

Метастатическая меланома кожи. Что полезного можно извлечь из исследования COMBI-i?

Image



## Метастатическая меланома кожи. Что полезного можно извлечь из исследования COMBI-i?

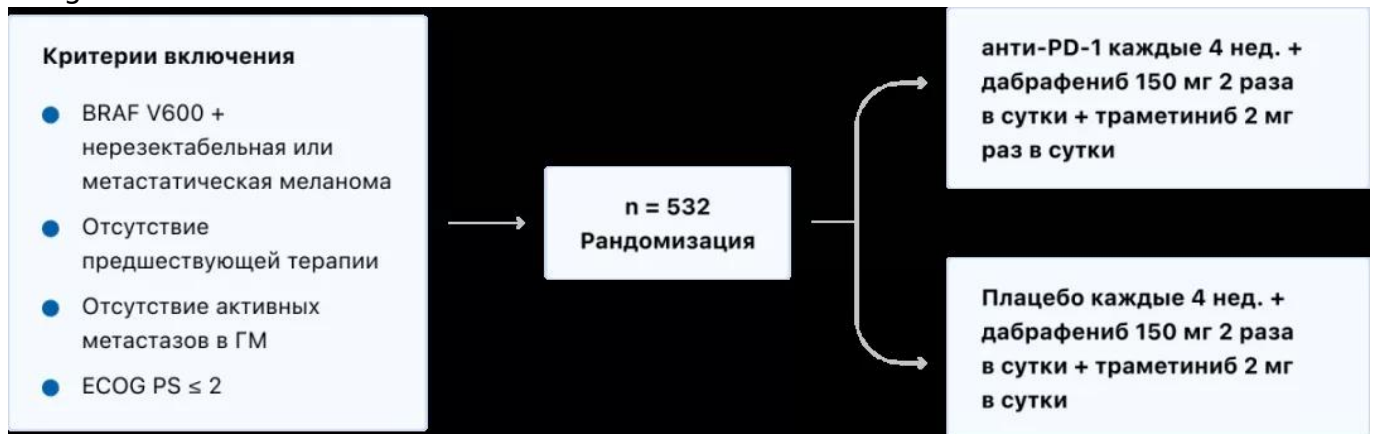
Image



Как известно, двойная комбинация ингибиторов BRAF/МЕК (дабрафениб + траметиниб) уже доказала свою эффективность в двух клинических исследованиях III фазы COMBI-d и COMBI-v. Обобщенный анализ этих исследований показал, что 3-летняя и 5-летняя ВБП составила 24% и 19% соответственно, а 3-летняя и 5-летняя ОВ — 44% и 34% соответственно [1]. Исследователи задумались: а как усилить и продлить эффект таргетной терапии? Возможно, добавление к ней моноклонального антитела против PD-1 позволит снять блок иммунной системы и даст организму в полную силу бороться с опухолью? Так родилось исследование COMBI-i (NCT02967692), в котором приняли участие 29 стран, включая РФ [2].

# Что запланировано? Дизайн исследования COMBI-i

Image



**Первичные точки:** выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователя (RECIST 1.1)

**Вторичные точки:** общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО), длительность ответа (ДО), частота контроля заболевания (ЧКЗ), безопасность и переносимость

Все было тщательно продумано и рассчитано: тип рандомизации, количество пациентов, критерии стратификации, статистические параметры. Кажется, есть все для получения убедительных данных.

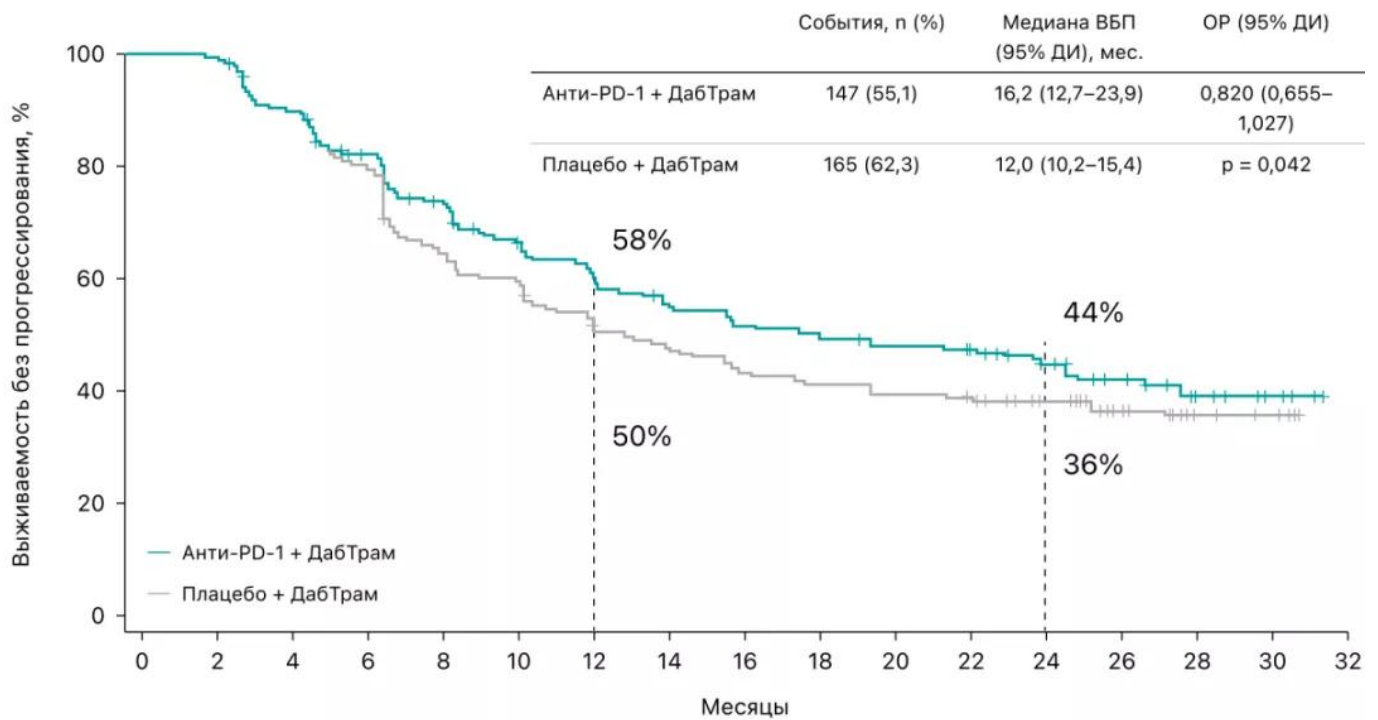
## Что же получили? Основные результаты COMBI-i

В первую очередь делали ставку на доказательство преимущества тройной комбинации перед комбинацией таргетных препаратов (дабрафениб и траметиниб) по показателю ВБП. Оказалось, что через 2 года уровень выживаемости без прогрессирования (рис. 1) в группе комбинации дабрафениба и траметиниба составил 36%, а в группе комбинации таргетной терапии с анти-PD-1 препаратом — 44% ( $p = 0,042$ ) [2]. Здорово? Или нет?

Давайте порассуждаем.  $p = 0,042$  явно меньше, чем обычный привычный показатель  $p = 0,05$ . Тогда почему со всех трибун нам говорят, что отличие не является статистически значимым? Дело в том, что еще на старте исследования за целевой уровень статистической значимости (та самая пресловутая  $p$ ) приняли не привычные нам 0,05, а 0,025. Ничего не поделаешь, результат вышел недостоверный, однако график получился симпатичный.

### ВБП по оценке исследователя

Image



**Рисунок 1.** Данные выживаемости без прогрессирования в исследовании COMBI-i

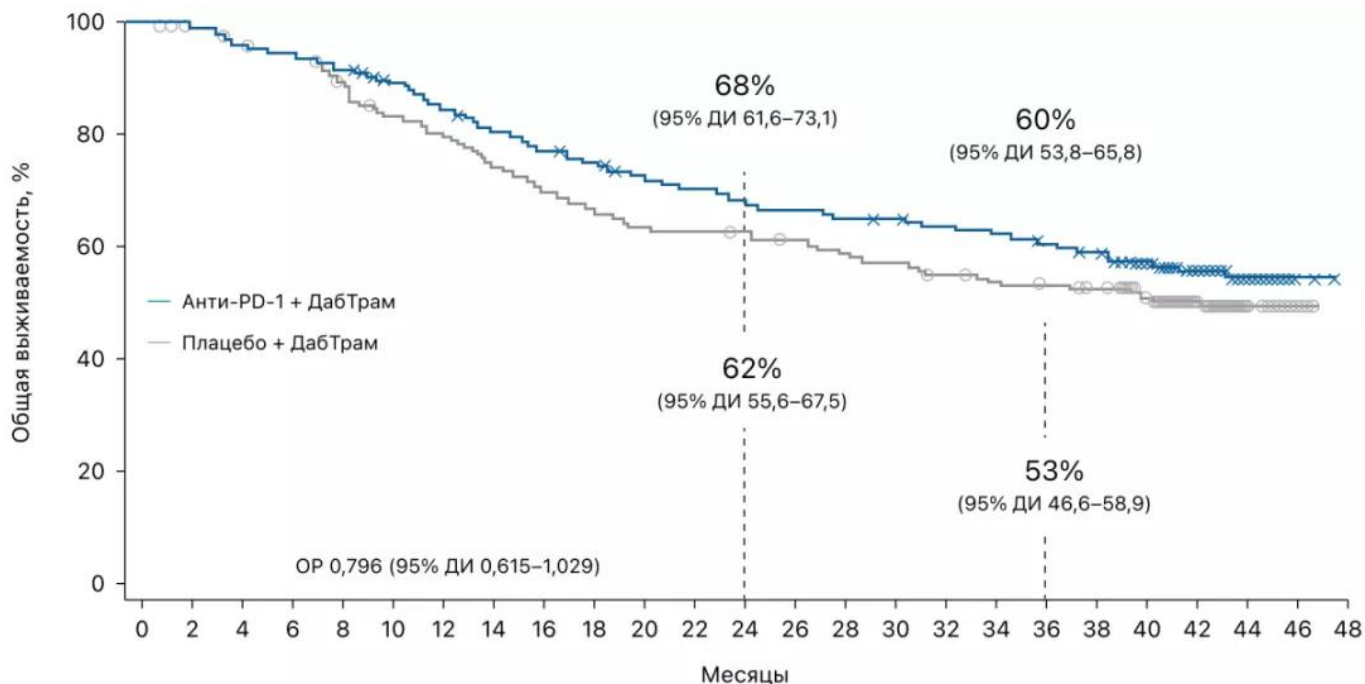
## Фокус на группу сравнения в исследовании COMBI-i

И хотя тройная комбинация не оправдала возложенных на нее надежд, обращает на себя внимание успех двойной комбинации дабрафениба и траметиниба в исследовании COMBI-i. Во-первых, 2-летняя ВБП в группе лечения дабрафенибом и траметинибом составила 36% против 31% в исследовании COMBI-d/v [1,2]. А во-вторых, по данным, представленным на ASCO 2022, 3-летняя общая выживаемость (рис. 2) в группе дабрафениба и траметиниба составила 53%, медиана ОВ — 40,4 месяца [3]. Для сравнения: в исследовании COMBI-d/v 3-летняя ОВ составила 44%, медиана ОВ — 25,9 месяца. Т. е. медиана общей выживаемости увеличилась более чем в 1,5 раза!

Конечно, мы учитываем все ограничения такого сопоставления, но разница слишком очевидна. Чем же она обусловлена? Тут можно только предполагать. Во-первых, в исследовании COMBI-i применили новый алгоритм управления пирексией, что (осторожно, спойлер!) привело к снижению частоты отмены препаратов (об этом подробнее в следующем разделе) и повлияло на показатели выживаемости. Во-вторых, возрос опыт врачей в применении дабрафениба и траметиниба (комбинация доступна в практике с 2015 года) и в целом в лечении меланомы кожи.

### Общая выживаемость

Image



**Рисунок 2.** Данные общей выживаемости в исследовании COMBI-i

## А что по безопасности?

Пирексия неоднократно встречалась в исследованиях эффективности и безопасности дабрафениба и траметиниба как самое частое нежелательное явление. Желание улучшить переносимость лечения привело к созданию нового алгоритма ведения пациентов с пирексией и его верификации в отдельном клиническом исследовании — [COMBI-APlus](#). Использование адаптированного алгоритма (отличительной чертой которого по большей части является временная отмена обоих препаратов до нормализации температуры) в исследовании COMBI-i позволило [1,4]:

- в 2 раза снизить частоту развития пирексии  $\geq 3$  степени: с 6% в COMBI-d/v до 3% в COMBI-i;
- в 2,4 раза снизить частоту госпитализации из-за пирексии: с 12% в COMBI-d/v до 5% в COMBI-i;
- в 2 раза снизить частоту отмены терапии из-за пирексии: с 4% в COMBI-d/v до 2% в COMBI-i.

В остальном профиль безопасности комбинации дабрафениб + траметиниб мало отличался от того, что было получено в рамках COMBI-d/v [1,4].

## Выводы

- «Не достигнуто первичной конечной точки» — это не все, что можно сказать об исследовании COMBI-i.
- Медиана ОВ в группе дабрафениба и траметиниба составила 40,4 месяца, что на 14 месяцев больше, чем в «историческом» исследовании COMBI-d/v.
- Более эффективное управление НЯ приводит к лучшей переносимости и, как следствие, эффективности лечения.

- Да, статистика беспощадна, но стакан все-таки наполовину полон!

## **Список литературы**

1. Robert C. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-636.
2. Dummer R. et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Spaltalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(13):1428-1438.
3. Dummer R. Dabrafenib (D) and trametinib (T) plus spaltalizumab (S) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600—mutant unresectable or metastatic melanoma: Three-year overall survival (OS) data from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial. Presented at ASCO 2022. Abstract 9527.
4. Ascierto P.A., Robert C., Nathan P.D. et al. Pyrexia-related outcomes upon application of an adapted pyrexia management algorithm in patients with BRAF V600—mutant

unresectable or metastatic melanoma treated with dabrafenib plus trametinib in the COMBI-i trial. Presented at ASCO 2021. Abstract 9560.

11338339/ONCO/DIG/12.24/0

## **Вам также может быть интересно:**



4 минуты

**COMBI-APlus:**

Статья  
- 02 июн 2025

4 минуты

**COMBI-APlus:**

новый алгоритм управления пирексией улучшает показатели безопасности и эффективности комбинации дабрафениб + траметиниб

[See more details](#)

Hide details



---

Статья

6 минут

**«Кофе с экспертом»:**

Статья  
- 24 июн 2025

6 минут

**«Кофе с экспертом»:**

COMBI-APlus — можно ли за счет улучшения переносимости повысить показатели эффективности адъювантной терапии меланомы кожи?

[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-i>