COPENHAGEN 2016 ESMO

ИММУНООНКОЛОГИЯ — ИННОВАЦИИ, КОТОРЫЕ ВОЗВРАЩАЮТ ПАЦИЕНТАМ БУДУЩЕЕ

Современная онкология давно ждала прорывных результатов, кардинально новых подходов и решений, ведь развитие науки должно продлевать бесценное время жизни пациентов. И этот поворотный момент настал! Об этом свидетельствуют переполненные залы на Втором президентском симпозиуме, проходившем в рамках ежегодного конгресса Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) — «ESMO 2016». А причиной этого ажиотажа стало стремление участников мероприятия — ведущих мировых специалистов в сфере онкологии — присутствовать в минуту открытия новой эры, имя которой — иммуноонкология — революционное направление, которое возвращает иммунной системе человека способность уничтожать злокачественные клетки опухоли. Благодаря этому открытию теперь можно взглянуть на онкологические заболевания не как на приговор, а как на хронический процесс, который возможно контролировать.

«ESMO 2016» является ведущей научной платформой в области онкологии, поэтому неудивительно, что презентация важнейших мировых открытий, которые могут стать прорывом в лечении, происходит именно там. Одним из таких событий, вызвавших огромный ажиотаж среди профессионального сообщества, стала публикация результатов двух клинических исследований — KEYNOTE-024 и KEYNOTE-021, посвященных новому подходу в лечении рака легкого и демонстрирующих широкие возможности иммуноонкологии.

О важности полученных результатов для украинских специалистов свидетельствует неутешительная статистика. Так, по данным Бюллетеня Национального канцер-реестра Украины № 17, рак легкого — № 1 по заболеваемости и смертности среди мужского населения Украины. Около 13 тыс. пациентов слышат этот диагноз ежегодно. Поэтому для украинских онкологов полученные в ходе исследований KEYNOTE-024 и KEYNOTE-021 данные, демонстрирующие потенциал препарата пембролизумаб (KEYTRUDA®/КИТРУДА) в качестве первой линии терапии при метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), являются исключительно важными.

ИССЛЕДОВАНИЕ KEYNOTE-024

Согласно результатам исследования KEYNOTE-024 монотерапия пембролизумабом повышает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с химиотерапией у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 [1]. В исследование были включены пациенты, опухоли которых экспрессируют высокий уровень PD-L1 и не имеют мутаций в генах *EGFR* или *ALK*. Таким образом, пембролизумаб может стать альтернативой платиносодержащим схемам химиотерапии у пациентов с раком легкого на поздних стадиях и высоким уровнем экспрессии PD-L1. Результаты исследования были представлены на конгрессе «ESMO 2016» и опубликованы в издании «New England Journal of Medicine».

При применении пембролизумаба наблюдается снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 50% и снижение риска смерти на 40% по сравнению с платиносодержащим режимом.

KEYNOTE-024 является открытым рандомизированным исследованием III фазы, в котором сравнивались эффективность и профиль безопасности пембролизумаба с платиносодержащей схемой химиотерапии в качестве первой линии лечения НМРЛ на поздних стадиях. В исследовании приняли участие 305 пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (⩾50 по TPS (tumor proportion score)), которые ранее не получали лечения по поводу НМРЛ.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: пациенты 1-й группы (n=154) получали пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед до 35 циклов; участникам 2-й группы (n=151) назначали, исходя из решения исследова-

теля, 4–6 циклов платиносодержащей химиотерапии (карбоплатин или цисплатин в сочетании с пеметрекседом, карбоплатин или цисплатин в сочетании с гемцитабином либо карбоплатин плюс паклитаксел, поддерживающая терапия пеметрекседом была доступна для пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ). Пациенты, получавшие платиносодержащую химиотерапию, у которых отмечено прогрессирование заболевания, могли быть переведены в группу пембролизумаба. Ответ на лечение оценивали каждые 9 нед.

В качестве первичной конечной точки была выбрана выживаемость без прогрессирования заболевания. Как вторичные конечные точки были определены общая выживаемость, частота объективного ответа на лечение и показатели профиля безопасности.

Медиана наблюдения составила 11,2 мес (в диапазоне 6,3–19,7 мес). По истечении данного периода 10% продолжали получать химиотерапию, а 44% были переведены с химиотерапии на пембролизумаб в связи с прогрессированием заболевания.

Согласно полученным результатам применение пембролизумаба позволило статистически достоверно увеличить продолжительность выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с химиотерапией, снижая риск прогрессирования или смерти на 50% (относительный риск (ОР) 0,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,68; p<0,001). При этом медиана выживаемости без прогрессирования заболевания в группе пациентов, которым назначали пембролизумаб, составила 10,3 мес (95% ДИ 6,7–не достигнут) по сравнению с 6 мес в группе пациентов, получавших химиотерапию (95% ДИ 4,2–6,2). Через 6 мес 62,1% пациентов в группе пембролизумаба были живы, и у них не отмечено прогрессирования заболевания (95% ДИ 53,8–69,4) по сравнению с 50,3% больных, получавших химиотерапию (95% ДИ 41,9–58,2). Преимущество пембролизумаба по сравнению с химиотерапией относительно выживаемости без прогрессирования выявлено у пациентов всех исследуемых подгрупп.

Общая выживаемость была статистически достоверно выше в группе пациентов, получавших пембролизумаб, по сравнению с группой химиотерапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,41–0,89; p=0,005). Так, применение пембролизумаба позволило сократить риск смерти на 40% по сравнению с химиотерапией (ОР 0,6; 95% ДИ 0,41–0,89; p=0,005). При этом общая выживаемость по истечении 6 мес наблюдения в группе пациентов, получавших пембролизумаб, составила 80,2% (95% ДИ 72,9–85,7) по сравнению с 72,4% (95% ДИ 64,5–78,9) в группе пациентов, которым назначалась химиотерапия. Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп.

Частота объективного ответа у пациентов, получавших пембролизумаб, составила 44,8% (95% ДИ 36,8–53) по сравнению с 27,8% в группе химиотерапии (95% ДИ 20,8–35,7). Медиана времени до наступления ответа составила 2,2 мес в обеих группах. Средняя продолжительность ответа не была достигнута в группе пембролизумаба (диапазон от 1,9+ до 14,5+ мес). Средняя продолжительность ответа в группе химиотерапии составила 6,3 мес (диапазон от 2,1+ до 12,6+ мес) (знак плюс в указанных диапазонах означает, что ответ продолжался на момент оценки).

Профиль безопасности пембролизумаба согласуется с таковым в предыдущих исследованиях, когда этот препарат применяли при метастатическом НМРЛ. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были диарея (n=22), усталость (n=16) и лихорадка (n=16). Нежелательные явления 3–5-й степени, связанные с пембролизумабом, включали диарею (n=6) и пневмонит (n=4). Зафиксирован один случай смерти, связанной с лечением, у пациента, получавшего пембролизумаб (причина неизвестна).

Один из авторов исследования, профессор Мартин Рек (Martin Reck), руководитель отделения торакальной онкологии «Lung Clinic Grosshansdorf» (Германия), отметил: ***«Результаты исследования KEYNOTE-024 показали, что пембролизумаб обладает потенциалом изменить текущий подход к лечению НМРЛ. Все конечные точки эффективности и переносимости терапии пембролизумабом превзошли результаты группы сравнения, что свидетельствует о том, что он должен стать новым стандартом первой линии лечения пациентов с распространенным НМРЛ и высоким уровнем экспрессии PD-L1. Новый алгоритм лечения должен включать определение уровня экспрессии PD-L1 для выявления пациентов, которые получат преимущество от первой линии терапии с применением пембролизумаба» [2].***

ИССЛЕДОВАНИЕ KEYNOTE-021

В свою очередь, в исследовании KEYNOTE-021, когорта G, были продемонстрированы преимущества добавления пембролизумаба к стандартной химиотерапии в первой линии терапии НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 [3]. Так, пембролизумаб в сочетании с химиотерапией повышает эффективность лечения по сравнению с терапией карбоплатином и пеметрекседом. На фоне комбинированного лечения была достигнута частота объективного ответа 55% по сравнению с 29% при применении только стандартной химиотерапии. «Это первое рандомизированное исследование II фазы при плоскоклеточном НМРЛ на поздней стадии у пациентов, ранее не получавших лечения, демонстрирующее преимущества анти-PD-1 моноклонального антитела по сравнению со стандартным режимом лечения», — отметил один из авторов исследования. Результаты этого исследования были представлены на конгрессе «ESMO 2016» и опубликованы в издании «The Lancet Oncology».

Благодаря добавлению пембролизумаба к стандартной химиотерапии на 47% снижался риск прогрессирования заболевания или смерти.

KEYNOTE-021 — открытое многоцентровое исследование II фазы, в котором приняли участие 123 пациента с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ независимо от статуса экспрессии PD-L1, у которых не отмечалось наличие мутаций гена *EGFR* или транслокаций гена *ALK*.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы: участники 1-й группы (n=60) получали пембролизумаб 200 мг в сочетании с карбоплатином 5 мг/мл/мин и пеметрекседом 500 мг/м^2 каждые 3 нед, 2-й группы (n=63) — только карбоплатин и пеметрексед. Пациенты из группы, получавшей только карбоплатин и пеметрексед, у которых выявлено прогрессирование заболевания, могли быть переведены на монотерапию пембролизумабом.

Частота объективного ответа на лечение была выбрана в качестве первичной конечной точки, ключевой вторичной конечной точкой была определена выживаемость без прогрессирования заболевания. Оба показателя выявляли с использованием критериев RECIST 1.1 путем слепой независимой оценки центрального комитета. Другими конечными точками, которые использовались в ходе исследования, были продолжительность ответа на лечение и общая выживаемость.

Медиана продолжительности наблюдения составила 10,6 мес (0,8–19,3 мес). В группе пациентов, получавших пембролизумаб в сочетании с химиотерапией, на момент анализа 47% продолжали лечение по сравнению с 31% в группе химиотерапии. Среди пациентов, прекративших лечение, в группе химиотерапии 52% (n=32/62) впоследствии получили анти-PD-L1-терапию, из них 32% были переведены на монотерапию пембролизумабом, как предусмотрено протоколом исследования, и 19% получили лечение вне протокола.

В исследовании показано, что добавление пембролизумаба к химиотерапии (карбоплатин и пеметрексед)

повышает частоту объективного ответа почти в 2 раза: 55% (n=33/60) при добавлении пембролизумаба к химиотерапии по сравнению с 29% (n=18/63) в группе химиотерапии (95% ДИ 9–42%; p=0,0016). Все ответы были частичными. На момент проведения анализа ответ на лечение сохранялся у 88% (n=29/33) пациентов в группе пембролизумаба и химиотерапии, а также у 78% (n=14/18) пациентов группы химиотерапии. Таким образом, продолжительность ответа хотя бы на протяжении 6 мес отмечалась у 92% (95% ДИ 73–98) пациентов, отвечающих на лечение и получавших пембролизумаб сочетанно с химиотерапией, и у 81% (51–93) таковых, получавших только химиотерапию.

Добавление пембролизумаба к химиотерапии снизило риск прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с применением только химиотерапии (ОР 0,53; 95% ДИ 0,31–0,91; p=0,0102). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 13 мес в группе пембролизумаба и химиотерапии по сравнению с 8,9 мес в группе химиотерапии.

Показатели общей выживаемости были сопоставимыми в обеих группах. Так, общая выживаемость через 6 мес составила 92% в обеих группах, а показатели выживаемости через 1 год наблюдения — 75% в группе пациентов, получавших пембролизумаб и химиотерапию, и 72% — в группе химиотерапии.

Наиболее распространенными побочными явлениями, связанными с лечением (развившимися по меньшей мере у 15% пациентов), в группе пембролизумаба и химиотерапии были утомляемость, тошнота, анемия, сыпь, рвота, диарея, повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АсАТ) или аланинаминотрансферазы (АлАТ), запор, снижение аппетита, дисгевзия, уменьшение числа нейтрофилов. Неблагоприятные события 3–4-й степени включали усталость, тошноту, анемию, сыпь, рвоту, повышение уровня АсАТ и АлАТ и снижение уровня нейтрофилов. Наиболее распространенными иммуноопосредованными побочными эффектами у пациентов в этой группе были гипо- и гипертиреоз. Кроме того, были отмечены пневмонит, инфузионные реакции и явления тяжелой кожной токсичности. Частота иммуноопосредованных неблагоприятных событий была такой же, как для пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии. Зарегистрирован 1 случай связанной с лечением смерти (от сепсиса) в группе пациентов, получавших пембролизумаб и химиотерапию, и 2 случая (1 — от сепсиса и 1 — от панцитопении) в группе химиотерапии.

Один из авторов исследования, доктор Кори Лангер (Corey Langer), руководитель торакального отделения в Онкологическом центре Абрамсона (Abramson Cancer Center) при Пенсильванском университете (University of Pennsylvania), США, отметил: ***«KEYNOTE-021 — это первое рандомизированное клиническое исследование II фазы у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ на поздних стадиях, ранее не получавших лечения, призванное оценить преимущества добавления моноклонального антитела, воздействующего на PD-1, к стандартной химиотерапии. Если эти преимущества будут подтверждены в клиническом исследовании III фазы, которое сейчас проводится, то полученные результаты смогут радикально изменить парадигму лечения в НМРЛ на поздних стадиях» [4].***

О ПРЕПАРАТЕ KEYTRUDA® (ПЕМБРОЛИЗУМАБ)*

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором программируемой смерти клеток-1 (Programmed cell death 1, PD-1) и блокирует его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются на опухолевых клетках. Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности Т-клеток. Его связывание с лигандами PD-L1 и PD-L2 ингибирует пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов.

Действие препарата направлено на блокирование сигнального пути, который опухолевые клетки используют для избегания иммунного ответа. В результате действия пембролизумаба Т-клетка может эффективно найти и уничтожить опухолевую клетку. Пембролизумаб включает собственный иммунитет для защиты организма от рака.

Рекомендуемая доза пембролизумаба составляет 2 мг/кг массы тела, вводимых внутривенно инфузионно в течение 30 мин 1 раз в 3 нед. Препарат показан для лечения локально прогрессирующего или метастатического НМРЛ у взрослых, у которых опухоли экспрессируют PD-L1 и которые получили ранее или получают в настоящее время платиносодержащую химиотерапию.

Кроме того, препарат показан для лечения меланомы (нерезектабельной или метастатической) [5].

Также компания «MSD» занимается изучением потенциала иммуноонкологии в рамках одной из наиболее масштабных программ развития онкологической помощи. Программа клинического исследования пембролизумаба включает свыше 350 клинических испытаний при более чем 30 типах опухолей, в том числе более 100 исследований, в которых пембролизумаб сочетается с другими методами противоопухолевого лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine, published online.

2. ESMO 2016 Press Release: Pembrolizumab New Option for First Line Treatment of Patients with Advanced Lung Cancer and High PD-L1 Expression. www.esmo.org.

3. Langer C.J., Gadgeel S.M., Borghaei H. et al. (2016) Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. The Lancet Oncology, published online.

4. ESMO 2016 Press Release: First-line Pembrolizumab Plus Chemotherapy Significantly Improves Outcomes in Advanced NSCLC. www.esmo.org.

5. Keytruda Label FULL PRESCRIBING INFORMATION, www.fda.gov.

**В Украине пембролизумаб зарегистрирован под торговым названием КИТРУДА.*

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Эта информация предоставлена как информационная поддержка специалистам. Взгляды, изложенные в материале, отображают точку зрения редакции и могут не совпадать с точкой зрения компании «MSD». **КИТРУДА. Состав.** Пембролизумаб. **Лекарственная форма.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоопухолевые средства, моноклональные антитела. **Код АТХ** L01X C18. **Показания.** Меланома. Препарат Китруда в виде монотерапии показан для лечения меланомы (нерезектабельной или метастатической) у взрослых пациентов. Немелкоклеточный рак легкого. Препарат Китруда показан для лечения локально прогрессирующего или метастатического НМРЛ у взрослых, у которых опухоли экспрессируют PD-L1 и которые получили раньше как минимум один курс химиотерапии. Пациенты с EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) или ALK (киназа анапластической лимфомы) положительными мутациями опухоли также должны получить плановую терапию при этих мутациях перед началом лечения препаратом Китруда. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к пембролизумабу или любому вспомогательному веществу. **Побочные реакции.** Усталость, сыпь, зуд, диарея, тошнота и артралгия. Р.с. UA/15484/01/01 от 21.09.2016 по 21.09.2021 г. Раздел «Побочные реакции» приведен в сокращенном виде. **С полной информацией о лекарственном средстве можно ознакомиться в инструкции по применению.**