

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



COMBI-APlus: новый алгоритм управления пирексией улучшает показатели безопасности и эффективности комбинации дабрафениб + траметиниб

Image



[Загрузить «Результаты исследования COMBI-APlus: Новый алгоритм управления пирексией»](#)

Адьювантная терапия дабрафенибом и траметинибом продемонстрировала

краткосрочную и долгосрочную эффективность и безопасность в исследовании COMBI-AD. Кривые Каплана—Майера для безрецидивной выживаемости достигли плато между 4 и 5 годами терапии, что свидетельствует о длительном преимуществе. 86% пациентов, получавших дабрафениб и траметиниб, были живы в течение 3 лет. Самым частым НЯ (нежелательным явлением) в исследовании COMBI-AD являлась пирексия, которая наблюдалась у 63% пациентов в группе активного лечения, при этом у 5% пирексия была 3/4 степени тяжести. Частота отмены терапии вследствие пирексии составляла 9% [1]. Таким образом, улучшенный контроль пирексии потенциально может позволить большему количеству пациентов продолжать терапию дабрафенибом и траметинибом в течение полного 12-месячного курса адъювантного лечения.

В исследовании COMBI-APlus выполнили оценку эффективности использования обновленного алгоритма контроля пирексии у пациентов, получающих [адъювантную терапию](#) дабрафенибом и траметинибом при резецированной меланоме III стадии с мутацией в гене BRAF V600 [2].

Дизайн исследования [2]

COMBI-APlus — открытое многоцентровое исследование IIIb фазы, целью которого было выяснить, может ли адаптированный алгоритм ведения пациентов с пирексией снизить серьезные побочные эффекты, включая прекращение лечения и госпитализацию.

Image

Отбор пациентов и терапия

В исследование включали взрослых пациентов с полностью резецированной, гистологически подтвержденной BRAF V600E/K-позитивной меланомой кожи стадии IIIA (с метастазами в регионарных лимфоузлах > 1 мм), стадии IIIB, IIIC и IIID.

Пациенты получали дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза/сут и траметиниб в дозе 2 мг 1 раз/сут до 12 мес. или отмены терапии по причине рецидива заболевания или непереносимой токсичности.

Image

Контроль пирексии

Обновленный алгоритм контроля пирексии отражен на рис. 1. Существенные изменения по сравнению с подходом, использованным в исследовании COMBI-AD, включали:

- снижение пороговой температуры тела для регистрации пирексии до 38 °C;
- отмену обоих препаратов взамен отмены только дабрафениба;
- возможность отмены терапии при симптомах пирексии (озноб, мышечная ригидность, ночная потливость или другие гриппоподобные симптомы без подтвержденной температуры ≥ 38 °C) в случае подозрения на рецидив пирексии;
- возобновление комбинированной терапии после разрешения НЯ.

Image

Исходы терапии

В качестве первичной конечной точки оценивали совокупную частоту пирексии 3/4 степени тяжести, госпитализаций по поводу пирексии и отмены терапии по причине пирексии. Для сравнения использовали показатели, полученные в исследовании COMBI-AD у схожей популяции пациентов.

Image

НОВЫЙ АЛГОРИТМ УПРАВЛЕНИЯ ПИРЕКСИЕЙ



[Загрузить «Новый алгоритм управления пирексией»](#)

* Если пирексия сопровождается другими тяжелыми симптомами, включая дегидратацию, гипотензию или почечную недостаточность, то следует возобновить прием дабрафениба и траметиниба в сниженной дозировке.

** Озноб, мышечная ригидность, ночная потливость или другие гриппоподобные симптомы без подтвержденной температуры $\geq 38^\circ\text{C}$.

Рисунок 1. Обновленный алгоритм контроля пирексии²

Результаты [2]

Популяция исследования

В исследовании приняли участие 552 пациента с BRAF+ меланомой кожи, медианный возраст которых составлял 53 (МКД [межквартильный диапазон] 45–63) года, 53,8% пациентов были женщинами. 10,7%, 31,9%, 55,1% и 2,2% пациентов имели IIIA, IIIB, IIIC и IIID стадию меланомы. Медиана длительности наблюдения составила 18,1 мес.

Конечные точки

Исследование достигло поставленной первичной конечной точки. Результаты ее анализа отражены на рис. 2. Совокупная частота пирексии 3/4 степени тяжести, госпитализации по причине пирексии и полной отмены терапии вследствие пирексии составила 8% (n = 44). При этом в исследовании COMBI-AD частота достижения той же композитной конечной точки составила 20% (табл. 1). Таким образом, применение обновленного алгоритма контроля пирексии приводило к снижению частоты серьезных исходов данного НЯ в 2,5 раза.

Медиана времени возникновения первого эпизода пирексии составила 22 дня, а длительности эпизода пирексии — 2 дня.

Безрецидивная выживаемость пациентов к 12 мес. наблюдения составила 92% (95% ДИ: 89–93,9%), при этом данный показатель в исследовании COMBI-AD равнялся 88% (95% ДИ: 85–91%).

Image



Рисунок 2. Частота достижения первичной конечной точки и ее компонентов [2]

Заключение

Применение обновленного алгоритма управления пирексией у пациентов, получавших дабрафениб и траметиниб в качестве адъювантной терапии меланомы кожи с мутацией в гене BRAF V600, привело к снижению суммарной частоты тяжелых случаев пирексии, госпитализаций и отмены терапии по причине развития пирексии. При этом улучшение переносимости терапии происходило на фоне увеличения эффективности терапии дабрафенибом и траметинибом.

Стоит отметить, что обновленный алгоритм ведения пациентов с пирексией использовался также в исследовании COMBI-i, где наблюдались пациенты с метастатической меланомой. В группе пациентов, которые получали дабрафениб и траметиниб, частота пирексии 3/4 степени составила 3% [3] по сравнению с 6% в исследовании COMBI-d/v, где использовался стандартный алгоритм [4] (табл. 1).

Таким образом, новый алгоритм позволяет снизить частоту тяжелых случаев пирексии как при адъювантной терапии, так и при лечении метастатической болезни дабрафенибом и траметинибом.

Image

	COMBI-APlus ² (n = 552)	COMBI-AD ¹ (n = 435)	COMBI-i ³ (контрольная группа) (n = 265)	COMBI-d/v ⁴ (n = 559)
Частота пирексии любой степени	67,8%	63%	54,5%	58%
Частота пирексии 3/4 степени	3,8%	5,3%	3,4%	6%
Госпитализация из-за пирексии	4,3%	10,6%	6,1%	11,8%
Пирексия, приведшая к отмене лечения	2,4%	8,7%	1,9%	4%

Таблица 1 — Сравнение частоты исходов пирексии в исследованиях со стандартным подходом к ее менеджменту (COMBI-d/v и COMBI-AD) с исследованиями с новым алгоритмом ведения пациентов с пирексией (COMBI-I и COMBI-APlus)

Список литературы

1. Dummer R., Hauschild A., Santinami M. et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1139-1148. doi:10.1056/NEJMoa2005493
2. Atkinson V., Robert C., Grob J.J. et al. Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event management algorithm in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib: Primary results of COMBI-APlus. *European Journal of Cancer.* 2022;163:79-87. doi:10.1016/j. ejca.2021.12.015
3. 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. *ASCO 2021. Abstract 9560.*
4. Robert C. et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma // *New England Journal of Medicine.* — 2019. — T. 381. — №. 7. — С. 626-636.

Вам также может быть интересно:



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



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

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/combi-aplus>