|  |  |
| --- | --- |
| English | Russian or Ukrainian |
| Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial.IMPORTANCE: Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blockade with ipilimumab prolongs survival in patients with metastatic melanoma. CTLA-4 blockade and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-secreting tumor vaccine combinations demonstrate therapeutic synergy in preclinical models. A key unanswered question is whether systemic GM-CSF (sargramostim) enhances CTLA-4 blockade.DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) conducted a US-based phase 2 randomized clinical trial from December 28, 2010, until July 28, 2011, of patients (N = 245) with unresectable stage III or IV melanoma, at least 1 prior therapy, no central nervous system metastases, and ECOG performance status of 0 or 1.INTERVENTIONS: Patients were randomized to receive ipilimumab, 10 mg/kg, intravenously on day 1 plus sargramostim, 250 μg subcutaneously, on days 1 to 14 of a 21-day cycle (n = 123) vs ipilimumab alone (n = 122). Ipilimumab treatment included induction for 4 cycles followed by maintenance every fourth cycle.MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Primary end point: comparison of length of overall survival (OS). Secondary end point: progression-free survival (PFS), response rate, safety, and tolerability.RESULTS: Median follow-up was 13.3 months (range, 0.03-19.9). Median OS as of December 2012 for ipilimumab plus sargramostim was 17.5 months (95% CI, 14.9-not reached) vs 12.7 months (95% CI, 10.0-not reached) for ipilimumab. The 1-year survival rate for ipilimumab plus sargramostim was 68.9% (95% CI, 60.6%-85.5%) compared to 52.9% (95% CI, 43.6%-62.2%) for ipilimumab alone (stratified log-rank 1-sided P = .01; mortality hazard ratio 0.64 [1-sided 90% repeated CI, not applicable-0.90]). There was no difference in PFS. Grade 3 to 5 adverse events occurred in 44.9% (95% CI; 35.8%-54.4%) of patients in the ipilimumab plus sargramostim group vs 58.3% (95% CI, 49.0%-67.2%) of patients in the ipilimumab-alone group (2-sided P = .04). | Іпілімумаб плюс сарграмстим проти самого іпілімумабу для лікування метастатичної меланоми : рандомізоване клінічне дослідження.ЗНАЧЕННЯ: Блокада цитотоксичного T-лімфоцит-зв'язаного антигена-4 (CTLA-4) за допомогою іпілімабабу подовжує виживання у пацієнтів із метастатичною меланомою. Блокада СТLA-4 та комбінації пухлинних вакцин, які секретують гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), демонструють терапевтичну синергію в доклінічних моделях. Ключовим питанням, яке залишилось без відповіді, є чи системний GM-CSF ( сарграмстим) посилює блокаду CTLA-4.КОНСТРУКЦІЯ, ВСТАНОВЛЕННЯ ТА УЧАСНИКИ: Група східних кооперативних онкологів (ECOG) провела друге рандомізоване клінічне дослідження, засноване в США з 28 грудня 2010 р. до 28 липня 2011р., у пацієнтів ( N=245) із нерезектабельними стадіями меланоми 3 або 4, щонайменше 1 попередня терапія, відсутні метастази центральної нервової системи та статус виконання ECOG складає 0 або 1.ВТРУЧАННЯ: Пацієнти були рандомізовані для прийому іпілімубабу, 10 мг/кг внутрішньовенно на 1 день плюс сарграмстим, 250 мкг підшкірно, на 1 та 14 день 21- денного циклу(n=123) проти самого іпілімубабу (n=122). Лікування іпілімубабом включало індукцію на протязі 4 циклів з подальшою підтримкою кожен четвертий цикл.ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЗАХОДИ: Первинна кінцева точка: порівняння тривалості загальної вижтваності (OS). Вторинна кінцева точка: виживаність без прогресування(PFS), швидкість відповіді, безпека та переносимість.РЕЗУЛЬТАТИ: Середнє значення спостереження склало 13,3 місяця (діапазон 0,03-19,9). Середнє значення OS станом на грудень 2012р. для іпілімубабу плюс сарграмстим скало 17.5 місяців (95% CI, 14.9- не досягнуто) проти 12.7 місяців( 95%CI, 10.0- не досягнуто) для іпілімубабу. 1-річна виживаність для іпілімумабу плюс сарграмстим склала 68,9% (95% CI, 60,6% -85,5%) порівняно з 52,9% (95% CІ, 43,6% -62,2%) тільки для іпілімумабу (стратифікований лог-ранг 1-сторонній P = .01; коефіцієнт ризику смертності 0,64 [1-сторонній 90% повторюваний CI, не застосовується-0,90]). Не було різниці в PFS. Несприятливі події 3–5 класів спостерігалися у 44,9% (95% CI; 35,8% -54,4%) пацієнтів у групі іпілімубаб плюс сарграмстим проти 58,3% (95% CI, 49,0% -67,2%) пацієнтів у групі тільки іпілімубаб (2-сторонній Р = 0,04). |