

COMBI-d/v: 5-летняя выживаемость пациентов с BRAF+ метастатической меланомой на фоне терапии препаратами дабрафениб и траметиниб
Image



COMBI-d/v: 5-летняя выживаемость пациентов с BRAF+ метастатической меланомой на фоне терапии препаратами дабрафениб и траметиниб

Результаты объединенного анализа исследований COMBI-d и COMBI-v, включающего 563 пациента (мужчины и женщины в возрасте от 18 лет до 91 года), представляют собой самый большой массив данных с продолжительным периодом наблюдения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией гена BRAF V600E/K, получавших комбинированную терапию препаратами дабрафениб и траметиниб. Эти данные были представлены на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (2019), а также опубликованы в *New England Journal of Medicine* [1,2].

Дизайн и рандомизация

- COMBI-d — регистрационное рандомизированное двойное слепое исследование III фазы (NCT01584648), сравнивающее комбинацию ингибитора BRAF, препарата дабрафениб, и ингибитора митоген-активируемой протеинкиназы, препарата траметиниб, и монотерапию препаратом дабрафениб + плацебо в качестве терапии первой линии у пациентов с неоперабельной (стадия IIIc) или метастатической (стадия IV) BRAF V600E/K-положительной меланомой кожи. 211 пациентов были рандомизированы. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования.
- COMBI-v — открытое двухгрупповое исследование III фазы, сравнивающее комбинацию препаратов дабрафениб + траметиниб и монотерапию вемурафенибом у пациентов с неоперабельной или метастатической BRAF V600E/K-положительной меланомой кожи. 352 пациента были рандомизированы. Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость.

Критерии включения:

- наличие мутации гена BRAF V600E/K;
- нерезектабельная опухоль IIIС/IV стадии;
- отсутствие предшествующей лекарственной терапии — ECOG 0-1;
- отсутствие метастазов в головной мозг (кроме случаев, когда метастазы в головной мозг были излечены или стабильны в течение как минимум последних 12 недель).

Дозирование исследуемых препаратов и размер выборки

Пациенты получали ингибитор BRAF дабрафениб в дозе 150 мг два раза в день, ингибитор MEK траметиниб в дозе 2 мг один раз в день. Медиана продолжительности наблюдения составила 22 месяца (от 0 до 76). Всего в ходе исследований COMBI-d и COMBI-v дабрафениб и траметиниб получили 563 пациента (рис. 1).

Image

563 ПАЦИЕНТА (МУЖЧИНЫ И ЖЕНЩИНЫ В ВОЗРАСТЕ ОТ 18 ДО 91 ГОДА)

НЕОПЕРАБЕЛЬНАЯ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА
КОЖИ С BRAF V600E/K МУТАЦИЕЙ

РАНДОМИЗАЦИЯ

COMBI-v
Открытое двухгрупповое
исследование III фазы,
352 пациента

COMBI-d
Регистрационное двойное слепое
исследование III фазы,
211 пациентов

В двух исследованиях пациенты были стратифицированы в соответствии с генотипом BRAF и базовым уровнем лактатдегидрогеназы и были пролечены до появления прогрессирования заболевания или появления неприемлемых токсических эффектов (полная отмена у 99 (18%) из 559 пациентов).

I ГРУППА
ДАБРАФЕНИБ + ТРАМЕТИНИБ
II ГРУППА
МОНОТЕРАПИЯ ВЕМУРАФЕНИБОМ

I ГРУППА
ДАБРАФЕНИБ + ТРАМЕТИНИБ
II ГРУППА
МОНОТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ
ДАБРАФЕНИБ + ПЛАЦЕБО

ПЕРВИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ
ТОЧКИ

5-ЛЕТНЯЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ
5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

РЕЗУЛЬТАТЫ

19% – 5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
34% – 5-ЛЕТНЯЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

КОМБИНАЦИЯ ДАБРАФЕНИБА С ТРАМЕТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИЧЬ:

- ДОЛГОСРОЧНОГО КОНТРОЛЯ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ У 1/5 БОЛЬНЫХ (ТЕЧЕНИЕ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ);
- 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У 1/3 БОЛЬНЫХ

5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ СОСТАВИЛИ 49% И 71% СООТВЕТСТВЕННО У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛНЫМ ОТВЕТОМ

Рисунок 1. Объединенный дизайн исследований COMBI-d и COMBI-v

Основные результаты по конечным точкам

В многофакторном анализе несколько исходных факторов (например общее состояние, возраст, пол, количество зон метастазирования и уровень лактатдегидрогеназы) имели значимую связь с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью.

Общая выживаемость составила 37% (ДИ 95%: 33–42) через 4 года и 34% (ДИ 95%: 30–38) через 5 лет. Медиана общей выживаемости составила 25,9 месяца (ДИ 95%: 22,6–31,5). Более половины пациентов с BRAF+ метастатической меланомой кожи, включенных в исследование, с клиническими характеристиками благоприятного прогноза (исходный уровень ЛДГ в пределах нормы; число зон, пораженных метастазами, менее трех) оставались живы в течение 5 лет терапии препаратами дабрафениб + траметиниб, назначенными в 1 линии терапии. Кривая общей выживаемости выходит на плато через ~48 месяцев (рис. 2).

Image

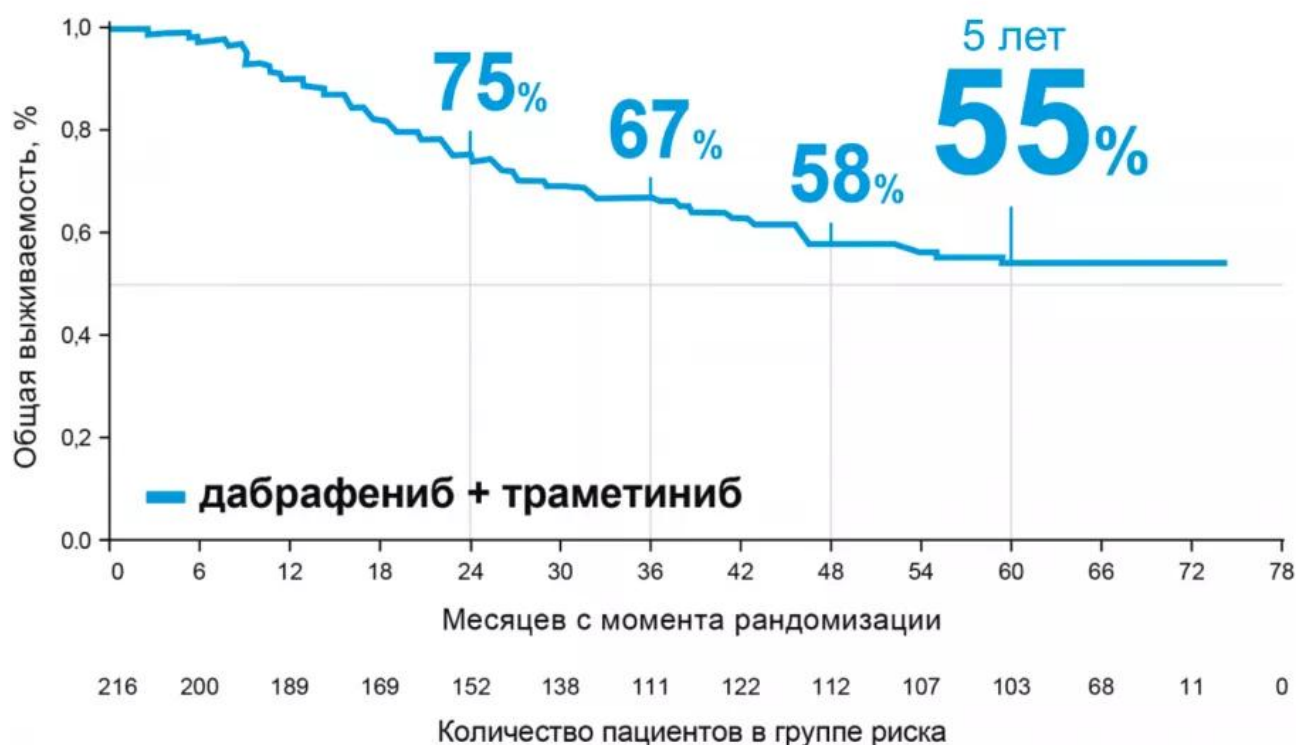


Рисунок 2. Динамика общей выживаемости (исследования COMBI-d и COMBI-v, участники с клиническими характеристиками благоприятного прогноза)

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,1 месяца (ДИ 95%: 9,5–12,8), выживаемость без прогрессирования через 4 года — 21% (ДИ 95%: 17–24), а через 5 лет — 19% (ДИ 95%: 15–22). При этом у каждого третьего пациента не наблюдалось признаков прогрессирования заболевания в течение 5 лет, а кривая выживаемости без прогрессирования также выходит на плато через ~48 месяцев (рис. 3).

Image



Рисунок 3. Динамика выживаемости без прогрессирования (исследования COMBI-d и COMBI-v, участники с клиническими характеристиками благоприятного прогноза)

Ответ на терапию

Полный ответ был достигнут у 109 пациентов (19%) (рис. 4); он был связан с улучшением отдаленных исходов при частоте 5-летней общей выживаемости 71% (ДИ 95%: 62–79). Почти у каждого пятого пациента отмечался полный ответ при использовании комбинации препаратов дabraфениб + траметиниб в 1 линии терапии. Объективный ответ на лечение дabraфенибом в комбинации с траметинибом был зарегистрирован у 383 из 563 пациентов (68%).

Image



Примечание.

ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, СЗ — стабилизация заболевания, ПЗ — прогрессирование заболевания, НПО — не поддается оценке, ВБП — выживаемость без прогрессирования.

Рисунок 4. Ответ на терапию в исследованиях COMBI-d и COMBI-v (дабрафениб + траметиниб в 1 линии)

Ключевые выводы

В общей выборке исследований COMBI-d и COMBI-v выживаемость без прогрессирования через 4 года составляла 21% (ДИ 95%: 17-24), через 5 лет 19% (ДИ 95%: 15-22). Общая выживаемость составила 37% (ДИ 95%: 33-42) за 4 года и 34% (ДИ 95%: 30-38) через 5 лет.

У пациентов, достигших полного ответа на комбинации препаратов дабрафениб и траметиниб, — 19% случаев (n = 109) — 5-летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 49% и 71% соответственно, по сравнению с 19% и 34% в общей популяции. Среди пациентов с частичным ответом 5-летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 16% и 32% соответственно.

У пациентов с BRAF+ метастатической меланомой кожи с клиническими характеристиками благоприятного прогноза (исходный уровень ЛДГ в пределах нормы; число зон, пораженных метастазами, менее 3) комбинация дабрафениб + траметиниб продемонстрировала (рис. 5):

Image



Примечание.

ЧОО — частичный опухолевый ответ, ОВ — общая выживаемость, ВБП — выживаемость без прогрессирования.

** В общей выборке.

Рисунок 5. Опухолевый ответ и выживаемость пациентов с BRAF+ метастатической меланомой кожи, по данным исследований COMBI-d и COMBI-v

Список литературы

1. Robert C. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2019 Aug 15;381(7):626-636.
2. Nathan P. et al. J Clin Oncol. 2019;37(suppl) [abstract 9507].

11338336/ONCO/DIG/12.24/0

Вам также может быть интересно:



Статья

4 минуты

COMBI-MB: Лекарственная терапия пациентов с метастазами меланомы кожи в головной мозг

Статья
- 30 Май 2025

4 минуты

COMBI-MB: Лекарственная терапия пациентов с метастазами меланомы кожи в головной мозг

[See more details](#)

Hide details



Статья

6 минут

DESCRIBE II: Эффективность дабрафениба и траметиниба в реальной клинической практике

Статья
- 02 июн 2025

6 минут

DESCRIBE II: Эффективность дабрафениба и траметиниба в реальной клинической практике

[See more details](#)

Hide details

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/combi-dv-5-letnyaya-vyzhivaemost-pacientov-s-braf>