



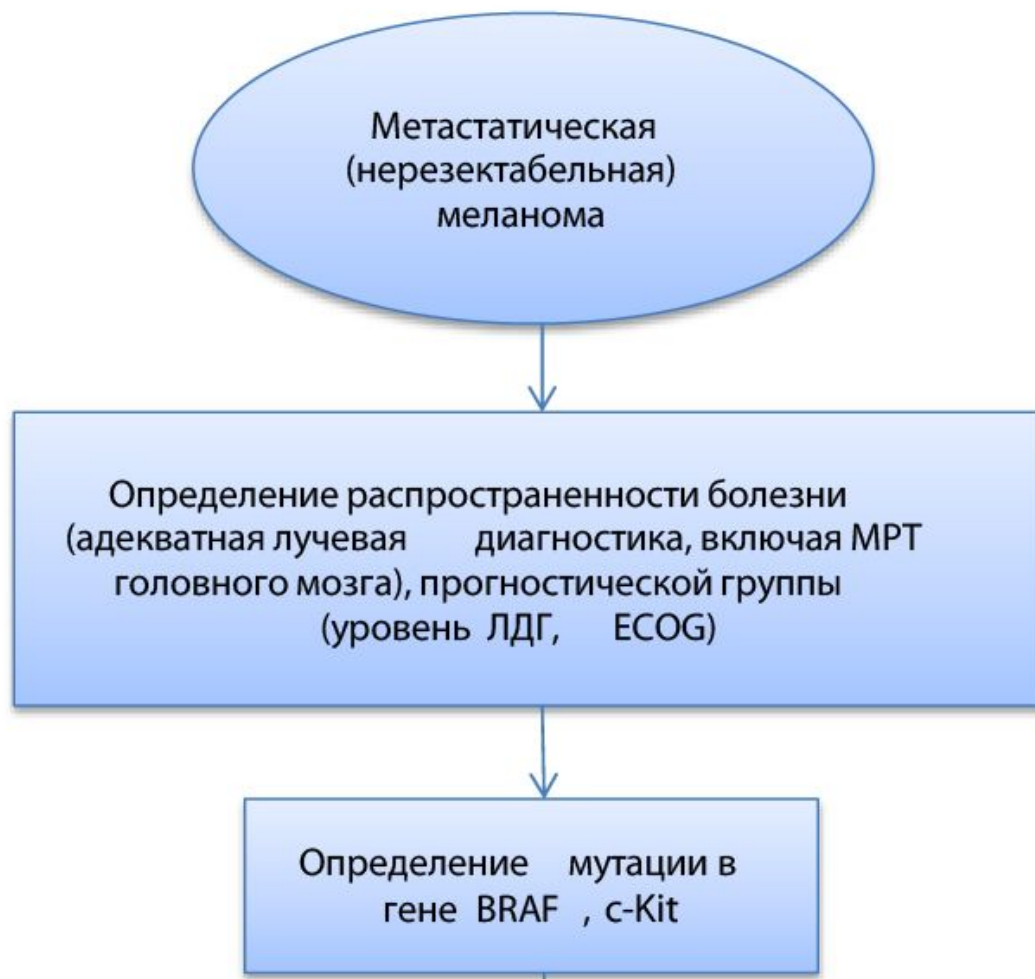
НАУЧНОЕ  
ОБЩЕСТВО  
МЕДИЦИНСКИХ  
ИННОВАЦИЙ

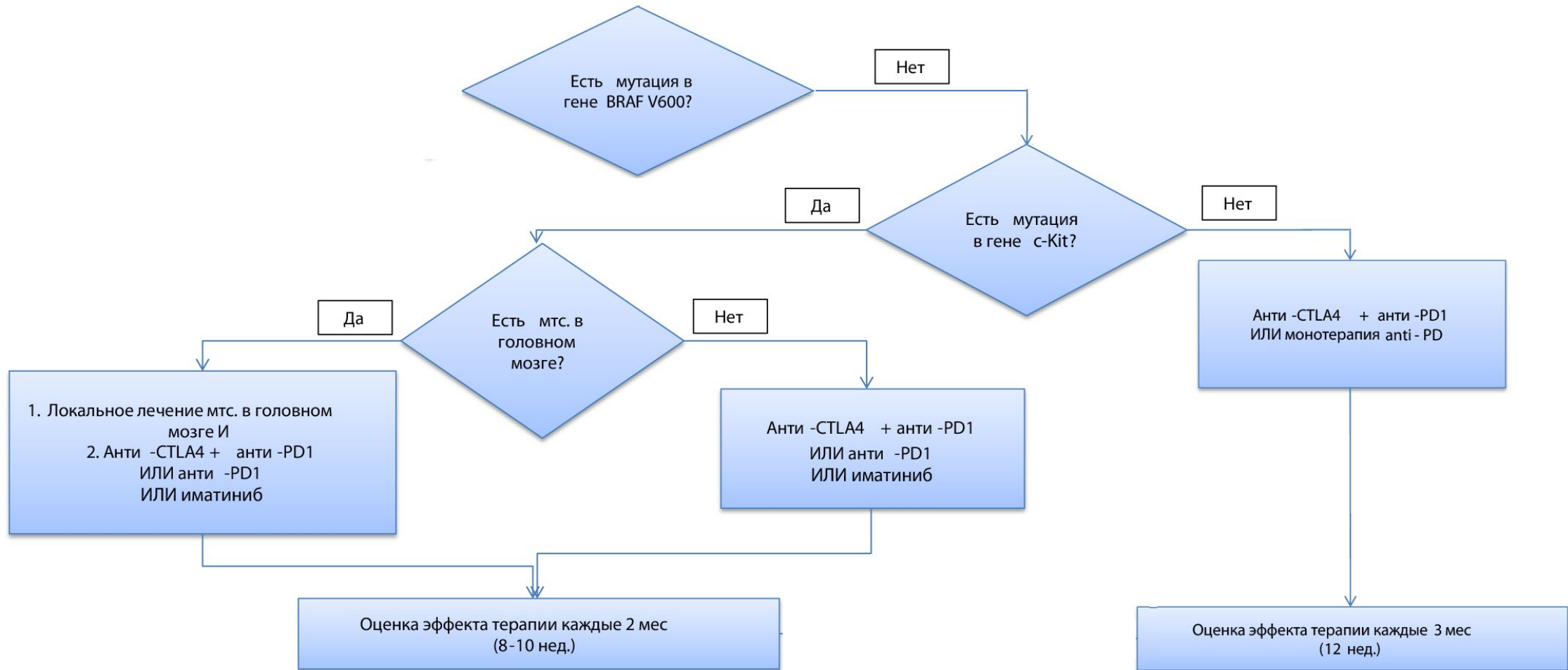
# Краткие алгоритмы терапии метастатической меланомы кожи

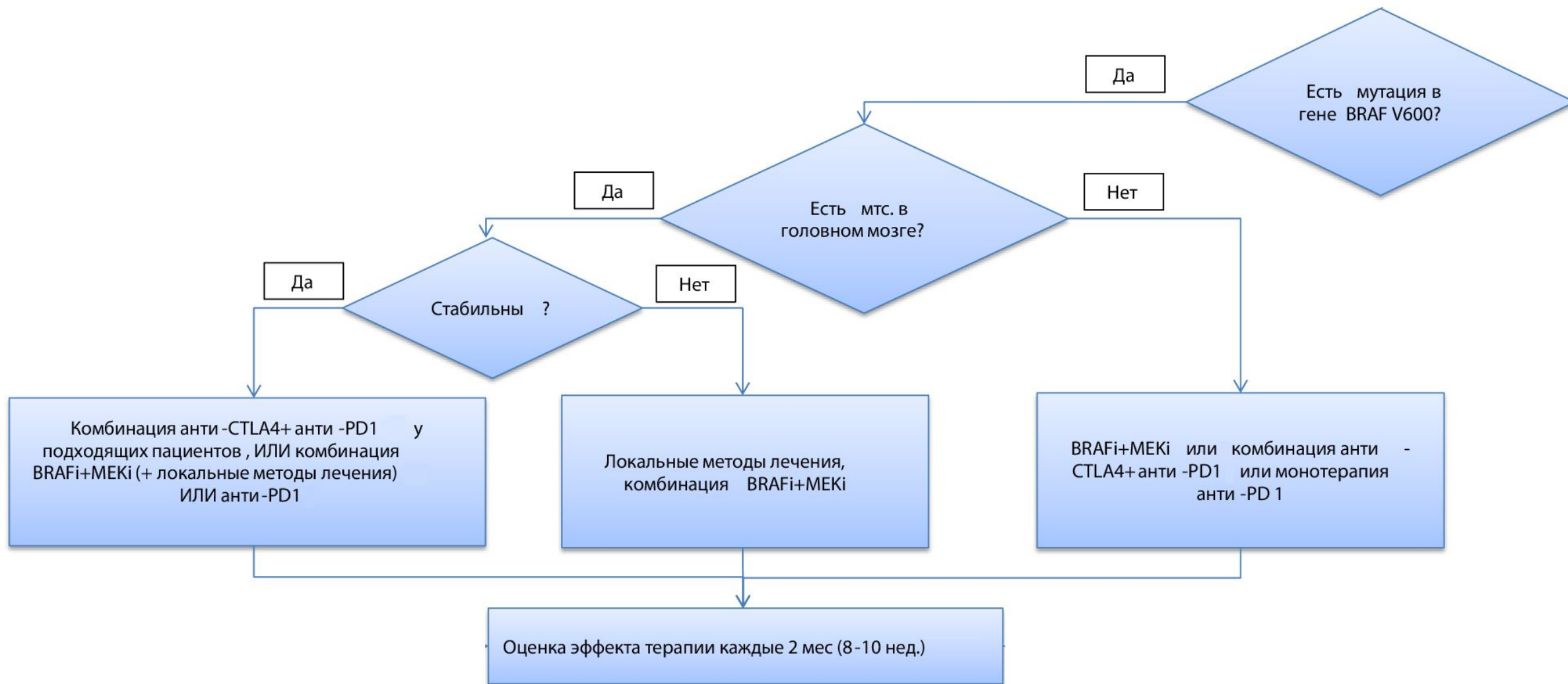
Жукова Людмила Григорьевна

Доктор медицинских наук, профессор РАН, врач-онколог, отделение химиотерапии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

18 апреля 2020 г.  
г. Москва

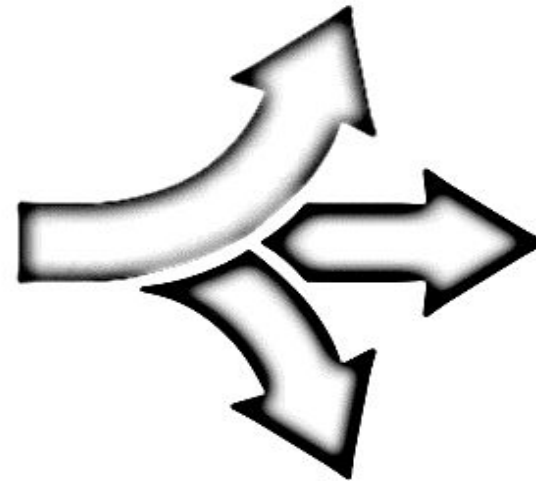






BRAF<sub>i</sub>+MEK<sub>i</sub> или комбинация анти-  
CTLA4+анти-PD1 или монотерапия  
анти-PD1

Что выбрать?



АНТИ-PD1

Анти-CTLA4+анти-PD  
1

BRAF<sub>i</sub>+MEK<sub>i</sub>

## COMBI-d и COMBI-v

**Объединенный анализ отдаленной выживаемости групп терапии дабрафениб+траметиниб в рандомизированных двойных-слепых исследованиях III фазы COMBI-d (сравнение с дабрафенибом) и COMBI-v (сравнение с вемурафенибом)**

- Неоперабельная/метастатическая меланома кожи III-IV стадия
- Ранее нелеченые пациенты
- ECOG 0-1
- Мутация в гене BRAF

N = 563

**Дабрафениб (150мг х 2 раза в сутки) + траметиниб (2 мг в сутки)**  
n=211 из COMBI-d  
n=352 из COMBI-v

Лечение до прогрессирования, непереносимой токсичности или отзыва информированного согласия на участие в исследовании

### **Первичный оцениваемый параметр:**

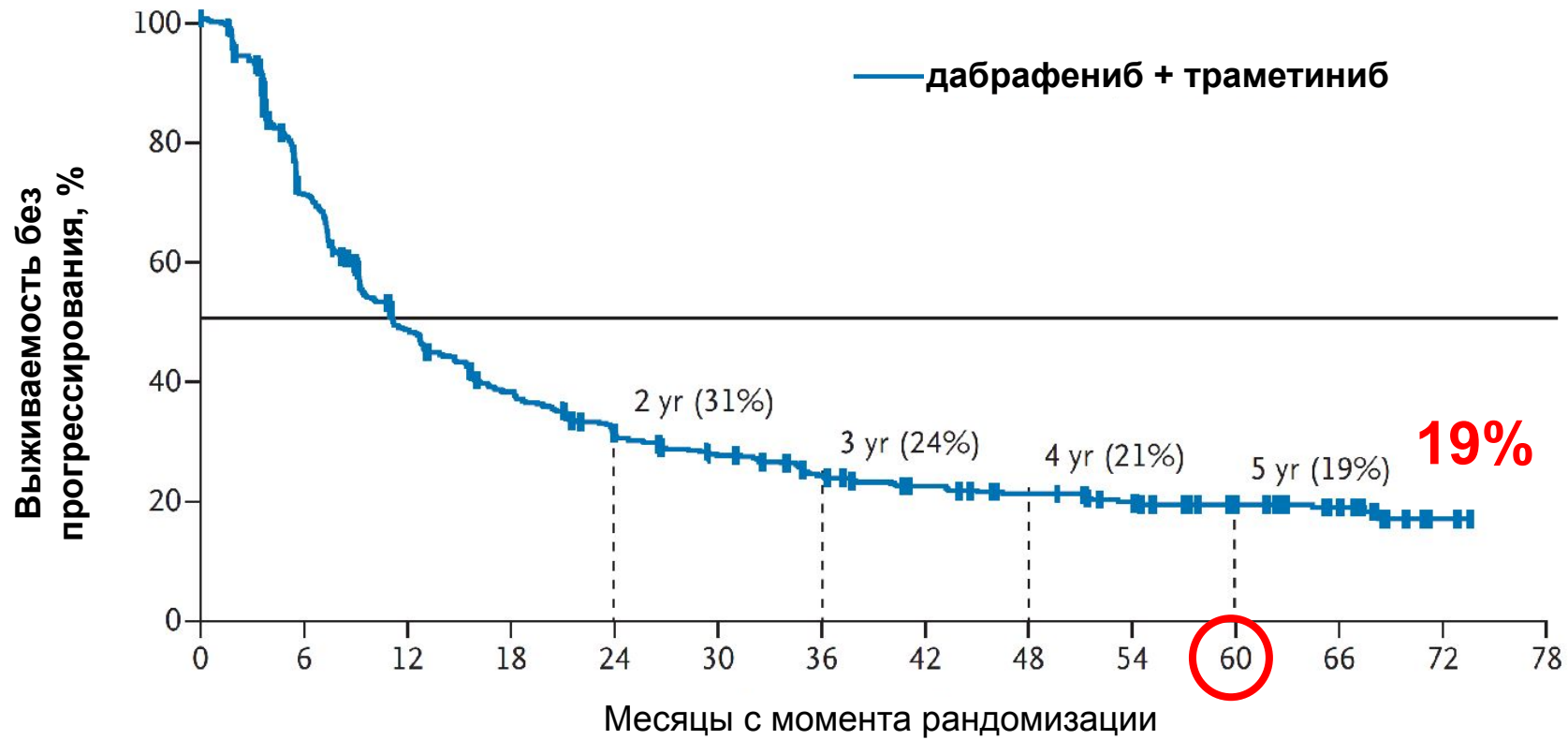
- Выживаемость без прогрессирования (COMBI-d)
- Общая выживаемость (COMBI-v)

Ответ на терапию	ДАБ + ТРА <sup>1</sup> (n = 563)	ВЕМ + КОБИ <sup>2</sup> (n=247)
Частота объективного ответа	68%	70%
Полный ответ	19%	16%
Ответ обычно достигается быстро		

**Клинические рекомендации МЗ РФ:**

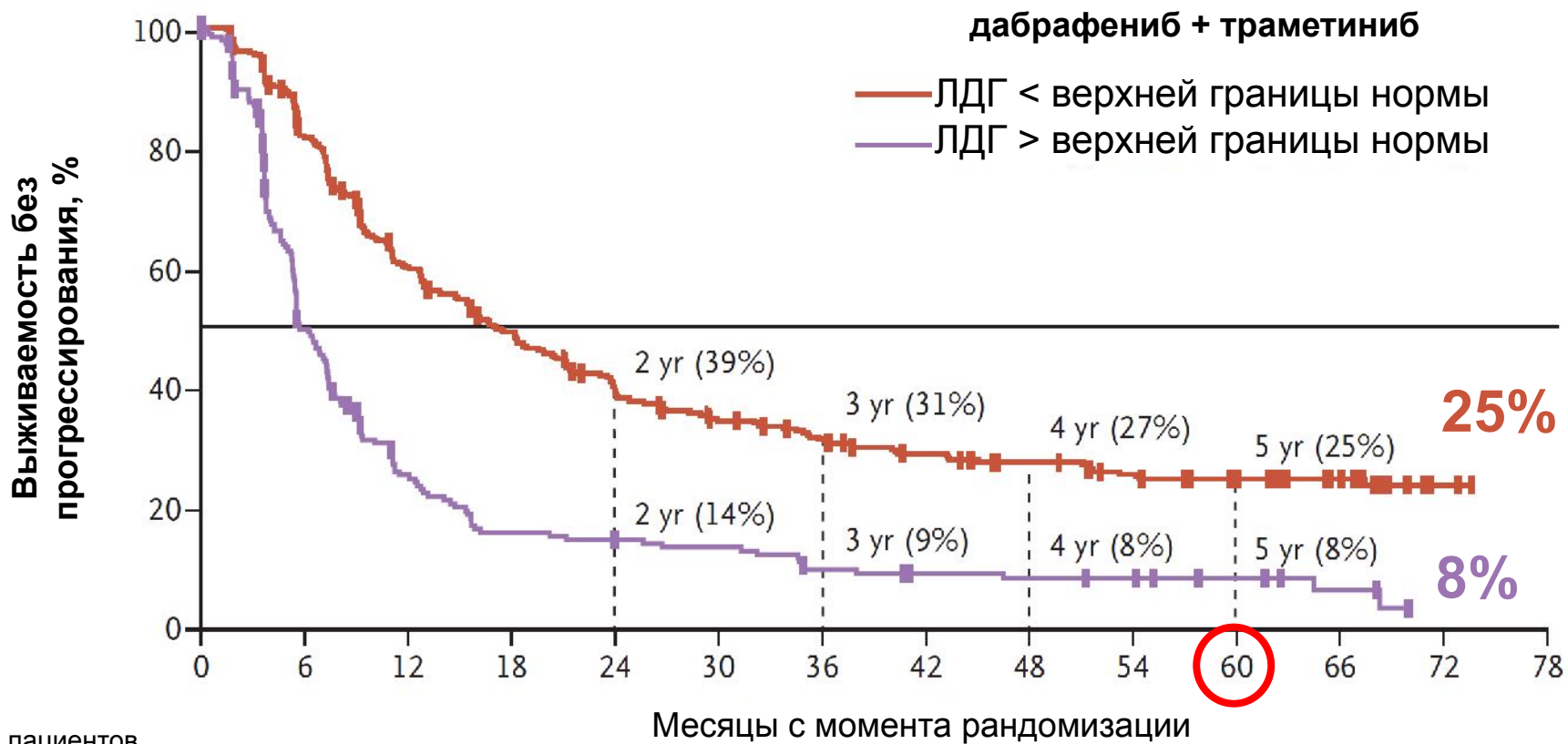
*«у пациентов с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания следует отдавать предпочтение комбинации ИПК BRAF и MEK.»*

1. Robert C. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–636.  
2. Ascierto PA, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248–1260.



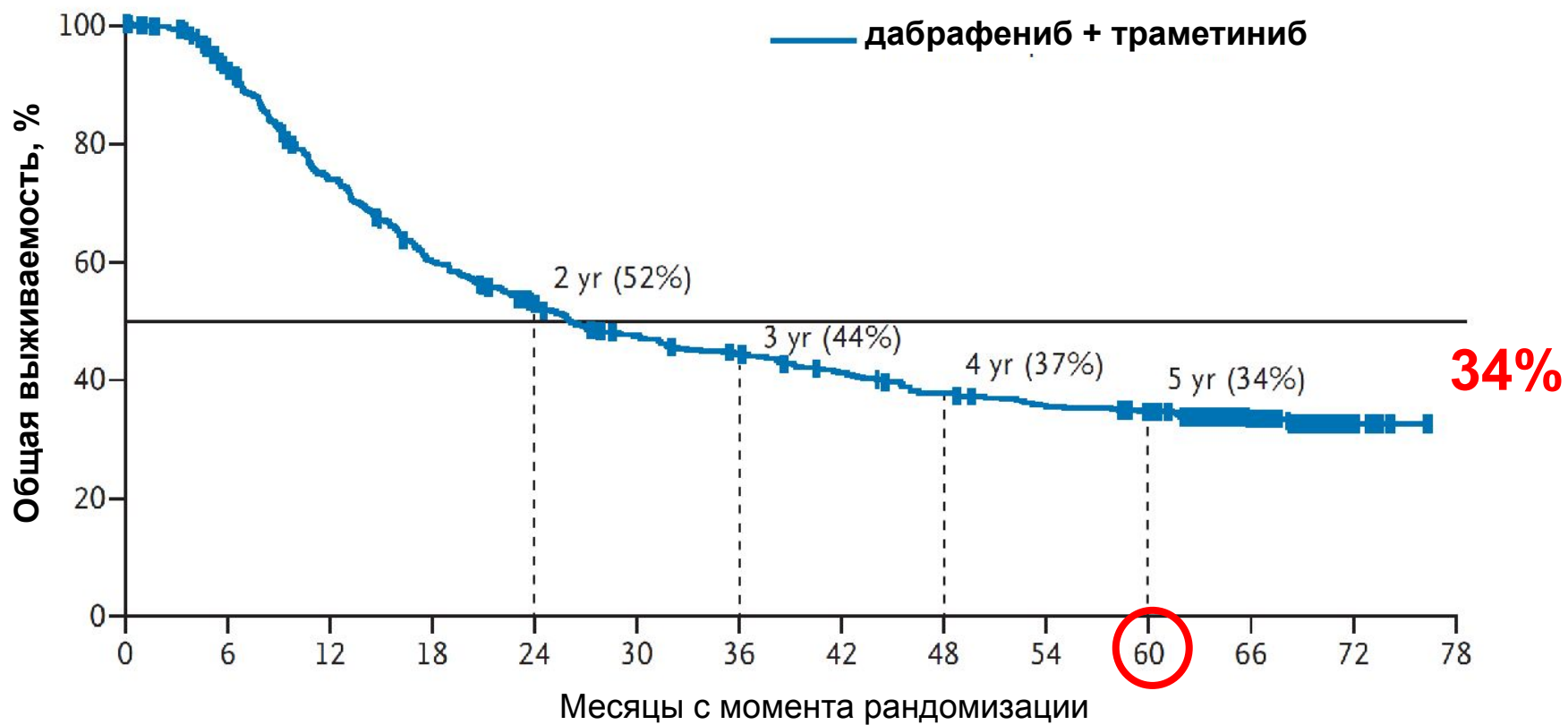
Число пациентов на начало периода	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
	563	371	243	188	148	126	105	91	81	71	59	31	2	0





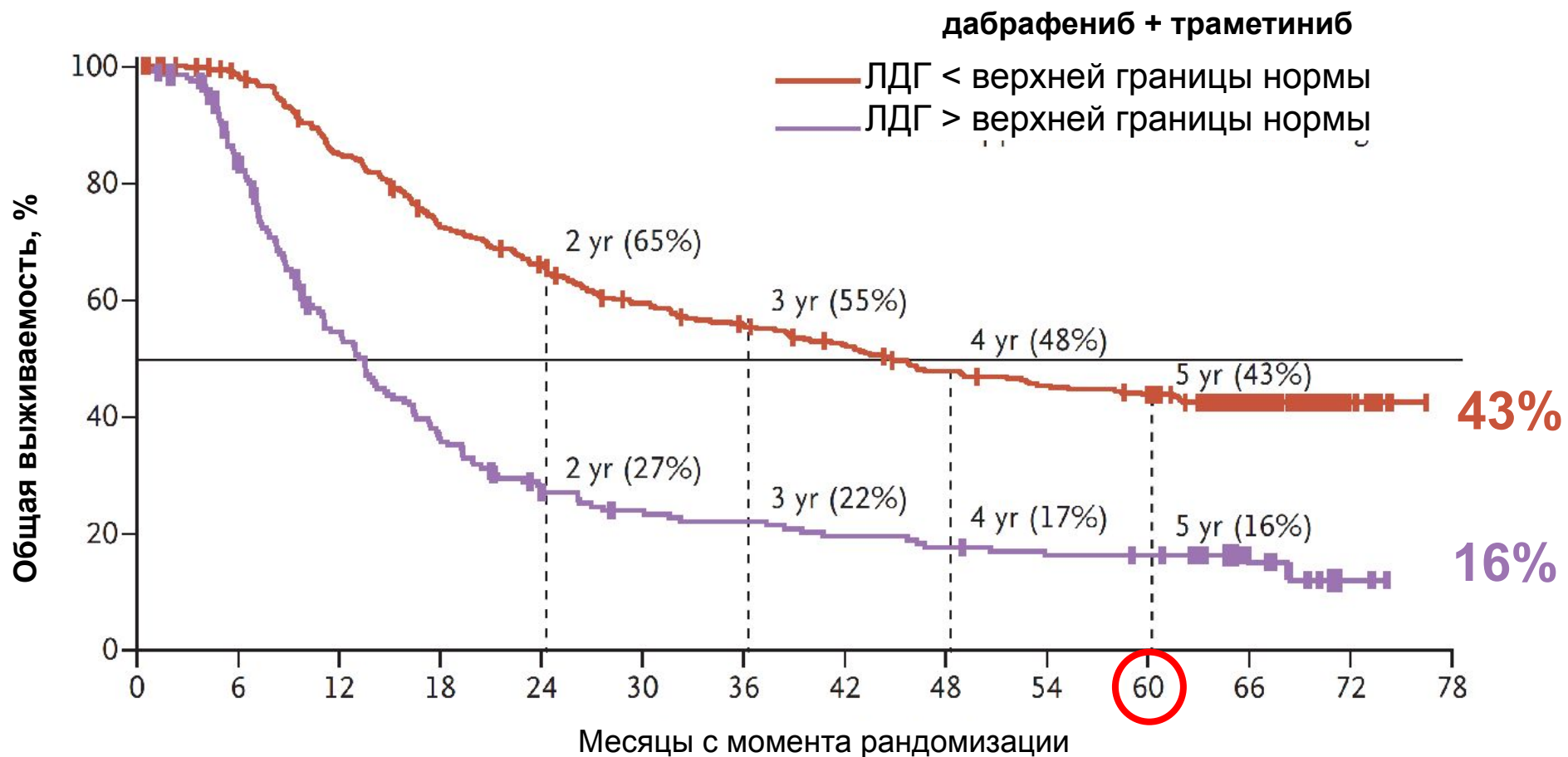
Число пациентов  
на начало периода

ЛДГ < верхней границы нормы	366	281	201	162	125	105	91	80	71	62	53	28	2	0
ЛДГ > верхней границы нормы	196	90	42	26	23	21	14	11	10	9	6	3	0	0



Число пациентов  
на начало периода

563 499 391 314 269 237 219 201 181 169 161 103 16 0



Число пациентов  
на начало периода

ЛДГ < верхней границы нормы	366	348	299	252	226	201	185	171	154	145	138	91	14	0
ЛДГ > верхней границы нормы	196	151	92	62	43	36	34	30	27	24	23	12	2	0

Нежелательные явления (НЯ)*	Дабрафениб + траметиниб COMBI-d (n = 209)		Дабрафениб + траметиниб COMBI-v (n = 350)	
	Любой степени	3/4 степени	Любой степени	3/4 степени
Все НЯ	97%	54%	99%	62%
НЯ, которое привело к прекращению терапии	17%		18%	
Случаи смерти из-за НЯ, n (%)	5 (2%) <sup>a</sup>		6 (2%)	
Фатальные НЯ, связанные с лечением	0		0	

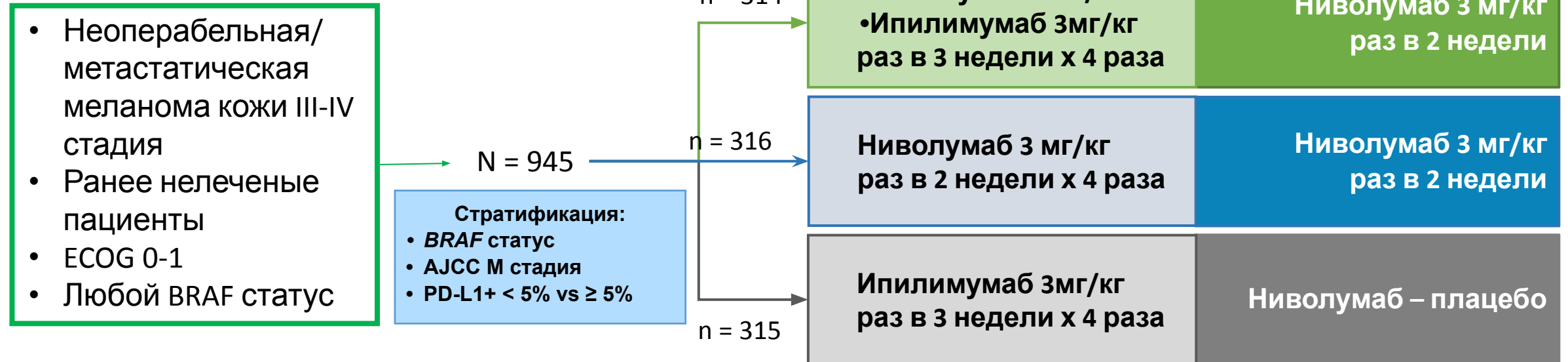
\* Комбинированный анализ 5-летних данных.

<sup>a</sup>Снижение фракции выброса [n=1], пневмония [n=1], кровоизлияние в головной мозг [n=2], нарушение мозгового кровообращения и/или утопление [n=1]

- **Для эффекта необходимо наличие мутации в гене BRAF**
- **Скорый ответ**
  - Отдается предпочтение при большой опухолевой массе и высокой скорости прогрессирования (Клинические рекомендации МЗ РФ)
- **Вероятность утраты ответа (особенно при ЛДГ > ВГН)**
  - 5-летняя выживаемость без прогрессирования **19%**, при ЛДГ>ВГН – **8%**
  - 5-летняя общая выживаемость **34%**, при ЛДГ>ВГН – **16%**
- Развитие резистентности к терапии

## CheckMate 067

Рандомизированное двойное-слепое исследование III фазы



**Первичный оцениваемый параметр:**

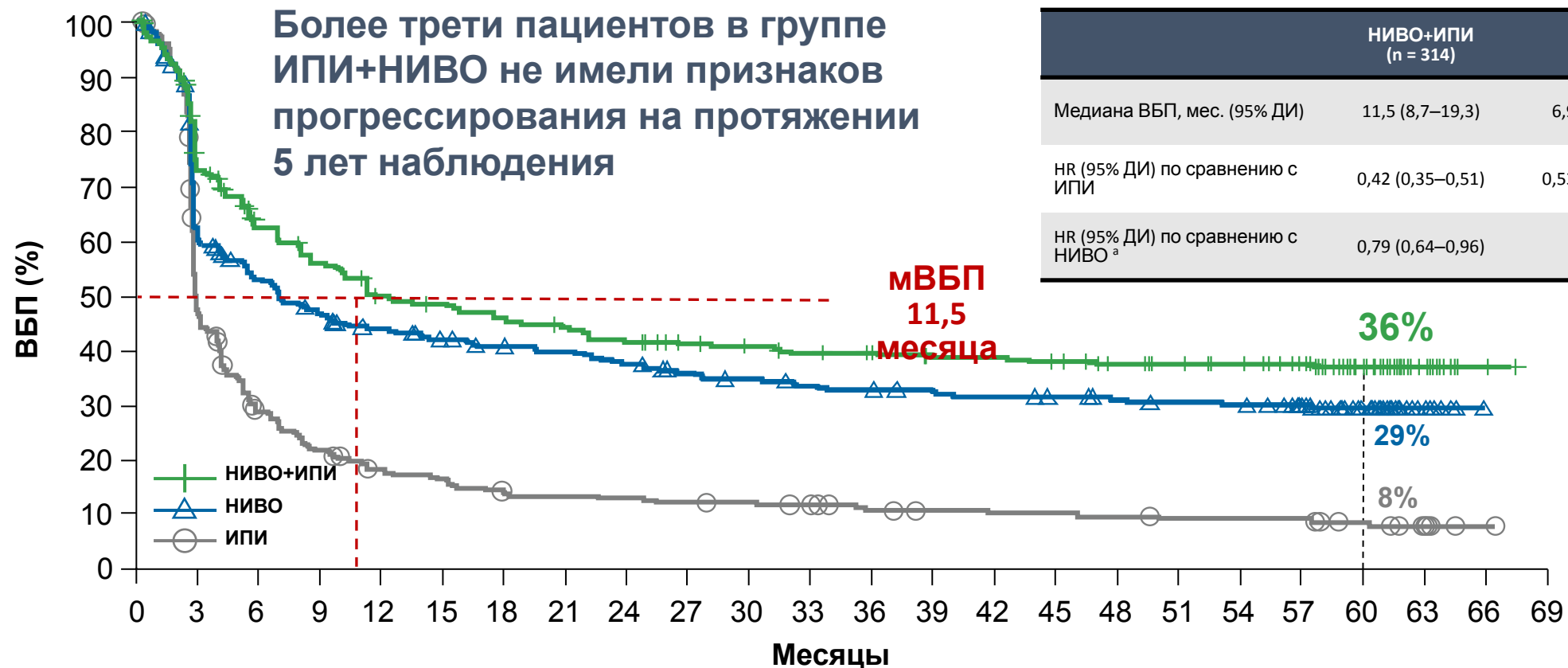
- ОБ и ВБП (RECIST 1.1) в популяции ИТТ

Лечение до прогрессирования или непереносимой токсичности

Срез данных 2.07.19  
минимальный период наблюдения 60 месяцев

Ответ на терапию	НИВО+ИПИ (n = 314)	НИВО (n = 316)	ИПИ (n = 315)
Частота объективного ответа	58%	44%	19%
Полный ответ	22%	19%	6%
Медиана времени достижения ответа, месяцы (диапазон)	2,76 мес. (1,1–11,6)	2,78 мес. (2,3–12,5)	2,79 мес. (2,5–12,4)

Терапия метастатической меланомы комбинацией НИВО+ИПИ привела к достоверному увеличению медианы ВБП до 1 года



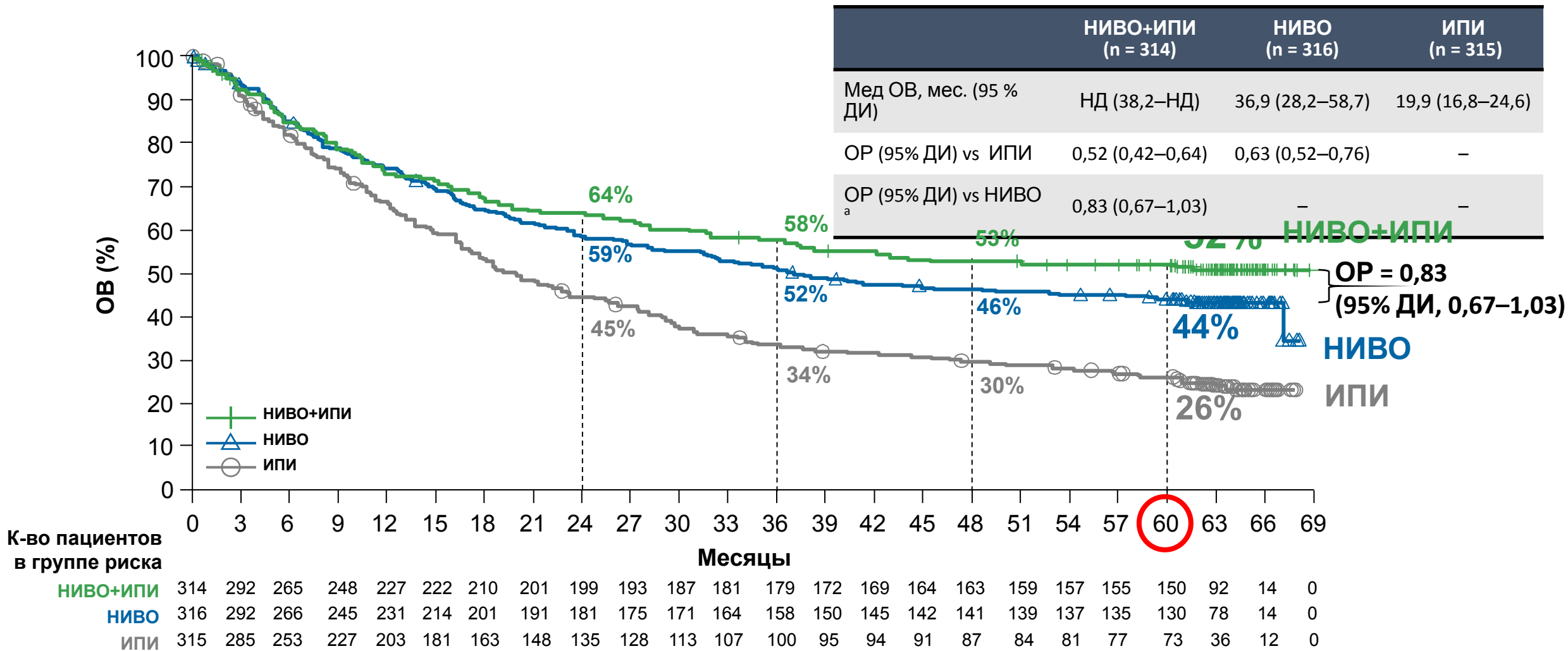
	НИВО+ИПИ (n = 314)	НИВО (n = 316)	ИПИ (n = 315)
Медиана ВБП, мес. (95% ДИ)	11,5 (8,7–19,3)	6,9 (5,1–10,2)	2,9 (2,8–3,2)
HR (95% ДИ) по сравнению с ИПИ	0,42 (0,35–0,51)	0,53 (0,44–0,64)	–
HR (95% ДИ) по сравнению с НИВО <sup>a</sup>	0,79 (0,64–0,96)	–	–

НИВО+ИПИ	314	218	174	155	136	131	124	117	110	104	101	97	95	91	90	88	82	79	76	69	45	19	2	0
НИВО	316	177	151	132	120	112	106	103	97	88	84	80	78	76	73	71	68	66	65	60	40	13	1	0
ИПИ	315	136	78	58	46	42	34	32	31	29	28	26	21	19	18	18	17	15	15	15	11	8	1	0

Срез данных 2.07.19; минимальный период наблюдения – 60 месяцев

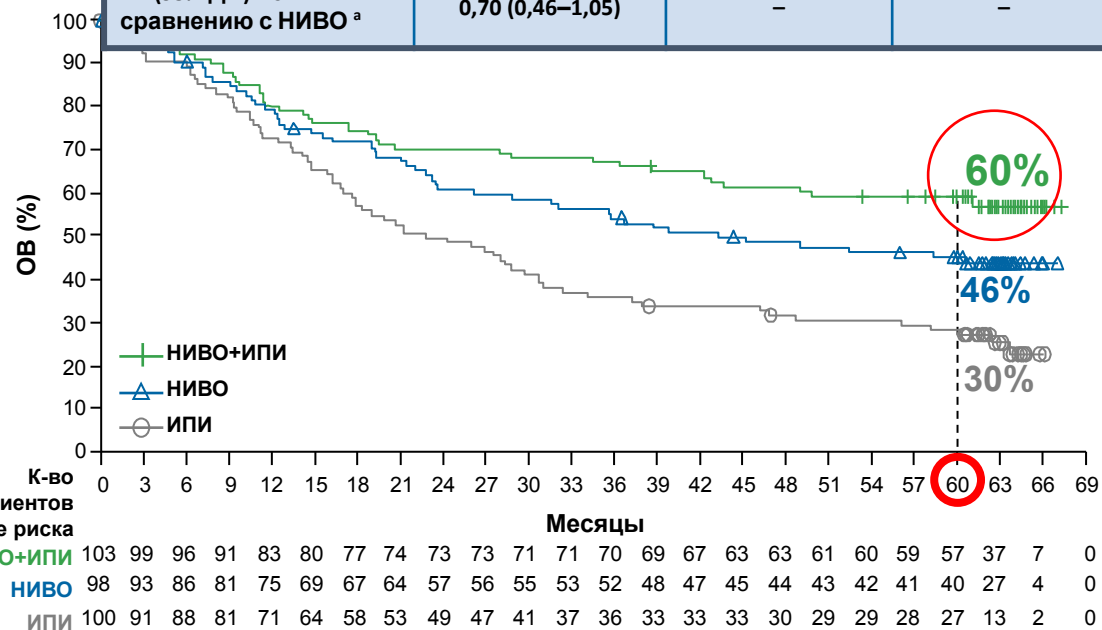


# Беспрецедентная 5-летняя общая выживаемость: более 50% больных неоперабельной мМеланомой живы



## Мутация гена *BRAF*

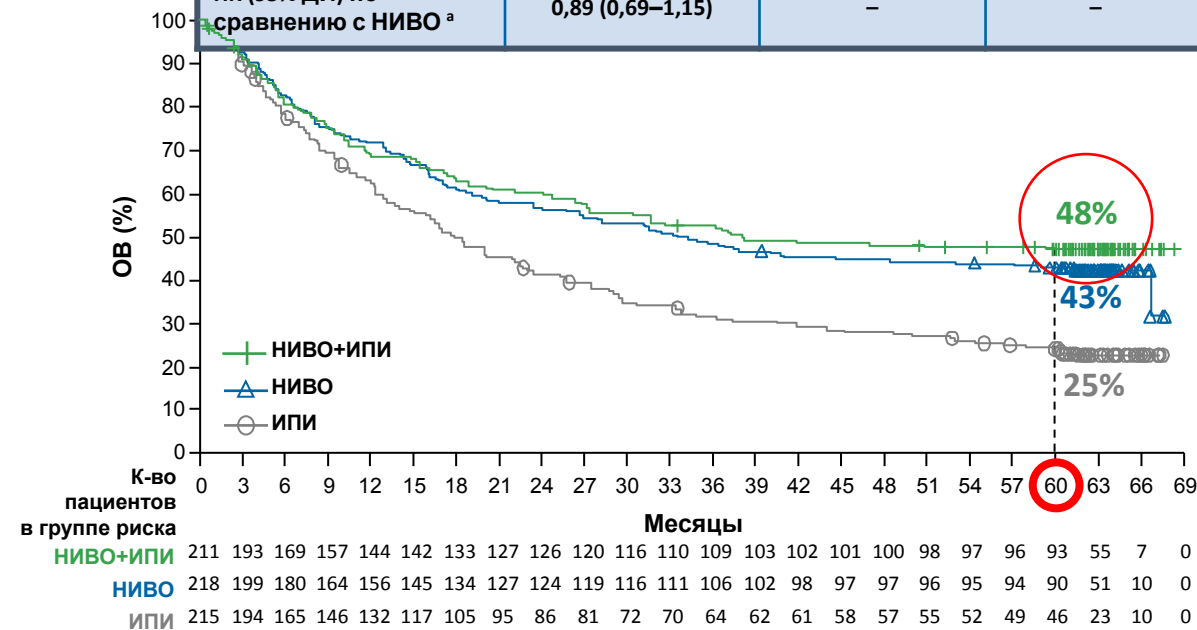
	НИВО+ИПИ (n = 103)	НИВО (n = 98)	ИПИ (n = 100)
Медиана, мес. (95% ДИ)	НД (50,7–НД)	45,5 (26,4–НД)	24,6 (17,9–31,0)
HR (95% ДИ) по сравнению с ИПИ	0,44 (0,30–0,64)	0,63 (0,44–0,90)	–
HR (95% ДИ) по сравнению с НИВО <sup>a</sup>	0,70 (0,46–1,05)	–	–



Частота 5-летней ВБП составила 38% (НИВО+ИПИ), 22% (НИВО) и 11% (ИПИ)

## Дикий тип гена *BRAF*

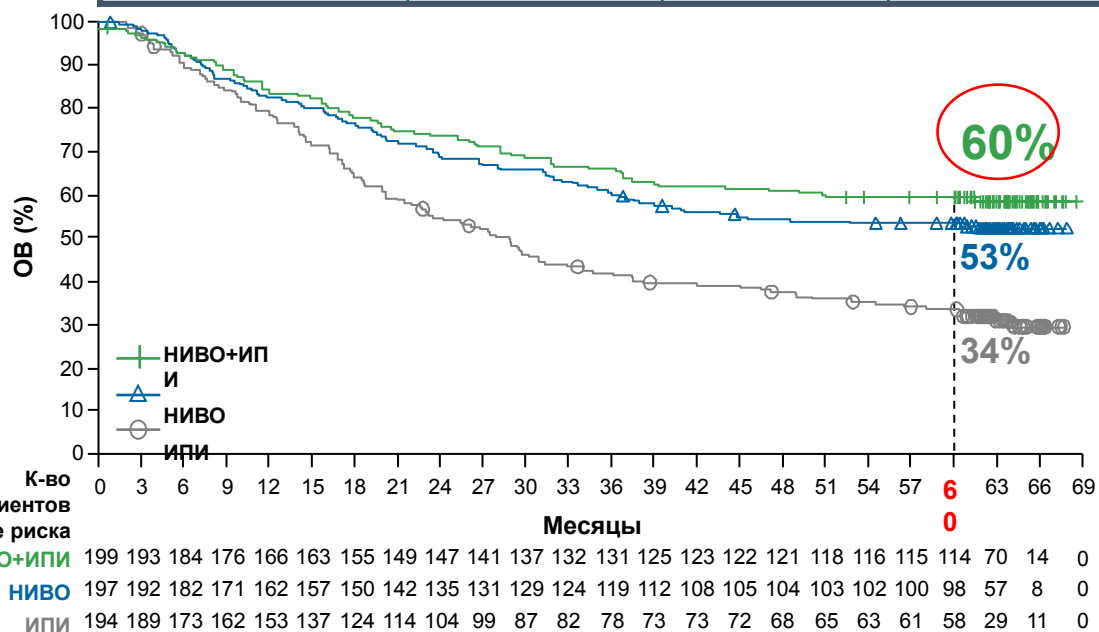
	НИВО+ИПИ (n = 211)	НИВО (n = 218)	ИПИ (n = 215)
Медиана, мес. (95% ДИ)	39,1 (27,5–НД)	34,4 (24,1–59,2)	18,5 (14,1–22,7)
HR (95% ДИ) по сравнению с ИПИ	0,57 (0,45–0,73)	0,64 (0,50–0,81)	–
HR (95% ДИ) по сравнению с НИВО <sup>a</sup>	0,89 (0,69–1,15)	–	–



Частота 5-летней ВБП составила 35% (НИВО+ИПИ), 32% (НИВО) и 7% (ИПИ)

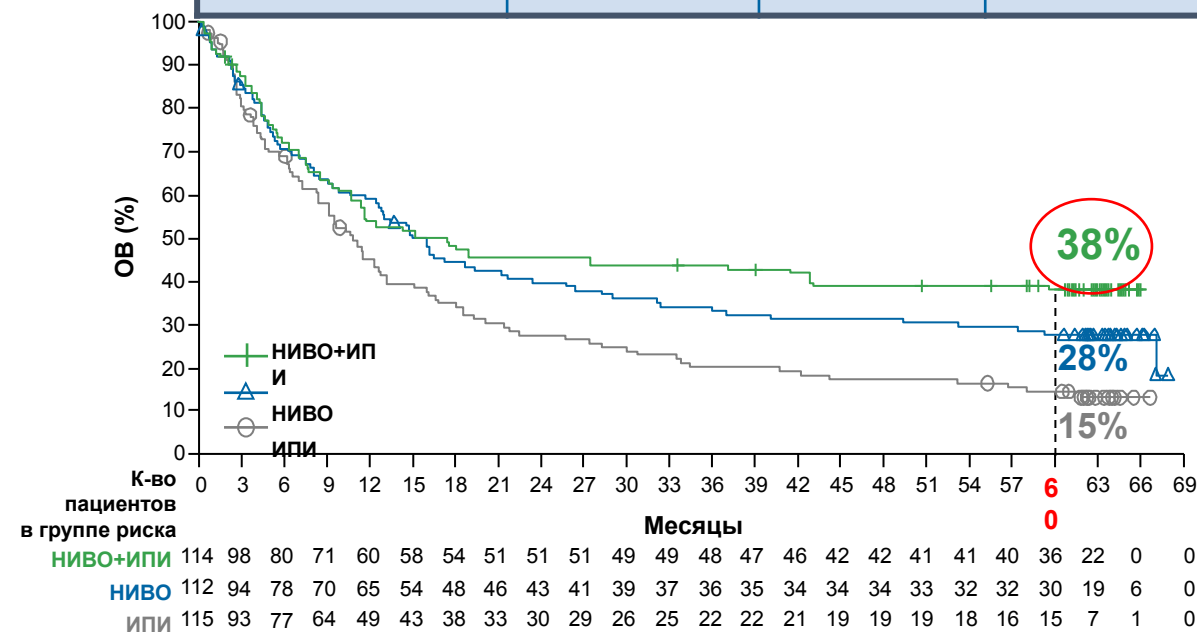
## ЛДГ ≤ ВГН

	НИВО+ИПИ (n = 199)	НИВО (n = 197)	ИПИ (n = 194)
Медиана, мес. (95% ДИ)	НД	НД (40,2–НД)	28,8 (22,7–34,0)
HR (95% ДИ) по сравнению с ИПИ	0,48 (0,37–0,64)	0,58 (0,44–0,76)	–
HR (95% ДИ) по сравнению с НИВО <sup>а</sup>	0,83 (0,62–1,12)	–	–



## ЛДГ > ВГН

	НИВО+ИПИ (n = 114)	НИВО (n = 112)	ИПИ (n = 115)
Медиана, мес. (95% ДИ)	17,4 (10,7–42,6)	16,0 (11,7–21,7)	10,9 (8,4–13,1)
HR (95% ДИ) по сравнению с ИПИ	0,58 (0,43–0,79)	0,71 (0,53–0,96)	–
HR (95% ДИ) по сравнению с НИВО <sup>а</sup>	0,82 (0,59–1,13)	–	–



<sup>а</sup>Описательный анализ. ЛДГ, лактатдегидрогеназа; ВГН, верхняя граница нормы.

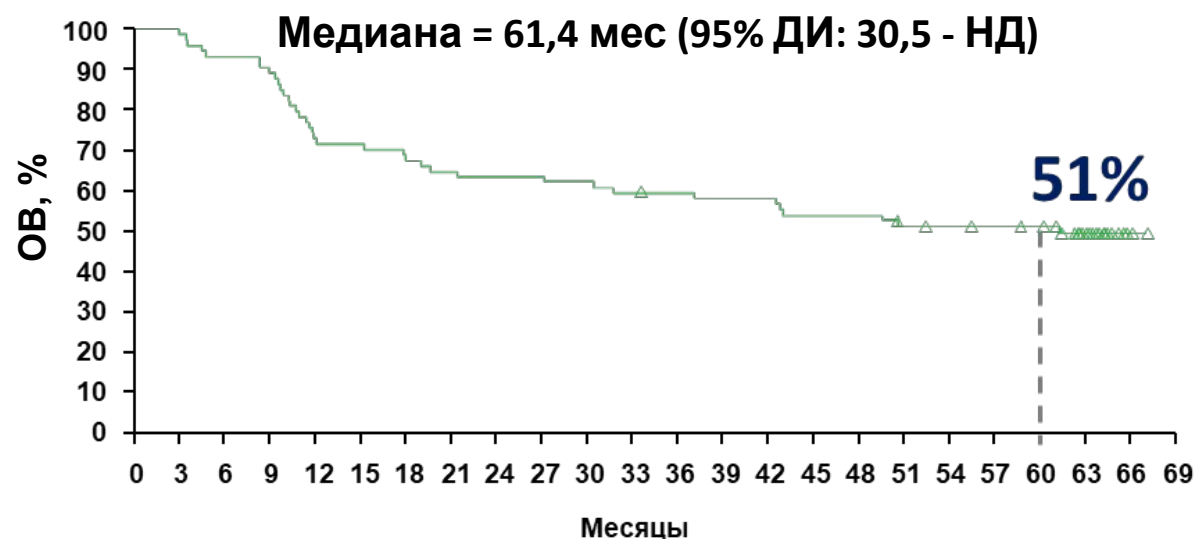
Нежелательные явления (НЯ), обусловленные терапией*	НИВО+ИПИ (n = 313)		НИВО (n = 313)		ИПИ (n = 311)	
	Любой степени	3/4 степени	Любой степени	3/4 степени	Любой степени	3/4 степени
Связанное с лечением НЯ	96%	59%	87%	23%	86%	28%
Связанное с лечением НЯ, которое привело к прекращению терапии, %	42%	31%	13%	8%	15%	14%
Связанные с лечением случаи смерти <sup>a</sup> , n (%)	2 (1%)		1 (< 1%)		1 (< 1%)	

\* **Анализ 5-летних**

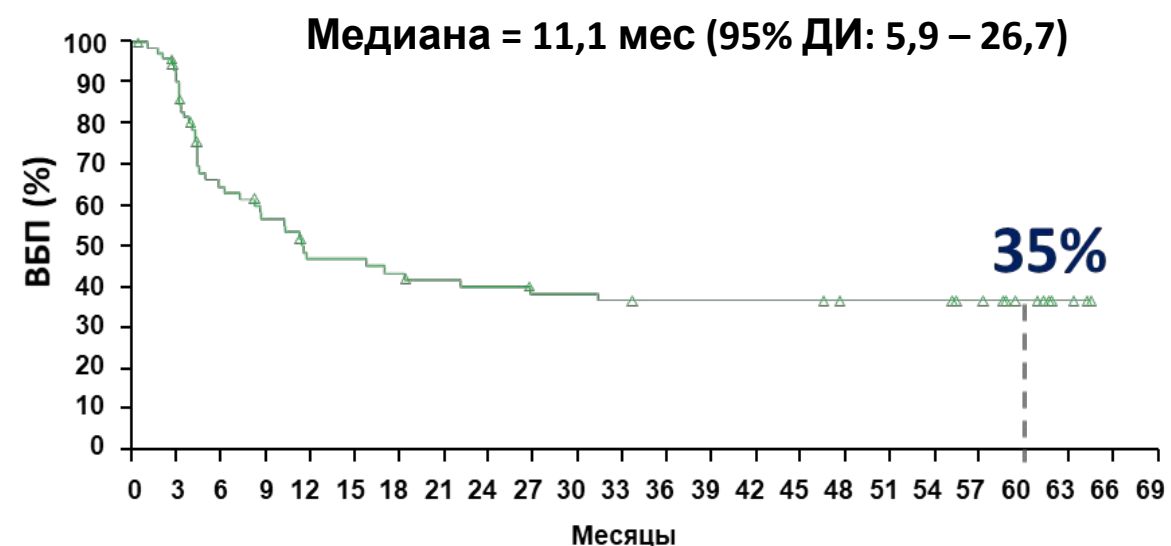
**данных**

<sup>a</sup> Связанные с лечением случаи смерти: кардиомиопатия и некроз печени в группе НИВО+ИПИ (n = 1 для каждого; оба явления произошли спустя > 100 дней после последнего введения исследуемого препарата), нейтропения в группе НИВО (n = 1) в течение 100 дней после введения последней дозы, и перфорация толстой кишки в группе ИПИ (n = 1) в течение 100 дней после введения последней дозы.

### Общая выживаемость (ОВ)



### Выживаемость без прогрессирования (ВБП)



N с риском: 74 73 69 66 54 53 51 48 47 47 46 44 43 42 42 39 39 36 35 34 33 21 2 0

74 56 39 34 27 27 25 23 22 20 20 19 18 18 18 18 16 16 16 14 10 5 0 0

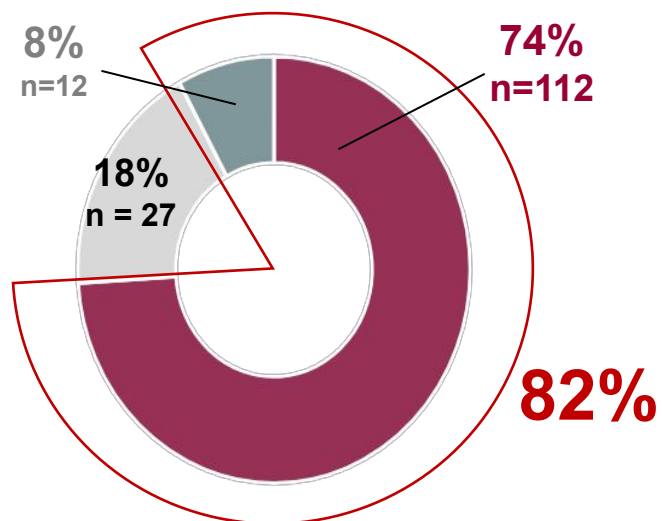
**В основной популяции 5-летняя ОВ - 52%, ВБП  
- 36%**

Большинство НЯ в группе НИВО+ИПИ купировались быстрее по сравнению с группами монотерапии

НЯ, обусловленные лечением		Н+И (n = 313)		НИВО (n = 313)		ИПИ (n = 311)	
		Все степени	Степень 3-4	Все степени	Степень 3-4	Все степени	Степень 3-4
Кожа	Были зарегистрированы, %	62	6	47	2	56	3
	Были купированы, %	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>62</b>	<b>83</b>	<b>79</b>	<b>100</b>
	<i>Медиана времени до купирования, мес</i>	10,9	3,3	34,3	4,6	11,0	6,3
ЖКТ	Были зарегистрированы, %	48	15	23	4	38	12
	Были купированы, %	<b>96</b>	<b>98</b>	<b>89</b>	<b>73</b>	<b>95</b>	<b>94</b>
	<i>Медиана времени до купирования, мес</i>	2,9	3,2	1,8	6,0	2,9	3,6
Печень	Были зарегистрированы, %	33	20	8	3	7	2
	Были купированы, %	<b>95</b>	<b>97</b>	<b>96</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
	<i>Медиана времени до купирования, мес</i>	5,3	4,0	7,9	4,3	4,1	4,0
Эндокринная система	Были зарегистрированы, %	34	6	17	2	12	3
	Были купированы, %	<b>54</b>	<b>55</b>	<b>53</b>	<b>33</b>	<b>43</b>	<b>50</b>
	<i>Медиана времени до купирования, мес</i>	26,1	11,6	28,7	НД	77,3	НД
Лёгкие	Были зарегистрированы, %	8	1	2	<1	2	<1
	Были купированы, %	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>67</b>	<b>100</b>	<b>83</b>	<b>100</b>
	<i>Медиана времени до купирования, мес</i>	7,0	1,7	5,8	2,3	6,3	4,7
Почки	Были зарегистрированы, %	7	2	2	1	3	<1
	Были купированы, %	<b>91</b>	<b>100</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>88</b>	<b>100</b>
	<i>Медиана времени до купирования, мес</i>	2,1	2,4	15,4	НД	2,5	4,6

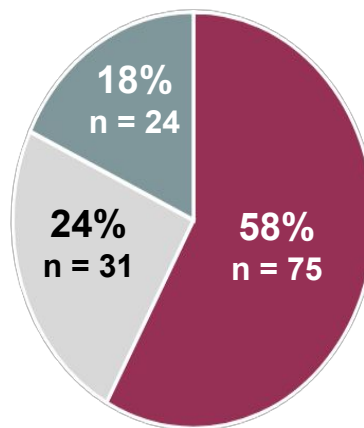
74% пациентов, продолжавших наблюдаться через 5 лет от начала участия в исследовании, уже нуждались в исходном лечении НИВО+ИПИ и не получали за все время наблюдения другую противоопухолевую терапию

### НИВО+ИПИ (n = 151)



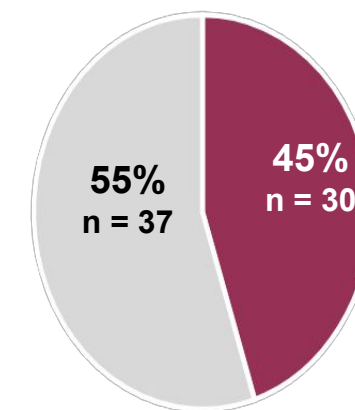
Медиана наблюдения 63,5 мес. (56,9–68,7)

### НИВО (n = 130)



Медиана наблюдения 63,5 мес. (54,6–67,9)

### ИПИ (n = 67)



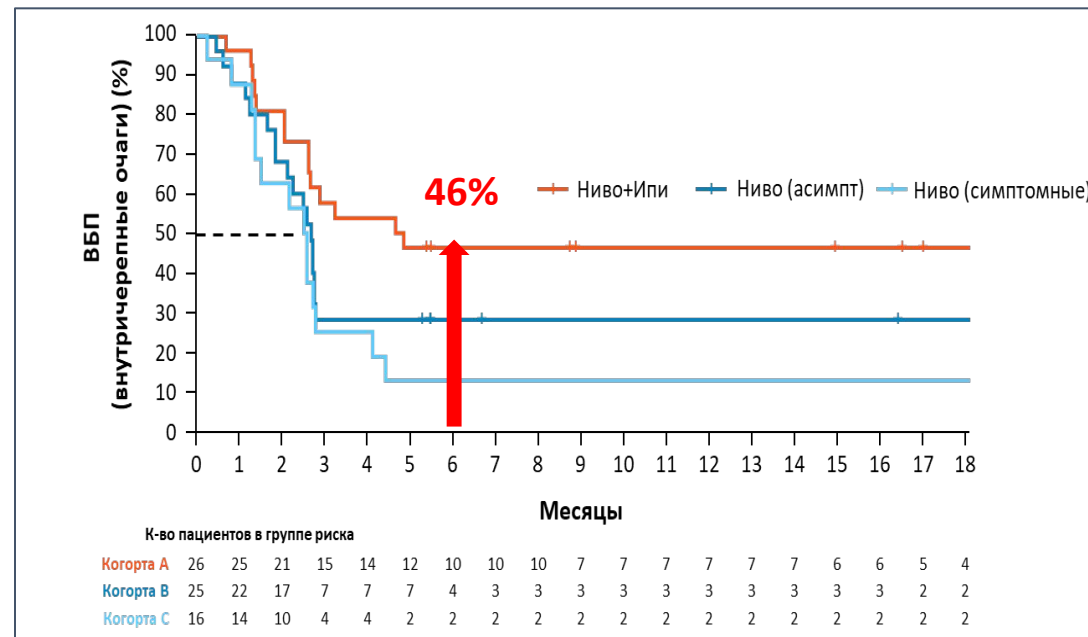
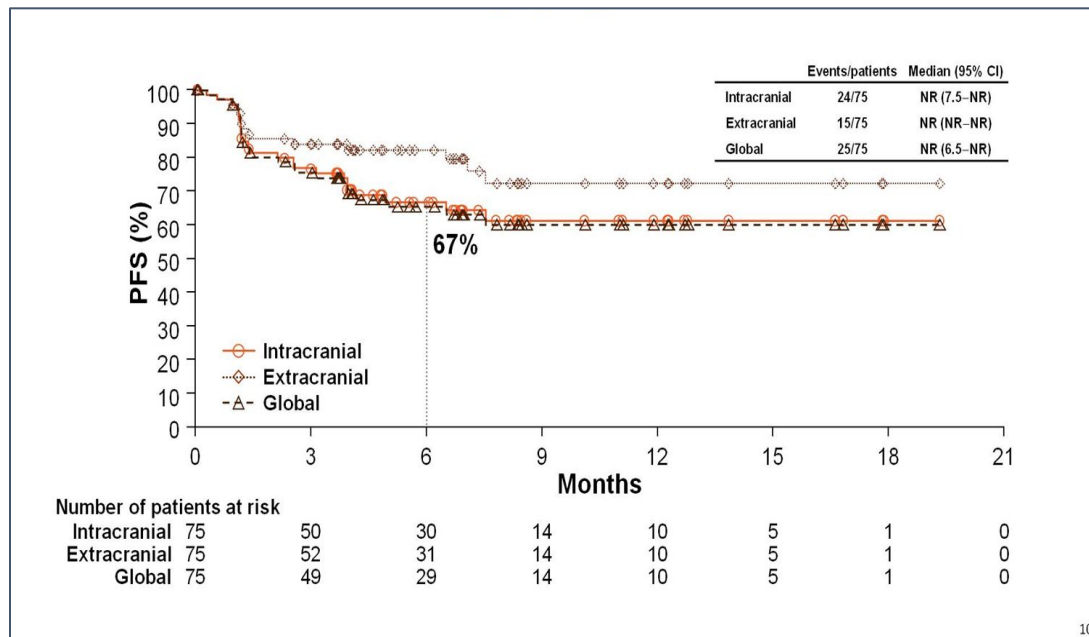
Медиана наблюдения 63,3 мес. (57,0–67,7)

■ Получают исследуемую терапию

■ Без терапии (не получают исследуемую и не получали последующую терапию)

■ Получают последующую системную терапию

**82% пациентов, продолжавших наблюдаться через 5 лет от начала лечения НИВО+ИПИ, не требовалось назначение 2 линии терапии**



**ЧОО – 55% (ПР – 21%), ЧКЭ – 59%**  
**Время до развития ОО – 2,8 мес**  
**Медиана ВБП – не достигнута**  
**6-мес ВБП – 67%**  
**93 % продолжали лечение > 9 мес**

	<b>А: НИВО+ИПИ (n = 26)</b>	<b>В: НИВО (n = 25)</b>	<b>С: НИВО<sup>а</sup> (n = 16)</b>
Медиана ВБП, мес (95% ДИ)	4,8 (2,6-НД)	2,7 (2,2-НД)	2,5 (1,4-НД)
6-мес ВБП, % (95% ДИ)	46 (30-70)	28 (16-54)	13 (3-46)



## Исследование PD-NEXT: дизайн

- метастатическая или нерезектабельная меланома кожи, НПО, слизистых

- прогрессирование на анти-PD1 терапии

- без предшествующей терапии ипилимумабом

\* допускалась терапия BRAF-i ± MEK-i

Ипилумаб q3w x 4 (n=47)

Ниво 1мг/кг + Ипи 3 мг/кг q3w x 4 -> Ниво 3 мг/кг q2w (n=77)

Реиндукция BRAF-i + MEK-i (n=18)

Другие варианты: ХТ, ТКИ, вакцины (n=58)

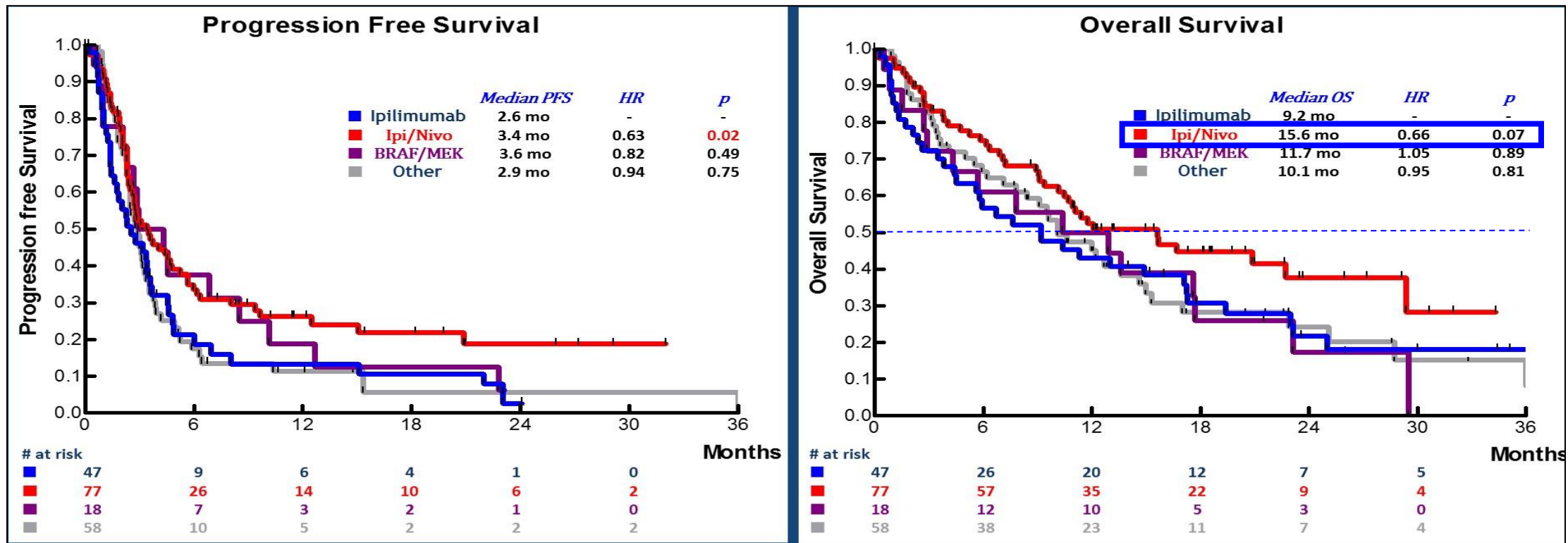
## Характеристика больных

	Ipilimumab (n=47)	Ipilimumab/Nivo (n=77)	BRAF-i/MEK-i re-Challenge (n=18)	Other: Chemo, TVEC etc. (n=58)	
Gender (male:female)	27 / 20	42 / 35	12 / 6	35 / 26	
Median Age [years]	71.0	61.0	68.5	73.0	
Mucosal Melanoma	3 (6.4 %)	5 (6.5 %)	0	3 (5.2 %)	
BRAF V600 mutated	7 (14.9 %)	17 (22.1 %)	18 (100 %)	7 (12.1 %)	
ECOG Performance Status	1 2+	15 (19.4 %) 3 (3.9 %)	5 (27.8 %) 3 (16.7 %)	17 (29.3 %) 9 (15.5 %)	
AJCC stage n (%)	III IV	4 (8.5 %) 43 (91.5 %)	1 (1.3 %) 76 (98.7 %)	1 (5.6 %) 17 (94.4 %)	5 (8.6 %) 53 (91.4 %)
Brain metastasis	14 (29.8 %)	23 (29.9 %)	9 (50.0 %)	13 (22.4 %)	
LDH > ULN, n (%)	22 (46.8 %)	20 (26.0 %)	6 (33.3 %)	34 (58.6 %)	
Line of Treatment	2nd 3rd 4+	36 7 4	56 12 9	- 14 4	46 8 4

Выбор оптимальной тактики терапии при прогрессировании на анти-PD1  
(результаты исследования PD-NEXT)

	Ipilimumab (n=47)	Ipilimumab /Nivolumab (n=77)	BRAF-i/Mek-i re-Challenge (n=18)	Other: Chemo, TVEC etc. (n=58)
Median Follow-up	30 months	19 months	26 months	22 months
Objective Remissions	2 (4.2 %)	15 (19.5 %)*	4 (22.2 %)*	7 (12.1 %)
Disease Control Rate	9 (17.0 %)	34 (44.2 %)**	9 (50.0 %)*	14 (24.2 %)
Toxicity ° III/IV or Tx Discontinuation	17 (36.2 %)	26 (33.8 %)	3 (16.7 %)	6 (10.4 %)
Median PFS	2.6 months	3.4 months	3.6 months	2.9 months
12 Month PFS Rate	13.3 %	26.2 %	18.8 %	11.3 %
Median OS	9.2 months	15.6 months	11.7 months	10.1 months
12 Months OS rate	43.0 %	52.3 %	50.0 %	45.2 %
18 Months OS rate	30.7 %	44.7 %	25.9 %	28.2 %

# Выбор оптимальной тактики терапии при прогрессировании на анти-PD1 (результаты исследования PD-NEXT)



Комбинация ниволумаба с ипилимумабом обеспечивает наилучшую общую выживаемость у пациентов, прогрессирующих на монотерапии антиPD1

- **Эффект не зависит от наличия мутации в гене BRAF**
- **Высокий потенциал удержания ответа, в т.ч. и при ЛДГ>ВГН**
  - беспрецедентная 5-летняя общая выживаемость **52%** (при ЛДГ>ВГН – 38%)
  - 5 летняя выживаемость без прогрессирования 36% (при ЛДГ>ВГН – 28%)
- **Вариант выбора при метастазах в головной мозг**
- **Не рекомендуется в случаях, когда критически необходим очень быстрый ответ, так как медиана времени достижения ответа  $\approx$  3 месяца**
- 74% больных, продолжавших наблюдаться через 5 лет от начала лечения НИВО+ИПИ, не потребовалась противоопухолевая терапия
- **Комбинация ниволумаба с ипипимумабом обеспечивает**



### **У пациентов с мутацией в гене *BRAF*:**

- в первой линии терапии
- при наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения ингибиторов BRAF или комбинации ингибиторов BRAF и MEK или появления признаков непереносимости такой терапии, при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес

### **У пациентов с мутацией в гене *c-Kit*:**

- в качестве терапии первой линии

### **У больных без мутаций в генах *BRAF* или *c-Kit*:**

- при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. (оптимальный вариант)
- при очевидном прогрессировании болезни на фоне терапии одним из блокаторов PD1

### **У пациентов со стабильными метастазами меланомы в головной мозг (предпочтительный вариант терапии)**