

Тройная комбинация – оправдала ли ожидания новая схема лечения метастатической меланомы кожи?

Image



Тройная комбинация – оправдала ли ожидания новая схема лечения метастатической меланомы кожи?

Image



Оглавление

[Предпосылки применения тройной комбинации \(BRAFi + MEKi + анти-PD-L1\) в лечении меланомы кожи](#)

[Сравнение эффективности двойной и тройной комбинаций](#)

- [Влияние на выживаемость без прогрессирования](#)
- [Влияние на общую выживаемость](#)

- [Влияние на частоту объективного ответа опухоли на лечение](#)

[Сравнение переносимости двойной и тройной комбинаций](#)

[Ключевые выводы](#)

Предпосылки применения тройной комбинации (BRAFi + MEKi + анти-PD-L1) в лечении меланомы кожи

В настоящее время в клинической практике применяют две основные стратегии лечения метастатической меланомы кожи – таргетную терапию (ТТ) и иммуноонкологическую терапию (ИТ)¹. Эти методы реализуют свое действие с помощью разных механизмов, но оба показывают высокую эффективность при применении у пациентов.^{1, 2, 3}

Предпосылками для сочетанного применения ТТ и ИТ при меланоме кожи послужили следующие данные :

- ТТ при меланоме кожи обеспечивает высокую частоту, но меньшую продолжительность объективного ответа. ИТ, наоборот, демонстрирует меньшую частоту при более высокой продолжительности объективного ответа². Можно предположить, что сочетание ТТ и ИТ положительно скажется на частоте и длительности объективного ответа, а это повлияет на выживаемость пациентов с меланомой кожи².
- В течение 2 недель после начала ТТ BRAFi повышается уровень PD-1 и его лиганда PD-L1, что может являться основой механизма развития резистентности меланомы кожи к данному виду терапии. Добавление анти-PD-L1 препарата к ТТ предположительно может снизить вероятность развития этой резистентности и продлить ответ на ТТ².

Около 10 лет назад были начаты первые клинические исследования в отношении сочетанного применения ТТ и ИТ при лечении пациентов с меланомой кожи².

Появление новой опции в лечении метастатической меланомы кожи – сочетанной ТТ+ИТ в виде **тройной комбинации BRAFi + MEKi + анти-PD-L1** – поставило перед практикующим врачом ряд вопросов, на которые следует ответить перед принятием решения о выборе способа терапии:

Image

Повышается ли эффективность лечения при добавлении анти-PD-L1 к комбинации BRAFi + MEKi?

Image

Изменяется ли переносимость лечения при добавлении анти-PD-L1 к комбинации BRAFi + MEKi?

Image

Смогли ли клинические исследования подтвердить фундаментальные предпосылки применения триплета?

Image

Какая терапия может быть назначена после тройной комбинации?

Image

Для ответа на данные вопросы можно сравнить полученные в исследовании IMspire150 (TRILOGY) результаты оценки эффективности и **переносимости тройной комбинации BRAFi + MEKi + анти-PD-L1** с результатами лечения пациентов с метастатической меланомой кожи **двойной комбинацией BRAFi + MEKi** согласно данным различных исследований (IMspire150, COMBI-d/v, COMBI-i). В исследованиях IMspire150, COMBI-d/v и COMBI-i популяции пациентов были сопоставимы по уровню ЛДГ, числу зон, пораженных метастазами, и по числу пациентов с висцеральными метастазами. Кроме того, ни в одно из исследований не были включены пациенты с метастазами в головной мозг. Это позволяет проводить не прямое сравнение результатов данных исследований.

Image

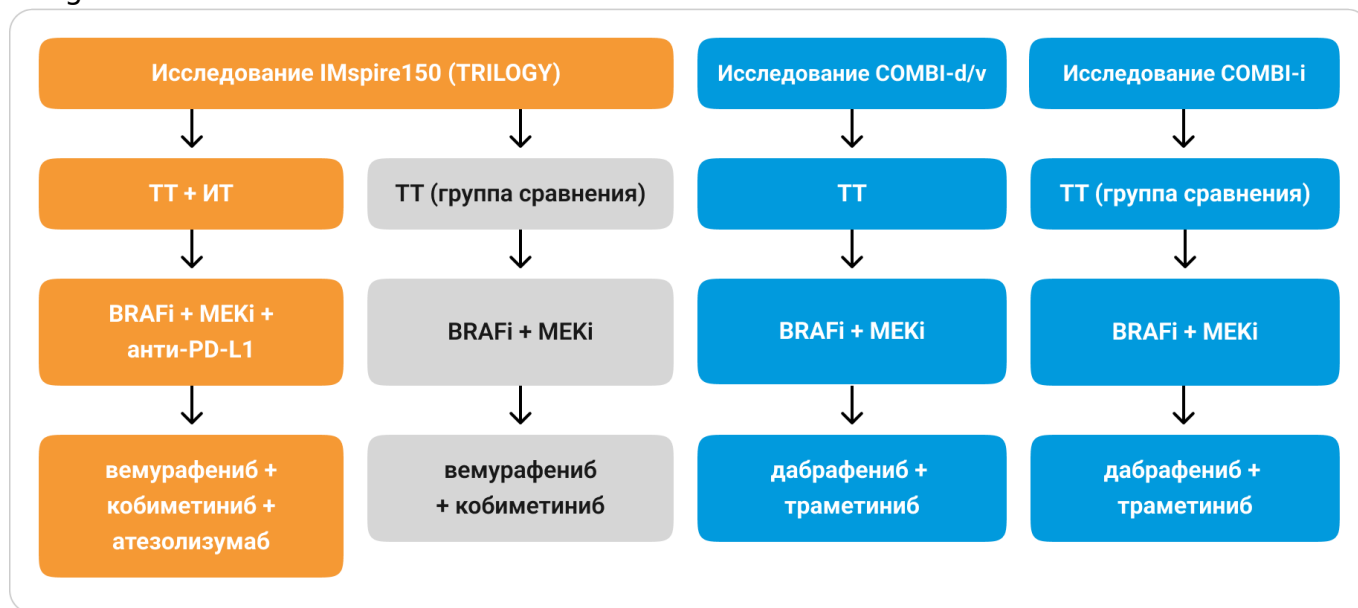


Таблица 1. Характеристика пациентов с метастатической меланомой кожи, участвовавших в исследованиях двойной и тройной комбинаций

Image

		IMspire150 ¹ вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб	IMspire150 ¹ вемурафениб + кобиметиниб	COMBI-d/v ^{3,4} дабрафениб + траметиниб	COMBI-i ⁵ дабрафениб + траметиниб
Стадия M1c (AJCC 7), %		57	63	64	65
Повышенный уровень ЛДГ, %		33	33	45	40
Число пораженных органов, %	<3	44	43	51	54
	≥3	56	56	49	46

Image

Стоит отметить, что в исследовании IMspire150 был использован модифицированный дизайн приема препаратов. Во-первых, он был разделен на несколько циклов, первый месяц пациенты получали только двойную таргетную терапию, во-вторых, при использовании тройной комбинации, дозировка вемурафениба была снижена на 25% по причине высокой токсичности триплета¹.

Подробнее об исследовании COMBI-d/v можно прочитать [здесь](#).

Подробнее об исследовании COMBI-i можно прочитать [здесь](#).

Сравнение эффективности двойной и тройной комбинации

Влияние на выживаемость без прогрессирования

Применение тройной комбинации привело к увеличению медианы ВБП до 15,1 месяца у пациентов, принимающих вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб, по сравнению с 10,6 месяца для двойной комбинации вемурафениб + кобиметиниб и 11,1-12 месяцами для двойной комбинации дабрафениб + траметиниб^{1, 3, 5}. С увеличением длительности наблюдения можно отметить нарастание различий в показателях ВБП после приема тройной комбинации по сравнению с двойной. Так, через 6 месяцев наблюдения различия между показателями минимальны – 73% против 74%, а через 12 месяцев – 54% против 45% в исследовании IMspire150, и 50% для комбинации дабрафениба и траметиниба в исследовании COMBI-i^{1, 5}.

Полученные результаты указывают на возможный отсроченный эффект сочетанной терапии, однако окончательные выводы можно будет делать только после завершения предусмотренного срока наблюдения за пациентами и итогового анализа результатов.

Влияние на общую выживаемость

Второй промежуточный анализ результатов в исследовании IMspire150 показал

численно более длительную ОВ в группе триплета (медиана 39,0 месяцев) по сравнению с двойной комбинацией (25,8 месяцев). Однако разница между этими показателями была статистически не значима ($p=0,14$)⁶.

Кроме того, согласно последним данным исследования COMBI-i, в группе пациентов, получавших дабрафениб + траметиниб, медиана ОВ составила 40,4 месяца, что выше медианы ОВ в группе тройной комбинации 39,0 месяцев. По показателю 2-летней ОВ нет разницы между тройной комбинацией и двойной комбинацией дабрафениб + траметиниб: 62% против 62%^{6,7}.

Предполагалось, что добавление атезолизумаба к ТТ увеличит продолжительность ответа, однако тройная комбинация не показала преимуществ по данному показателю в сравнении с результатами дабрафениба и траметиниба, медиана длительности ответа составила 21 месяц для тройной комбинации и 20,7 месяца для комбинации дабрафениб + траметиниб^{6,7}.

Таблица 2. Показатели общей выживаемости двойной и тройной комбинации

Image

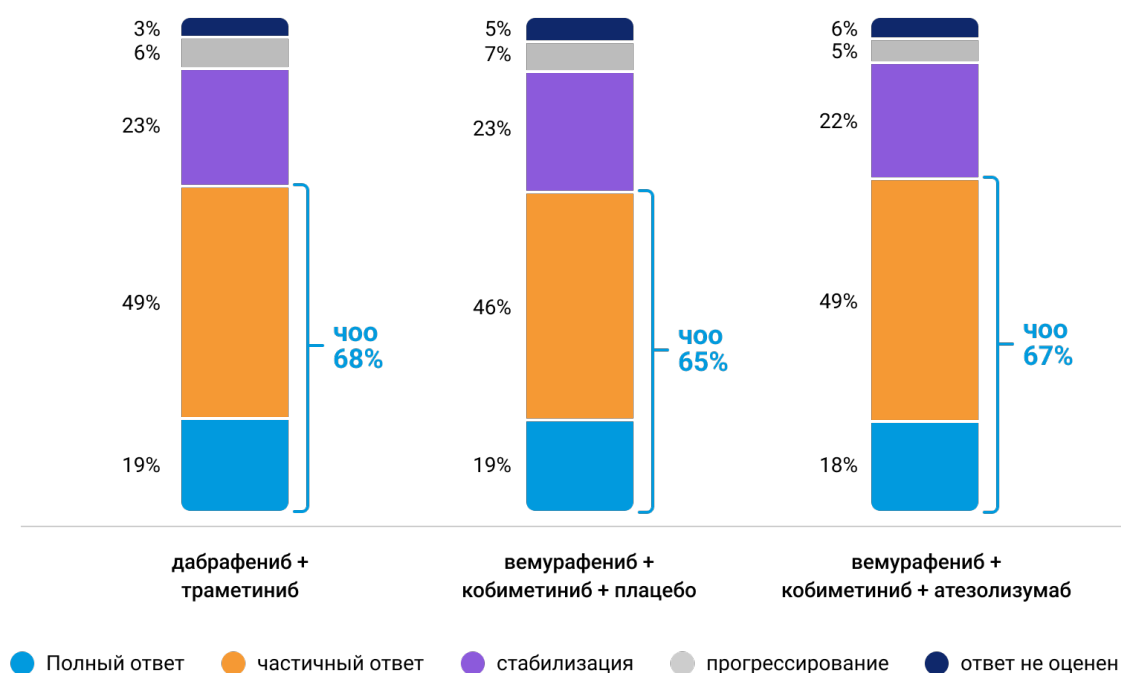
	ТТ+ИТ IMspire150⁶ вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб	ТТ IMspire150 ⁶ вемурафениб + кобиметиниб	ТТ COMBI-d/v ^{3,4} дабрафениб + траметиниб	ТТ COMBI-i ⁷ дабрафениб + траметиниб
Медиана ОВ, мес	39,0 p=0,14 разница статистически не значима	25,8 p=0,14 разница статистически не значима	25,9	40,4
2-летняя ОВ, %	62	53	52	62

Влияние на частоту объективного ответа опухоли на лечение

Показатель ЧОО метастатической меланомы на терапии триплетом вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб сопоставим с аналогичными показателями, полученными при лечении пациентов только ТТ, как комбинацией вемурафениб + кобиметиниб, так и комбинацией дабрафениб + траметиниб^{3,6}.

Image

Частота объективного ответа в исследованиях COMBI-d/v³ и IMspire 150⁶



Сравнение переносимости двойной и тройной комбинации

Добавление к схеме ТТ метастатической меланомы кожи ингибитора контрольных точек анти-PD-L1 может повысить токсичность применяемой схемы терапии, в том числе за счет появления иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ)¹.

Таблица 3. Показатели переносимости двойной и тройной комбинаций:

Image

	ТТ+ИТ IMspire150 ¹ вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб	ТТ IMspire150 ¹ вемурафениб + кобиметиниб	ТТ COMBI-i ⁵ дабрафениб + траметиниб
Любые НЯ, %	99	99	97
Серьезные НЯ, связанные с лечением, %	34	29	20
НЯ≥3 степени тяжести, связанные с лечением, %	79	73	33
Прекращение терапии из-за НЯ, %	13	16	8

В исследовании IMspire150 в группе вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб частота НЯ ≥ 3 степени тяжести была выше более чем в 2 раза по сравнению с двойной комбинацией дабрафениб + траметиниб в исследовании COMBI-i. Отмена терапии из-за НЯ также встречалась в 1,5 раза чаще в группе тройной комбинации, чем на терапии дабрафениб + траметиниб. Кроме того, более чем половине пациентов потребовалось назначение глюкокортикостероидов из-за развития иоНЯ^{1, 5, 6}.

По мнению исследователей, два нежелательных явления 5 степени (молниеносный гепатит и печеночная недостаточность) в исследовании IMspire150 в группе вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб были связаны именно с применением триплета¹.

Ключевые выводы

Image

Триплет вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб в исследовании IMspire150 незначительно увеличивал продолжительность ВБП, однако не показал статистически значимого увеличения ОВ и ЧОО по сравнению с двойной комбинацией вемурафениб + кобиметиниб.

Image

По данным непрямого сравнения двойная комбинация дабрафениб + траметиниб не уступает триплету вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб по показателям ЧОО, ОВ и длительности ответа.

Image

Двойная комбинация дабрафениб + траметиниб имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с триплетом вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб.

Image

Вопрос о последующей линии терапии после применения триплета, включающего уже и таргетную, и иммуноонкологическую терапию, пока остается открытым?

Image

Список сокращений

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ИТ – иммунная терапия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

НЯ – нежелательные явления

иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления

ОВ – общая выживаемость

ТТ – таргетная терапия

BRAFⁱ – ингибиторы BRAF

МЕKi – ингибиторы MEK

Список литературы

1. Gutzmer R. et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial //The Lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10240. – С. 1835-1844
2. Wargo J. A., Cooper Z. A., Flaherty K. T. Universes collide: combining immunotherapy with targeted therapy for cancer // Cancer discovery. – 2014. – Т. 4. – №. 12. – С. 1377-1386.
3. 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.
4. Long G. V. et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of

individual patient data from randomised trials //The lancet oncology. - 2016. - T. 17. - №. 12. - C. 1743-1754.

5. Dummer R. et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma //Journal of Clinical Oncology. - 2022. - T. 40. - №. 13. - C. 1428.
6. Ascierto P. A. et al. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study //The Lancet Oncology. - 2023. - T. 24. - №. 1. - C. 33-44.
7. Dummer R. et al. Dabrafenib (D) and trametinib (T) plus spartalizumab (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. - ASCO 2022. - 2022. - S. 16. - 9527.

11310322/ONCO/DIG/11.24/0



Статья

7 минут

Влияние таргетной терапии и иммунотерапии на качество жизни пациентов с меланомой кожи

Статья
- 02 июн 2025

7 минут

Влияние таргетной терапии и иммунотерапии на качество жизни пациентов с меланомой кожи

[See more details](#)

Hide details



Статья

6 минут

**Фокус на сравнении профилей безопасности таргетной и иммунной адъювантной терапии меланомы
кожи**

Статья
- 02 июн 2025

6 минут

Фокус на сравнении профилей безопасности таргетной и иммунной адъювантной терапии меланомы кожи

[See more details](#)

Hide details



Статья

6 минут

Как выбрать комбинацию ингибиторов BRAF и MEK для лечения пациента с метастатической меланомой?

Статья
- 02 июн 2025

6 минут

Как выбрать комбинацию ингибиторов BRAF и MEK для лечения пациента с метастатической меланомой?

Фокусируемся на безопасности

[See more details](#)

Hide details

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://pro.novartis.ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/troynaya-kombinaciya--opravdala-li-ozhidaniya-novaya-shema-lecheniya-metastaticheskoy-melanomy-kozhi>