



Иммуноонкология – новые возможности терапии меланомы кожи

Н.Н. Петенко, Г.Ю. Харкевич, И.В. Самойленко, Л.В. Демидов

Адрес для переписки: Наталия Николаевна Петенко, n.petenko@gmail.com

Лечение метастатической меланомы кожи представляет серьезную проблему, поскольку стандартная лекарственная терапия не влияет на общую выживаемость больных. Несмотря на большое количество исследований иммунотерапии меланомы, первые реальные успехи обусловлены появлением иммунотерапевтических препаратов нового поколения – ингибиторов регуляторных молекул точек иммунного контроля. В статье представлен обзор основных иммуноонкологических препаратов, а также результаты значимых клинических исследований диссеминированной меланомы.

Ключевые слова: меланома, иммуноонкология, анти-CTLA-4-, анти-PD-1-, анти-PD-L1-антитела

Меланома кожи является иммуногенной опухолью, то есть способна индуцировать противоопухолевый иммунный ответ. Известны случаи спонтанной регрессии меланомы, когда инфильтрация опухоли цитотоксическими лимфоцитами коррелирует с благоприятным течением заболевания [1]. Эффективность иммунотерапии интерлейкином 2 в высоких дозах вызывает длительные ремиссии у 6% больных [2]. Эффективность терапии интерфероном (ИФН) альфа в ряде случаев [3] свидетельствует о скрытом потенциале данного метода. Однако результаты исследований различных иммунологических подходов, включавших, в частности, цитокины, ЛАК-клетки, вакцины, весьма скромные [4].

Опухоль может ускользать от иммунологического надзора, поэтому развитие методов, позволяющих блокировать это свойство опухоли, остается перспективным направлением противоопухолевой терапии. Настоящий прорыв в иммунотерапии последних лет связан с изучением регуляторных молекул CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4), а также PD-1 (рецептор программируемой гибели-1), экспрессируемых главным образом на поверхности иммунных клеток [5]. Но эти молекулы могут обнаруживаться и на опухолевых клетках [6, 7]. CTLA-4 блокирует инициацию иммунного ответа на этапе активации наивных Т-лимфоцитов в лимфатическом узле, а PD-1 – реализацию иммунного ответа активированными Т-лимфоцитами в опухоли.

Таким образом, эти молекулы играют ключевую роль в регуляции противоопухолевого иммунного ответа [8].

Анти-CTLA-4-терапия

На основании данных доклинических исследований были разработаны моноклональные антитела, блокирующие ингибиторную молекулу CTLA-4 на лимфоцитах. Для клинического применения были синтезированы полностью человеческие моноклональные антитела ипилимумаб и тремелимумаб, блокирующие человеческий CTLA-4. Ипилимумаб – IgG1-антитело с периодом полувыведения 12–14 дней. Тремелимумаб – IgG2-антитело с периодом полувыведения около 22 дней. Оба препарата широко исследовались у больных диссеминированной меланомой. При этом длительные ремиссии были зарегистрированы при использовании обоих антител.

На основании данных клинического исследования III фазы, продемонстрировавших увеличение общей выживаемости, ипилимумаб был одобрен для лечения больных неоперабельной или метастатической меланомой [9]. При этом клиническое исследование III фазы тремелимумаба было остановлено, поскольку промежуточный анализ не показал улучшения общей выживаемости (ОВ) больных по сравнению с химиотерапией [10]. Тем



не менее отрицательные результаты при меланоме не стали препятствием для изучения эффективности тремелимумаба в лечении других опухолей.

Клиническая эффективность ипилимумаба показана в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы с участием 676 больных диссеминированной меланомой кожи. Все пациенты ранее получали лечение (до семи линий терапии) [9]. Терапия проводилась в трех группах. Пациенты первой группы получали ипилимумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые три недели до четырех введений, пациенты второй – вакцину gp100 в монотерапии, пациенты третьей – ипилимумаб в комбинации с вакциной. Терапия ипилимумабом увеличивала медиану ОВ в отличие от применения вакцины (10,1 против 6,4 месяца; $p = 0,003$). Годичная ОВ в группе ипилимумаба составила 45,6%, двухлетняя – 23,5%. Больным, достигшим объективного ответа на лечение или длительной стабилизации заболевания (≥ 24 недель), на фоне прогрессирования заболевания проводили реиндукцию – повторное лечение в том же режиме. Его получили 40 пациентов: 29 из группы ипилимумаба + gp100, девять из группы монотерапии ипилимумабом, двое из группы вакцины gp100 [9].

В 2011 г. ипилимумаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и EMEA (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств) для лечения больных метастатической меланомой в дозе 3 мг/кг внутривенно, четыре введения с интервалом три недели.

Во втором рандомизированном клиническом исследовании III фазы, в котором сравнивали эффективность комбинации ипилимумаба и дакарбазина с монотерапией дакарбазином, участвовали 502 пациента с диссеминированной меланомой кожи, не получавших ранее лечения. Ипилимумаб вводили в дозе 10 мг/кг внутривенно

каждые три недели до четырех введений. Далее лечение проводили каждые три месяца. Терапия комбинацией ипилимумаба и дакарбазина увеличивала медиану ОВ больных по сравнению с химиотерапией (11,2 против 9,1 месяца), а также годичную, двух- и трехлетнюю ОВ (табл. 1) [11].

Ипилимумаб также активен при метастатическом поражении головного мозга, когда прогноз заболевания особенно неблагоприятен. В клиническом исследовании II фазы лечение ипилимумабом проводили 51 пациенту с метастазами меланомы в головной мозг. При этом в четырех случаях зарегистрирован частичный ответ, в пяти – стабилизация заболевания. Суммарный контроль над заболеванием составил 18% (у девяти из 51 больного) [12].

Отличительной особенностью ипилимумаба является медленное развитие ответа на лечение (в течение нескольких месяцев), что ограничивает его применение в случае стремительного прогрессирования заболевания. В то же время достигнутая ремиссия может сохраняться длительно (несколько лет). Пациентам со стабилизацией заболевания не требуется дополнительное лечение на протяжении долгого периода времени. При этом эффективность препарата не зависит от статуса мутации BRAFV600 [13].

На сегодняшний день накоплен большой опыт применения ипилимумаба у больных метастатической меланомой. Свыше 4800 пациентов принимали участие в клинических исследованиях, программах расширенного доступа, а также получали лечение в рамках клинической практики [14]. Согласно имеющимся данным, трехлетняя ОВ больных, получавших ипилимумаб, достигает 20%, семь лет переживают 17% пациентов. Таким образом, после трех лет наблюдения кривая ОВ выходит на плато. При этом наиболее длительный период наблюдения за пациентами с момента начала терапии ипилимумабом составил 9,9 года [14].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы

Таблица 1. Общая выживаемость больных в группах терапии, %

Общая выживаемость	Ипилимумаб + дакарбазин	Дакарбазин
Годичная	47,3	36,3
Двухлетняя	28,5	17,9
Трехлетняя	20,8	12,2

ипилимумаб продемонстрировал эффективность в адъювантном режиме у больных меланомой кожи с метастазами в лимфатические узлы после радикального хирургического лечения и получил одобрение FDA по этому показанию в 2015 г. [15]. Доза ипилимумаба в адъювантном режиме была значительно выше, чем в терапевтическом, одобренном для лечения метастатической меланомы. Ипилимумаб вводили в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые три недели до четырех введений, а далее каждые три месяца до трех лет. В настоящее время изучается (исследование NCT01274338) сравнительная эффективность ипилимумаба в адъювантном режиме в дозах 10 и 3 мг/кг и ИФН-альфа в высоких дозах.

Проводится поиск предсказательных маркеров клинической эффективности ипилимумаба.

Нежелательные явления (НЯ), развивающиеся на фоне применения ипилимумаба, в основном обусловлены его механизмом действия и считаются иммуноопосредованными. Неспецифическая активация иммунной системы ипилимумабом способна приводить к развитию широкого спектра аутоиммунных НЯ, в частности кожной сыпи, колита, гепатита, гипопигмента, тиреоидита, панкреатита, увеита, миопатии, нейропатии. В целом, перечисленные НЯ контролируемы и в большинстве случаев обратимы. В зависимости от тяжести НЯ лечебные мероприятия могут включать использование местных и системных глюкокортикостероидов (ГКС), не влияющих на эффективность противоопухолевого лечения, а также более сильных иммуносупрессивных препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа. В настоящее время разработаны алгоритмы выявления

ОНКОЛОГИЯ



и лечения НЯ, обусловленных приемом ипилимумаба [16].

Анти-PD-1-терапия

Ингибирование рецептора PD-1 на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов или их лигандов PD-L1 и PD-L2 на опухолевых клетках и регуляторных лимфоцитах помогает активированным противоопухолевым лимфоцитам преодолевать защиту опухолевых клеток и уничтожать их.

На текущий момент несколько моноклональных антител против PD-1/PD-L1 проходят клинические испытания при широком спектре опухолей. Некоторые из них уже одобрены FDA и применяются не только при меланоме, но и немелкоклеточном раке легкого, раке почки, плоскоклеточном раке головы и шеи, лимфоме Ходжкина.

Первые доказательства эффективности данного направления получены в двух исследованиях I фазы ниволумаба и пембролизумаба, в которых участвовали соответственно 296 и 135 больных метастатической меланомой, ранее получавших системное лечение, в том числе ингибиторами BRAF (табл. 2) [17, 18]. Результаты обнадеживающие: частота объективных ответов для ниволумаба составила 41%, для пембролизумаба – 52%. Среди НЯ отмечались лимфоцитопения, слабость, увеличение уровня липазы в сыворотке крови, диарея, эндокринные нарушения, гепатит.

Ниволумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, которое блокирует PD-1 – ключевой ингибирующий рецептор, экспрессируемый на активированных Т-клетках.

CheckMate-037. В рандомизированном исследовании III фазы *CheckMate-037* сравнивали эффективность ниволумаба с таковой стандартной химиотерапии у 405 больных метастатической меланомой, резистентной к ипилимумабу и ингибиторам BRAF [19]. Частота объективных ответов при лечении ниволумабом составила 38%, на фоне стандартной химиотерапии – 5%. При промежуточном анализе данных медиана продолжительности ответа на ниволумаб не была достигнута, тогда как при проведении химиотерапии она составила только 3,6 месяца. Результаты также подтвердили хорошую переносимость ниволумаба. НЯ 3–4-й степени, зафиксированные лишь у 5% больных, были связаны с повышением уровня липазы и печеночных ферментов, анемией и слабостью. В группе химиотерапии НЯ зарегистрированы в 9% случаев [20].

На основании результатов этого исследования ниволумаб в 2014 г. получил ускоренное одобрение FDA для лечения метастатической меланомы кожи. В 2015 г. препарат был одобрен ЕМЕА.

CheckMate-066. В рандомизированном исследовании III фазы *CheckMate-066* сравнивали эффективность ниволумаба с таковой дакарбазина у больных метастатической меланомой (n = 418, соотношение 1:1) без мутации BRAF в опухоли, ранее не получавших лечение. Годичная ОВ в группе ниволумаба составила 72,9%, в группе дакарбазина – 42,1% (относительный риск (ОР) 0,42; 99,79%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,73; p < 0,001). Частота объективных от-

ветов достигла 40% на фоне применения ниволумаба и 13,9% – при использовании дакарбазина (ОР 4,06; p < 0,001). Ниволумаб также продемонстрировал преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП). ВБП в группе ниволумаба составила 5,1 месяца, в группе дакарбазина – 2,2 месяца (ОР 0,43; 95% ДИ 0,34–0,56; p < 0,001) [21].

Преимущество в ОВ наблюдалось во всех подгруппах пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1-лиганда на опухолевых клетках. Показатель профиля безопасности не отличался от такового в клинических исследованиях ранних фаз, новых осложнений не зарегистрировано. НЯ 3–4-й степени при использовании ниволумаба и дакарбазина имели место в 12 и 18% случаев соответственно. НЯ на фоне применения ниволумаба были хорошо управляемы и обратимы при использовании ГКС.

Ниволумаб продемонстрировал преимущество в общей и безрецидивной выживаемости как у пациентов после предшествующей терапии, так и у пациентов, ранее не получавших лечения.

Другим блокатором рецептора PD-1, который сегодня находится в центре внимания исследователей, является пембролизумаб – высоко селективное гуманизированное моноклональное антитело к PD-1. В 2014 г. препарат был ускоренно одобрен FDA, а в 2015 г. – ЕМЕА для лечения больных метастатической меланомой кожи.

KEYNOTE-001. Одобрение пембролизумаба было основано на результатах расширенного клинического исследования I фазы *KEYNOTE-001*, которое началось еще в 2011 г. В исследовании оценивали эффективность и безопасность пембролизумаба в дозе 2 или 10 мг/кг и разных режимах (каждые две или три недели) у больных диссеминированной меланомой кожи при неэффективности предшествующей терапии. Обобщенный анализ *KEYNOTE-001* включал данные о 655 пациентах [22]. Частота объективных ответов у всей популяции больных составила 33%, полные ответы зарегистри-

Таблица 2. Анти-PD-1/PD-L1-моноклональные антитела в клинических исследованиях при меланоме кожи

Мишень	Препарат	Класс
PD-1	Ниволумаб (MDX1106, BMS936558; BMS)	IgG4 – полностью человеческое антитело
	Пембролизумаб (ламбролизумаб, МК-3475; MSD)	IgG4 – гуманизированное антитело
	Пидилизумаб (СТ-011; CureTech-Teva)	IgG1 – гуманизированное антитело
PD-L1	AMP-224 (Amplimmune; GSK)	Fc-PD-L2 – химерный белок
	BMS935559 (MDX1105; BMS)	IgG4 – полностью человеческое антитело
	MPDL3280A (Genentech)	IgG1 – полностью человеческое антитело
	MEDI4736 (AZ)	IgG1 – полностью человеческое антитело
	MSB0010718C (Merck-Serono)	Нет данных



рованы в 8% случаев. Факторами, которые неблагоприятно сказывались на эффективности лечения, оказались повышенный уровень лактатдегидрогеназы и большой объем опухолевой массы. Доза пембролизумаба и режим введения существенно не влияли на эффективность терапии. Медиана ОВ и ВБП на фоне пембролизумаба составила 23,8 и 4,4 месяца, годичная, двух- и трехлетняя ОВ – 66, 49 и 40% соответственно. Большинство ответов на лечение были длительными, медиана продолжительности ответа не достигнута. В первой линии терапии пембролизумаб продемонстрировал более высокие показатели эффективности (частота объективных ответов – 45,1%, из них полных – 13,5%).

Отмечался благоприятный профиль токсичности пембролизумаба. Наиболее частыми НЯ были слабость, кожный зуд и сыпь. НЯ 3–4-й степени наблюдались у 14% больных [22, 23].

KEYNOTE-002. В рандомизированном исследовании II фазы KEYNOTE-002 оценивали эффективность и безопасность пембролизумаба у больных метастатической меланомой, резистентной к ипилимумабу и ингибиторам BRAF/MEK. 540 пациентов в соотношении 1:1:1 были рандомизированы на три группы. 180 пациентов первой группы получали пембролизумаб в дозе 2 мг/кг каждые три недели, 181 больной второй группы – пембролизумаб в дозе 10 мг/кг каждые три недели. В третьей группе (n = 179) проводилась химиотерапия по выбору исследователя. В дальнейшем 98 (55%) из 179 больных были переведены на лечение пембролизумабом. Исследование было открытым по типу лечения. Пембролизумаб показал достоверное улучшение ВБП по сравнению с химиотерапией: ОР 0,57; 95% ДИ 0,45–0,73; p < 0,0001 – для пембролизумаба в дозе 2 мг/кг и ОР 0,50; 95% ДИ 0,39–0,64; p < 0,0001 – для пембролизумаба в дозе 10 мг/кг. Медиана ОВ для пембролизумаба в дозах 2 и 10 мг/кг, а также для химиотерапии составила 13,4, 14,7 и 11,0 месяца, двухлетняя ОВ – 36,

38 и 30% соответственно. При этом достоверного различия в ОВ не получено: ОР 0,86; 95% ДИ 0,67–1,10; p = 0,1173 – для пембролизумаба в дозе 2 мг/кг и ОР 0,74; 95% ДИ 0,57–0,96; p = 0,0106 – для пембролизумаба в дозе 10 мг/кг по сравнению с химиотерапией. Скорее всего это обусловлено переводом 55% больных из группы химиотерапии на лечение пембролизумабом. Частота объективных ответов на фоне приема пембролизумаба в дозах 2 и 10 мг/кг, а также при использовании химиотерапии составила 22, 28 и 4% соответственно. НЯ 3–5-й степени отмечались у 13, 17 и 26% больных соответственно [24].

KEYNOTE-006. В крупном рандомизированном клиническом исследовании III фазы KEYNOTE-006 сравнивали эффективность пембролизумаба и ипилимумаба у больных метастатической меланомой кожи. 834 пациента были рандомизированы в группы терапии пембролизумабом в дозе 10 мг/кг каждые две недели (n = 279) или каждые три недели (n = 277) и группу ипилимумаба до четырех введений в стандартной дозе 3 мг/кг каждые три недели (n = 278) [25].

Первый промежуточный анализ показал достоверное улучшение ВБП при терапии пембролизумабом по сравнению с ипилимумабом: ОР 0,58; 95% ДИ 0,46–0,72; p < 0,001 – для режима введения каждые две недели и ОР 0,58; 95% ДИ 0,47–0,72; p < 0,001 – для режима введения каждые три недели. Показатели шестимесячной ВБП для групп пембролизумаба, а также ипилимумаба составили 47,3, 46,4 и 26,5%, медиана ВБП – 5,5, 4,1 и 2,8 месяца соответственно. Достоверное преимущество ВБП после терапии пембролизумабом по сравнению с ипилимумабом отмечалось во всех группах пациентов (по статусу ECOG, линии терапии, мутации BRAF). Пембролизумаб был эффективнее ипилимумаба независимо от экспрессии PD-L1 [25]. 24-месячная ВБП в двух группах пембролизумаба в среднем в два раза превышала такую в группе ипилимумаба: 31

и 28% – для пембролизумаба, 14% – для ипилимумаба [26].

Годичная ОВ в группах терапии пембролизумабом каждые две или три недели, а также в группе ипилимумаба составила 74,1% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47–0,83; p < 0,0005), 68,4% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,90; p < 0,0036) и 58,2% соответственно. В связи с полученными данными об эффективности пембролизумаба пациентам, у которых отмечалось прогрессирование заболевания после применения ипилимумаба, был разрешен перевод в группу терапии пембролизумабом.

На ASCO-2016 были представлены данные о 24-месячной ОВ. Два года прожили 55% пациентов из группы пембролизумаба (независимо от режима дозирования) и 43% пациентов из группы ипилимумаба. Медиана ОВ была достигнута только в группе ипилимумаба и составила 16 месяцев (95% ДИ 13,5–22,0). В группах терапии пембролизумабом медиана ОВ не достигнута [26]. Частота ответов составила 37 и 36% в двух группах пембролизумаба и 13% – в группе ипилимумаба. При этом частота полных ответов на фоне применения пембролизумаба в среднем в 2,5 раза превышала такую на фоне приема ипилимумаба (пембролизумаб – 12 и 13%, ипилимумаб – 5%). Ответы на лечение во всех группах были длительными [26].

НЯ 3–5-й степени, обусловленные терапией, в группах пембролизумаба каждые две или три недели и ипилимумаба составили 13,3, 10,1 и 19,9% соответственно. Самыми частыми НЯ для пембролизумаба были слабость, диарея, сыпь, зуд, а для ипилимумаба – зуд, диарея, слабость, сыпь [25].

В настоящее время другие препараты, ингибирующие рецепторы PD-1 (например, пидилизумаб), проходят клинические исследования и уже показали значимую клиническую активность.

Комбинированная терапия анти-CTLA-4- и анти-PD-1-антителами

Получены клинические результаты комбинированного применения анти-PD-1- и анти-CTLA-4-анти-

ОНКОЛОГИЯ



тел [27]. При одновременном назначении ипилимумаба в дозе 3 мг/кг и ниволумаба в дозе 1 мг/кг у пациентов с метастатической меланомой, ранее получавших лечение, частота объективных ответов достигла 53%. Причем у большинства больных уменьшение размеров опухолевой массы превысило 80%. Очевидно, что комбинация более эффективна, чем каждый препарат в отдельности. Эти результаты были подтверждены данными рандомизированного исследования, в котором эффективность комбинации ипилимумаба и ниволумаба сравнивали с таковой монотерапии каждым препаратом у пациентов с метастатической меланомой в первой линии лечения [28]. Частота объективных ответов и медиана ВВП в группе комбинированной терапии составили 57,6 и 11,5 месяца соответственно. Причем у 11,5% больных зафиксирован полный ответ.

Следует отметить, что одновременное назначение ипилимумаба и ниволумаба сопровождалось более высокой токсичностью. НЯ 3–4-й степени зарегистрированы более чем у половины пациентов (53–55%). Наиболее частыми из них были диарея, колит и подъем уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы). Назначение иммуносупрессивной терапии, включая топические ГКС, потребовалось 83,4% пациентов. Частота разрешения НЯ 3–4-й степени в зависимости от локализации варьировалась от 85 до 100%. Как и ожидалось, большинство эндокринопатий требовали постоянной гормонозаместительной терапии. В 2016 г. комбинация ипилимумаба и ниволумаба для лечения метастатической меланомы

кожи была одобрена как FDA, так и ЕМЕА.

Анти-PD-L1-терапия

Получены предварительные данные, подтверждающие эффективность препаратов, относящихся к группе ингибиторов PD-L1, хотя и с менее высокой частотой объективных ответов.

Атезолизумаб (MPDL3280A) – человеческое моноклональное антитело с синтезированным Fc-доменом для оптимизации эффективности и безопасности. Мишенью препарата является PD-L1, действие опосредовано блокированием связывания PD-L1 с рецепторами, включая PD-1 и B7.1.

В исследовании клинической эффективности и безопасности препарата MPDL3280A его вводили больным метастатической меланомой в нескольких дозовых режимах (от 1 до 20 мг/кг) внутривенно каждые три недели до года. Более половины пациентов ранее получали системную терапию. Медиана продолжительности лечения MPDL3280A составила 127 дней. Показатели эффективности оценены у 35 пациентов, получавших препарат в дозах 1–20 мг/кг. Частота ответа на лечение составила 26% (9 из 35 пациентов). Кроме того, у ряда больных уменьшение размеров опухоли отмечалось уже через несколько дней после начала терапии. 24-недельная ВВП достигла 35%. У некоторых пациентов наблюдалась отсроченная противоопухолевая активность после прогрессирования заболевания. Анализ опухолевых образцов показал корреляцию между экспрессией PD-L1 и эффективностью проводимой терапии. НЯ выражались гипергликемией, повышени-

ем уровня печеночных ферментов в сыворотке крови [29].

Проводятся дальнейшие клинические исследования MPDL3280A при меланоме и других опухолях, в монотерапии и комбинациях (исследования NCT01656642, NCT01633970 и др.). Недавно атезолизумаб был одобрен FDA для лечения уротелиального рака.

Заключение

Достижения в области молекулярной биологии и иммуноонкологии открыли новую страницу в лечении меланомы. Препараты, устраняющие негативную регуляцию иммунного ответа, позволяют достигать длительной ремиссии у значительной части больных метастатической меланомой. Новые иммуноонкологические препараты коренным образом изменили стратегию лечения меланомы кожи и ее прогноз, а также установили новый лечебный стандарт для диссеминированной меланомы.

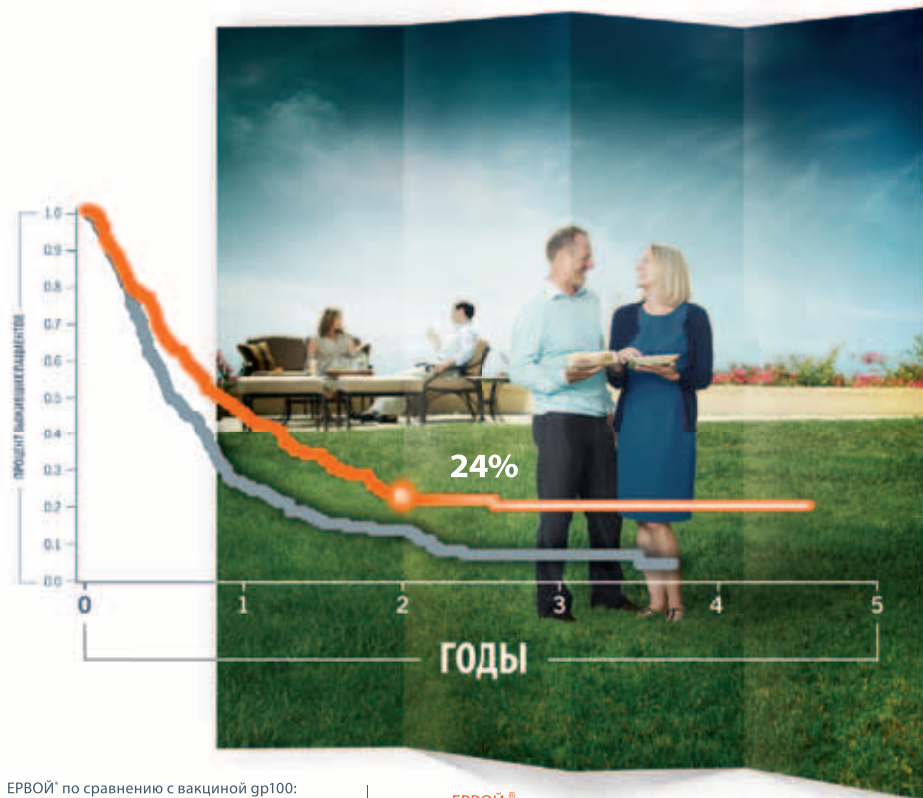
В настоящее время в мире зарегистрированы три иммуноонкологических препарата (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб) и комбинация «ипилимумаб + ниволумаб» для лечения нерезектабельной меланомы III стадии и метастатической меланомы IV стадии независимо от наличия BRAF-мутации. В России первым зарегистрированным препаратом этого класса стал ипилимумаб, одобренный в мае 2016 г. для применения у пациентов с метастатической меланомой после прогрессирования заболевания на фоне стандартной терапии.

Внедрение новых препаратов в клиническую практику позволяет добиваться длительного контроля над заболеванием у значительной части онкологических больных. ☺

Литература

1. Oble D.A., Loewe R., Yu P., Mihm M.C.Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma // Cancer Immun. 2009. Vol. 9. ID 3.
2. Atkins M.B., Kunkel L., Sznol M., Rosenberg S.A. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update // Cancer J. Sci. Am. 2000. Vol. 6. Suppl. 1. P. S11–14.
3. Steiner A., Wolf C., Pehamberger H. Comparison of the effects of three different treatment regimens of recombinant interferons (r-IFN alpha, r-IFN gamma, and r-IFN alpha + cimetidine) in disseminated malignant melanoma // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1987. Vol. 113. № 5. P. 459–465.
4. Eggermont A.M., Schadendorf D. Melanoma and immunotherapy // Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2009. Vol. 23. № 3. P. 547–564.
5. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat. Rev. Cancer. 2012. Vol. 12. № 4. P. 252–264.

Доказанная долговременная выживаемость – новый уровень эффективности терапии у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой, ранее получавших лечение



ЕРВОЙ® по сравнению с вакциной gp100:
HR (соотношение рисков) = 0.66
(95% CI (доверительный интервал): 0.51, 0.87),
P=0.0026^{2,a}

— ЕРВОЙ®
— gp100

^aБез поправки на множественное сравнение.

¹ Ервой® инструкция по применению.

² Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.

Почти
удвоение
одно-
и двухлетней
выживаемости¹

46%
ОДНОЛЕТНЯЯ
выживаемость¹

24%
ДВУХЛЕТНЯЯ
выживаемость¹

Первый и единственный иммуно-онкологический препарат в России, достоверно обеспечивающий долговременную выживаемость: практически удвоение одно- и двухлетней общей выживаемости

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЕРВОЙ® (YERVOY®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003609. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ЕРВОЙ® (YERVOY®). МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ипилимумаб (ipilimumab). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для инфузий. СОСТАВ: 1 флакон с раствором для инфузий содержит: активное вещество: ипилимумаб 53,5 мг или 213,0 мг, вспомогательные вещества: трометамол гидрохлорид 33,7 мг или 134,3 мг; натрия хлорид 62,6 мг или 249,0 мг; маннитол 107,0 мг или 426,0 мг; пентетовая кислота 0,42 мг или 1,67 мг; полисорбат 80 1,07 мг или 4,26 мг; натрия гидроксид и хлористоводородная кислота – q.s. до pH 7,0; вода для инъекций – q.s. до 10,7 мл или до 42,6 мл. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Код АТХ: L01XC11. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** неоперабельная или метастатическая меланомы у взрослых пациентов при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** - Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. - Детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. - Беременность и период грудного вскармливания. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** Исследования применения препарата ЕРВОЙ® у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата. Иммуноглобулин G1 может проникать через плацентарный барьер; последствия применения препарата на развитие плода не изучены. Применение препарата ЕРВОЙ® при беременности противопоказано. Во время лечения у женщин детородного периода рекомендуется применение контрацепции. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата ЕРВОЙ® взрослым составляет 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, вводимой каждые 3 недели. Курс лечения – 4 введения. При переносимости пациент должен получить полный курс лечения (4 дозы) независимо от появления новых очагов повреждения или роста существующих очагов. Оценка состояния опухоли проводится после окончания полного курса терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** В клинических исследованиях с введением различных доз у пациентов с различными типами опухоли препарат ЕРВОЙ® применяли более чем 10000 пациентов. При применении препарата ЕРВОЙ® чаще всего отмечаются побочные реакции, обусловленные повышением активности иммунной системы. Большинство таких побочных реакций, включая тахикардию, удается устранить при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. Наиболее частыми нежелательными реакциями, выявленными более чем у 10 % пациентов в клинических исследованиях препарата ЕРВОЙ®, были диарея, сыпь, зуд, утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита и абдоминальные боли. В большинстве случаев побочные реакции были выражены от легкой до средней (степень 1 и 2). Терапия была прекращена из-за побочных реакций у 10 % пациентов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА** Максимальная переносимая доза препарата ЕРВОЙ® не установлена. В клинических исследованиях использовать дозы препарата до 20 мг/кг включительно; при введении этой дозы оневидных токсических эффектов препарата не было выявлено. При передозировке лечение должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Препарат ЕРВОЙ® может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Побочные реакции, обусловленные воздействием на иммунную систему, могут затрагивать желудочно-кишечный тракт, кожу, нервную систему, органы эндокринной системы и другие системы органов. Они могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими и развиваются обычно во время терапии, однако отмечены также случаи их появления спустя месяцы после введения последней дозы препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА** Раствор для инфузий 5 мг/мл. По 10 мл или 40 мл во флаконе прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренный бутылочной пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА** Отпускают по рецепту. **ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА В РФ:** 000 «Бристол-Майерс Сквибб», 105064, г. Москва, Земляной вал, д.9. Тел. (495)755-92-67, факс (495) 755-92-62.

Для получения подробной информации см. полную инструкцию по применению.



6. Seliger B., Maio M. Expression and function of CTLA4 in melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Abstr. e20040.
7. Schatton T., Schütte U., Frank N.Y. et al. Modulation of T-cell activation by malignant melanoma initiating cells // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70. № 2. P. 697–708.
8. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 16. P. 1490–1492.
9. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 8. P. 711–723.
10. Ribas A., Kefford R., Marshall M.A. et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 5. P. 616–622.
11. Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 26. P. 2517–2526.
12. Weber J.S., Amin A., Minor D. et al. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial // *Melanoma Res.* 2011. Vol. 21. № 6. P. 530–534.
13. Shahabi V., Whitney G., Hamid O. et al. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab // *Cancer Immunol. Immunother.* 2012. Vol. 61. № 5. P. 733–737.
14. Corcoran R.B., Atreya C.E., Falchook G.S. et al. Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 34. P. 4023–4031.
15. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 5. P. 522–530.
16. Della Vittoria Scarpati G., Fusciello C., Perri F. et al. Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events // *OncoTargets Ther.* 2014. Vol. 7. P. 203–209.
17. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 26. P. 2443–2454.
18. Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 2. P. 134–144.
19. Weber J., D'Angelo S., Gutzmer R. et al. A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma after prior anti-CTLA-4 therapy. ESMO 2014. Abstr. LBA3.
20. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 4. P. 375–384.
21. Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 4. P. 320–330.
22. Daud A., Ribas A. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001 // *J. Clin. Oncol.* 2015.
23. Robert C., Ribas A. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001 // *J. Clin. Oncol.* 2016. Abstr. 9503.
24. Hamid O., Puzanov I. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. Suppl. 6.
25. Robert C., Schachter J., Long G.V. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 26. P. 2521–2532.
26. Schachter J., Ribas A. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival analysis of KEYNOTE-006 // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. Abstr. 9504.
27. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 2. P. 122–133.
28. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 1. P. 23–34.
29. Hamid O., Sosman J.A., Donald P. et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma (mM) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Abstr. 9010.

Immuno-Oncology – New Opportunities for Therapy of Skin Melanoma

N.N. Petenko, G.Yu. Kharkevich, I.V. Samoylenko, L.V. Demidov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Nataliya Nikolayevna Petenko, n.petenko@gmail.com

Treatment of metastatic skin melanoma is a serious problem, as standard drug therapy does not influence total patient survival. Despite a great number of studies on immunotherapy in melanoma, first noticeable success was experienced after emergence of the next-generation immunotherapeutic drugs inhibiting regulatory molecules in immune surveillance. The major immuno-oncology drugs as well as results from valuable clinical studies in disseminated melanoma are reviewed.

Key words: melanoma, immuno-oncology, anti-CTLA-4-, anti-PD-1-, anti-PD-L1-antibodies