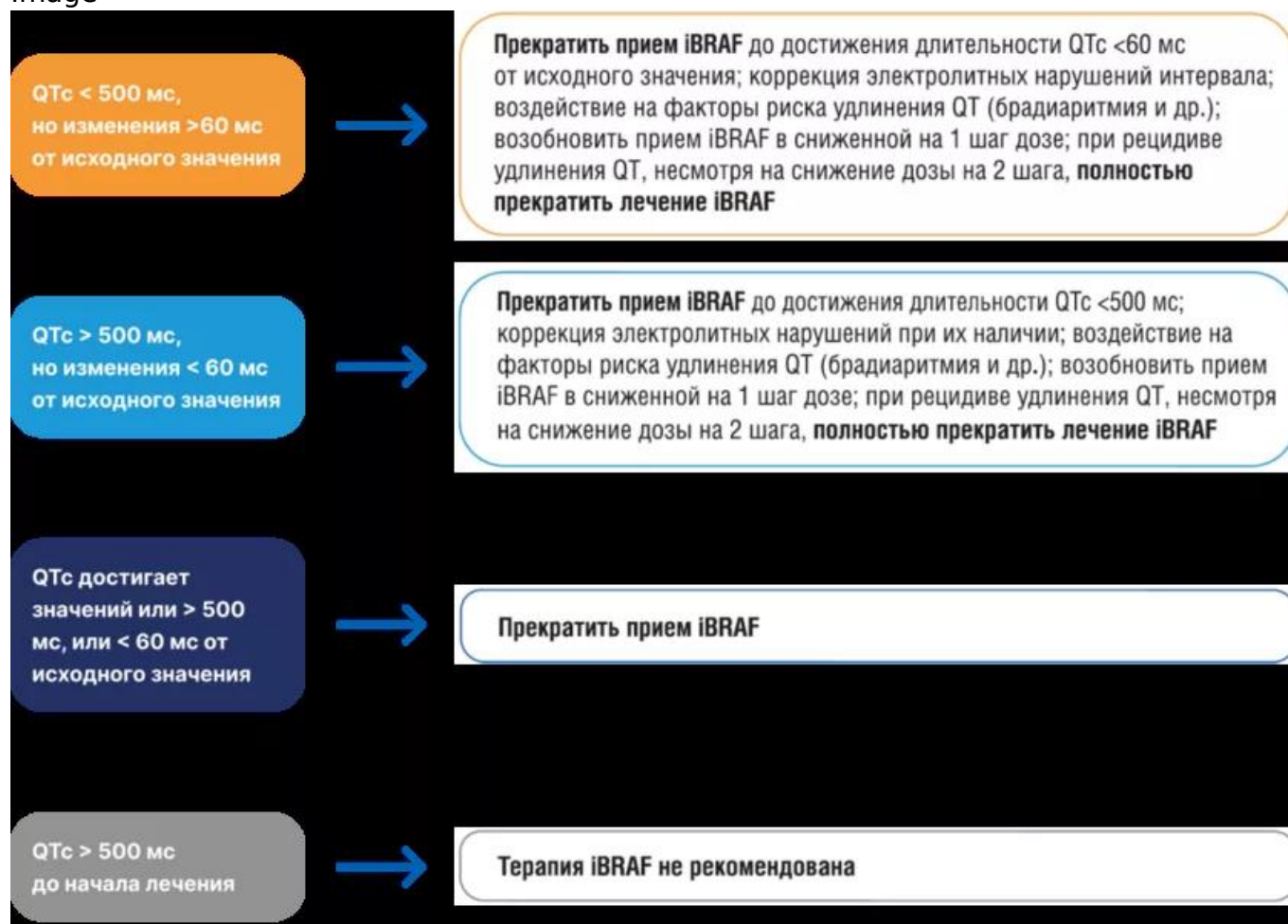
	COMBI-d		COMBI-v		COMBI-AD	
	Любой степени	Степень ≥3	Любой степени	Степень ≥3	Любой степени	Степень ≥3
Артериальная гипертензия	25%	6%	31%	15%	11%	6%
Снижение фракции выброса левого желудочка	8%	2%	–	–	–	–

Рекомендуемый мониторинг у всех пациентов перед началом лечения дабрафенибом и/или траметинибом:

- Фракция выброса левого желудочка: через 1 месяц после начала лечения, а затем с интервалом ≈ 3 месяца во время лечения
- Артериальная гипертензия: исходно и во время лечения, при необходимости контролируя артериальную гипертензию с помощью стандартной терапии

## Алгоритм действий при удлинении интервала QT [17]

Image



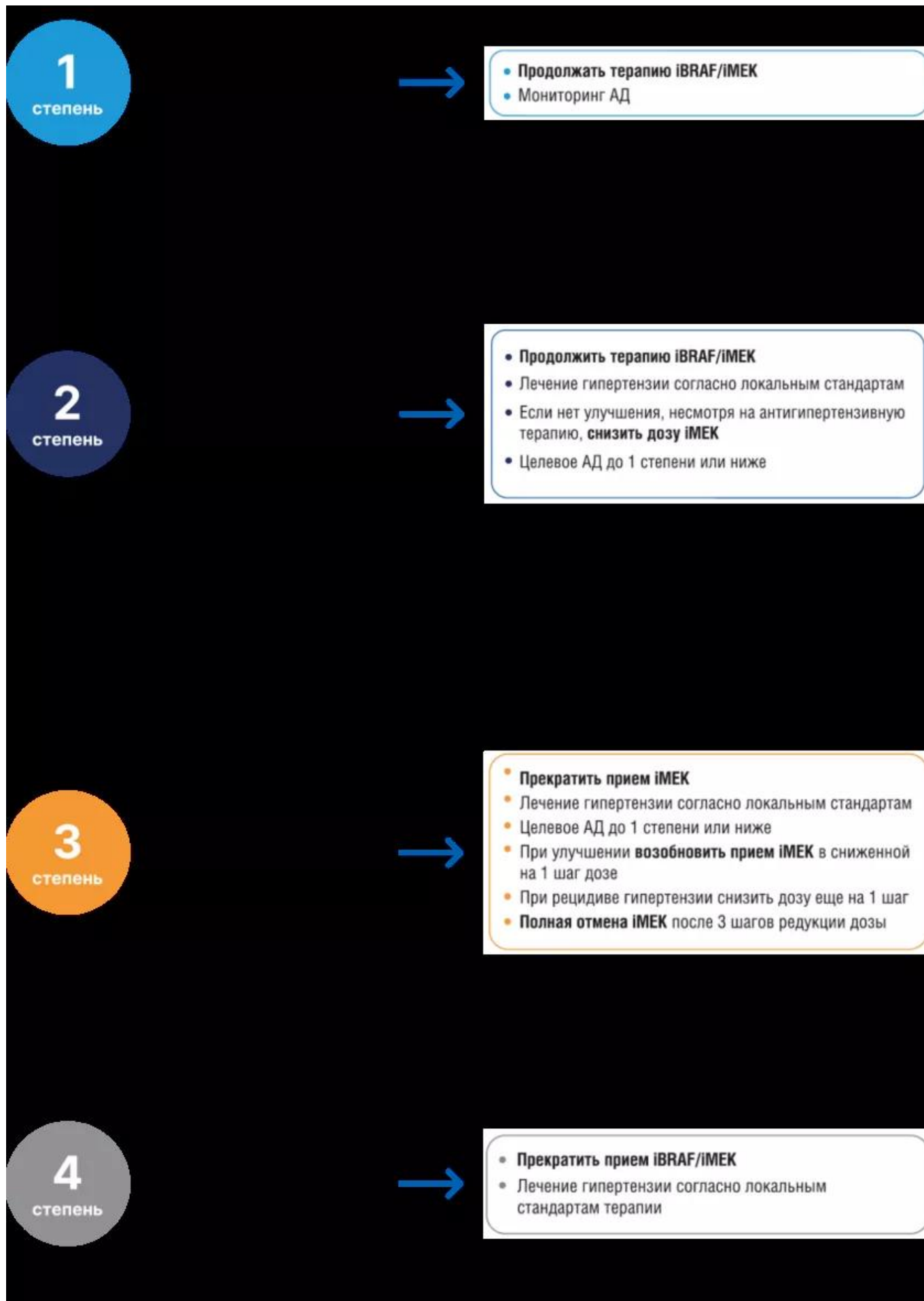
## Алгоритм действий при снижении ФВЛЖ [17]

Image



## Алгоритм действий при развитии гипертензии [17]

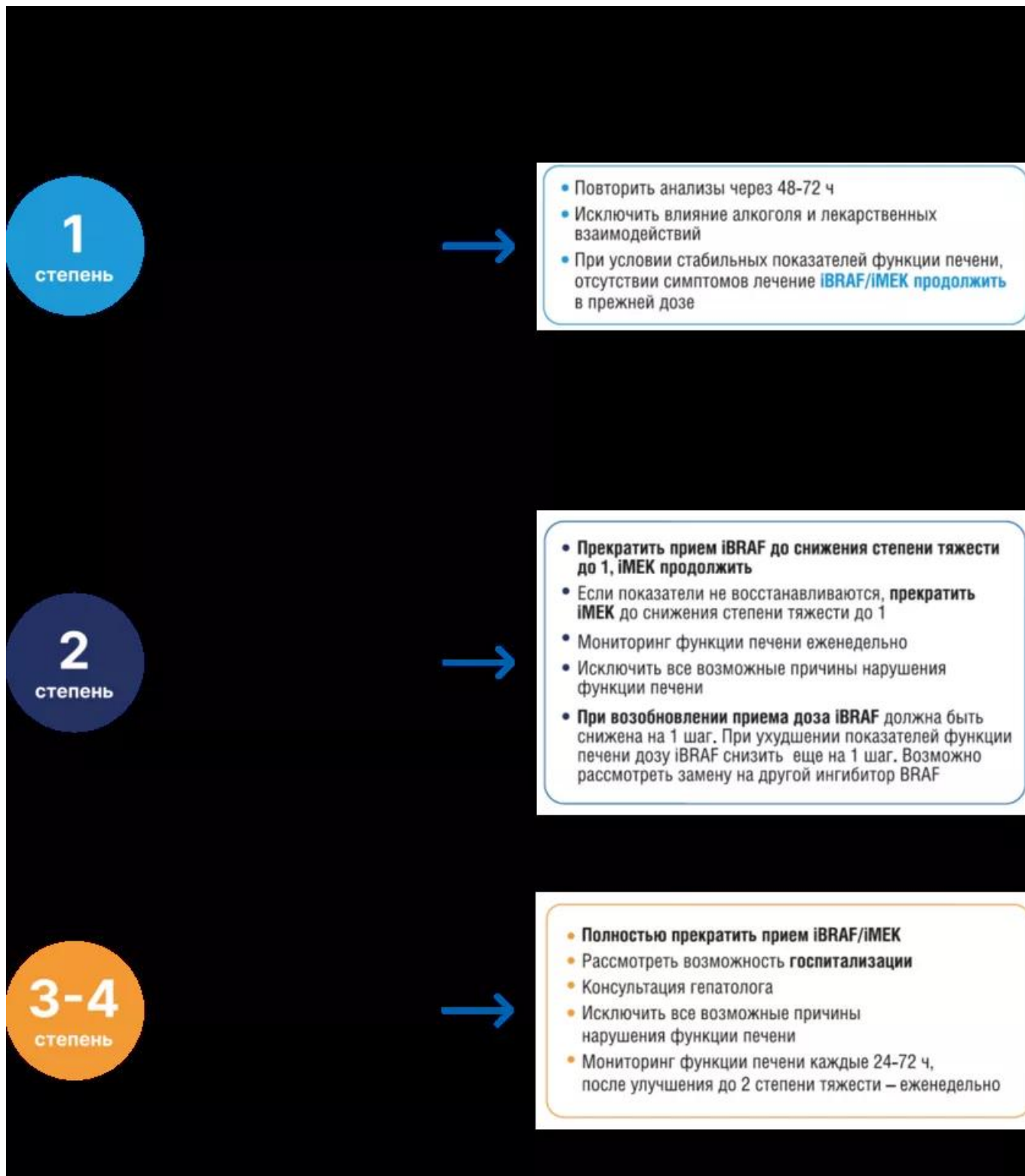
Image



**Гепатоксичность**

## **Алгоритм действий при развитии гепатотоксичности [17]**

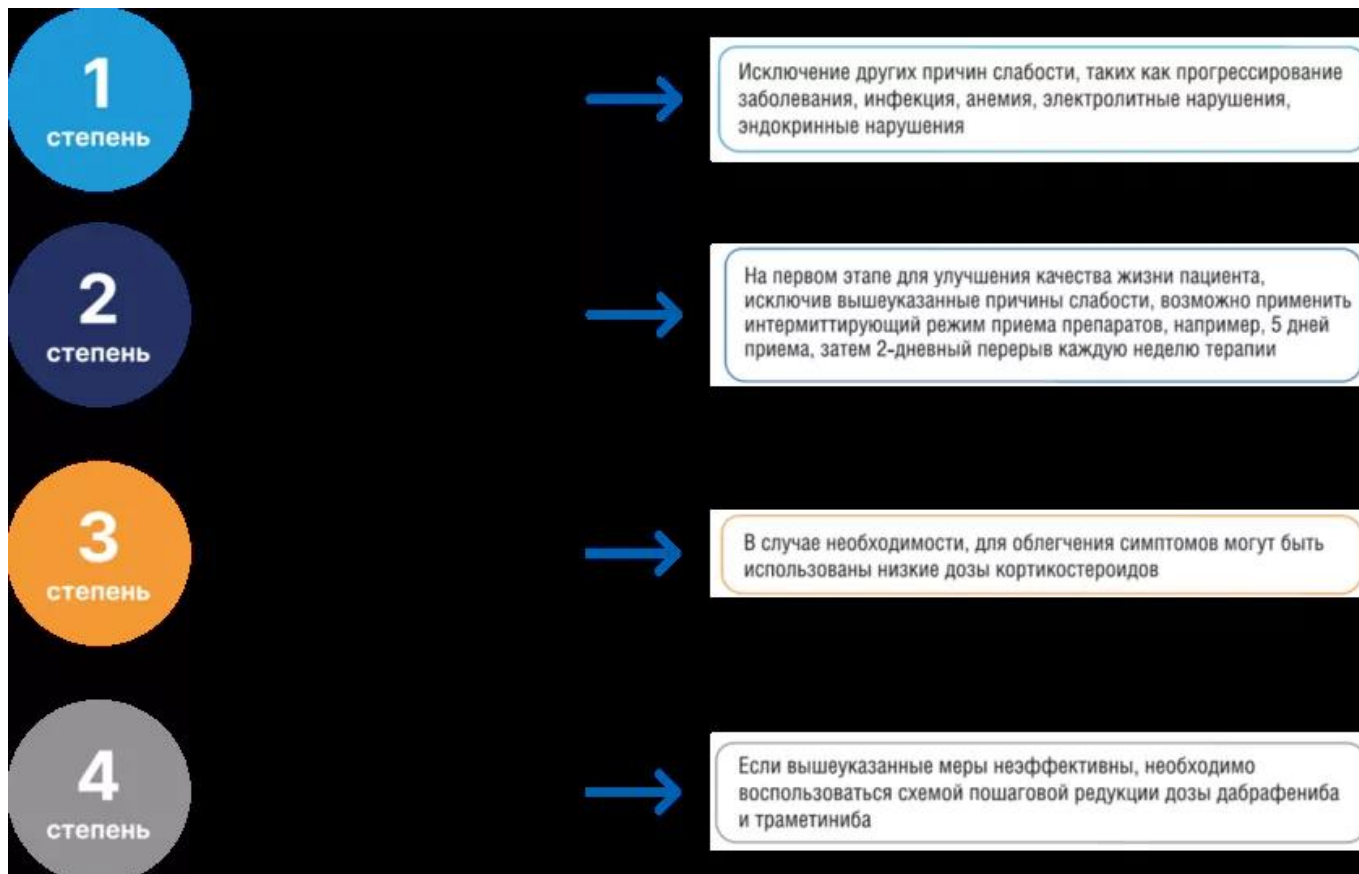
Image



## Утомляемость

## **Алгоритм действий при развитии утомляемости [20]**

Image



## Как контролировать НЯ и снизить риск развития осложнений?

Image



Image

**Такой подход позволяет контролировать НЯ, снизить риск развития осложнений и сократить время разрешения НЯ.**

### Список сокращений:

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; МНО — международное нормализованное отношение; ОАК — общий анализ крови; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; АД —

артериальное давление; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

## Список литературы

1. Long G.V. et al. N Engl J Med. 2017;377(19):1813-1823.
2. Atkinson V. et al. Eur J Cancer. 2022; 163:79-87.
3. Dummer R. et al. N Engl J Med. 2020; 383(12):1139-1148.
4. Atkinson A. et al. Adverse events over time in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib or placebo in the COMBI-AD trial. Presented at: ESMO 2018 Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany.
5. Lee C.I. et al. Melanoma Res. 2014; 24(5):468-74.
6. Menzies A.M. et al. Ann Oncol. 2015; 26(2):415-21.
7. Welsh S.J., Corrie P.G. Ther Adv Med Oncol. 2015; 7(2):122-36.
8. Hauschild A. et al. J Clin Oncol. 2018; 36(35):3441-3449.
9. Pattipaka T. et al. Real-world characterization of pyrexia in melanoma patients treated

with dabrafenib and trametinib. Presented at WCM/EADO 2021.

10. Robert C. et al. N Engl J Med. 2019; 381(7):626-636.
11. Dummer R. et al. J Clin Oncol. 2022; 40(13):1428-1438.
12. Daud A. et al. J Hematol Oncol. 2017; 10(1):3.
13. National Eye Institute. Eye Conditions and Diseases.  
<https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases>.  
Accessed 07.07.22.
14. American Society of Retina Specialists. Branch retinal vein occlusion.  
<https://www.asrs.org/patients/retinal-diseases/24/branch-retinal-vein-oc...>. Accessed  
07.07.22.
15. Long G.V. et al. Ann Oncol. 2017; 28(7):1631-1639.
16. Robert C. et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib + trametinib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. Presented at ESMO 2016 Congress. Abstract LBA40.
17. Welsh S.J., Corrie P.G. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. Ther Adv Med Oncol. 2015; 7(2):122-36.
18. Sinha R. et al. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment related skin toxicities. British Journal of Dermatology. 2012; 167(5):987-994.
19. Adelman C.H. et al. Comparative profiles of BRAF inhibitors: the paradox index as a predictor of clinical toxicity //Oncotarget. – 2016. – Т. 7. – №. 21. – С. 30453.
20. Atkinson V. et al. Optimizing combination dabrafenib and trametinib therapy in BRAF mutation-positive advanced melanoma patients: Guidelines from Australian melanoma medical oncologists. Asia Pac J Clin Oncol. 2016; 12 (Suppl 7):5-12.

11235399/ONCO/DIG/07.24/0

---

## Теги

- Онкология
- 

## Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/korreksiya-nezhelatelnikh-yavlenii-na-fone-terapii-kombinatsiei-dabrafenib-trametinib>