

# Ад'ювантне лікування меланоми II стадії: оновлені результати дослідження KEYNOTE-716 на ASCO-2023

**Меланома – найбільш агресивний рак шкіри із високою смертністю. Захворюваність на меланому неухильно зростає протягом останніх десятиліть, особливо серед європейської популяції, створюючи підвищене навантаження на світову систему охорони здоров'я. На відміну від інших солідних пухлин, меланома переважно уражає людей молодого та середнього віку. Паралельно зі збільшенням захворюваності з роками зростала кількість випадків смерті від меланоми, досягнувши 1/4 від кількості пацієнтів із цим захворюванням. Та все-таки «терапевтичний ландшафт» нерезектабельної меланоми III і IV стадії був революційно змінений завдяки імунотерапії й таргетній терапії. Однак пацієнти з II стадією меланоми не були охоплені належною увагою та спостереженням, оскільки вважалися такими, що мають низький ризик рецидивів і віддалених метастазів. На жаль, це була хибна думка, яка змінилася завдяки результатам дослідження KEYNOTE-716.**

На цьогорічному засіданні Американського товариства клінічної онкології (ASCO) доцент медицини у відділенні гематології/онкології, директор Центру імунотерапії раку Програми імунології та імунотерапії раку UPMC Hillman при Медичному центрі Піттсбурзького університету (США), головний дослідник клінічного дослідження KEYNOTE-716 (пембролізумаб, Кітруда®) Джейсон Люк представив отримані у ході дослідження оновлені довгострокові дані щодо виживаності без віддалених метастазів у пацієнтів з меланою.

У дослідженні застосовували препарат пембролізумаб, схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) як ад'ювантну терапію при меланомі ПБ/С стадії у дорослих і дітей.

KEYNOTE-716 – це клінічне дослідження, яке розроблялося близько 5 років після першого схвалення пембролізумабу для лікування меланоми III стадії. Команда науковців на чолі з Джейсоном Люком активно працювала над проектом, метою якого було включення пембролізумабу до алгоритму лікування меланоми II стадії. У результаті препарат був схвалений FDA як стандартна терапія при меланомі ПБ/С стадії, це дало змогу представити результати тривалого спостереження (36 місяців) за виживаністю пацієнтів без віддалених метастазів, що встановлює новий стандарт лікування у цій сфері.

## Передумови, методи й основні результати дослідження

За даними досліджень, 5-річна виживаність при меланомі ПБВ стадії, розрахована за методом Каплана – Меєра, становила 83%. Для меланоми ПБВ і ПС стадії розрахована 5-річна виживаність складала 87 і 82% відповідно (рис. 1). Водночас 10-річна

виживаність при меланомі ПБВ стадії становила 77%, а розрахункова виживаність при меланомі ПБВ і ПС стадії – 82 і 75% відповідно (рис. 2).

KEYNOTE-716 – це глобальне рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження III фази, в якому порівнювали застосування препарату пембролізумаб із плацебо при меланомі високого ризику ПБВ та ПС стадії. Слід зазначити, що тоді як ад'ювантна імунотерапія була стандартом лікування III стадії меланоми протягом більшої частини останнього десятиліття, варіанти терапії меланоми II стадії були обмежені, незважаючи на те що специфічна для меланоми виживаність для ПБВ і ПС стадій така сама, як і для ПБВ стадії. Тому для вирішення проблеми нестачі варіантів лікування при II стадії захворювання було розпочато дослідження KEYNOTE-716. 976 пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 для отримання пембролізумабу або плацебо. Пацієнти приймали пембролізумаб у стандартній дозі 200 мг через кожні 3 тижні протягом 12 місяців. Пацієнти групи плацебо мали можливість перейти на лікування пембролізумабом у разі метастатичного рецидиву.

Про перші результати дослідження KEYNOTE-716 було повідомлено близько 2 років тому. У першому проміжному аналізі даних за 12 місяців виявлено досягнення первинної клінічної кінцевої точки зі статистично значущою різницею у виживаності без рецидивів. Через 2 роки були представлені оновлені дані для вторинної клінічної кінцевої точки – виживаності без віддалених метастазів, – за якою різниця між групами також виявилася значущою. А тепер, через 3 роки спостереження, чітко прослідковується надійний та послідовний вплив досліджуваного лікування на виживаність без віддалених метастазів: у пацієнтів, які

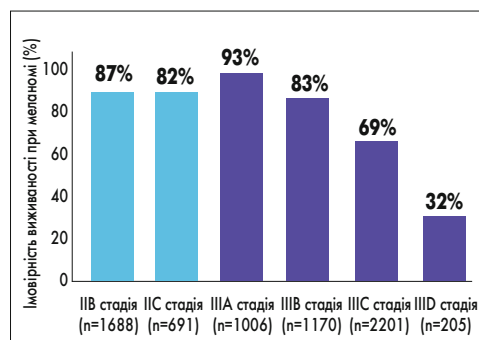


Рис. 1. Розрахункова 5-річна виживаність при меланомі

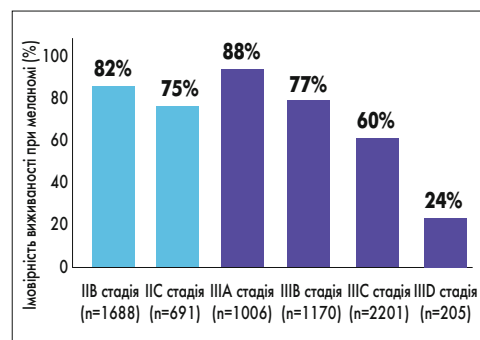


Рис. 2. Розрахункова 10-річна виживаність при меланомі

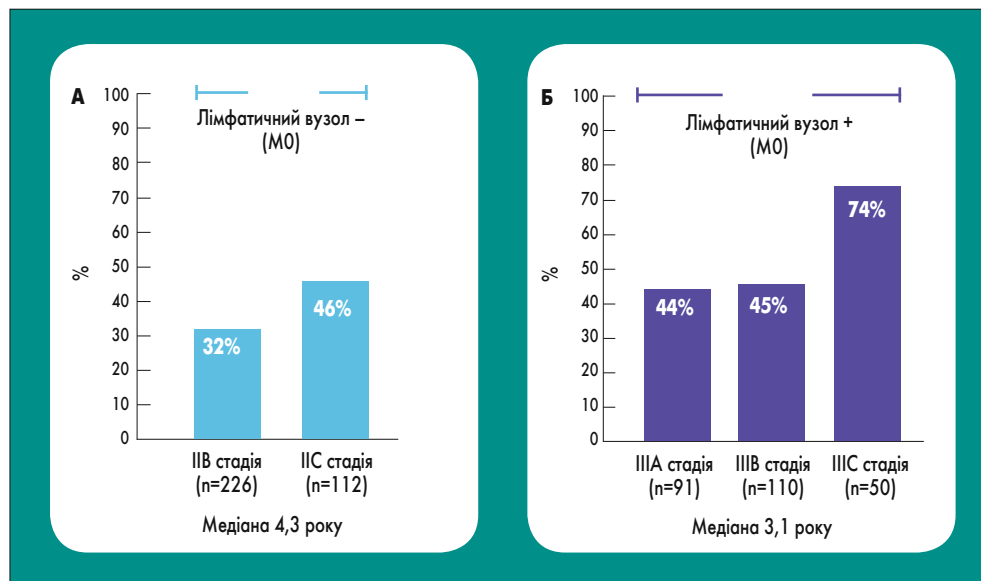


Рис. 3. Ризик рецидиву меланоми II та III стадії: А – ретроспективний огляд даних за 1993-2013 рр. 738 дорослих пацієнтів з меланою ІІВ та ІІС стадії після резекції (А.У. Lee et al., 2017); Б – ретроспективний огляд даних за 2011-2016 рр. 251 пацієнта з меланою ІІІ стадії після резекції, щодо яких використовували тактику спостереження й очікування (Р. Moog et al., 2019)

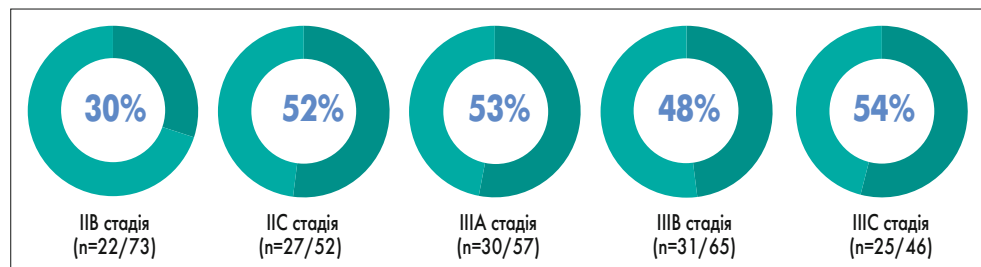


Рис. 4. Частка пацієнтів з першим рецидивом меланоми у вигляді нерезектабельних або віддалених метастазів

отримували пембролізумаб: виживаність без віддалених метастазів збільшилася приблизно на 41% порівняно з групою плацебо. Таким чином, ці важливі дані допомагають інформувати пацієнтів при виборі оптимального методу лікування після операції з приводу меланоми, а також встановлюють новий стандарт лікування у цій галузі.

Результати дослідження KEYNOTE-716 дійсно змінили стандарти лікування. Це може здаватися дивним, але ще 10-20 років тому не існувало ніяких методів лікування меланоми. Алгоритми ведення пацієнтів базувалися на тому, що пацієнти вважалися більш схильними до ризику, якщо на момент хірургічного втручання у них були уражені регіональні лімфатичні вузли. Але з аналізу баз даних відомо, що результати пацієнтів з ПБВ і ПС стадіями захворювання, тобто з глибоким первинним ураженням шкіри, насправді наближені до таких пацієнтів із ПБВ стадією (рис. 3).

Отже, у дійсності не залучення лімфатичних вузлів є причиною ризику, а саме первинне ураження. Тому слід відмітити, що така стійка і тривала користь від застосування пембролізумабу у дослідженні KEYNOTE-716 була зумовлена тим, що цей препарат впливає на рецидиви меланоми III стадії, тож за логікою він повинен «працювати» і при II стадії. Раніше пацієнти з меланою II стадії не отримували належного спостереження, оскільки вважалося, що вони мають низький ризик, хоча насправді ризик був таким самим, як і при III стадії, але варіантів лікування не було. Окрім цього, залежно від стадії, 30-54% пацієнтів з меланою високого ризику, що рецидивувала після резекції, мали віддалені метастази (рис. 4).

Значною проблемою у проведенні дослідження KEYNOTE-716 стала його прогресивність. Протягом десятиліть хірурги переконували пацієнтів, що вони вилікують, якщо у них негативний результат біопсії сигнального лімфатичного вузла. Однак це не так. У дійсності при глибокому первинному ураженні ризик рецидиву подібний до такого при III стадії. Саме через упередженість у цьому питанні пацієнтів переконували, що з ними все гаразд, тоді як насправді не завжди так було. Для наступного покоління клінічних досліджень, у яких вивчатимуть стратегії комбінованої імунотерапії, це буде меншою проблемою, оскільки на сьогодні вже задокументовано переваги імунотерапії.

Оновлені дані щодо виживаності без віддалених метастазів у дослідженні KEYNOTE-716 важливі на багатьох рівнях. По-перше, вони дійсно підтверджують, що застосування пембролізумабу в ад'ювантному режимі чинить тривалий і значущий вплив на розвиток рецидивів і віддалених метастазів. А по-друге, вони дали змогу визначити нові можливості ад'ювантної терапії.

Минуло вже кілька десятиліть відтоді, як у клінічних дослідженнях вивчали лікування меланоми II стадії. Тож тепер ми маємо краще уявлення про природний перебіг хвороби без лікування, а також про вплив пембролізумабу. Це дає підґрунтя для наступного покоління клінічних досліджень, у яких вивчатимуть застосування комбінацій інгібіторів контрольних точок, неоантигенних підходів та інше. Отже, ці дані справді важливі для прогресу галузі.

Підготувала Єлизавета Лисицька



# КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



## КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

### КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН<sup>1</sup>



**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 MSD 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 фармакокінетичної 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, надниркова недостатність, гіпофізит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігоїд. **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 sHL, RMVCL, 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 пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місце знаходження 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 MSD 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 MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на [pharmacovigilance.ukraine@msd.com](mailto:pharmacovigilance.ukraine@msd.com). Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com). Ця інформація надана компанією MSD 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](http://www.msd.ua)

UA-KEY00261

