

Імуноterapia пацієнтів з меланою: розширення лікувальної стратегії

28-29 травня відбулася II науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дерматоонкології». У рамках сателітного симпозиуму компанії MSD вітчизняні й іноземні експерти розповіли про сучасні погляди на лікування меланоми.



Нові досягнення в ад'ювантній імунотерапії меланоми висвітлив дерматолог, професор одного з найбільших європейських центрів медичної допомоги – Університетської лікарні Шлезвіг-Гольштейн (м. Кіль, Німеччина) Аксель Гаушльєд.

– Насамперед необхідно чітко розуміти, що метою ад'ювантної імунотерапії (АІТ) при меланомі є не лише відтермінування рецидиву хвороби,

а й можливість збільшення частки тих пацієнтів, яким вдасться уникнути розвитку рецидивів узагалі, що свідчить про їхню одужання. Всі клінічні рішення слід приймати на основі оцінки абсолютного ризику розвитку рецидиву, характеристик патологічного процесу, а також побажань пацієнта. Необхідно оптимізувати співвідношення ризиків і переваг терапії.

2018 р. відзначився проривом у лікуванні меланоми, адже саме тоді препарати ніволумаб, дабрафеніб, траметиніб і пембролізумаб були схвалені як ад'ювантна терапія меланоми у Європі. Варто зауважити, що в Німеччині при меланомі не використовується інтерферон альфа, схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у 1995 р., оскільки його знято з виробництва. Метааналіз 17 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що інтерферон альфа як АІТ знижує відносний ризик рецидиву на 17% (відношення ризиків – ВР – 0,83; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,78-0,87; $P < 0,0001$) та відносний ризик смерті на 9% (ВР 0,91; 95% ДІ 0,85-0,97; $P = 0,003$; S. Mocellin et al., 2013).

Принципово новим підходом в АІТ меланоми стало використання інгібітору білка програмованої клітинної смерті 1 (анти-PD-1) пембролізумабу (Кітруда®). У вересні 2020 р. на онлайн-конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) було представлено результати дослідження III фази, проведеного Європейською організацією з вивчення і лікування онкологічних захворювань (EORTC), – KEYNOTE-054. Вони засвідчили ефективність використання пембролізумабу для АІТ меланоми. Критеріями включення у це дослідження слугували гістологічно підтверджена меланома шкіри IIIA, IIIB, IIIC стадії з ураженням лімфатичних вузлів та відсутністю транзитних метастазів після повної регіонарної лімфодисекції. Загалом було залучено 1019 пацієнтів, яких рандомізували на 2 групи, зберігаючи можливість кросоверу між групами. Хворі однієї групи отримували 200 мг пембролізумабу через кожні 3 тижні впродовж 1 року, а другої – плацебо у такому ж режимі. При медіані спостереження 3,5 року застосування пембролізумабу значно подовжувало безрецидивну виживаність (БРВ) у хворих із III стадією меланоми високого ризику. Так, у групі пембролізумабу 3,5-річна БРВ склала 59,8 проти 41,4% у групі плацебо (ВР 0,59; 95% ДІ 0,49-0,70; $P < 0,001$; рис. 1). Результати виявились зіставними в усіх підгрупах хворих із IIIA, IIIB, IIIC стадіями за 7-ю та 8-ю версіями класифікації AJCC та не залежали від статусу PD-L1 і наявності чи відсутності мутації BRAF (A. Eggermont et al., 2021).

Найчастішими побічними ефектами були реакції з боку ендокринної системи (23,4% у групі пембролізумабу та 5% у групі плацебо), однак загальна частота побічних явищ 3-4 ступеня була відносно невеликою. Побічні ефекти 3-5 ступеня, пов'язані із режимом дослідження, склали 14,5% у групі пембролізумабу та 3,4% у групі плацебо. Примітно, що БРВ прямо пропорційно залежала від імунотерапевтичних побічних реакцій. Так, у групі пембролізумабу ризик рецидиву або смерті знижувався ($p = 0,03$) після розвитку побічних проявів з боку імунної системи (ВР 0,61; 95% ДІ 0,39-0,95; A. Eggermont et al., 2020).

С. Соєнс та співавт. продемонстрували, що на відміну від плацебо АІТ пембролізумабом підтримує якість життя пацієнтів з меланою III стадії. Так, базовий комплаєнс у групі монотерапії становив 93%, а на 96-му тижні – 64% (С. Soens et al., 2018).

Що стосується мутації BRAF, то результати дослідження KEYNOTE-054 показали, що ефективність пембролізумабу не залежить від наявності чи відсутності цієї мутації. Немає статистично значущої різниці між 3-річною БРВ у пацієнтів з мутацією BRAF, котрі отримували пембролізумаб у дослідженні KEYNOTE-054, та у тих, яким було

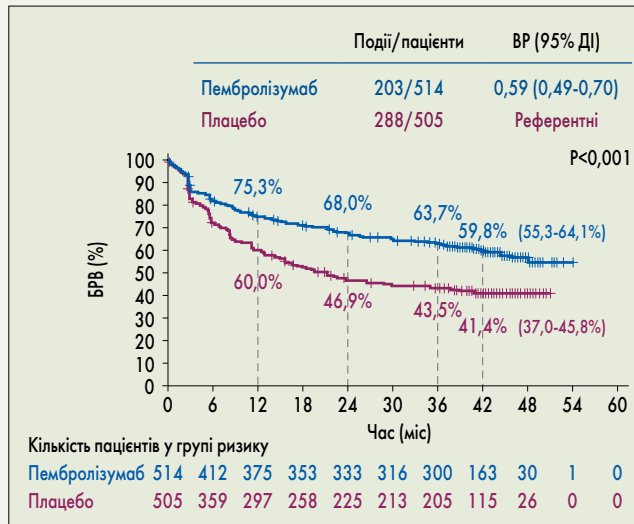


Рис. 1. 3,5-річна БРВ у дослідженні KEYNOTE-054 станом на 3 квітня 2020 р.

призначено терапію дабрафенібом у комбінації з траметинібом у дослідженні COMBI-AD (3-річна БРВ склала 62,0 та 59,0% відповідно; A. Eggermont et al., 2020; R. Dummer et al., 2020).

Особливої уваги заслуговує IIIA стадія меланоми. Так, за версією J.E. Gershenwald та співавт., 5-річна виживаність пацієнтів з меланою IIIA стадії становить 93,0%, що ставить під сумнів необхідність проведення АІТ на цьому етапі (J.E. Gershenwald et al., 2017). Проте згідно з даними багатьох інших дослідників, серед яких і німецькі вчені С. Garbe та співавт., ця цифра є значно нижчою та складає близько 80% (С. Garbe et al., 2020; A. Eggermont et al., 2015), що безперечно свідчить на користь АІТ.

При IIВ та IIС стадіях меланоми прогноз є гіршим, ніж при IIIA та IIIB стадіях: 10-річна виживаність пацієнтів становить 82 та 75% відповідно (J.E. Gershenwald et al., 2017; S.M. Landow et al., 2017). Проте проведення АІТ при IIА та IIВ стадіях можливе лише в рамках клінічних досліджень. Таким є дослідження III фази KEYNOTE-716, у якому пембролізумаб порівнюють із плацебо. У разі раннього рецидиву в групі пембролізумабу або рецидиву на будь-якому терміні в групі плацебо пацієнтам пропонується повторне призначення пембролізумабу або перехід у групу пембролізумабу.

Ще одним важливим питанням є роль предиктивних біомаркерів у виборі схеми лікування для пацієнтів з меланою. Як було продемонстровано у дослідженні KEYNOTE-054, визначення статусу PD-L1 має більше значення для вибору терапії при раку легень, а не при меланомі. Вважається, що висока експресія гена інтерферону гамма може свідчити про кращу БРВ на фоні імунотерапії; низьке мутаційне навантаження пухлини має негативне прогностичне значення в разі призначення імунотерапії, а високе є предиктором кращої БРВ на фоні імунотерапії. Однак ці показники поки є експериментальними та не включені у клінічні стандарти.

Однією із переваг пембролізумабу є кратність його введення (1 раз на 3 або 6 тижнів), що дозволяє не переривати АІТ навіть у період пандемії COVID-19.

Таким чином, необхідно чітко формулювати цілі АІТ меланоми, які можуть відрізнятися у кожному окремому випадку, тому підхід має бути диференційованим та індивідуальним. Пацієнтів слід інформувати про доказову базу, яка свідчить про довгострокові переваги сучасних терапевтичних підходів.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри і м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Марія Миколаївна Кукушкіна розповіла про основні принципи лікування метастатичної меланоми.

– Новітніми методами лікування метастатичної меланоми є імунотерапія, яка включає використання інгібіторів PD-1 (пембролізумаб та ніволумаб) і цитотоксичного Т-лімфоцитасоційованого антигену 4 (CTLA-4;

іпілімумаб), а також таргетна терапія інгібіторами BRAF-кінази (вемурафеніб, дабрафеніб) у комбінації з інгібіторами MEK-кінази (кобіметиніб, траметиніб). Серед імунних препаратів в Україні сьогодні зареєстрований лише пембролізумаб (Кітруда® компанії MSD).

Ефективність пембролізумабу у пацієнтів із меланою підтверджена у дослідженнях KEYNOTE-001, -002 та -006. Застосування пембролізумабу у дослідженні ІВ фази KEYNOTE-001 дозволило досягти об'єктивної відповіді (ОВ) у 41% пацієнтів та контролю захворювання у 65%, а при його використанні у першій лінії лікування – у 52 та 72% відповідно. При цьому медіана часу до отримання відповіді на терапію пембролізумабом становила 2,8 міс. П'ятирічна виживаність без прогресування (ВБП) сягала 21% у загальній популяції та 29% у раніше не лікованих осіб, а 5-річна загальна виживаність (ЗВ) – 34 і 41% відповідно. Відповідь на лікування зберігалась і у 90% пацієнтів, які припинили застосування пембролізумабу. Так, із 72 хворих, які припинили терапію пембролізумабом, 67 осіб досягли повної відповіді, а 5 – часткової. У 7 із 72 хворих захворювання згодом прогресувало. Незважаючи на те що частота небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням, склала 86%, 3-4 ступінь токсичності відзначено лише у 17% хворих (O. Hamid et al., 2019).

У дослідженні III фази KEYNOTE-006, у якому порівнювали терапію пембролізумабом (10 мг/кг маси тіла через кожні 2 тижні або 10 мг/кг через кожні 3 тижні) й іпілімумабом (3 мг/кг через кожні 3 тижні, всього 4 введення), ОВ на лікування досягла 42% у групі пембролізумабу та лише 17% у групі іпілімумабу, а її частота була вищою у раніше не лікованих пацієнтів (46%) ніж у пацієнтів, які отримували другу лінію терапії. У групі пембролізумабу вдалося досягти 5-річної ЗВ 40% порівняно з 31% у групі іпілімумабу. При цьому у пацієнтів, які отримували першу лінію лікування, медіана ЗВ становила 38,7 міс у групі пембролізумабу та 17,1 міс – іпілімумабу, а у раніше лікованих осіб – 23,5 та 13,6 міс відповідно. Всі пацієнти, у яких досягнута повна відповідь на лікування після 2-річного прийому пембролізумабу, залишалися живими на момент 5-річного спостереження. Також варто зауважити, що повторне призначення пембролізумабу після прогресування захворювання дозволяє досягнути його контролю у 80% пацієнтів (С. Robert et al., 2019).

У 2020 р. представлені результати дослідження KEYNOTE-555, за результатами якого FDA затвердило нову схему застосування пембролізумабу – 400 мг через кожні 6 тижнів. Так, при медіані спостереження 6,7 міс частота ОВ склала 38,6% (95% ДІ 24,4-54,5). Результати ефективності були зіставними з такими у попередніх клінічних дослідженнях. Профіль безпеки пембролізумабу у дозі 400 мг через кожні 6 тижнів відповідав профілю безпеки пембролізумабу у дозі 200 мг через кожні 3 тижні, зокрема побічні ефекти 3-4 ступеня розвивались у 25% пацієнтів.

У когортному дослідженні ІС фази KEYNOTE-029 вивчали безпеку та ефективність стандартної дози пембролізумабу у комбінації із двома варіантами дозування іпілімумабу (50 мг через кожні 6 тижнів або 100 мг через кожні 12 тижнів). Введення пембролізумабу продовжували до 35 циклів, а іпілімумаб в обох дозуваннях призначали на 4 цикли. При медіані спостереження 9,4 міс частота ОВ склала 49% (95% ДІ 35-63) для групи з застосуванням іпілімумабу 50 мг та 53% (95% ДІ 39-67) – 100 мг. Застосування іпілімумабу в дозі 100 мг мало переваги щодо ВБП (12-місячна ВБП склала 82% порівняно із 65% у групі іпілімумабу 50 мг), однак 12-місячна ЗВ майже не відрізнялась (90 проти 94% для іпілімумабу 100 мг та 50 мг відповідно). Побічні прояви будь-якого ступеня спостерігались у 100% пацієнтів групи іпілімумабу 50 мг та 96,1% – 100 мг, а побічні реакції 3-5 ступеня виникали у 22 та 33% відповідно (G.V. Long et al., 2019).

Об'єднаний аналіз результатів досліджень KEYNOTE-001, -002 та -006 свідчить про гірший прогноз для пацієнтів з меланою та мутацією BRAF V600, які отримували або не отримували попередню таргетну терапію інгібіторами BRAF-кінази у монорежимі або в комбінації з інгібіторами MEK-кінази. Так, ОВ склала 28,4 та 44,2%, 4-річна ВБП – 15,2 та 27,8%, а 4-річна ЗВ – 26,9 та 49,3% відповідно (I. Puzanov et al., 2020).

Що стосується порівняння ефективності терапії пембролізумабом і ніволумабом, то опубліковані минулого року

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

У комбінації з хіміотерапією пемтрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактору росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).



У комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ.

Монотерапія для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS \geq 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.

Як монотерапія першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (\geq 1%), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:

- III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.

Лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.

Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.



Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.

Лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).

Показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії.



Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциною шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/неу.



Для пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії.

Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною (HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.



Лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації:

- солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також за відсутності вибору альтернативного лікування, або
- колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.



Для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії.



Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї.

В якості монотерапії як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї, коли пухлини експресують PD-L1 (\geq 1), що підтверджено валідованим тестом.

У комбінації з акситинібом як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком.



Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.



Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

Для пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ (бацилою Кальметта-Герена), з карциною in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії.

Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 1), що підтверджено валідованим тестом.



Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.



