



Резолюция экспертного совещания «Возможности терапии нерезектабельной меланомы тройной комбинацией „вемурафениб/кобиметиниб/атезолизумаб“»

Л.В. Демидов¹, Д.Л. Строяковский², Л.Г. Жукова³, С.А. Проценко⁴, А.П. Поляков⁵, Г.Ю. Харкевич¹, К.В. Орлова¹, И.В. Самойленко¹, И.А. Утяшев⁶, Н.В. Жукова^{7,8}, А.В. Новик^{4,9}, А.Н. Юрченков²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

² Городская онкологическая больница № 62, Москва

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова

⁵ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

⁶ Институт онкологии Хадасса, Москва

⁷ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

⁸ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

⁹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

По итогам совещания «Возможности терапии нерезектабельной меланомы тройной комбинацией „вемурафениб/кобиметиниб/атезолизумаб“» эксперты подготовили резолюцию. В ней обозначены основные положения, касающиеся тактики ведения BRAF-положительных пациентов с нерезектабельной метастатической меланомой.

Применение комбинированной таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK стало стандартом лечения метастатической меланомы у пациентов с драйверной мутацией в гене BRAF V600. За десять лет, прошедших с момента регистрации первого таргетного препарата – BRAF-ингибитора вемурафениб, таргетная терапия на основании молекулярных мишеней доказала эффективность при метастатической меланоме [1]. Отличительной особенностью данного подхода является высокая эффективность и быстрая скорость развития

ответа на терапию. По данным исследования со-BRIM, объективный ответ достигнут у 70% пациентов, а большая часть ответов зарегистрирована в первые восемь недель терапии [2]. Контроля над болезнью удается достичь у 88% пациентов, при этом профиль безопасности предсказуем и управляем [3]. Вместе с тем таргетная анти-BRAF-терапия имеет ряд ограничений. Одно из них – развитие резистентности [4]. Применение комбинированной таргетной терапии (комбинации ингибитора BRAF и ингибитора MEK), в частности

комбинации «вемурафениб + кобиметиниб», позволило снизить частоту развития резистентности, но полностью проблему не решило [2]. Доклинические и трансляционные данные демонстрируют иммунологические эффекты ингибиторов BRAF и MEK, включая приток CD4+ и CD8+ Т-клеток в опухоли, снижение количества регуляторных Т-клеток и супрессорных клеток миелоидного происхождения, повышение количества меланомассоциированных антигенов [5, 6]. Применение иммуноонкологических препаратов (анти-CTLA-4, анти-PD-1)



Здравоохранение сегодня

при метастатической меланоме способствовало значимому увеличению выживаемости и улучшению качества жизни пациентов [7, 8]. На сегодняшний день зарегистрировано несколько схем применения как моно-, так и комбинированных режимов. Тем не менее от 40 до 60% пациентов являются первично резистентными к данному виду терапии [9].

Предполагается, что комбинация таргетной и иммунотерапии у пациентов с нерезектабельной/метастатической меланомой поможет добиться быстрого ответа за счет таргетной терапии, более длительного ответа за счет иммунотерапии, преодолеть резистентность к отдельным видам препаратов. Идея комбинации существующих методов таргетной и иммунной терапии для получения синергичного потенцирующего действия легла в основу исследований IMspire-150, Combi-I и Keynote-022, целью которых была оценка эффективности ингибиторов BRAF и MEK в комбинации с анти-PD-L1/анти-PD-1-антителами при нерезектабельной или метастатической меланоме. Дизайны исследований Combi-I (спартализумаб + дабрафениб + траметиниб), Keynote-022 (пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб), IMspire-150 (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) схожи, первичные результаты имеют одинаковые тренды к преимуществу тройных схем над двойными, но статистическую гипотезу удалось доказать только в исследовании IMspire-150 [5, 10, 11].

В исследование IMspire-150 были включены пациенты с нерезектабельной или метастатической меланомой. Первичная конечная точка была достигнута: атезолизумаб в сочетании с вемурафенибом и кобиметинибом продемонстрировал статистически достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с комбинацией плацебо, вемурафениба и кобиметиниба.

Комбинация «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб» ассоциировалась со значительным

улучшением ВБП по сравнению с плацебо (медиана ВБП: 15,1 против 10,6 месяца; отношение рисков (ОР) 0,78; $p = 0,0249$). Добавление атезолизумаба к комбинации вемурафениба и кобиметиниба способствовало значимому увеличению длительности ответа: медиана составила 21 месяц (15,1 – НО) по сравнению с вемурафенибом или кобиметинибом. Общий профиль безопасности соответствовал известным побочным эффектам каждого исследуемого лекарственного препарата отдельно и комбинации вемурафениба и кобиметиниба. Новых нежелательных явлений, обусловленных тройной комбинацией, не выявлено⁵.

В исследовании приняло участие 72 российских пациента. Исследователи отмечали удовлетворительную переносимость данной схемы терапии. Большое значение имеет возможность управлять нежелательными явлениями, а также наличие *run-in*-периода. Старт иммунотерапии атезолизумабом через 28 дней после начала терапии вемурафенибом и кобиметинибом дает возможность отсроченного назначения атезолизумаба, у лечащего врача появляется дополнительное время для принятия решения о добавлении третьего компонента к схеме лечения, исходя из переносимости таргетной терапии и доступности всех компонентов в лечебно-профилактическом учреждении. Подобная схема терапии имела успех, вероятно, благодаря известному подходу к последовательному назначению иммунопрепаратов на пике эффективности таргетных препаратов.

Предикторы ответа на комбинированную терапию служат еще одним важным инструментом, позволяющим на раннем этапе более обоснованно подходить к выбору имеющихся терапевтических опций для пациентов с нерезектабельной меланомой. В настоящий момент предиктором ответа на терапию, широко применяемым в клинической практике, является уровень лактатдегидрогеназы. Вопрос о необходимости PD-L1-тестирования

для BRAF-положительных пациентов с метастатической меланомой остается открытым.

В исследовании IMspire-150 представлены результаты подгрупповых анализов, однако отсутствие в клинической практике некоторых из них (сигнатуры интерферона, инфильтрации лимфоцитами, мутационной нагрузки) затрудняет их использование в рутинной практике. Среди пациентов с нерезектабельной меланомой можно выделить наиболее тяжелую популяцию. Это сложная группа пациентов с висцеральным кризом, которые ассоциируются с неудовлетворенной медицинской потребностью в терапии метастатической меланомы. К данной категории можно отнести пациентов с большой опухолевой массой, высокой скоростью прогрессирования, уровнем лактатдегидрогеназы, превышающим верхнюю границу нормы, и общим состоянием, при котором отсутствует положительный прогноз на последовательное назначение таргетной и иммунной терапии (ECOG > 0, множественные висцеральные метастазы, симптомные метастазы в центральной нервной системе). По мнению экспертов, применение тройной комбинации «атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб» может оказаться наиболее перспективным у пациентов указанного профиля. Эксперты также отметили возможность назначения тройной комбинации пациентам с BRAF+ нерезектабельной или метастатической меланомой при прогрессировании на фоне иммунотерапии в адьювантном режиме, а также прогрессировании на фоне иммунотерапии по поводу метастатического процесса.

В настоящее время важен опыт ведения более тяжелых когорт пациентов с использованием тройной комбинации, поскольку, в соответствии с критериями включения, в клинических исследованиях тройных комбинаций IMspire150, Combi-I и Keynote-022 преобладали относительно стабильные пациенты, без метастазов в центральной нервной системе, с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0–1).



Здравоохранение сегодня

Основные выводы

1. Тройная комбинация «атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб», зарегистрированная на территории РФ в августе 2020 г., показана BRAF-положительным пациентам с нерезектабельной метастатической меланомой.
2. Результаты рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового исследования третьей фазы IMspire-150 впервые продемонстрировали преимущество тройной комбинации – комбинированной таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK в сочетании с иммунотерапией (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) перед двойной комбинацией (вемурафениб + кобиметиниб). Медиана ВВП в группе тройной терапии составила 15,1 месяца, в группе двойной терапии – 10,6 месяца (ОР 0,78; $p = 0,0249$).
3. Получение более зрелых данных общей выживаемости, а также отдаленных результатов (двух- и трехлетние данные) применения комбинации «атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб» у BRAF-положительных пациентов с нерезектабельной/метастатической меланомой критически важно для формирования более четкого профиля пациента под данный вид терапии.
4. По мнению экспертов, профиль BRAF-положительного пациента с нерезектабельной/метастатической меланомой для назначения комбинации «атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб» может быть определен онкологом самостоятельно, исходя из собственного клинического опыта, состояния пациента, прогноза течения болезни, наличия или отсутствия противопоказаний. Для более тяжелой группы пациентов с висцеральным кризом, которые ассоциируются с неудовлетворенной медицинской потребностью в терапии метастатической меланомы, применение тройной комбинации может оказаться наиболее перспективным. Однако такое заключение требует подтверждения, основанного на дополнительных опытных данных по ведению более тяжелых когорт пациентов с использованием тройной комбинации.

Литература

1. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2507–2516.
2. Larkin J., Ascierto P.A., Dreno B. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 20. P. 1867–1876.
3. McArthur G.A. Cobimetinib/vemurafenib OS benefit sustained at 5 years in BRAF+ melanoma. Data Presented at Society for Melanoma Research Congress, November 20–23, 2019. Salt Lake City, USA.
4. Sullivan R.J., Flaherty K.T. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma // Eur. J. Cancer. 2013. Vol. 49. № 6. P. 1297–1304.
5. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H. 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 // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10240. P. 1835–1844.
6. Pelster M.S., Amaria R.N. Combined targeted therapy and immunotherapy in melanoma: a review of the impact on the tumor microenvironment and outcomes of early clinical trials // Ther. Adv. Med. Oncol. 2019.
7. Schachter J., Ribas A. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) // Lancet. 2017. Vol. 390. № 10105. P. 1853–1862.
8. Robert C., Ribas A., Hamid O. et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 17. P. 1668–1674.
9. Imbert C., Montfort A., Fraisse M. et al. Resistance of melanoma to immune checkpoint inhibitors is overcome by targeting the sphingosine kinase-1 // Nat. Commun. 2020. Vol. 11. № 1. P. 437.
10. Nathan P., Dummer R., Long G.V. et al. Spartalizumab plus dabrafenib and trametinib (Sparta-DabTram) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial. ESMO, 2020. Abstr. LBA43.
11. Ascierto P.A., Ferrucci P.F., Fisher R. et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma // Nat. Med. 2019. Vol. 25. № 6. P. 941–946.