

Эффективность иммунотерапии (пролголимаб) и таргетной терапии (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи: скорректированное не прямое сравнение

К.В. Сапожников, В.Д. Соколова[✉], Н.А. Саблева, Д.Г. Толкачева

ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить сравнительную клиническую эффективность применения монотерапии пролголимабом по сравнению с комбинированной терапией ингибиторами BRAF/MEK (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи (МК).

Материалы и методы. Проведен систематический поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности 1-й линии терапии при использовании комбинаций дабрафениб и траметиниб, кобиметиниб и вемурафениб, монотерапии пролголимабом при метастатической или неоперабельной МК. Клиническая эффективность оценивалась методом попарного скорректированного непрямого сравнения без якоря ввиду отсутствия общего компаратора. С помощью экспертного опроса определены модификаторы эффекта, по которым происходило взвешивание популяции из исследований пролголимаба с последующей аппроксимацией кривых выживаемости.

Результаты. В результате поиска отобрано 4 РКИ, удовлетворяющих критериям включения в синтез доказательств: MIRACULUM, coBRIM, combi-v и combi-d. С целью повышения мощности сравнения пролголимаба в анализ включены данные наблюдательного исследования FORA, которые объединены с данными РКИ MIRACULUM. В качестве модификаторов эффекта отобраны М-стадия и доля пациентов с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы. Попарное скорректированное не прямое сравнение не выявило статистически значимых различий в эффективности ($p > 0,05$) пролголимаба по сравнению с комбинациями дабрафениба и траметиниба, вемурафениба и кобиметиниба по показателям 1-летней общей выживаемости и 2-летней выживаемости без прогрессирования с момента начала терапии в рамках 1-й линии у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК.

Обсуждение. Несмотря на расширение доказательной базы пролголимаба за счет данных наблюдательного исследования и ограничения самого метода скорректированного непрямого сравнения, результаты данного анализа согласуются как с результатами других сравнений ингибиторов анти-PD-1 с ингибиторами BRAF/MEK, так и с данными реальной клинической практики. Необходимо проведение повторного их сравнения в разрезе 5-летнего периода наблюдения, что особенно актуально для выживаемости без прогрессирования, так как в силу особенностей фармакологического действия иммунотерапии характер кривой отличается от таковой при таргетной терапии наличием первичного «провала» с постепенным выходом на длительное «плато».

Заключение. По результатам проведенного непрямого сравнения препарат пролголимаб в монотерапии обладает не меньшей эффективностью с комбинациями дабрафениба и траметиниба, вемурафениба и кобиметиниба в 1-й линии у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК в доступном интервале наблюдения. Исследование может быть полезно клиническим специалистам при выборе 1-й линии терапии метастатической МК у взрослых пациентов с мутацией в гене *BRAF*.

Ключевые слова: метастатическая меланома, скорректированное не прямое сравнение, ингибиторы анти-PD-1, ингибиторы BRAF/MEK, общая выживаемость, беспрогрессивная выживаемость

Для цитирования: Сапожников К.В., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Толкачева Д.Г. Эффективность иммунотерапии (пролголимаб) и таргетной терапии (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи: скорректированное не прямое сравнение. Современная Онкология. 2022;24(4):426–439. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202034

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Соколова Валерия Дмитриевна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. E-mail: vdsokolova94@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7335-4852

Сапожников Кирилл Викторович – канд. мед. наук, независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0000-0002-2476-7666

Саблева Наталья Александровна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0000-0002-5809-9221

Толкачева Дарья Георгиевна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0000-0002-6314-4218

[✉]Valeriia D. Sokolova – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. E-mail: vdsokolova94@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7335-4852

Kirill V. Sapozhnikov – Cand. Sci. (Med.), Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0000-0002-2476-7666

Natalia A. Sableva – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0000-0002-5809-9221

Daria G. Tolkacheva – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0000-0002-6314-4218

Efficacy of immunotherapy (Prolgolimab) and targeted therapy (Trametinib and Dabrafenib, Cobimetinib and Vemurafenib) in adult patients with metastatic or unresectable skin melanoma: matching-adjusted indirect comparison

Kirill V. Sapozhnikov, Valeriia D. Sokolova[✉], Natalia A. Sableva, Daria G. Tolkacheva
Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the comparative clinical efficacy of Prolgolimab monotherapy versus combination therapy with BRAF/MEK inhibitors (Dabrafenib and Trametinib, Vemurafenib and Cobimetinib) in adult patients with metastatic or unresectable skin melanoma implementing a matching-adjusted indirect comparison (MAIC).

Materials and methods. We conducted a systematic search for randomized clinical trials of Prolgolimab, combinations of Dabrafenib and Trametinib, Cobimetinib and Vemurafenib. Unanchored MAIC was applied due to the absence of common comparator between trials. We determined effect modifiers based on an expert survey. The population from Prolgolimab studies was weighted using defined effect modifiers, followed by the approximation of survival curves.

Results. Systematic literature search revealed 4 RCTs that met the inclusion criteria: MIRACULUM, coBRIM, combi-v and combi-d. To increase the power of prolgolimab comparison, data from the observational study FORA were included in evidence synthesis and combined with data from MIRACULUM. We selected M staging and the proportion of patients with elevated LDH levels as effect modifiers. No significant differences (all $p > 0.05$) were established between Prolgolimab and combination therapy with BRAF/MEK inhibitors for both OS after 1 year and PFS outcomes after 2 years from initiation.

Discussion. Despite the inclusion of observational data and the limitations of adjusted indirect comparison method, the results of this analyses are consistent with both other comparisons of anti-PD1 inhibitors with BRAF/MEK inhibitors, and with real world data. It is necessary to recompare targeted therapy and immunotherapy after five-year follow-up period due to peculiarities of time of onset of their effect with the presence of a primary "failure" with a gradual exit to a long "plateau" on anti-PD1 inhibitor's therapy.

Conclusion. In these unanchored MAICs, Prolgolimab monotherapy showed comparable efficacy with combinations of BRAF/MEK inhibitors (Dabrafenib + Trametinib, Vemurafenib + Cobimetinib) in first line therapy of patients with metastatic or unresectable melanoma. This analysis may be relevant for clinical decision-making about the choice of the first line therapy for patients with *BRAF* mutation.

Keywords: metastatic melanoma, matching adjusted indirect comparison, anti-PD-1 inhibitor, BRAF/MEK inhibitors, overall survival, progression-free survival.

For citation: Sapozhnikov KV, Sokolova VD, Sableva NA, Tolkacheva DG. Efficacy of immunotherapy (Prolgolimab) and targeted therapy (Trametinib and Dabrafenib, Cobimetinib and Vemurafenib) in adult patients with metastatic or unresectable skin melanoma: matching-adjusted indirect comparison. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):426–439. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202034

Введение

Меланома кожи (МК), несмотря на небольшую долю среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) – 1,6% для мужчин и 2,0% для женщин [1], представляет собой серьезную проблему, так как является одним из самых агрессивных видов злокачественной опухоли, с высокой способностью к метастазированию и, как следствие, – летальностью, составляющей до 75% среди всех случаев ЗНО кожи [2, 3]. Заболеваемость и распространенность МК неуклонно растут [1, 4], отчасти это обусловлено увеличением средней ожидаемой продолжительности жизни населения [5, 6].

Подавляющее большинство пациентов с диагнозом МК имеют нарушения каскадного пути MAPK, который регулирует клеточный цикл, в свою очередь мутации в гене *BRAF* являются наиболее распространенной причиной нарушения этого пути, при этом соматическая активирующая мутация *BRAF* находится примерно в 60% меланом [7].

На сегодняшний день в рекомендациях по лечению метастатической и нерезектабельной МК [8] отмечено несколько вариантов лекарственной терапии:

- монотерапия моноклональными антителами против контрольных точек иммунного ответа PD-1 (ингибиторы анти-PD-1 – пролголимаб, ниволумаб, пембролизумаб);
- иммунотерапия ингибитором анти-PD-1 (ниволумаб) в комбинации с ингибитором рецептора CTLA-4 (ипили-мумаб);
- таргетная терапия комбинациями ингибиторов BRAF (дabraфениб, вемурафениб) с ингибиторами MEK (траметиниб, кобиметиниб).

Таргетная терапия комбинацией ингибиторов BRAF/MEK (траметиниб + дabraфениб; вемурафениб + кобиметиниб) де-

монстрирует быстрые и глубокие ответы, возможность увеличения выживаемости без прогрессии (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) и поэтому принята в качестве стандарта терапии метастатической меланомы, особенно у пациентов с наличием симптомов. Данные 5-летних наблюдений зарегистрированных комбинаций ингибиторов BRAF/MEK показали значение ОВ в пределах 26–32% [9]. Благодаря быстрому наступлению ответа на таргетной терапии она рекомендована пациентам с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания (и мутацией в гене *BRAF*) [8]. В других случаях рекомендовано применение иммунотерапии (независимо от наличия мутации в гене *BRAF*) [8].

Иммунотерапия ингибиторами анти-PD-1 доказала свою эффективность в ряде международных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [10–12], и данный класс препаратов прочно занимает свою позицию в структуре лечения пациентов не только с меланомой, но и с другими ЗНО. Долгосрочные данные РКИ демонстрируют тенденцию к наличию преимуществ в эффективности иммунотерапии ингибиторами анти-PD-1 [10] по сравнению с таргетной терапией ингибиторами BRAF/MEK у пациентов с метастатической или неоперабельной МК [13]. При 60-месячном периоде наблюдения 5-летняя ОВ пациентов, получавших ниволумаб, составила 44% [10], а получавших комбинацию BRAF/MEK – 31% [13]. Пятилетняя ВБП пациентов, получавших ниволумаб, составила 29% [10], а получавших комбинацию BRAF/MEK – 14% [13]. Кроме того, у пациентов, получающих таргетную терапию, развивается прогрессирование заболевания через различный период времени, при этом у части пациентов возникает первичная резистентность к этим препаратам [14]. Например, у пациентов, получивших

полный ответ на комбинации вемурафениб + кобиметиниб, 24-месячная ВБП через 2 года составила 68% [13]. У пациентов, получивших полный ответ на пембролизумаб, 24-месячная ВБП составила 90,9% [15].

Несмотря на активное применение пролголимаба, на российском рынке межклассовая сравнительная оценка клинической эффективности данного российского ингибитора анти-PD-1 с комбинациями BRAF/MEK-ингибиторов не проводилась, отчасти по причине его новизны (регистрационное удостоверение на препарат выдано в 2020 г.), а также ввиду отсутствия прямых сравнительных клинических исследований.

В современной доказательной медицине не прямые методы сравнений средств лечения заболеваний активно используются наряду с прямыми. К таковым можно отнести, например, сетевой метаанализ и скорректированное не прямое сравнение (CHC; matching-adjusted indirect comparison) [16], причем последний инструмент позволяет в разумные сроки получить достаточно точное представление о сравнительной эффективности исследуемых альтернатив [17]. Особенной популярностью метод пользуется при сравнении данных выживаемости пациентов, реже – для оценки частоты наступления исходов. Следует отметить, что CHC признано не только за рубежом, но и рекомендуется в качестве одного из инструментов непрямого сравнения в РФ при включении препаратов в ограничительные перечни и как базис для выбора метода моделирования в фармакоэкономических исследованиях [18].

Цель исследования – оценка сравнительной клинической эффективности применения монотерапии пролголимабом по сравнению с комбинированной терапией ингибиторами BRAF/MEK (вемурафениб + кобиметиниб, траметиниб + дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК с помощью синтеза доказательств на основе CHC.

Материалы и методы

Систематический обзор литературы

Для формирования доказательной базы по клинической эффективности проведен систематический поиск РКИ комбинаций траметиниб + дабрафениб, вемурафениб + кобиметиниб и пролголимаба; 01.09.2022 проведен поиск в электронной базе данных MEDLINE. Стратегия поиска представлена в Приложении 1. Отбор публикаций проводился двумя независимыми исследователями с помощью EndNote X9.2 и MS Excel.

Критерии включения:

- РКИ, оценивающие эффективность пролголимаба, комбинаций траметиниб + дабрафениб, вемурафениб + кобиметиниб в 1-й линии терапии взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК. Было возможно включение РКИ с разными линиями терапии при наличии результатов подгруппового анализа в 1-й линии терапии;
- критерии эффективности: ОВ и ВБП в течение 1–2 лет с момента начала терапии;
- популяция: взрослые пациенты с метастатической или неоперабельной МК без метастазов в головной мозг, имеющие соматический статус 0/1 по шкале ECOG.

Проведена оценка клинической и методологической гетерогенности, а также оценка риска систематической ошибки при помощи инструмента Кокрейновского сообщества – Risk of bias tool (RoB2) [19].

Синтез доказательств

Сравнительная оценка клинической эффективности пролголимаба и ингибиторов BRAF/MEK проводилась попарно методом CHC без якоря ввиду отсутствия общего компаратора и невозможности построения сети для проведения сетевого метаанализа [17].

Анализ данных проведен в среде R-Studio 2022.07.2 (язык R 4.2.1). Сформирован датасет, содержащий индиви-

дуальные данные пациентов, получавших лечение пролголимабом в рамках отобранных исследований. Выбраны модификаторы эффекта, оказывающие влияние на ОВ и ВБП для пролголимаба и ингибиторов BRAF/MEK. Проведено взвешивание популяции из исследований пролголимаба по данным модификаторам эффекта, после чего выполнен анализ выживаемости с расчетом медиан и отношения рисков (ОР). Метод оценки адекватности коррекции по модификаторам эффекта – эффективный размер выборки (ЭРВ). Чем ЭРВ ближе к размеру корректируемой выборки, тем лучше. Метод сравнения медиан выживаемости – логранковый критерий с коррекцией Пето–Пето. Метод сравнения рисков – пропорциональные модели Кокса. Аппроксимация данных из кривых Каплана–Мейера проведена при помощи метода Гайюта на основании оцифрованных точек графика (при помощи пакета Engauge Digitizer v. 12.1), кривых дожития, числа исходов. Веса рассчитаны по методу Ньютона–Рафсона, а затем использованы во взвешенном анализе выживаемости.

Результаты

Результаты систематического поиска

Стратегия поиска и результаты отбора публикаций в виде диаграммы PRISMA представлены в Приложении 1 и Приложении 2 соответственно. Для синтеза отобрано 4 статьи, описывающих результаты 4 РКИ [10, 13, 20, 21].

Характеристика отобранных исследований и целевой популяции

Включенные публикации – на английском языке. Все РКИ – исследования III и IV (постмаркетинговой) фазы. Во всех исследованиях, кроме MIRACULUM [10], проведено сравнение с активным компаратором.

Общее число участников во всех исследованиях составило 1748 человек, в среднем в РКИ участвовало по 219 человек. Средний возраст составил 55,7 года, 1/2 (52,8%) участников – мужчины. Все пациенты получали лечение в 1-й линии терапии, кроме исследования MIRACULUM, в котором оказались участники 1–3-й линий. Доля пациентов с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составила 36,53%, доля пациентов с соматическим статусом 0 по шкале ECOG – в среднем 67,39%. Среднее число пациентов с метастазами составило 40,18% от всей популяции. Данные об исходных характеристиках участников и данные по эффективности представлены в Приложениях 4, 5 соответственно.

Несмотря на схожие критерии включения и невключения, выявлена некоторая клиническая гетерогенность в характеристиках популяции, далее она изучена в рамках подбора модификаторов эффекта для проведения CHC. Три РКИ получили низкую оценку риска систематической ошибки, у исследования MIRACULUM средняя оценка из-за отсутствия плана статистического анализа в открытом доступе. Результаты представлены в Приложении 6.

Набор данных для синтеза доказательств

Для комбинации траметиниб + дабрафениб использованы объединенные данные двух РКИ (combi-v и combi-d) [20, 21], так как эта пара исследований характеризуется низкой гетерогенностью, сходными критериями включения и невключения и методологией проведения.

Ввиду использования для моделирования индивидуальных данных пациентов, получавших пролголимаб, для обеспечения сопоставимости популяций между оцениваемыми препаратами в рамках MIRACULUM выделена подгруппа пациентов, ранее не получавших лечение по поводу метастатической или неоперабельной МК и не имевших метастазов в центральную нервную систему. Так как данная подгруппа оказалась очень ограниченной по числу пациентов, с целью повышения мощности по пролголимабу принято решение использовать все имеющиеся доказательства эффективности, и в анализ включены данные наблюдательно-го исследования FORA [22], которые объединены с данными РКИ MIRACULUM [10].

Таблица 1. Популяционные характеристики исследований FORA и MIRACULUM Table 1. Population characteristics of the FORA and MIRACULUM studies				
Показатель	FORA (n=288)	MIRACULUM (n=34)	Статистика	Значимость
Пол (% мужчин)	48,96	41,18	χ^2 Пирсона	$\chi^2=0,113$; $p=0,736$
Возраст, лет	64,0 (56,0; 73,0)	58,5 (45,5; 66,75)	U-критерий Манна–Уитни	$U=6207,5$; $p=0,011$
Статус ECOG (% с ECOG=0)	51,04	38,24	χ^2 Пирсона	$\chi^2=0,162$; $p=0,687$
Уровень ЛДГ (% с повышенным)	2,43	29,41	χ^2 Пирсона	$\chi^2=0,181$; $p=0,671$
М-стадия (% с M1c)	33,33	47,06	χ^2 Пирсона	$\chi^2=0,292$; $p=0,589$

Таблица 2. Оценка однородности данных FORA и MIRACULUM по основным критериям эффективности пролголимаба Table 2. Coherence of FORA and MIRACULUM data on main efficacy criteria for Prologolimab		
Критерий эффективности	Сравнение рисков наступления исходов	Сравнение медиан наступления исходов
ОВ	OP _{adj} =1,076 (0,563; 2,055)	Log-rank=0,438; $p=0,508$
ВБП	OP _{adj} =0,593 (0,195; 1,799)	Log-rank=0,002; $p=0,966$

Таблица 3. Популяционные характеристики объединенной выборки пролголимаба Table 3. Population characteristics of the pooled Prologolimab pooled sample	
Показатель	Объединенная выборка (n=322)
Пол (% мужчин)	48,14
Возраст, лет	64,0 (55,25; 72,0)
Статус ECOG (% с ECOG=0)	49,69
Уровень ЛДГ (% с повышенным)	5,28
Стадия М (% с M1c)	34,78

Исследование FORA, несмотря на качественный дизайн, касающийся наблюдения за пациентами, контролем получения ими препарата, регистрацией основных точек эффективности, представляет собой данные реальной клинической практики и поэтому имеет более широкие критерии включения, чем MIRACULUM и РКИ ингибиторов BRAF/MEK. Для достижения сопоставимости сравниваемых популяций перед объединением с данными MIRACULUM выделена подгруппа в FORA на основе следующих критериев:

- кожная локализация меланомы;
- отсутствие предшествующей иммунотерапии или таргетной терапии;
- ECOG-статус 0/1;
- отсутствие метастазов в центральную нервную систему.

Исходные характеристики сформированных и включенных в анализ подгрупп, получавших пролголимаб, представлены в табл. 1. Анализ однородности этих данных по ОВ и ВБП (табл. 2) не показал значимых различий, что позволяет сделать вывод об их сопоставимости и использовать для проведения СНС.

Характеристики популяции объединенного набора данных для пролголимаба представлены в табл. 3. В объединенную выборку для проведения СНС включены все пациенты, имеющие более одного визита.

Модификаторы эффекта

По результатам литературного поиска [23, 24] и экспертного опроса выбраны следующие модификаторы эффекта, которые могут оказывать влияние на результат лечения метастатической или неоперабельной МК:

- М-стадия согласно 7-му изданию Классификации злокачественных опухолей 2010 г. [25] (процент пациентов со стадией M1c).

Таблица 4. Значения модификаторов эффекта Table 4. Effect modifier values			
Модификатор эффекта	Дабрафениб + траметиниб	Пролголимаб (до СНС)	Пролголимаб (после СНС)
Уровень ЛДГ (% с повышенным)	64,48	5,28	64,48
М-стадия (% с M1c)	34,46	34,78	34,46

Таблица 5. Результаты СНС пролголимаба против комбинации дабрафениб + траметиниб для ВБП Table 5. The results of the matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of Prologolimab versus Dabrafenib + Trametinib for PFS			
ВБП	ОР	Подгруппа	Медиана наступления исхода
До СНС	0,93 (0,75; 1,17)	Дабрафениб + траметиниб	11,35 (10,79; 13,64)
		Пролголимаб	23,23 (11,03; +∞)
После СНС	1,26 (0,85; 1,86)	Дабрафениб + траметиниб	11,35 (10,79; 13,64)
		Пролголимаб	10,97 (6,07; +∞)

Таблица 6. Результаты СНС пролголимаба против комбинации дабрафениб + траметиниб для ОВ Table 6. The results of MAIC of Prologolimab versus Dabrafenib + Trametinib for overall survival (OS)			
ОВ	ОР	Подгруппа	Медиана наступления исхода
До СНС	0,81 (0,54; 1,22)	Дабрафениб + траметиниб	Не достигнута
		Пролголимаб	Не достигнута
После СНС	1,23 (0,69; 2,19)	Дабрафениб + траметиниб	Не достигнута
		Пролголимаб	Не достигнута

- Уровень ЛДГ (процент пациентов с повышенным уровнем ЛДГ).

При взвешивании популяции пролголимаба не учтен BRAF-статус пациента, потому что для ингибиторов анти-PD-1 он не является значимым модификатором эффекта [26], поэтому в популяции пациентов, получавших пролголимаб, присутствовали как BRAF-положительные, так и BRAF-отрицательные случаи. Кроме того, рассмотрены и исключены как не влияющие на эффективность терапии следующие факторы: пол, возраст, статус PD-L1, статус ECOG, предшествующая иммунотерапия в адъюванте.

Результаты СНС

Следует отметить, что у всех сравниваемых комбинаций достигнута медиана ВБП, поэтому результаты СНС по данному исходу для всех вариантов представлены за 24 мес. Медиана ОВ, наоборот, не достигнута, что потребовало смещения точки отсечения до 12 мес в целях снижения риска искажения представляемых результатов с учетом ограниченных данных по пролголимабу. Дополнительно проведенные СНС по ОВ за 2 года подтвердили результаты СНС за 12 мес (см. Приложение 8).

Пролголимаб против комбинации траметиниб + дабрафениб

Значения модификаторов эффекта для сравниваемых альтернатив до и после проведения анализа представлены в табл. 4.

Результаты СНС пролголимаба с комбинацией траметиниб + дабрафениб по ВБП и ОВ представлены в табл. 5, 6 соответственно. Сравнение ОР и кривых выживаемости при использовании комбинации дабрафениб + траметиниб и пролголимаба после СНС продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий между данными опция-

Рис. 1. Кривые ВВП по результатам СНС пролголимаба и комбинации траметиниб + дабрафениб.
Fig. 1. Progression-free survival (PFS) curves from MAIC of Progolimab versus Darbafenib + Trametinib.

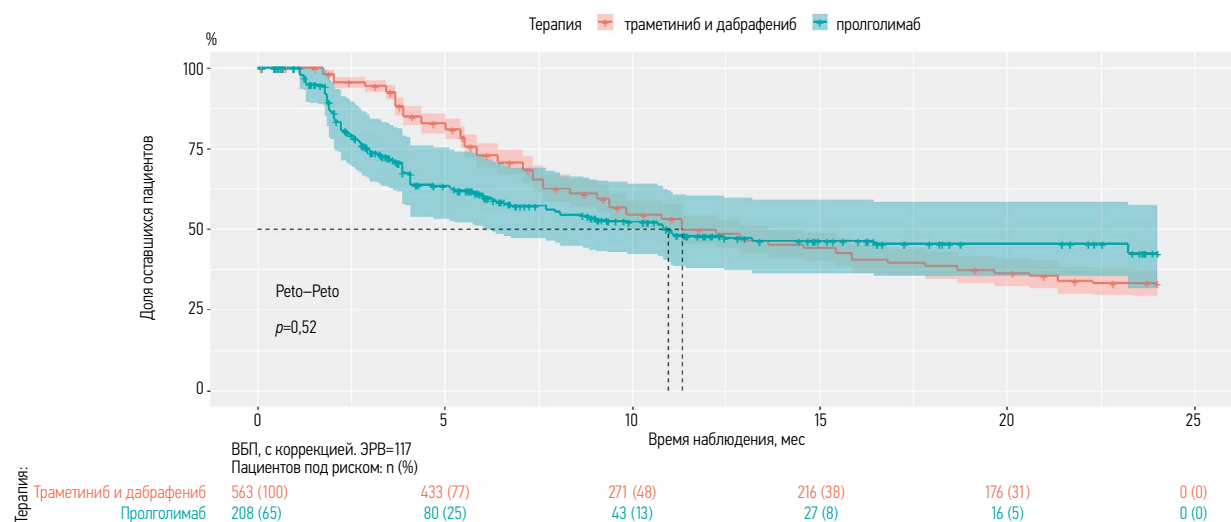


Рис. 2. Кривые ОВ по результатам СНС пролголимаба и комбинации траметиниб + дабрафениб.
Fig. 2. OS curves from MAIC of Progolimab versus Darbafenib + Trametinib.

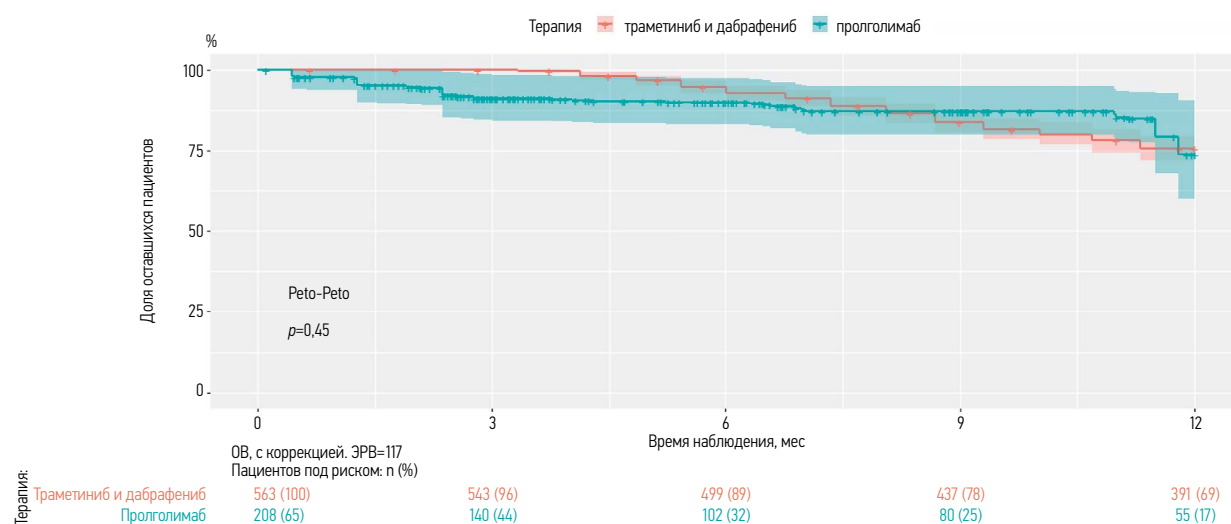


Рис. 3. Кривые ВВП по результатам СНС пролголимаба и комбинации вемурафениб + кобиметиниб.
Fig. 3. PFS curves from MAIC of Progolimab versus Vemurafenib + Cobimetinib.

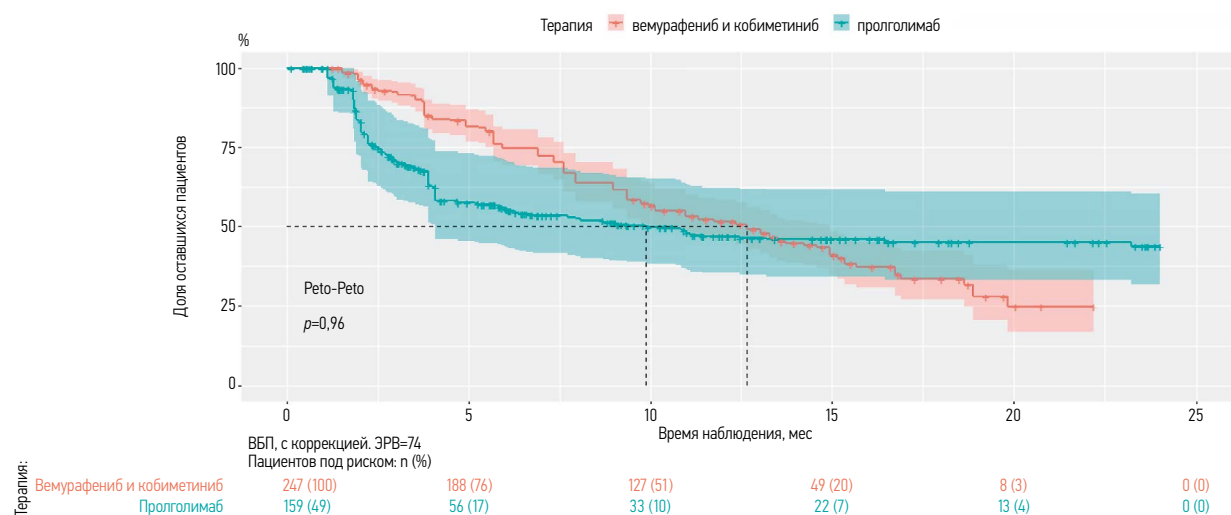


Таблица 7. Значения модификаторов эффектов Table 7. Effect modifier values			
Модификатор эффекта	Вемурафениб + кобиметиниб	Пролголимаб (до СНС)	Пролголимаб (после СНС)
Уровень ЛДГ (% с повышенным)	59,11	5,28	59,11
Стадия М (% с М1с)	46,28	34,78	46,28

Таблица 8. Результаты СНС пролголимаба против комбинации кобиметиниб + вемурафениб для ВБП Table 8. The results of MAIC Progolimab versus Vemurafenib + Cobimetinib for PFS			
ВБП	ОР	Подгруппа	Медиана наступления исхода
До СНС	0,87 (0,67; 1,13)	Кобиметиниб + вемурафениб	12,64 (10,13; 14,92)
		Пролголимаб	23,23 (11,03; +∞)
После СНС	1,25 (0,78; 2,02)	Кобиметиниб + вемурафениб	12,64 (10,13; 14,92)
		Пролголимаб	9,87 (4,07; +∞)

Таблица 9. Результаты СНС пролголимаба против комбинации кобиметиниб + вемурафениб для ОБ Table 9. The results of MAIC of Progolimab versus Vemurafenib + Cobimetinib for OS			
ОБ	ОР	Подгруппа	Медиана наступления исхода
До СНС	0,72 (0,46; 1,13)	Кобиметиниб + вемурафениб	Не достигнута
		Пролголимаб	Не достигнута
После СНС	1,22 (0,63; 2,38)	Кобиметиниб + вемурафениб	Не достигнута
		Пролголимаб	Не достигнута

ми терапии 1-й линии у взрослых с метастатической или неоперабельной МК по ВБП и ОБ за 24 и 12 мес наблюдения соответственно (рис. 1, 2). ЭРВ составил 117 из 322.

Пролголимаб против комбинации кобиметиниб + вемурафениб

Описательные статистики для модификаторов эффекта для сравниваемых альтернатив до и после проведения анализа представлены в табл. 7.

Результаты СНС пролголимаба с комбинацией вемурафениб + кобиметиниб по ВБП и ОБ содержатся в табл. 8, 9 соответственно. Сравнение ОР и кривых выживаемости при использовании комбинации кобиметиниб + вемурафениб и пролголимаба после СНС продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий между данными опциями терапии 1-й линии у взрослых с метастатической или неоперабельной МК по ВБП и ОБ за 24 и 12 мес наблюдения соответственно (рис. 3, 4). ЭРВ составил 74 из 322.

Обсуждение

Современные клинические разработки в области иммунотерапии и таргетной терапии изменили лечение пациентов с метастатической или неоперабельной МК, однако не все аспекты терапии до конца изучены. Недостаток прямых сравнительных РКИ и ограниченные данные по сравнительной эффективности между ингибиторами анти-PD-1 и BRAF/MEK затрудняют принятие решений о выборе терапии 1-й линии. Существуют разные точки зрения относительно наилучшего начального лечения или оптимальной последовательности терапии для пациентов в целом и для конкретных пациентов, определенных на основании клинических проявлений и течения заболевания [27].

В настоящем исследовании проведено СНС без якоря монотерапии ингибитором анти-PD-1 (пролголимаб) и таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK (комбинации тра-

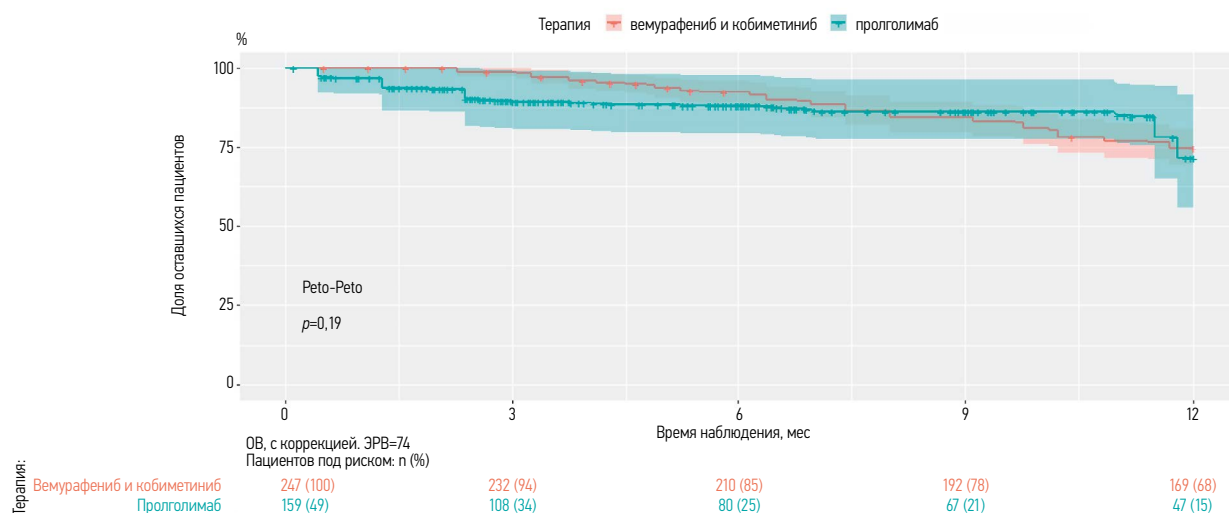
метиниб + дабрафениб, вемурафениб + кобиметиниб) с поправкой на соответствие популяции по выбранным модификаторам эффекта. В этом непрямом сравнении использовались данные реальной клинической практики из наблюдательного исследования FORA [22], а также результаты РКИ MIRACULUM [10], combi-d [20], combi-v [21], coBRIM [28].

Исследования комбинаций кобиметиниб + вемурафениб и дабрафениб + траметиниб, несмотря на наличие незначительных различий, характеризовались более высокой однородностью между собой по модификаторам эффекта. По сравнению с ними в исследованиях пролголимаба значения модификаторов эффекта отличались довольно существенно, что привело к сокращению размера выборки пролголимаба с 322 до 117 в анализе с комбинацией дабрафениб + траметиниб и до 74 в анализе с комбинацией кобиметиниб + вемурафениб. Значения ЭРВ говорят о том, что популяция в исследованиях пролголимаба больше соответствует пациентам, включенным в РКИ комбинации траметиниб + дабрафениб, и сравнение с данной комбинацией обладает большей мощностью, чем сравнение с вемурафенибом и кобиметинибом. Возможно, это связано также с тем, что в данном СНС для комбинации траметиниб + дабрафениб использованы объединенные данные двух РКИ, что расширило выборку и позволило приблизиться к популяционным характеристикам пациентов с метастатической или неоперабельной МК. Различия в значениях модификаторов эффекта, которые повлияли на ЭРВ, могут быть обусловлены географией проведения исследований и принятыми стандартами терапии: данные пролголимаба относятся в основном к РФ, в то время как в исследования ингибиторов BRAF/MEK включали более широкий список стран. Кроме того, данные различия могут быть связаны со временем проведения исследований: за 5 лет, которые прошли между РКИ ингибиторов BRAF/MEK и исследованиями пролголимаба, улучшились методы диагностики онкозаболеваний, а также иммунотерапия и таргетная терапия стали стандартом лечения метастатической или неоперабельной МК, что позволяет назначать ее пациентам как можно раньше.

Ограниченная выборка по пролголимабу, различия в значениях модификаторов эффекта и, как следствие, снижение ЭРВ, а также наблюдательный характер FORA привели к тому, что результаты эффективности для пролголимаба в проведенном СНС имеют более широкие доверительные интервалы по сравнению с компараторами. Вследствие этого в рамках данного СНС продемонстрирована сопоставимая эффективность пролголимаба с комбинациями ингибиторов BRAF/MEK, хотя даже после корректировки медиана ОБ для пролголимаба не достигнута на срезе 2 лет в отличие от комбинаций траметиниб + дабрафениб, вемурафениб + кобиметиниб, для которых она составила 26,75 и 23,01 мес соответственно.

Систематический поиск литературы показал, что других прямых или не прямых сравнений пролголимаба с ингибиторами BRAF/MEK не проводилось. Вместе с тем продемонстрированная не меньшая эффективность ингибиторов анти-PD-1 по ВБП и ОБ после 28 мес согласуется с обнаруженными непрямыми сравнениями других ингибиторов PD-1 и BRAF/MEK [29–31]. Результаты проведенного исследования созвучны с сетевым метаанализом, в котором не обнаружено статистически значимых различий в ОБ между комбинацией ингибиторов BRAF-MEK и иммунотерапией ингибиторами анти-PD-1 [30]. Авторы ретроспективного сравнения эффективности терапии пембролизумабом с комбинацией дабрафениб + траметиниб отметили, что после терапии пембролизумабом в 1-й линии у пациентов с метастатической или неоперабельной МК наблюдалась более длительная ОБ, однако статистически значимые различия в ВБП отсутствовали [31]. По результатам скорректированного анализа выживаемости на основе данных из голландского регистра меланомы (Dutch Melanoma Treatment Registry) пациенты, получавшие иммунотерапию ингибиторами PD-1 в монорежиме в качестве терапии 1-й линии, имели более высокую медиану ОБ и 2-летнюю ОБ по сравнению с паци-

Рис. 4. Кривые ОВ по результатам СНС пролголимаба и комбинации вемурафениб + кобиметиниб.
Fig. 4. OS curves from MAIC of Progolimab versus Vemurafenib + Cobimetinib.



ентами, получавшими ингибиторы BRAF/MEK [29]. Стоит отметить, что период наблюдения за пациентами в данном исследовании составлял более 2 лет.

Полученные результаты демонстрируют тенденцию к возможному превосходству иммунотерапии пролголимабом над таргетной терапией ингибиторами BRAF/MEK в долгосрочной перспективе, однако для достоверной оценки преимуществ иммунотерапии необходимы данные о долгосрочной эффективности лечения. Особенно это актуально для ВБП, так как в силу особенностей фармакологического действия иммунотерапии характер кривой отличается от таковой при таргетной терапии наличием первичного «провала» с постепенным выходом на длительное «плато», что хорошо прослеживается при продолжительном (более 15 мес) наблюдении [29]. Применение ингибиторов анти-PD-1 позволяет покрыть более широкую популяцию: как пациентов с метастатической или неоперабельной МК с мутацией в гене *BRAF*, так и без нее. Визиты в лечебно-профилактические учреждения для получения терапии ингибиторами анти-PD-1 позволяют контролировать процесс введения, регулярность использования препарата и возможные нежелательные явления, в то время как при приеме таблетированных форм ингибиторов BRAF/MEK могут возникнуть проблемы с приверженностью терапии, впоследствии снижающие ее эффективность. Тем не менее у пациентов с мутацией в гене *BRAF* с неблагоприятными прогностическими факторами терапия комбинацией ингибиторов BRAF/MEK в 1-й линии может быть предпочтительнее, поскольку это лечение приводит к быстрому противоопухолевому ответу [32]. Необходимо проведение дополнительных РКИ с прямым сравнением терапии ингибиторами анти-PD-1 и BRAF/MEK, чтобы определить оптимальную начальную и последующую терапию для пациентов с метастатической или неоперабельной МК с мутацией в гене *BRAF*.

Наличие некоторых ограничений неизбежно при проведении любого непрямого сравнения. Хотя в проведенном непрямом сравнении использование индивидуальных данных пациентов являлось единственным способом корректировки различий между исследованиями, отсутствие общей группы сравнения является важным ограничением, поскольку валидация соответствия или использование показателей относительного эффекта в таком случае невозможны. Кроме того, объединение результатов РКИ и данных наблюдательного исследования в синтезе доказательств вносит дополнительную неопределенность с точки зрения качества данных, единообразия популяции и специфичности воздействия. Вместе с тем использованная статистическая методология является общепризнанной как в РФ, так и

в мире [17, 18] и активно применяется в доказательной медицине, в том числе и при сравнительной оценке вариантов терапии меланомы [33].

Также следует отметить, что организация и промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA доложены на Российском онкологическом конгрессе 2022 г. и одобрены онкологическим сообществом. В связи с ограниченной доказательной базой по пролголимабу включение данных из наблюдательного исследования позволило провести синтез наилучших имеющихся доказательств и повысить мощность непрямого сравнения.

При проведении СНС рассматривались только известные, измеренные и заявленные, модификаторы эффекта и не учитывались структурные различия между исследованиями. Например, не скорректированы неизмеренные/несогласованные исходные характеристики популяций ввиду отсутствия соответствующего тестирования в исследованиях (статус мутации в гене *BRAF* не тестировался для всех пациентов в исследованиях FORA и MIRACULUM, экспрессия PD-L1 не измерялась для исследований ингибиторов BRAF/MEK). Тем не менее оценка влияния взвешивания с помощью ЭРВ свидетельствовала о достаточной мощности проведенных сравнений.

В связи с наличием ограниченных данных по пролголимабу сравнение эффективности терапии в проведенном непрямом сравнении проводилось только по данным 2 лет с момента инициации терапии по ВБП, достижение медианы ОВ потребовало смещения точки отсечения до одного года в целях снижения риска искажений результатов. Возможно проведение повторного непрямого сравнения после получения долгосрочных данных по 5-летней выживаемости для пролголимаба. Кроме того, в текущем анализе не сравнивалась безопасность терапии, хотя в литературных источниках упоминаются различия по отдельным видам нежелательных явлений между монотерапией ингибиторами анти-PD-1 и комбинацией ингибиторов BRAF/MEK [34, 35].

Дополнительным ограничением данного исследования может быть отсутствие сравнения по другим конечным точкам эффективности, таким как продолжительность ответа и выживаемость среди пациентов, достигших полного и/или частичного ответа, а также отсутствие сравнения эффективности терапии в других линиях. В текущем анализе также не оценивались сравнения по подгруппам пациентов (например, с повышенным исходным уровнем ЛДГ и т.д.) из-за ограниченного числа таких пациентов, что препятствовало проведению надежного анализа подгрупп. Также, несмотря на наличие наблюдательных данных по эффективности пролголимаба у более широкой популяции пациен-

тов с метастатической или неоперабельной МК, они не использованы в анализе, так как критерии отбора пациентов в РКИ combi-d [20], combi-v [21] и coBRIM [28] исключали пациентов с активными метастазами в головной мозг, статусом ECOG 2, аутоиммунными заболеваниями и меланомой других локализаций.

Несмотря на заявленные ограничения, высокое качество данных в наблюдательном исследовании, а также то, что все базовые характеристики, считающиеся клинически значимыми, скорректированы, ожидается, что результаты проведенного непрямого сравнения надежны и достоверны.

Заключение

Данное исследование представляет собой СНС без якоря пролголимаба с ингибиторами BRAF/МЕК (вемурафениб + кобиметиниб, траметиниб + дабрафениб) для лечения взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК на доступном анализе 2-летнем периоде наблюдения.

По результатам проведенного непрямого сравнения отсутствуют статистически значимые различия в эффективности терапии пролголимабом и комбинациями траметиниб + дабрафениб и вемурафениб + кобиметиниб по показателям ОВ за 1 год терапии и ВВП после 2 лет с момента инициации лечения в 1-й линии у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК.

С учетом особенностей времени наступления эффекта от иммуно- и таргетной терапии необходимо проведение повторного их сравнения в разрезе 5-летнего периода наблюдения.

Данное исследование может быть полезно клиническим специалистам при выборе 1-й линии терапии метастатической МК у взрослых пациентов с мутацией в гене *BRAF*.

Раскрытие интересов. Авторы К.В. Сапожников, В.Д. Соколова, Н.А. Саблева, Д.Г. Толкачева являлись сотрудниками АО «БЮКАД» на момент проведения исследования.

Disclosure of interest. The authors KV Sapozhnikov, VD Sokolova, NA Sableva, DG Tolkacheva were employees of BIOCAD at the time of the study.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Благодарности. Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику отделения биотерапии опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», главному исследователю наблюдательной программы FORA к.м.н. К.В. Орловой за экспертное консультирование по вопросам выбора модификаторов эффекта и подбора сопоставимой популяции.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the senior researcher of the Department of Tumor Biotherapy of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Chief Investigator of the FORA Observational Program, PhD KV Orlova for expert advice on the choice of effect and selection of comparable population.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smernost'). Moscow: MNI OI im. P. A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
- Мазуренко Н.Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи. *Успехи молекулярной онкологии*. 2014;1(2):26–35 [Mazurenko NN. Genetic alterations and markers of melanoma. *Advances in Molecular Oncology*. 2014;1(2):26–35 (in Russian)].
- Brady MS. Melanoma and other skin cancers. *Cancer Manage*. 2011;14:1–32.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Sostoiianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu. Moscow: MNI OI im. P. A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Литовкин А.В., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4 [Litovkin AV, Parfenov YuA, Parfenov SA, Sapozhnikov KV. Forms of palliative care for people of the older age group with oncology. *Modern problems of science and education*. 2017;4 (in Russian)].
- Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5 [Ashour AZ, Litovkin AV, Belov VG, et al. Analysis of the medical and social needs of older cancer patients in the provision of palliative care. *Modern problems of science and education*. 2015;5 (in Russian)].
- Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене *BRAF*. *Архив патологии*. 2014;76(3):65–73 [Frank GA, Zavalishina LE, Kekeeva TV, et al. First Russian nationwide molecular epidemiological study for melanoma: results of BRAF mutation analysis. *Arkhiv Patologii*. 2014;76(3):65–73 (in Russian)].
- Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек». 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_1. Ссылка активна на 12.10.2022 [Clinical guidelines "Melanoma of the skin and mucous membranes". Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_1. Accessed: 12.10.2022 (in Russian)].
- Switzer B, Puzanov I, Skitzki JJ, et al. Managing Metastatic Melanoma in 2022: A Clinical Review. *JCO Oncol Pract*. 2022;18(5):335–51. DOI:10.1200/OP.21.00686
- Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor prololigimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–56. DOI:10.1056/NEJMoa1709684. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018;379(22):2185.
- Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853–62. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31601-X
- Ascierto P, Dreno B, Larkin J, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib Plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation–2 Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-Up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(19):5225–35. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-0809
- Davey MG, Miller N, McInerney NM. A Review of Epidemiology and Cancer Biology of Malignant Melanoma. *Cureus*. 2021;13(5):e15087. DOI:10.7759/cureus.15087
- Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1668–74. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6270
- Реброва О.Ю., Горяинов С.В. Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой мета-анализ. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2013;4(14):8–14 [Rebrova OYu, Goriainov SV. Nepriamyie i smeshannyye sravneniya meditsinskikh tekhnologii, setevoi meta-analiz. *Meditsinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2013;4(14):8–14 (in Russian)].

17. Phillipppo D, Ades T, Dias S, et al. NICE DSU technical support document 18: methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. London, 2016.
18. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 года №181-од. Режим доступа: <https://rosmedex.ru/pub>. Ссылка активна на 12.10.2022 [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu nepriamyh sravnenij lekarstvennyh preparatov. Utverzhdeny prikazom FGBU "CEKKMP" Minzdrava Rossii ot 29 dekabrya 2017 goda №181-od. Available at: <https://rosmedex.ru/pub>. Accessed: 12.10.2022 (in Russian)].
19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J*. 2019;366:l4898. DOI:10.1136/bmj.l4898
20. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9. DOI:10.1056/NEJMoa1412690
21. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-36. DOI:10.1056/NEJMoa1904059
22. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment». *Современная Онкология*. 2022;24(4):413-25. DOI:10.26442/18151434.2022.4.202035 [Orlova KV, Fedyanin M, Simanenkova KE, et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolgolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):413-25. DOI:10.26442/18151434.2022.4.202035 (in Russian)].
23. Xu J, Zhao J, Wang, J, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase for melanoma patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy: A meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(14):e25318. DOI:10.1097/MD.00000000000025318
24. Frauchiger AL, Mangana J, Rechsteiner M, et al. Prognostic relevance of LDH and serum S-100 levels in Stage IV melanoma with known BRAF mutation status. *Br J Dermatol*. 2015;174(4):823-30. DOI:10.1111/bjd.14347
25. TNM classification of malignant tumours. Ed LH Sobin. 7th ed. NY: Springer-Verlag, 2010.
26. Greenhalgh J, Mahon J, Richardson M, et al. Pembrolizumab for treating advanced melanoma previously untreated with ipilimumab: A Single Technology Appraisal. LRIg, University of Liverpool, 2015.
27. Sullivan RJ. What, if Any, Role Is There for BRAF-Targeted Therapy in BRAF-Mutant Melanoma? *J Clin Oncol*. 2022;40(36):4161-5. DOI:10.1200/JCO.22.01066
28. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248-60. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30122-X
29. van Breeschoten J, Wouters MW, Hilarius DL, et al. First-line BRAF/MEK inhibitors versus anti-PD-1 monotherapy in BRAFV600-mutant advanced melanoma patients: a propensity-matched survival analysis. *Br J Cancer*. 2021;124(7):1222-30.
30. An Q, Liu Z. Comparative efficacy and safety of combination therapies for advanced melanoma: a network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-10.
31. Kim CG, Kim M, Hwang J, et al. First-line pembrolizumab versus dabrafenib/trametinib treatment for BRAF V600-mutant advanced melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(5):989-96.
32. Yushak M, Chapman P, Robert C, Kudchadkar R. Systemic therapy options for patients with unresectable melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2017;37:661-72. DOI:10.1200/EDBK_174934
33. Tarhini AA, Toor K, Chan K, et al. A matching-adjusted indirect comparison of combination nivolumab plus ipilimumab with BRAF plus MEK inhibitors for the treatment of BRAF-mutant advanced melanoma. *ESMO Open*. 2021;6(2):100050. DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100050
34. Liu M, Yang X, Liu J, et al. Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8(19):32258-69. DOI:10.18632/oncotarget.15632
35. Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma. *Ann Transl Med*. 2016;4(14):272. DOI:10.21037/atm.2016.07.10

Приложение 1. Стратегия поиска

Дата поиска: 01.12.2022

БД PubMed

Стратегия поиска:

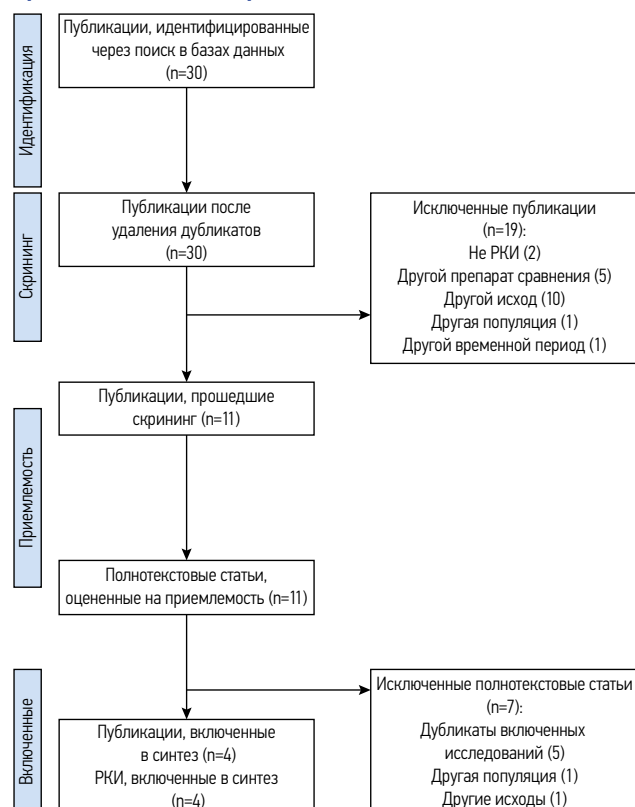
((("braf mek"[All Fields] AND ("antagonists and inhibitors"[MeSH Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields] OR "inhibitor"[All Fields] OR "inhibitor s"[All Fields])) OR "prolgolimab"[All Fields]) OR (((("vemurafenib"[MeSH Terms] OR "vemurafenib"[All Fields]) AND ("cobimetinib"[Supplementary Concept] OR "cobimetinib"[All Fields])) OR ("trametinib"[Supplementary Concept] OR "trametinib"[All Fields]) AND ("dabrafenib"[Supplementary Concept] OR "dabrafenib"[All Fields])) AND ("metastatically"[All Fields] OR "metastatics"[All Fields] OR "metastatization"[All Fields] OR "metastatize"[All Fields] OR "metastatized"[All Fields] OR "metastatizing"[All Fields] OR "secondary"[MeSH Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields] OR "melanomas"[All Fields] OR "melanoma s"[All Fields]))

Translations

inhibitors: "antagonists and inhibitors"[Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields] OR "inhibitor"[All Fields] OR "inhibitor's"[All Fields] OR "vemurafenib: "vemurafenib"[MeSH Terms] OR "vemurafenib"[All Fields] OR "vemurafenib's"[All Fields] OR "cobimetinib: "cobimetinib "[MeSH Terms] OR "cobimetinib "[All Fields] OR "trametinib: "trametinib"[Supplementary Concept] OR "trametinib"[All Fields] OR "dabrafenib: "dabrafenib "[Supplementary Concept] OR "dabrafenib "[All Fields] OR "metastatic: "metastatically"[All Fields] OR "metastatics"[All Fields] OR "metastatization"[All Fields] OR "metastatize"[All Fields] OR "metastatized"[All Fields] OR "metastatizing"[All Fields] OR "secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields] OR "melanoma: "melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields] OR "melanomas"[All Fields] OR "melanoma's"[All Fields] OR "melanoma s"[All Fields]

Результат: 30 записей (фильтр по типу статей – РКИ).

Приложение 2. Диаграмма PRISMA



Приложение 3. Включенные исследования

1. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Atkinson V, Dutriaux C, Garbe C, Hsu J, Jones S, Li H, McKenna E, Voulgari A, McArthur GA. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res.* 2021;27(19):5225-35. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-0809
2. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, Protsenko S, Semiglazova T, Odintsova S, Zukov R, Lazarev S, Makarova Y, Nechaeva M, Sakaeva D, Andreev A, Tarasova A, Fadeyeva N, Shustova M, Kuryshv I. Novel PD-1 inhibitor prolgoimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer.* 2021;149:222-32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030
3. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalà M, Haanen JBAG, Lebbé C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, Flaherty KT, Burgess P, Tan M, Gasal E, Voi M, Schadendorf D, Long GV. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-36. DOI:10.1056/NEJMoa1904059
4. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9. DOI:10.1056/NEJMoa1412690

Приложение 4. Исходные характеристики популяции

Таблица 4.1. Исходные характеристики пациентов, часть 1
Table 4.1. Baseline characteristics, part 1

Исследование	Терапия	Объем выборки, абс.	Возраст, лет, среднее	Мужчины, %	ECOG, %		Уровень ЛДГ, повышенный, %	Метастазы в головном мозге, %
					0	1		
FORA	Пролголимаб	335	64	48,66	47,46		2,39	НД
MIRACULUM	Пролголимаб Q2W	63	57	46	54	46	33,3	73
MIRACULUM	Пролголимаб Q3W	63	57	44,4	57,1	42,9	34,9	85,7
COMBI-v	Дабрафениб + траметиниб	352	55	59	71	29	34	НД
COMBI-v	Вемурафениб	352	54	51	70	39	32	НД
COMBI-d	Дабрафениб + траметиниб	211	55	53	73	НД	36	НД
COMBI-d	Дабрафениб	212	56,5	54	71	НД	33	НД
coBRIM	Кобиметиниб + вемурафениб	247	56	59	76	24	46	1
coBRIM	Вемурафениб	248	55	56	67	33	43	1

Таблица 4.2. Исходные характеристики пациентов, часть 2
Table 4.2. Baseline characteristics, part 2

Исследование	Терапия	Стадия метастатического поражения, %		
		M1a	M1b	M1c
MIRACULUM	Пролголимаб Q2W	9,50	20,60	69,80
MIRACULUM	Пролголимаб Q3W	12,70	12,70	74,60
COMBI-v	Дабрафениб + траметиниб	16	17	63
COMBI-v	Вемурафениб	14	19	59
COMBI-d	Дабрафениб + траметиниб	9	21	67
COMBI-d	Дабрафениб	15	15	65
coBRIM	Кобиметиниб + вемурафениб	16	16	59
coBRIM	Вемурафениб	16	17	62

Приложение 5. Данные по эффективности

Таблица 5.1. Данные по исходам эффективности, часть 1

Table 5.1. Outcome data, part 1

Исследование	Группа	Число пациентов, абс.	Полный ответ		Частичный ответ		Стабилизация заболевания		Прогрессирование болезни		Частота объективного ответа	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
COMBI-v	Дабрафениб + траметиниб	351	47	13	179	51	92	26	22	6	238	68
COMBI-v	Вемурафениб	350	27	8	153	44	106	30	38	11	186	53
COMBI-d	Дабрафениб + траметиниб	211	33	16	111	53	50	24	13	6	146	70
COMBI-d	Дабрафениб	212	28	13	84	40	66	31	19	9	113	54
coBRIM	Кобиметиниб + вемурафениб	247	39	16	133	54	44	18	19	8	172	70
coBRIM	Вемурафениб	248	26	10	98	40	92	37	25	10	124	50
MIRACULUM	Пролголимаб, 1 мг/кг к2н	63	19	30,2	5	7,9	16	25,4	22	34,9	24	38,1
MIRACULUM	Пролголимаб, 3 мг/кг к3н	63	16	25,4	2	3,2	11	17,5	31	49,2	18	28,6

Таблица 5.2. Данные по исходам эффективности, часть 2

Table 5.2. Outcome data, part 2

Исследование	Группа	Число пациентов, абс.	Медиана ВБП, мес	Медиана ОВ, мес	12-месячная ОВ		24-месячная ОВ	
					абс.	%	абс.	%
COMBI-v	Дабрафениб + траметиниб	351	12,1	26	253	72	–	–
COMBI-v	Вемурафениб	350	7,3	17,8	227	65	–	–
COMBI-d	Дабрафениб + траметиниб	211	10,2	25,8	156	74	107	51
COMBI-d	Дабрафениб	212	8,8	18,7	144	68	89	42
coBRIM	Кобиметиниб + вемурафениб	247	12,3	22,3	184	74,5	119	48,3
coBRIM	Вемурафениб	248	7,2	17,4	158	63,8	94	38
MIRACULUM	Пролголимаб, 1 мг/кг к2н	63	6,6	Не достигнута	46	73,02	36	57,1
MIRACULUM	Пролголимаб, 3 мг/кг к3н	63	3,7	15	34	53,97	29	46

Приложение 6. Оценка риска систематической ошибки

Таблица 6.1. Результаты оценки риска систематической ошибки, модифицированная выборка, включающая всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата (modified intention-to-treat)

Table 6.1. Risk of bias assessment for modified intention-to-treat population

Ссылки	Исследование	D1	D2	D3	D4	D5	Общая оценка
Tjulandin (2021 г.)	NCT03269565	+	+	+	+	!	!
Robert (2015 г.)	NCT01597908	+	+	+	+	+	+
Long (2015 г.)	NCT01584648	+	+	+	+	+	+
Ascierto (2016 г.)	NCT01689519	+	+	+	+	+	+

Примечание. D1 – метод рандомизации, D2 – «ослепление» пациентов и медперсонала, D3 – пропуски в данных об исходах, D4 – «ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства, D5 – представление результатов исследования.

⊕ Низкий риск ! Неопределенный риск − Высокий риск

Приложение 7. Нескорректированная ВБП и ОВ

График сравнения терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб и пролголимаб

Рис. 7.1. Нескорректированная ВБП, дабрафениб + траметиниб vs пролголимаб.
Fig. 7.1. Unadjusted PFS curves: Dabrafenib+Trametinib vs Prolgolimab, 24 months.

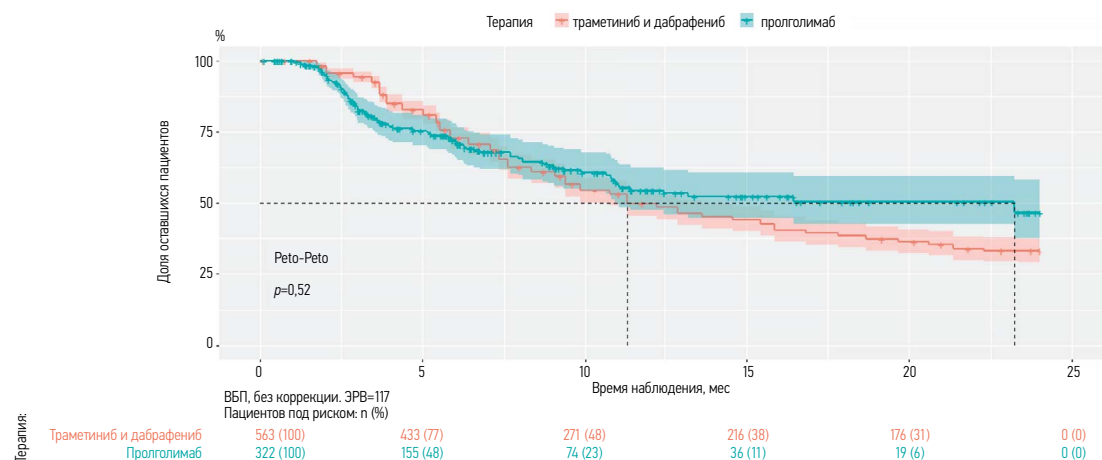


Рис. 7.2. Нескорректированная ОВ, дабрафениб + траметиниб vs пролголимаб.
Fig. 7.2. Unadjusted OS curves: Dabrafenib+Trametinib vs Prolgolimab, 12 months.

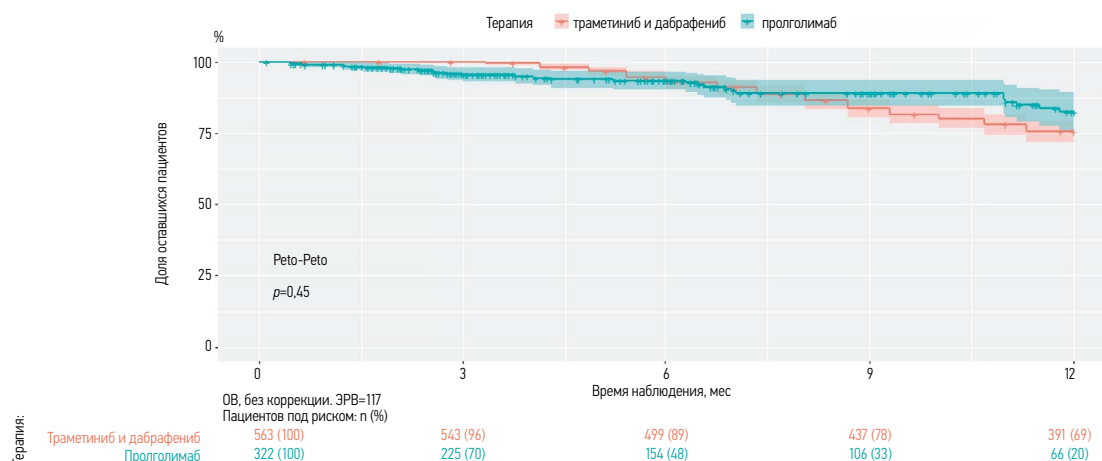


График сравнения терапии комбинацией кобиметиниб + вемурафениб и пролголимаб

Рис. 7.3. Нескорректированная ВБП, кобиметиниб + вемурафениб vs пролголимаб.
Fig. 7.3. Unadjusted PFS curves: Vemurafenib+Cobimetinib vs Prolgolimab, 24 months.

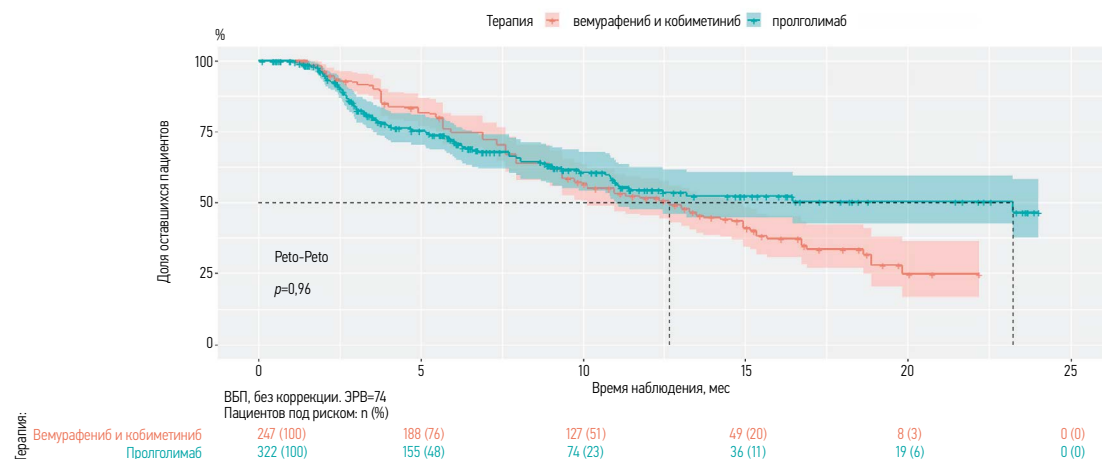
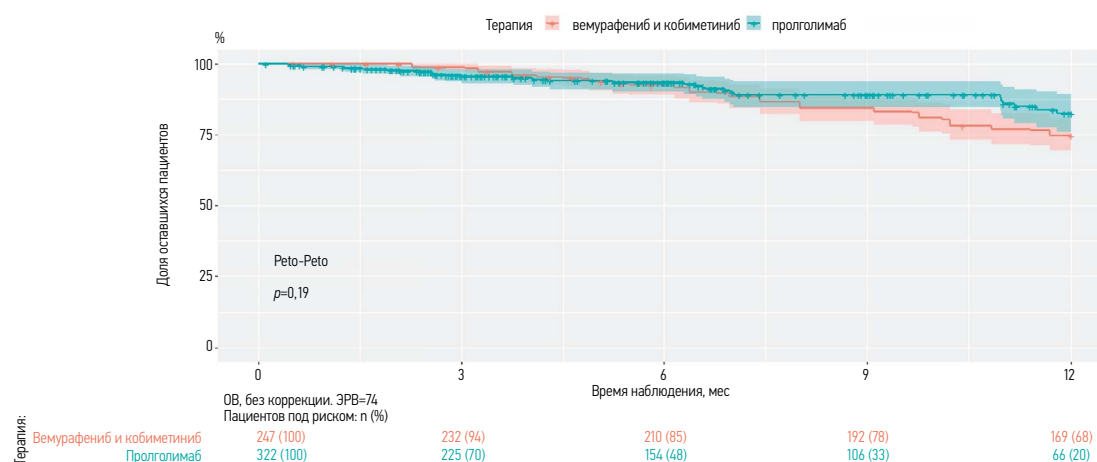


Рис. 7.4. Нескорректированная ОВ, кобиметиниб + вемурафениб vs пролголимаб.
Fig. 7.4. Unadjusted OS curves: Vemurafenib+Cobimetinib vs Prolgolimab, 12 months.



Приложение 8. ОВ за 24 мес

График сравнения терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб и пролголимабом

Рис. 8.1. Нескорректированная ОВ на точке отсечения 24 мес, дабрафениб + траметиниб vs пролголимаб.
Fig. 8.1. Unadjusted OS curves: Dabrafenib+Trametinib vs Prolgolimab, 24 months.

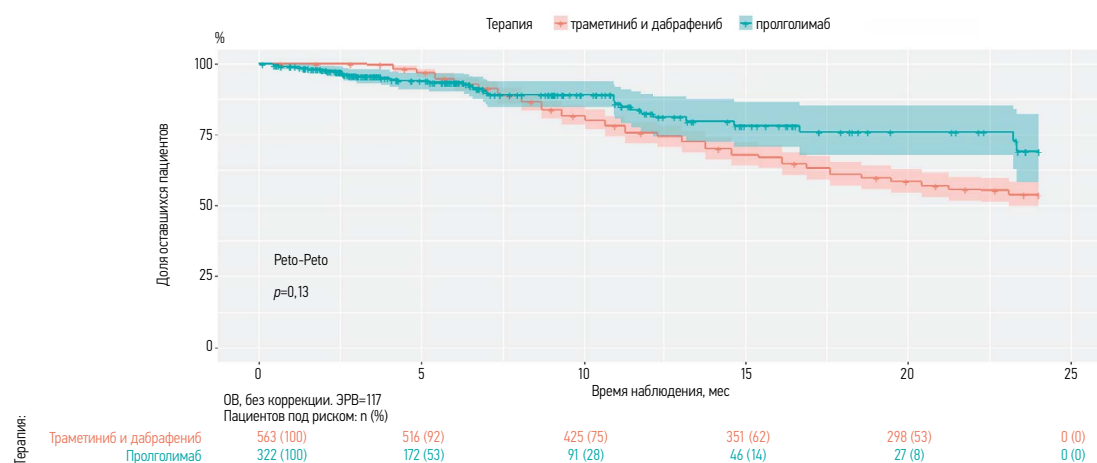


Рис. 8.2. Скорректированная ОВ на точке отсечения 24 мес, дабрафениб + траметиниб vs пролголимаб.
Fig. 8.2. Matching-adjusted OS curves: Dabrafenib+Trametinib vs Prolgolimab, 24 months.

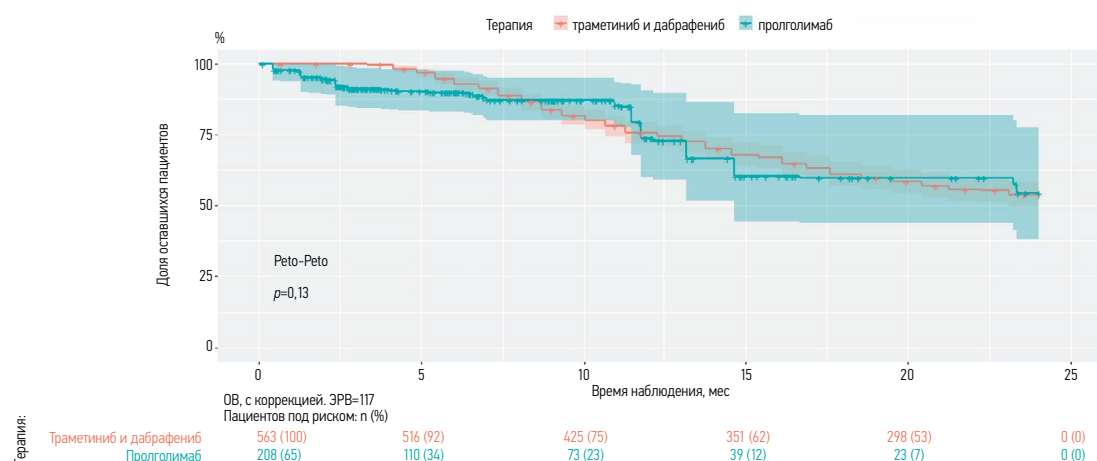


Рис. 8.3. Нескорректированная ОВ на точке отсечения 24 мес, вемурафениб + кобиметиниб vs пролголимаб.
Fig. 8.3. Unadjusted OS curves: Vemurafenib+Cobimetinib vs Prolgolimab, 24 months.

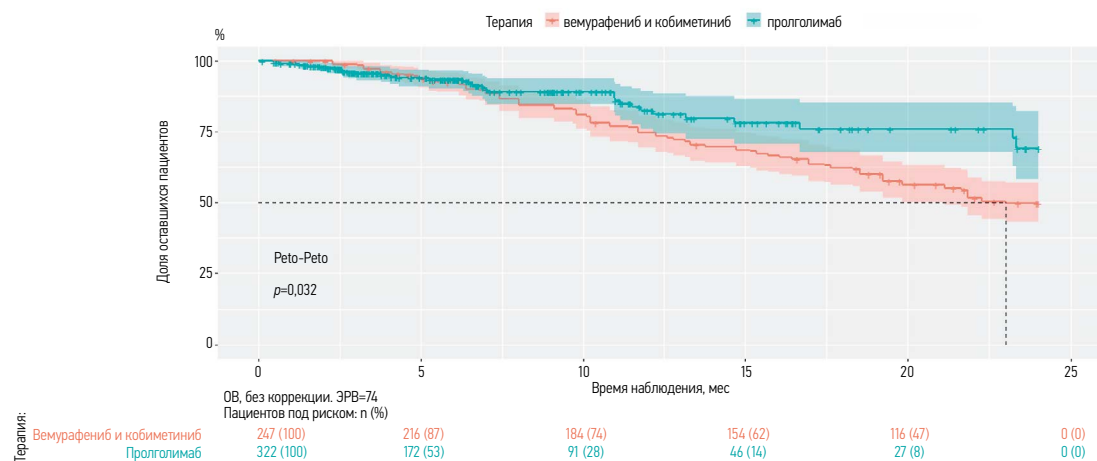
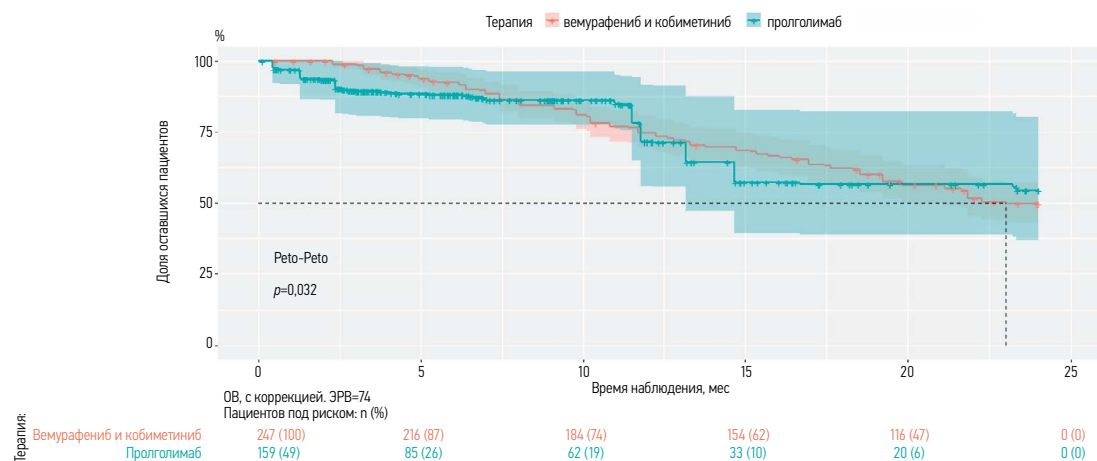


Рис. 8.4. Скорректированная ОВ на точке отсечения 24 мес, вемурафениб + кобиметиниб vs пролголимаб.
Fig. 8.4. Matching-adjusted OS curves: Vemurafenib+Cobimetinib vs Prolgolimab, 24 months.



Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU