

A.M.M. Eggermont, M. Kicinski, C.U. Blank, M. Mandala et al.

Аналіз результатів 5-річного спостереження після застосування пембролізумабу в ад'ювантній терапії при меланомі III стадії

Опорні рандомізовані контрольовані дослідження у пацієнтів з меланою шкіри та високим ризиком рецидиву, в яких вивчали інгібітори імунних контрольних точок іпіліумаб, ніволумаб і пембролізумаб та комбінацію інгібітора кінрази сімейства Raf типу B (BRAF)/інгібітора мітогенактивованої протеїнкінази дабрафенібу й інгібітора мітогенактивованої протеїнкінази (MEK) траметинібу, що застосовувалися як ад'ювантна терапія, показали обнадійливі результати і стали підставою для схвалення усіх цих лікарських засобів Управлінням за контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для використання за цим показанням [1-11].

Дослідження, в яких оцінювали іпіліумаб [1-3], пембролізумаб [6-8] і дабрафеніб + траметиніб [9-11], проводили у пацієнтів з меланою III стадії. Дослідження CheckMate 238, в якому вивчали використання ніволумабу (порівняно з іпіліумабом), включило пацієнтів з меланою IIIB-C стадії і резекованою меланою IV стадії [4, 5]. Дослідження SWOG1404, в якому оцінювали пембролізумаб (порівняно з високими дозами інтерферону-2b або іпіліумабом), що застосовувався як ад'ювантна терапія, включило пацієнтів з меланою IIIA (N2a), IIIB-C стадії і резекованою меланою IV стадії [12]. Нещодавно подібні позитивні результати були отримані при використанні пембролізумабу як ад'ювантної терапії у пацієнтів з меланою IIIB-C стадії у дослідженні KN-716, які також сприяли схваленню такого лікування FDA [13].

Проведено подвійне сліпе дослідження III фази Європейської організації з вивчення

і лікування онкологічних захворювань (EORTC) 1325/KEYNOTE-054 з метою порівняти застосування пембролізумабу як ад'ювантної терапії та плацебо у пацієнтів з резекованою меланою III стадії високого ризику.

Методи

До дослідження EORTC 1325/KEYNOTE-054 було включено 1019 пацієнтів (вік ≥ 18), які мали гістологічно підтверджену меланому шкіри з метастазами в регіонарних лімфатичних вузлах. Пацієнтів було рандомізовано на дві групи у співвідношенні 1:1: перша група приймала пембролізумаб у дозі 200 мг (n=514), друга група – контрольна (n=505). Препарати вводилися шляхом внутрішньовенної інфузії через кожні 3 тижні у загальній кількості 18 доз (протягом приблизно 1 року; 1-ша частина дослідження) або до розвитку рецидиву, побічних явищ, значного відхилення від протоколу або відкликання згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Пацієнти мали пройти повну регіонарну лімфаденектомію у межах 13 тижнів до лікування. У пацієнтів мала бути або меланома IIIA стадії (хворі з N1a чи N2a повинні були мати принаймні один мікрометастаз розміром >1 мм у найбільшому діаметрі), або IIIB чи IIIC стадії без транзитних метастазів за класифікацією Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC, 2009 року, 7-ме видання) [14]. Функціональний статус пацієнтів мав бути на рівні 0 або 1 бала за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи. Критеріями виключення були аутоімунне захворювання, неконтрольовані інфекції, застосування системних кортикостероїдів, попередня системна терапія з приводу меланоми.

Первинною кінцевою точкою була безрецидивна виживаність у загальній популяції і в підгрупі пацієнтів з PD-L1-позитивними пухлинами. Вторинними кінцевими точками були виживаність без віддалених метастазів, загальна виживаність, безпека і пов'язана зі здоров'ям якість життя. Результати оцінки за останніми двома кінцевими точками вже були раніше опубліковані [6-8, 15, 16].

Результати

З серпня 2015 по листопад 2016 року було рандомізовано 1019 пацієнтів у 123 дослідницьких центрах із 23 країн: 514 пацієнтів були розподілені в групу прийому пембролізумабу і 505 – у групу плацебо.

Останній пацієнт отримав пембролізумаб або плацебо у листопаді 2017 року. Однорічне лікування згідно з протоколом пройшли 297 пацієнтів у групі пембролізумабу і 300 пацієнтів у групі плацебо. Медіана тривалості спостереження, визначена в цьому дослідженні, становила 4,9 року в кожній групі лікування.

Безрецидивна виживаність

Загалом 532 пацієнти мали рецидив захворювання або померли: 228 (44,4%) із 514 пацієнтів у групі пембролізумабу і 304 (60,2%) із 505 пацієнтів у групі плацебо. Безрецидивна виживаність через 5 років у групі пембролізумабу й у групі плацебо становила 55,4% (95% ДІ 50,8-59,8) і 38,3% (95% ДІ 33,9-42,7) відповідно; відношення ризиків виникнення рецидиву або смерті становило 0,61 (95% ДІ 0,51-0,72; рис. А). Позитивний ефект лікування спостерігався як щодо локорегіонарних рецидивів, так і щодо віддалених метастазів (рис. А).

У 853 пацієнтів з PD-L1-позитивними пухлинами безрецидивна виживаність через 5 років становила 56,2% (95% ДІ 51,1-61,0) і 40,0% (95% ДІ 35,2-44,8) у групах пембролізумабу і плацебо відповідно; відношення ризиків зі стратифікацією за стадією захворювання дорівнювало 0,62 (99% ДІ 0,48-0,79). Зіставні результати були отримані і для пацієнтів з PD-L1-негативними пухлинами.

Безрецидивна виживаність через 5 років становила 73,2% (95% ДІ 60,8-82,2) і 56,8% (95% ДІ 43,7-67,9) при IIIA стадії, 58,3% (95% ДІ 51,5-64,5) і 39,3% (95% ДІ 32,8-45,9) при IIIB стадії та 45,1% (95% ДІ 37,8-52,2) і 30,0% (95% ДІ 23,7-36,5) при IIIC стадії у групах пембролізумабу і плацебо відповідно. Відношення ризиків дорівнювало 0,61 (99% ДІ 0,30-1,26), 0,59 (99% ДІ 0,42-0,83) і 0,62 (99% ДІ 0,45-0,87) у пацієнтів з меланою IIIA, IIIB і IIIC стадій відповідно. У пацієнтів із захворюванням IIIB або IIIC стадії за класифікацією AJCC-7 5-річна безрецидивна виживаність становила 52,3% (95% ДІ 47,4-57,1) у групі пембролізумабу і 35,0% (95% ДІ 30,4-39,7) у групі плацебо. Такі ж результати були отримані для стадій за класифікацією AJCC-8 і залежно від статусу за наявністю мутації BRAF. Частка пацієнтів з мутацією BRAF V600, які залишалися живими і без рецидивів через 5 років, дорівнювала 54,3% (95% ДІ 47,0-61,1) у групі пембролізумабу і 35,2% (95% ДІ

29,0-41,4) у групі плацебо (відношення ризиків 0,58; 99% ДІ 0,41-0,81).

Виживаність без віддалених метастазів

Загалом 470 пацієнтів мали віддалені метастази або померли: 201 (39,1%) із 514 пацієнтів у групі пембролізумабу і 269 (53,3%) із 505 пацієнтів у групі плацебо. Виживаність без віддалених метастазів через 5 років становила 60,6% (95% ДІ 56,0-64,9) і 44,5% (95% ДІ 39,9-48,9) у групах пембролізумабу і плацебо відповідно. Відношення ризиків розвитку віддалених метастазів або смерті для цих груп дорівнювало 0,62 (95% ДІ 0,52-0,75; рис. Б). Величина цього ефекту залишалася стабільною в підгрупах, виділених за початковими характеристиками (наприклад, за статусом щодо PD-L1, за стадією відповідно до класифікації AJCC-7 або AJCC-8 чи за статусом щодо наявності мутації BRAF). У підгрупі пацієнтів із меланою IIIA стадії за класифікацією AJCC-7 (152 пацієнти) виживаність без віддалених метастазів через 5 років становила 78,3% (95% ДІ 67,0-86,1) і 61,4% (95% ДІ 48,0-72,4) у групах пембролізумабу і плацебо відповідно, тоді як у підгрупі пацієнтів із IIIA стадією за класифікацією AJCC-8 (82 пацієнти) – 77,7% (95% ДІ 61,5-87,7) і 66,4% (95% ДІ 49,2-78,9) у групах пембролізумабу і плацебо відповідно.

Виживаність без прогресування/безрецидивна виживаність-2

Загалом 162 (31,5%) із 514 пацієнтів у групі пембролізумабу і 220 (43,6%) із 505 пацієнтів у групі плацебо мали прогресування захворювання чи другий рецидив або померли: 5-річна виживаність без прогресування/безрецидивна виживаність-2 становила 68,2% (95% ДІ 63,9-72,1) у групі пембролізумабу порівняно з 55,5% (95% ДІ 51,0-59,8) у групі плацебо. Відношення ризиків прогресування захворювання чи другого рецидиву або смерті становило 0,65 (95% ДІ 0,53-0,80; рис. В). У підгрупі пацієнтів із захворюванням IIIA стадії за класифікацією AJCC-7 (152 пацієнти) виживаність без прогресування/безрецидивна виживаність-2 через 5 років становила 81,1% (95% ДІ 70,2-88,3) і 73,7% (95% ДІ 61,8-82,4) у групах пембролізумабу і плацебо відповідно, у підгрупі пацієнтів із захворюванням IIIA стадії за класифікацією AJCC-8 – 82,6% (95% ДІ 66,9-91,3) і 77,0% (95% ДІ 60,4-87,3) у групах пембролізумабу і плацебо відповідно.

Через 4 роки після першого рецидиву частка пацієнтів, які залишалися живими і без прогресування захворювання та другого рецидиву, дорівнювала 21,8% (95% ДІ 15,6-28,6) і 24,3% (95% ДІ 19,4-29,6) у групах пембролізумабу і плацебо відповідно. Медіана тривалості становила 9 місяців в обох групах.

Безпека

Протягом періоду спостереження серйозні побічні явища, пов'язані з лікуванням, зареєстровані у 9 пацієнтів групи пембролізумабу і в 1 пацієнта групи плацебо.

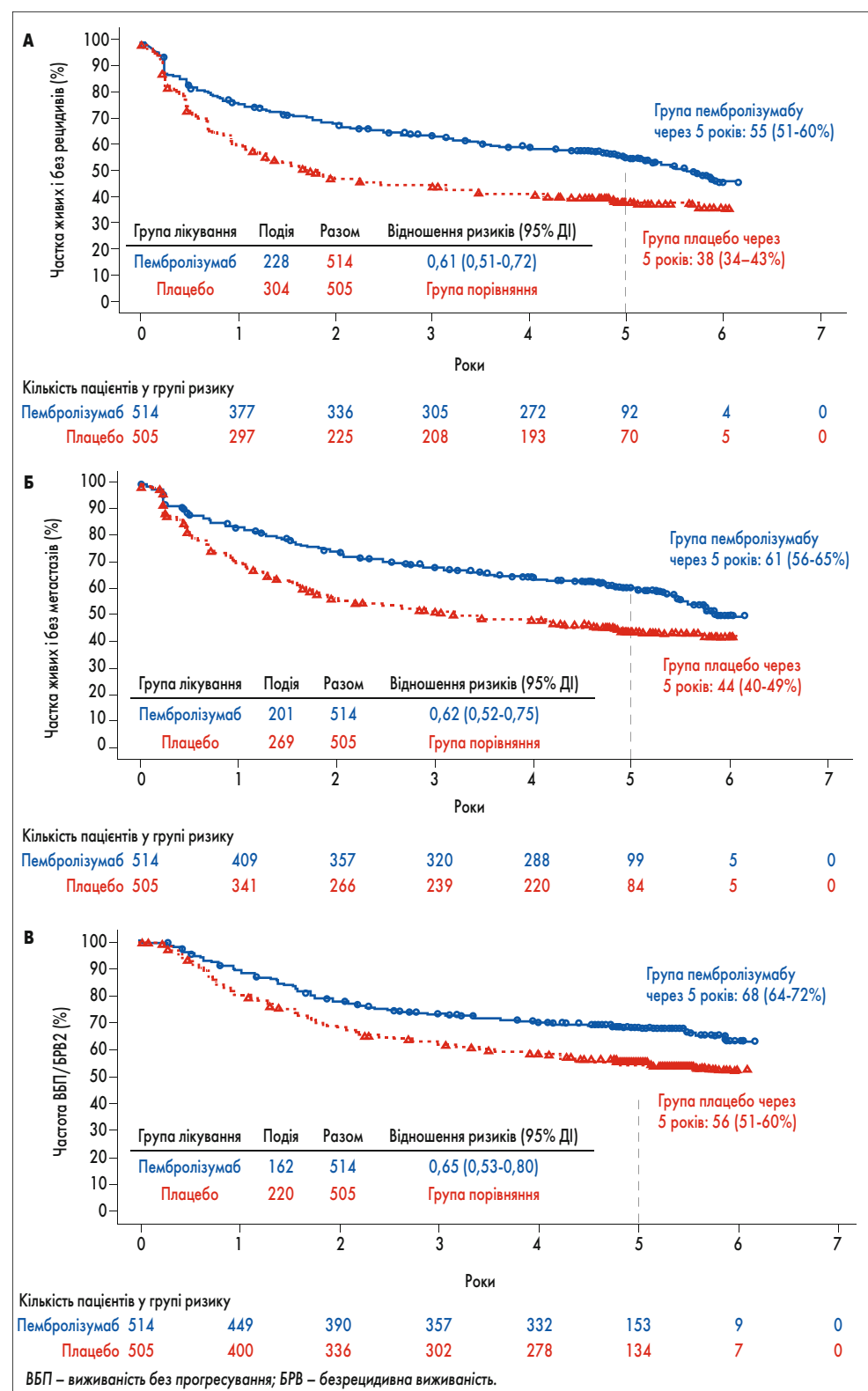
Висновки

Результати аналізу дослідження EORTC1325/KEYNOTE-054 продемонстрували, що порівняно з плацебо ад'ювантна терапія пембролізумабом протягом 12 місяців забезпечувала тривалу стійку користь як за первинною кінцевою точкою (безрецидивною виживаністю), так і за вторинною кінцевою точкою (виживаністю без віддалених метастазів) у пацієнтів із резекованою меланою III стадії високого ризику. Препарати характеризувалися хорошим профілем безпеки, тяжких побічних ефектів не спостерігалось. Отже, отримані дані свідчать про користь застосування пембролізумабу у пацієнтів із резекованою меланою III стадії високого ризику.

Реферативний огляд статті Eggermont A.M.M., Kicinski M., Blank C.U. et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Pembrolizumab or Placebo in Stage III Melanoma. NEJM Evid. 2022. 1 (11).
Doi: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200214>.

Підготувала **Анна Хиць**

Повну версію статті дивіться на сайті: <https://evidence.nejm.org/>



КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01, наказ МОЗ України № 43 від 11.01.2022 р.

Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування.

КІТРУДА®. Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування: імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надиркова недостатність, гіпофізит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції: бульозний pemфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2% пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Ембріофетальна токсичність: препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Проконсультуйте жінку щодо потенційного ризику для плода. Проконсультуйте жінку репродуктивного віку щодо використання високоефективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози застосування у період вагітності або годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Діти. Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з cHL, PMBCL, MCC, пухлиною з MSI-H та раком з TMB-H. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. РП: UA/16209/01/01 Наказ МОЗ №43 від 11.01.2022. Термін дії РП: 01.08.2017 по 01.08.2022. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я та пацієнтів, яким лікар призначив препарат компанії МСД Кітруда®. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com. Ця інформація надана компанією МСД в якості професійної підтримки фахівцям сфери охорони здоров'я. Матеріал затверджений: лютий 2022. Матеріал дійсний до: лютий 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені. Може розповсюджуватися у необмеженій кількості копій. ТОВ «МСД Україна». Адреса: вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. www.msd.ua

UA-KEY00261

