

Адъювантная терапия после удаления меланомы кожи данные реальной клинической практики

Image



Адъювантная терапия после удаления меланомы кожи: данные реальной клинической практики

Image



Почему нам интересны данные реальной клинической практики?

Опыт пострегистрационного применения лекарственных препаратов показывает, что не всегда данные реальной клинической практики (РКП) совпадают с показателями эффективности и безопасности, полученными при проведении регистрационных рандомизированных клинических исследований (РКИ)^{1, 2, 3}. Результаты применения препарата в реальных условиях представляют большой интерес для практикующих

врачей. Чем это обусловлено?

- **Популяция пациентов в реальных условиях шире, чем когорта пациентов, отобранных для участия в РКИ.** Критерии отбора пациентов для РКИ обычно очень жесткие. После регистрации лекарственный препарат получают пациенты, которые могут отличаться по возрасту, спектру сопутствующих заболеваний, общему состоянию и другим характеристикам от пациентов, которые участвовали в РКИ. Как следствие, показатели эффективности применения препарата в такой расширенной популяции могут отличаться от соответствующих показателей при проведении РКИ. При этом данные РКП являются более репрезентативными для реальной популяции пациентов, чем результаты РКИ^{1, 2, 3}.
- **В условиях РКП могут быть выявлены редкие или отсроченные нежелательные явления (НЯ).** РКИ часто проводят с участием небольшой (по сравнению с масштабами реального применения) когорты пациентов в условиях ограниченного времени наблюдения. В связи с этим РКИ не всегда дают возможность выявить редкие или отсроченные НЯ, которые могут быть обнаружены при применении лекарственного препарата в условиях РКП¹.
- **В условиях РКП можно оценить эффективность и безопасность схем лечения, не изученных напрямую при проведении РКИ,** например, последовательного применения нескольких вариантов терапии.
- При проведении адъювантной терапии у пациентов с меланомой кожи в условиях РКП можно получить **более точную информацию об эффективности терапии при разных подстадиях меланомы.** Особенно это актуально в связи с изменением подхода к стадированию меланомы в 2017 году, когда РКИ адъювантной терапии у пациентов с меланомой кожи уже были начаты.

В последние годы были опубликованы результаты нескольких крупных исследований РКП, направленных на оценку эффективности адъювантной таргетной терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб (комбоТТ) и иммуноонкологической терапии анти-PD-1 препаратами (моноИТ) у пациентов после удаления меланомы кожи.

Обсудим результаты этих исследований и ответим на два вопроса:

- Как соотносятся данные РКИ и РКП?
- Сохраняется ли преимущество комбоТТ перед моноИТ в реальных условиях?

Исследование РКП J. Placzke и соавт. (Польша, 2023)

В 2023 году польскими исследователями был выполнен анализ эффективности и безопасности адъювантной терапии у 248 пациентов с III—IV стадиями меланомы кожи согласно AJCC 8 в условиях РКП. Из них 147 пациентов получали адъювантную терапию анти-PD-1 препаратами (моноИТ: 56% ниволумаб, 44% пембролизумаб), 101 пациент — адъювантную комбинированную таргетную терапию (комбоТТ: дабрафениб + траметиниб)¹. Пациенты, получавшие адъювантную терапию в реальных условиях, по ряду характеристик отличались от пациентов, отобранных по жестким критериям для участия в РКИ ниволумаба, пембролизумаба и комбинации дабрафениб + траметиниб (табл. 1).

Таблица 1. Различия в характеристиках пациентов в исследовании РКП J. Placzke и соавт. (Польша, 2023)¹ и РКИ Keynote-054⁴, COMBI-AD⁵ и CheckMate-238⁶.

Image

Характеристика пациентов	РКИ	РКП
Лимфодиссекция	+	+/-
Тип мутации BRAF (при наличии)	V600E/K	Любые варианты

Изменилась ли эффективность адъювантной терапии при ее проведении у расширенной популяции пациентов в реальных условиях? Посмотрим на данные в таблице 2 и сравним основные показатели эффективности адъювантной терапии в исследовании J. Placzke (РКП) и в соответствующих РКИ.

Таблица 2. Эффективность адъювантной комбоТТ и моноИТ после резекции меланомы кожи: данные РКП в исследовании J. Placzke и соавт. (Польша, 2023)¹ и РКИ Keynote-054⁴, CheckMate-238⁶ и COMBI-AD⁵.

Image

Данные РКП ¹			Данные РКИ		
	дабрафениб + траметиниб	ниволумаб или пембролизумаб	дабрафениб + траметиниб ⁵	ниволумаб ⁶	пембролизумаб ⁴

В реальных условиях эффективность адъювантной моноИТ по показателю 2-летней БРВ оказалась несколько ниже: 56,1% по сравнению с 62—68% согласно данным РКИ^{1, 4, 6}. При этом 2-летняя БРВ для комбинации дабрафениб + траметиниб практически не изменилась: 65,9% против 67% в РКИ^{1, 5}. Соответственно, сохранилось преимущество комбоТТ по сравнению с моноИТ, разница составила почти 10%¹.

Связь между развитием НЯ, связанных с лечением (НЯсл), и БРВ

Авторами были получены интересные данные, демонстрирующие связь между развитием НЯсл и частотой рецидивирования меланомы кожи в группе адъювантной моноИТ (табл. 3).

Таблица 3. Безрецидивная выживаемость на фоне адъювантной моноИТ после резекции меланомы кожи у пациентов с НЯсл и без них: данные РКП в исследовании J. Plaszke и соавт. (Польша, 2023)¹.

Image

БРВ, %	Пациенты с НЯ, связанными с лечением	Пациенты без НЯ, связанных с лечением
2-летняя	68,9	48,0

В реальной популяции пациентов, получавших лечение моноИТ, более длительная БРВ ассоциировалась с развитием НЯсл в период лечения. Разница в 2-летней БРВ в группах НЯсл+ и НЯсл- составила 20%¹. При этом для комбоТТ более длительная БРВ не была связана с высокой частотой НЯсл¹.

Учитывая, что [спектр НЯ, развивающихся на фоне моноИТ](#), включает специфические иммуноопосредованные НЯ, которые часто переходят в хроническую форму (до 46%)⁸,⁹ и/или требуют лечения глюкокортикостероидами (до 49%)^{10, 11}, цена за не самое эффективное лечение (2-летняя БРВ в группе моноИТ на 10% ниже, чем в группе комбоТТ¹) может показаться неоправданно высокой.

Авторы также отмечают, что развитие НЯсл 3 степени тяжести (по всей популяции пациентов) напротив было связано со значительным снижением ОВ¹:

- 2-летняя ОВ в группе НЯсл+ 1 степени — 100%
- 2-летняя ОВ в группе НЯсл+ 2 степени — 93,8%
- 2-летняя ОВ в группе НЯсл+ 3 степени — 60,6%

Эти результаты вероятнее всего можно объяснить преждевременным прекращением терапии при развитии НЯсл 3 степени и связанным с этим снижением эффективности лечения¹.

Предикторы выживаемости

Авторы исследования выделили ряд характеристик, связанных с худшим прогнозом ОВ и БРВ при проведении адъювантной терапии у пациентов с удаленной меланомой кожи¹:

- Увеличение толщины первичной меланомы кожи (критерий Т по классификации TNM) связано со снижением показателей ОВ и БРВ при проведении адъювантного лечения

Image

T3a–b	2-летняя ОВ – 92,6%, 2-летняя БРВ – 59,3%

- Изъязвление первичной меланомы кожи связано со снижением ОВ при проведении адъювантного лечения

Image

2-летняя ОВ у пациентов с первичной меланомой с изъязвлением	70,6%

Данные РКТ также подтвердили, что завершающая лимфодиссекция после положительной БСЛУ не влияет на эффективность адъювантного лечения¹.

Исследование РКТ Vaі X. и соавт. (международное исследование, 2023)

В исследовании Vaі X. и соавт. были проанализированы данные 598 пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией BRAF V600. Из них 393 пациента получали адъювантную комбоТТ дабрафенибом и траметинибом, 205 пациентов – адъювантную моноИТ анти-PD-1 препаратами⁷.

На протяжении 3-летнего наблюдения показатели БРВ в группе комбоТТ были на 9,0–16,8% выше, чем в группе моноИТ (табл. 4)⁷. Показатели ОВ через 2, 3 и 4 года были близки в обеих группах (разница менее 5%), при этом 3-летняя ОВ была сопоставима с аналогичным показателем в исследовании COMBI-AD и составила 86%^{5,7}.

Таблица 4. Эффективность адъювантных комбоТТ и моноИТ после резекции меланомы кожи III стадии: данные Vaі X. и соавт.⁷

Image

	комбоТТ (дабрафениб + траметиниб)	моноИТ (анти-PD-1)
мБРВ, мес	51,0	44,8

Авторы исследования оценили эффективность моноИТ и комбоТТ в подгруппах пациентов в зависимости от пола, возраста, расы, характеристик исходной опухоли, а также проведения биопсии сторожевых лимфатических узлов и полной лимфодиссекции. Преимущество комбоТТ сохранялось во всех проанализированных подгруппах (табл. 5)⁷.

Таблица 5. Результаты подгруппового анализа комбоТТ и моноИТ в исследовании Va1 X. и соавт.⁷

Image

					Д+Т	анти-PD-1
Возраст				0,14		
< 60 (n=358)	НД (43,2–НД)	44,8 (32,8–НД)	0,54 (0,37–0,78)			
Пол				0,01		
Жен (n=272)	НД (НД)	44,8 (26,7–НД)	0,44 (0,28–0,69)			
Раса				0,16		
Азиаты (n=73)	НД (22,6–НД)	18,3 (8,8–НД)	0,40 (0,18–0,87)			
Подтип меланомы				0,52		
Акральная/слизистая (n=31)	НД (26,6–НД)	21,4 (15,0–НД)	0,47 (0,15–1,46)			
BRAF-мутация				0,67		
V600K (n=57)	НД (22,6–НД)	49,3 (18,3–НД)	0,67 (0,28–1,60)			
Стадия				0,64		
IIIB (n=182)	НД (НД)	НД (36,9–НД)	0,56 (0,30–1,03)			
IIID (n=29)	20,6 (11,8–НД)	15,7 (9,6–НД)	0,94 (0,35–2,50)			
БСЛУ				0,33		
Нет (n=217)	37,5 (26,8–НД)	36,9 (18,1–НД)	0,75 (0,50–1,13)			
Полная диссекция лимфатических узлов				0,24		
Нет (n=357)	НД (44,9–НД)	49,3 (33,2–НД)	0,58 (0,39–0,87)			
Резюме			0,66 (0,50–0,87)	0,003		

Что касается профилей безопасности комбоТТ и моноИТ в исследовании, важно отметить, что НЯ, развившиеся на фоне моноИТ, часто сохранялись в течение продолжительного времени после прекращения лечения. Так, у 14% пациентов более 3 месяцев после окончания моноИТ сохранялись эндокринные нарушения, у 5% — поражения кожи, у 3% — нарушения работы опорно-двигательного аппарата⁷.

Исследование РКП М. Haist и соавт. (Германия, 2023)

Результаты исследования Haist M. и соавт. подтверждают преимущество адъювантной комбоТТ по сравнению с моноИТ у пациентов с удаленной меланомой кожи в реальной клинической практике. Авторы проанализировали данные 515 пациентов, которым была выполнена адъювантная терапия после удаления меланомы кожи (табл. 6). 273 пациента получали моноИТ (ниволумаб или пембролизумаб), 242 пациента — комбоТТ (дабрафениб + траметиниб, Д+Т)².

Таблица 6. Эффективность адъювантной комбоТТ и моноИТ после резекции меланомы кожи: данные РКП в исследовании Haist M. и соавт. (Германия, 2023)².

Image

	комбоТТ (дабрафениб + траметиниб) (n=242)	моноИТ (ниволумаб или пембролизумаб) (n=273)

При медиане наблюдения 21 месяц рецидив меланомы развился у 54,6% пациентов, получавших анти-PD-1, и только у 36,4% пациентов, получавших комбинацию Д+Т. Отдаленные метастазы также чаще диагностировали в группе моноИТ: 39,6% против 29,3% в группе комбинации Д+Т². Медиана БРВ в группе Д+Т была почти в два раза больше, чем в группе моноИТ².

Следует отметить, что у пациентов, получавших Д+Т, рецидивы чаще развивались после лечения, а на период проведения адъювантной терапии приходилось только 31,8% от всех рецидивов, в то время как у пациентов, получавших моноИТ, рецидив

чаще развивался еще до окончания адъювантной терапии (63,1% от всех рецидивов)².

Авторы исследования также провели интересный сравнительный анализ эффективности второй адъювантной ТТ и ИТ после повторной резекции меланомы кожи в связи с развитием локорегионарного рецидива или появлением метастазов в реальных условиях. У пациентов, получавших по поводу локорегионарного рецидива вторую адъювантную терапию комбинацией Д+Т, медиана БРВ была существенно длиннее, чем у пациентов, получавших моноИТ: 41 месяц против 6 месяцев². При проведении второй адъювантной терапии у пациентов после удаления резектабельной меланомы кожи IV стадии медиана БРВ также была выше при применении Д+Т: 11 месяцев против 9 месяцев для моноИТ².

Ключевые выводы

Изучив данные трех исследований РКП, ответим на поставленные в начале статьи вопросы.

Как соотносятся данные РКИ и РКП?

Image

Эффективность комбоТТ в РКП на расширенной популяции пациентов (включая редкие мутации BRAF, увеличенный интервал до начала терапии, отсутствие лимфодиссекции) соответствовала или была выше, чем в РКИ^{1, 5, 7}

- 2-летняя БРВ 66—75% в РКП против 67% в РКИ
- 2-летняя ОВ 88—91% в РКП против 91% в РКИ

Image

Эффективность моноИТ анти-PD-1 по показателю 2-летней БРВ в реальных условиях соответствовала или была ниже, чем в РКИ^{1, 4, 6}

- 2-летняя БРВ 56—64% в РКП против 62—68% в РКИ

Сохраняется ли преимущество комбоТТ перед моноИТ в реальных условиях?

Image

Во всех рассмотренных исследованиях РКП, как и при проведении РКИ, адъювантная терапия комбинацией дабрафениб + траметиниб после удаления меланомы кожи показала более высокую эффективность, чем моноИТ^{1, 2, 7}

- мБРВ на 6—14 месяцев дольше^{2, 7}
- 2-летняя БРВ на 10—12% выше^{1, 7}

Список сокращений

БРВ — безрецидивная выживаемость;

БСЛУ — биопсия сторожевых лимфатических узлов;
Д+Т — комбинация дабрафениб + траметиниб;
ИТ — иммуноонкологическая терапия;
ВБОМ — выживаемость без отдаленных метастазов;
комбоТТ — комбинированная таргетная терапия;
мБРВ— медиана безрецидивной выживаемости;
моноИТ — иммуноонкологическая терапия в монорежиме;
НЯ — нежелательные явления;
НЯсл — нежелательные явления, связанные с лечением;
ОВ — общая выживаемость;
РКИ — регистрационные клинические исследования;
РКП — реальная клиническая практика;
ТТ — таргетная терапия;
НД — не достигнута.

Список литературы

1. Placzke J. et al. Modern approach to melanoma adjuvant treatment with anti-PD1 immune check point inhibitors or BRAF/MEK targeted therapy: multicenter real-world report //Cancers. — 2023. — Т. 15. — № . 17. — С. 4384.
2. Haist M. et al. Treatment management for BRAF-mutant melanoma patients with tumor recurrence on adjuvant therapy: a multicenter study from the prospective skin cancer registry ADOREG //Journal for Immunotherapy of Cancer. — 2023. — Т. 11. — № . 9.
3. Новодережкина Е.А., Зырянов С.К. Роль данных реальной клинической практики в современном здравоохранении //Фармация. — 2021. — Т. 70. — № . 3. — С. 5-10.
4. Eggermont A. M. M. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial //The lancet oncology. — 2021. — Т. 22. — № . 5. — С. 643-654.
5. Long G. V. et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma //New England Journal of Medicine. — 2017. — Т. 377. — № . 19. — С.

1813-1823.

6. Weber J. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma //New England Journal of Medicine. — 2017. — Т. 377. — № . 19. — С. 1824-1835.
7. Bai X. et al. Dabrafenib plus trametinib versus anti-PD-1 monotherapy as adjuvant therapy in BRAF V600-mutant stage III melanoma after definitive surgery: a multicenter, retrospective cohort study //EClinicalMedicine. — 2023. — Т. 65.
8. Patrinely J. R. et al. Chronic immune-related adverse events following adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma //JAMA oncology. — 2021. — Т. 7. — № . 5. — С. 744-748.
9. Goodman R. S. et al. Long-term outcomes of chronic immune-related adverse events from adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma. - 2023.
10. O'Reilly A. et al. An immunotherapy survivor population: health-related quality of life and toxicity in patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors //Supportive Care in Cancer. — 2020. — Т. 28. — С. 561-570.
11. Mandala M. et al. Adjuvant nivolumab for stage III/IV melanoma: evaluation of safety outcomes and association with recurrence-free survival //Journal for immunotherapy of cancer. — 2021. — Т. 9. — № . 8.

11234830/ONCO/DIG/07.24/0

Вам также может быть интересно:



Статья

6 минут

Финальные данные COMBI-AD

Статья
- 30 Май 2025

6 минут

Финальные данные COMBI-AD

Результаты 8-летнего наблюдения за пациентами, получавшими адъювантную терапию дабрафенибом и траметинибом после резекции меланомы кожи

[See more details](#)

Hide details



Статья

5 минут

Биопсия сторожевого лимфатического узла при меланоме кожи

Статья
- 06 июн 2025

5 минут

Биопсия сторожевого лимфатического узла при меланоме кожи

[See more details](#)

Hide details



Статья

7 минут

Метастатическое поражение головного мозга при меланоме кожи

Статья
- 02 июн 2025

7 минут

Метастатическое поражение головного мозга при меланоме кожи

[See more details](#)

Hide details

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/adyuvantnaya-terapiya-posle-udaleniya-melanomy-kozhi-dannye-realnoy-klinicheskoy-praktiki>