

Исследование COMBI-APlus: улучшение контроля пирексии при адъювантной терапии дабрафенибом и траметинибом

РЕЗЮМЕ

Исследование COMBI-APlus, направленное на оценку эффективности применения обновленного алгоритма контроля пирексии при адъювантной терапии меланомы кожи дабрафенибом и траметинибом, показало следующие результаты:

- Частота композитной конечной точки, которая включала развитие тяжелой пирексии, госпитализацию и отмену терапии по причине развития пирексии, составила 8%, что было в 2,5 раза ниже, чем при использовании исходного алгоритма контроля пирексии в исследовании COMBI-AD.
- Безрецидивная выживаемость пациентов к 12 мес. наблюдения составила 92% и была даже лучше чем результат, полученный в исследовании COMBI-AD.

ВВЕДЕНИЕ

Адъювантная терапия дабрафенибом и траметинибом продемонстрировала долгосрочную безрецидивную выживаемость в исследовании COMBI-AD. Кривые Каплан-Майер 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 НЯ¹ 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]

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

Отбор пациентов и терапия

В исследование включали взрослых пациентов с полностью резецированной, гистологически подтвержденной *BRAF* V600 E/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/сут до 12 мес. или отмены терапии по причине рецидива заболевания или непереносимой токсичности.

Контроль пирексии

Обновленный алгоритм контроля пирексии отражен на Рисунке 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, при этом ранее предполагалось продолжение лечения только дабрафенибом.

Исходы терапии

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

НОВЫЙ АЛГОРИТМ УПРАВЛЕНИЯ ПИРЕКСИЕЙ



*Если пирексия сопровождается другими эжжыми 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 ≥ 38 °C

Рисунок 1 Обновленный алгоритм контроля пирексии [2]

РЕЗУЛЬТАТЫ^[2]

Популяция исследования

В исследовании приняли участие 552 пациента, медианный возраст которых составлял 53 (МКД¹ 45–63) года, 53,8% пациентов были женщинами. Более, чем у половины пациентов (55,1%) стадию опухоли оценили как IIIС. Медиана длительности наблюдения составляла 11 мес.

Конечные точки

Результаты анализа первичной конечной точки отражены на Рисунке 2. Частота регистрации

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%. Таким образом, применение обновленного алгоритма контроля пирексии приводило к снижению частоты серьезных исходов данного НЯ в 2,5 раза.

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%).

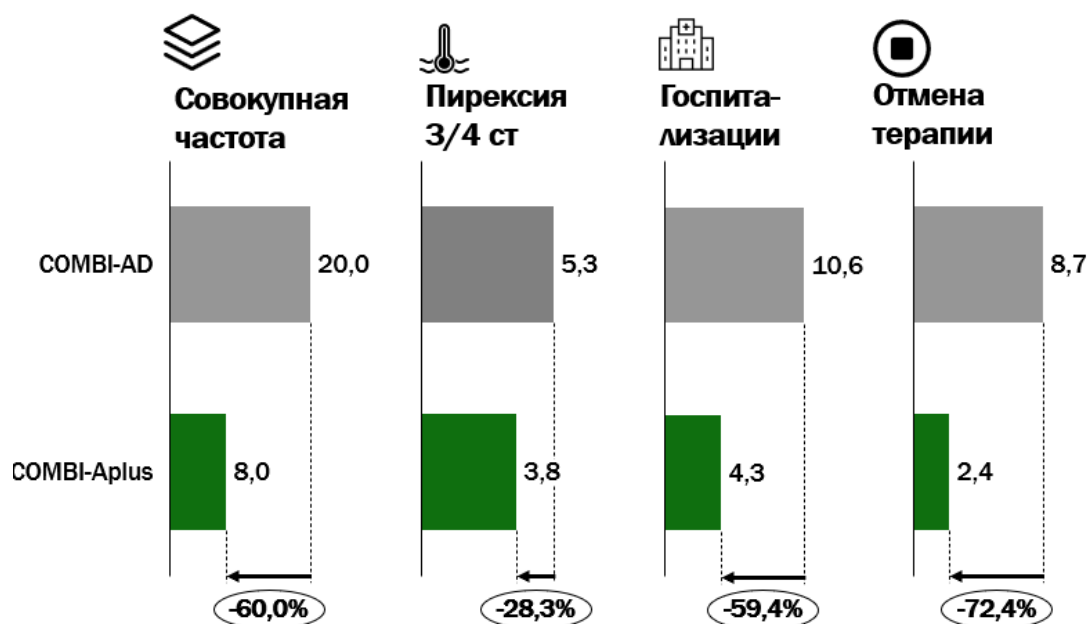


Рисунок 2 Частота достижения первичной конечной точки и ее компонентов (% пациентов) [2]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

¹ Межквартильный диапазон

Таким образом, у пациентов, получавших дабрафениб и траметиниб в качестве адъювантной терапии меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF* V600, применение обновленного алгоритма контроля пирексии приводило к снижению суммарной частоты тяжелых случаев пирексии, госпитализаций и отмены терапии по причине развития пирексии. Необходимо отметить, что улучшение переносимости терапии происходило на фоне увеличения эффективности терапии дабрафенибом и траметинибом.

Также, обновленный алгоритм ведения пациентов с пирексией использовался 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]. Если сравнить с регистрационным исследованием дабрафениба и траметиниба в метастатической меланоме COMBI-d/v, где использовался классический алгоритм менеджмента пирексии, то частота пирексии 3/4 степени составила 6% [4]. Частота госпитализации из-за пирексии составила 5,3% в исследовании COMBI-I и 11,8% в исследовании COMBI-d/v соответственно [3]. Таким образом, новый алгоритм позволяет снизить частоту тяжелых случаев пирексии как при адъювантной теарпии, так и при лечении метастатической болезни дабрафенибом и траметинибом.

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

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

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

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 JJ, 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 PA, Robert C, Nathan PD, 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. – Т. 381. – №. 7. – С. 626-636.