



Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина

Внутриопухолевая анти-PD-1-терапия у больных меланомой кожи III–IVM1a стадии. Пилотное исследование

Е.В. Когай, И.В. Самойленко, к.м.н., К.А. Барышников, к.м.н.,
Л.В. Демидов, д.м.н.

Адрес для переписки: Игорь Вячеславович Самойленко, i.samoilenko@ronc.ru

Для цитирования: Когай Е.В., Самойленко И.В., Барышников К.А., Демидов Л.В. Внутриопухолевая анти-PD-1-терапия у больных меланомой кожи III–IVM1a стадии. Пилотное исследование. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 44–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-44-50

Внутриопухолевое введение анти-PD-1-препаратов представляет собой новаторский подход к лечению пациентов с меланомой кожи III–IVM1a стадии. Пилотное исследование, проведенное в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина, направлено на оценку эффективности и безопасности данной методики. Исследование включило 31 пациента, разделенных на две когорты: с неоперабельной и операбельной опухолью. В ходе исследования пациентам вводились анти-PD-1-препараты (ниволумаб или пембролизумаб) непосредственно в опухоль под контролем ультразвукового исследования каждые две недели в течение 12 недель. Результаты показали клиническую частоту ответов на лечение в 67,7% случаев, включая полные клинические ответы у 16,1% пациентов. Полный патоморфологический ответ был достигнут у 22,6% пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11 месяцев, при этом медиана общей выживаемости превысила 50 месяцев и не была достигнута на момент анализа. Несмотря на небольшой объем выборки, результаты данного исследования демонстрируют потенциал внутриопухолевого введения анти-PD-1-препаратов как эффективного и перспективного метода лечения меланомы кожи в неoadъювантной настройке. Такой подход может стать альтернативой традиционным методам лечения, предлагая более целенаправленное воздействие на опухоль и возможность сокращения продолжительности курса лечения, а также снижение риска системных побочных эффектов. Однако для подтверждения эффективности и безопасности данной методики необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов.

Ключевые слова: анти-PD-1, меланома кожи

Введение

В настоящее время блокаторы PD-1 широко вошли в практику лечения нерезектабельной меланомы кожи, а также в качестве адъювантной терапии после радикального хирургического лечения. Адъювантное применение блокаторов PD-1 позволяет снизить относительный риск прогрессирования меланомы кожи III стадии приблизительно на 50% в сравнении с плацебо [1] или приблизительно на 25–30% в сравнении с ипилимумабом или интерфероном [2, 3]. Тем не менее снижение абсолютного риска не выглядит таким уж значительным. Так, в случае проведения

хирургического лечения у пациентов с меланомой III стадии на первом этапе не менее 35–40% больных будут вылечены только хирургической операцией, в то время как приблизительно у 40–45% возникнет рецидив болезни, несмотря на проводимое адъювантное лечение [1], то есть пользу от применения адъювантной терапии блокатором PD-1 при системном его введении получают не более 15–20% пациентов из тех, кому оно было назначено.

Кроме того, проведение адъювантной терапии сопряжено с достаточно длительным курсом (до 12 месяцев), на протяжении которого у 37–40% больных



будут отмечены те или иные иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ) [4]. Можем ли мы аккуратнее выбирать показания для терапии и назначать ее пациентам, которые точно получат пользу от иммунотерапии при меланоме III стадии, или хотя бы сделать такой курс короче?

Конечно, последние годы ознаменовались разработкой нескольких прогностических систем, основанных на определении различных молекулярных маркеров в опухолевой ткани для пациентов с меланомой II стадии [5–7] и моделей, предсказывающих резистентность к терапии анти-PD-1-препаратами (aPD-1) при метастатической меланоме [8–14], которые тем не менее все еще нуждаются в тестировании в рамках рандомизированных клинических испытаний.

Неoadъювантный подход, с нашей точки зрения, позволяет определить биологическую чувствительность опухоли и иммунной системы пациента к проводимой иммунотерапии в достаточно короткие сроки (до 12 недель) и при отсутствии признаков такой чувствительности предложить альтернативный адъювантный подход.

В настоящее время уже опубликованы результаты нескольких небольших нерандомизированных исследований, в которых изучали различные подходы к неoadъювантной терапии, как системной иммунотерапии (комбинированной или монотерапии aPD-1) [15–20], так и внутриопухолевой терапии онколитическими вирусами [21].

Системная неoadъювантная терапия наряду с преимуществами (удобством привычного пути введения и предсказуемым характером НЯ) характеризуется определенными недостатками: лекарственный препарат – моноклональные антитела, блокирующие контрольные точки иммунитета, – распределяется в большом объеме и может активировать в том числе опухоль-неспецифические лимфоциты, тем самым вызывая хорошо предсказуемые иммуноопосредованные нежелательные реакции.

Наше предположение состояло в том, что внутриопухолевое введение существенно меньших доз моноклональных антител – блокаторов иммунных чекпойнтов непосредственно в пораженный опухолью лимфатический узел или мягкотканый узел позволит заблокировать иммунные чекпойнты в основном на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах, которые, как известно, значительно обогащены популяциями лимфоцитов с репертуарами T-клеточных рецепторов, специфичных к опухолевым антигенам [22].

В случае успеха именно опухоль-специфические T-лимфоциты подвергнутся экспансии в наибольшей степени, в то время как другие субклоны, в частности те, что населяют другие периферические лимфатические органы, в значительной степени могут остаться интактными.

Материал и методы

Проспективное одностороннее исследование включало пациентов обоих полов старше 18 лет с гистологически подтвержденным диагнозом меланомы

Таблица 1. Доза блокатора PD-1 в зависимости от максимальных размеров опухолевых узлов

Размер опухоли (самое длинное измерение), см	Максимальный объем инъекции, мл
> 5,0	4,0
От > 2,5 до 5,0	2,0
От > 1,5 до 2,5	1,0
От > 0,5 до 1,5	0,5
≤ 0,5	0,1

и общим состоянием по шкале ECOG 0–1. Пациенты не должны были ранее получать блокаторы PD-1. В исследовании были выделены две когорты пациентов: с неоперабельной и операбельной опухолью стадии ПИС/D/IVM1a-c. При этом в обеих когортах у пациентов до начала лечения должны были определяться не менее одного подкожного, внутрикожного метастаза ≥ 10 мм или поверхностно определяемого лимфатического узла с диаметром короткой оси не менее 15 мм.

Исходное распространение опухолевого процесса, а также оценку радиологического ответа на лечение выполняли в соответствии с рутинной клинической практикой учреждения не ранее чем за четыре недели до начала терапии, далее на 12-й неделе терапии и затем каждые 12 недель до наступления прогрессирования или смерти.

Пациентам проводилась внутриопухолевая неoadъювантная иммунотерапия с последующим хирургическим лечением в случае резектабельной опухоли и последующей повторной биопсией в случае нерезектабельной опухоли.

В течение 12 недель один раз в 14 дней пациентам в опухоль под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) вводился aPD-1 (ниволумаб или пембролизумаб) с оценкой размера метастатического очага. Концентрация препаратов составляла 10 мг/1 мл (ниволумаб) и 25 мг/1 мл (пембролизумаб). Доза вводилась в зависимости от размера опухоли (табл. 1).

Пациентам планировалось проведение шести курсов внутриопухолевой иммунотерапии.

Образцы опухоли для оценки биомаркеров и полного патологического ответа взяты до лечения и после лечения на 13–18-й неделе (кор-биопсия/резекция). Оценка лейкоцитарного инфильтрата (TILs) перед лечением и после проводилась при помощи проточной цитометрии и иммуногистохимии.

Первичной конечной точкой являлась частота системных объективных ответов на лечение, вторичной конечной точкой – выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ). Для выявления системного объективного ответа в 50% с чувствительностью 80% и ошибкой типа альфа необходимо включить не менее 25 пациентов. Ответ на лечение определялся по критериям RECIST 1.1. Промежуточный анализ запланирован при включении 25% пациентов и был представлен ранее [23].

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, а само исследо-

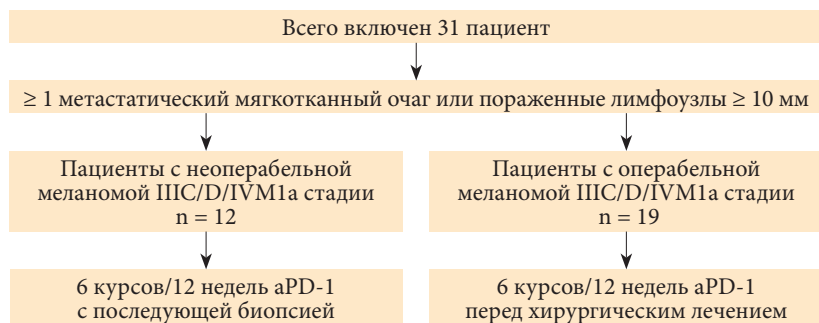


Рис. 1. Дизайн проведенного исследования

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов (n = 31)

Характеристика	Количество пациентов, n (%)
Возраст, годы	61,4 (20–87)
Мужчины	10 (32,3)
ECOG 0	16 (51,6)
ECOG 1	15 (48,3)
Эквивалент стадии на момент начала терапии:	
■ IIIВ-С/D	■ 24 (77,4)
■ M1a	■ 6 (19,4)
■ M1d	■ 1 (3,2)
Резектабельная опухоль	19 (61,3)
Нерезектабельная опухоль	12 (38,7)
Мутация BRAF V600E	10 (32,3)

Таблица 3. Количество пациентов, получивших разное количество внутритюмолевых введений aPD-1

Количество введений	Количество пациентов
1	1
3	2
4	3
5	2
6	17
8	3
10	1
12	1
18	1

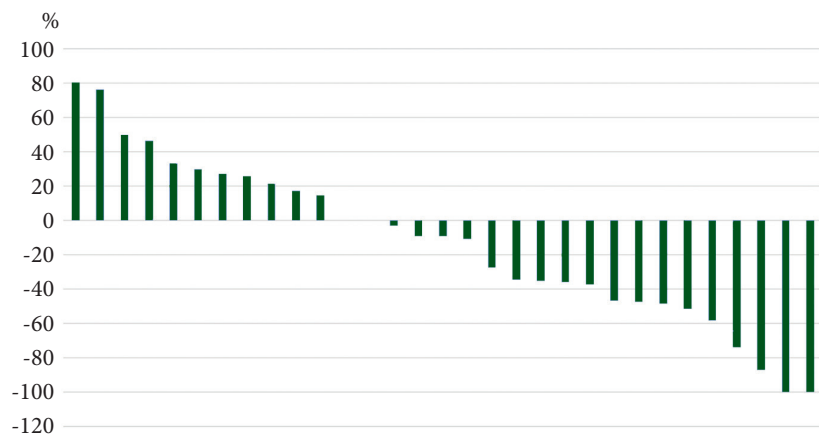


Рис. 2. Изменение суммы максимальных диаметров измеримых очагов на 12-й неделе в сравнении с исходными данными у пациентов, получивших неoadъювантную иммунотерапию

вание одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Результаты

С марта 2016 г. по март 2019 г. в исследование включен 31 пациент: с неоперабельной опухолью стадии IIIС/D/IVM1a-d (первая когорта, n = 12) и операбельной опухолью стадии IIIС/D/IVM1a (вторая когорта, n = 19) (рис. 1).

Период наблюдения за пациентами – с марта 2016 г. по март 2021 г.

Медиана наблюдения – 42,7 месяца.

Исходные характеристики приведены в табл. 2. Средний возраст пациентов – 61 год. Мужчины – 32,2% от всех пациентов. Статус ECOG 0 – у 51,6%. На момент включения в исследование с меланомой III стадии – 24 (77,4%) пациента, IV стадии – семь пациентов (M1a – 6 (19,4%), M1d – 1 (3,2%)). Мутация в гене BRAF выявлена у 10 (32%) пациентов. У 6 (19,3%) пациентов данные по мутации не получены. У 1 (3,3%) пациента выявлена мутация SKIT и у 2 (6,4%) – мутация NRAS. Из запланированных шести введений все введения получили 23 пациента из 31 (74%), из них шести (19%) пациентам лечение продолжено после завершения 12-недельного курса терапии ввиду убедительного клинического эффекта и/или отказа пациента от хирургической операции (табл. 3). Средняя доза на введение препарата составила 44,6 мг (с учетом различной концентрации ниволумаба и пембролизумаба). Медиана кумулятивной дозы aPD-1 за неoadъювантный курс – 180 мг. Минимальный размер метастатического узла до лечения – около 10 мм, максимальный – 84 мм, медиана максимального размера индексного очага – 35,8 мм.

Клиническая частота ответов на лечение (cORR) составила 67,7% (21/31), при этом полные клинические ответы на лечение наблюдались у 5 (16,1%) пациентов. Глубина ответа на лечение представлена на рис. 2.

После проведения неoadъювантной иммунотерапии запланировано 19 операций, однако проведено 17. Один пациент отказался от операции, так как метастатический очаг регрессировал (кор-биопсия подтвердила отсутствие остаточной опухоли). У второго пациента на фоне терапии, несмотря на уменьшение метастатического очага, в который вводился препарат, появился отдаленный новый метастатический очаг, пациент был переведен на дальнейшее системное введение в/в капельно.

Полный патоморфологический ответ (pORR), по данным гистологического исследования, наблюдался у 7 (22,6%) пациентов (табл. 4). Прогрессирование болезни на фоне терапии отмечалось у 9 (29%) пациентов, стабилизация – у 7 (22,6%).

На рис. 3 представлены пациенты с полным ответом (ПО) или частичным ответом (ЧО) на лечение. Самый длительный ответ – 50 месяцев, самый короткий – 3. У шести пациентов из 14 отмечено прогрессирование, несмотря на зарегистрированный ранее ответ на лечение. Один пациент умер



Таблица 4. Частота ответов на лечение

Наилучший ответ опухоли	Клинический	Патоморфологический
ПО, абс. (%)	5 (16,1)	7 (22,6)
ЧО, абс. (%)	10 (32,3)	14 (45,2)
СТ, абс. (%)	5 (16,1)	–
ПР, абс. (%)	10 (32,3)	10 (32,3)
НД, абс. (%)	1 (3,2)	–
ЧОО, %	67,7 (21/31)	
Медиана наблюдения, месяцы	42,7	

Примечание. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СТ – стабилизация; ПР – полный регресс; НД – нет данных; ЧОО – частота объективных ответов.



Рис. 3. Длительность ответа на проведенную терапию у пациентов, которым не выполнено хирургическое лечение

Таблица 5. Основные причины смерти пациентов в исследовании

Статус	Количество пациентов	
	абс.	%
Живы	19	61,3
Смерть вследствие:		
■ прогрессирования меланомы	10	32,3
■ осложнений лечения	1	3,2
■ других причин	1	3,2

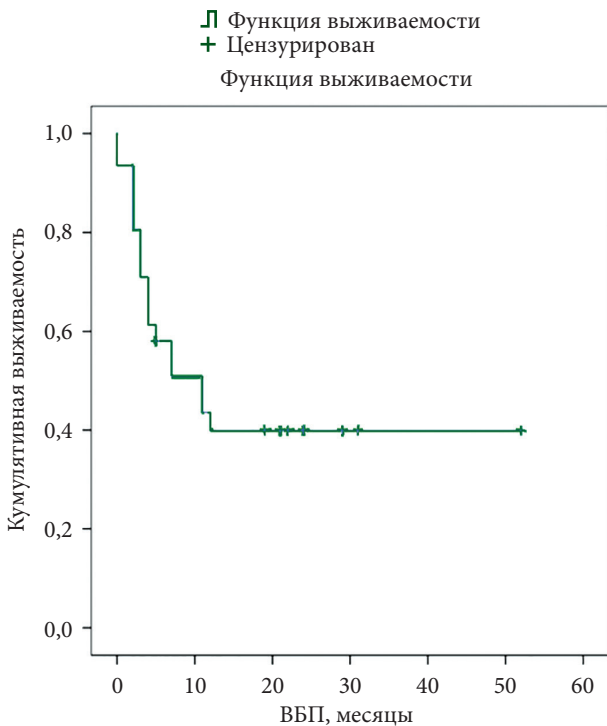


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (вся популяция)

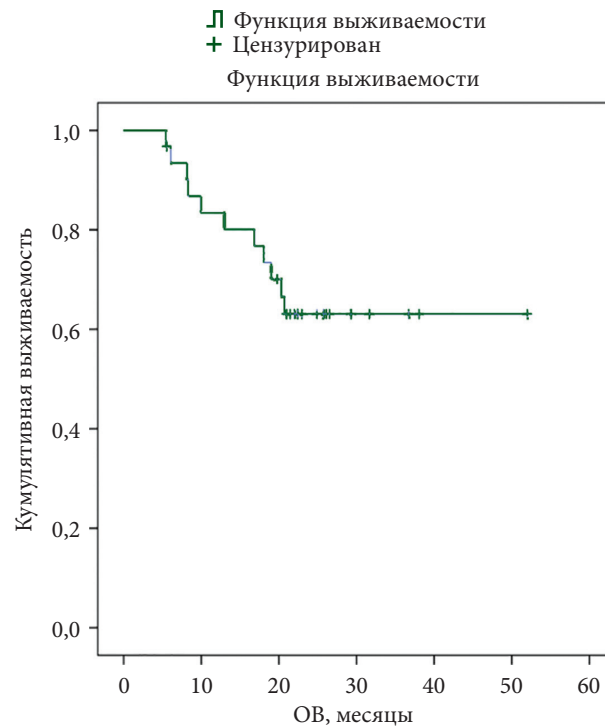


Рис. 5. Общая выживаемость (вся популяция)

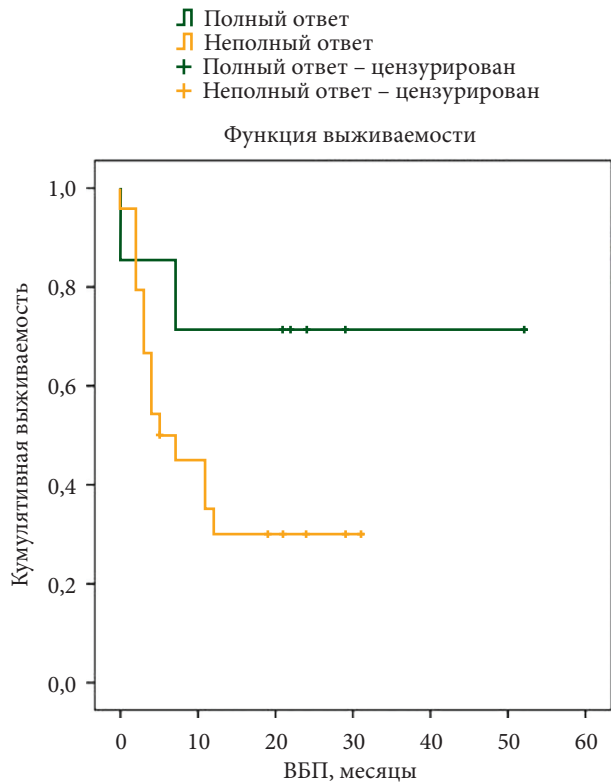


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования (вся популяция) в зависимости от ответа на проводимое лечение

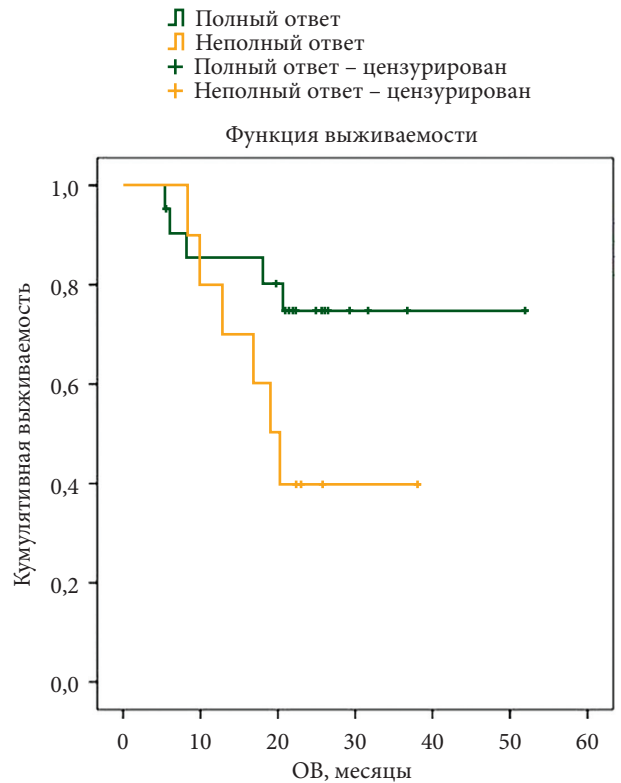


Рис. 7. Общая выживаемость (вся популяция) в зависимости от ответа на проводимое лечение

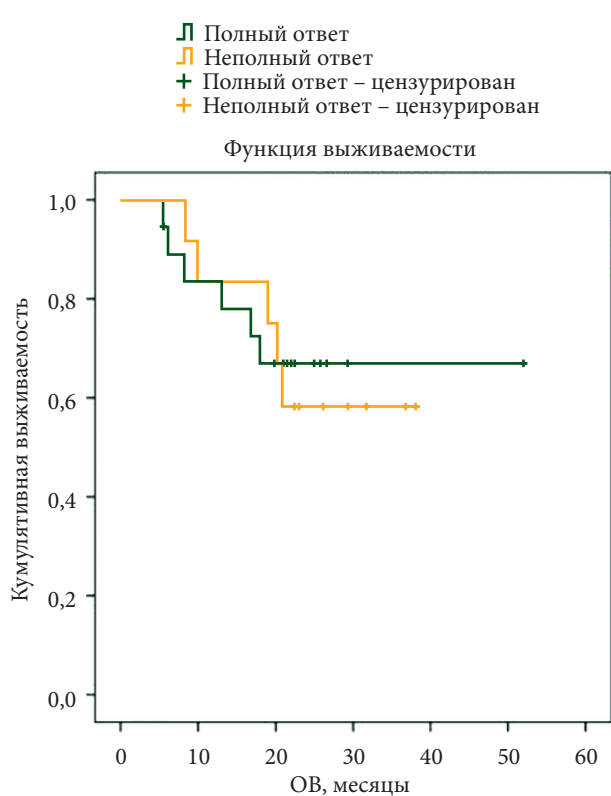


Рис. 8. Общая выживаемость пациентов в зависимости от исходной распространенности заболевания

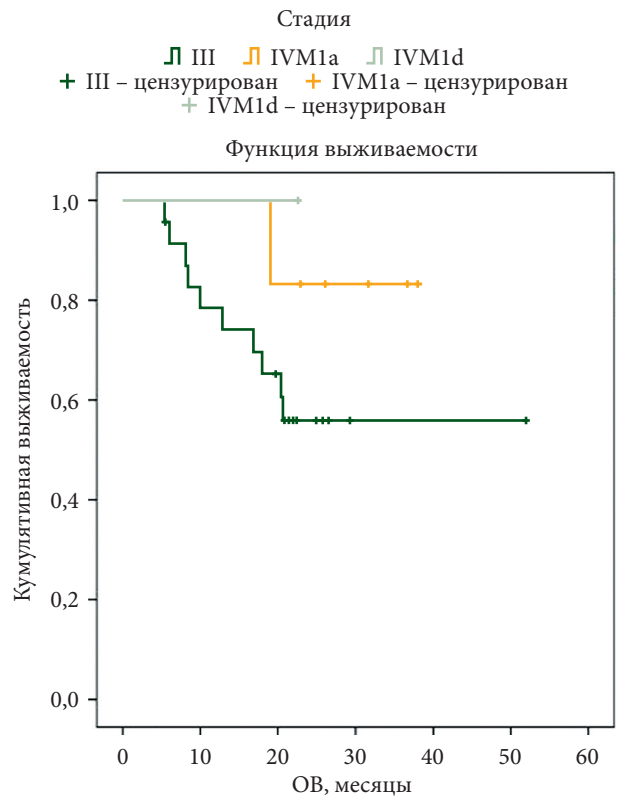


Рис. 9. Общая выживаемость пациентов в зависимости от исходной резектабельности процесса



от прогрессирования заболевания, несмотря на развившийся ранее ПО на лечение.

При этом у 13 пациентов не отмечается прогрессирование заболевания, а у 18 наблюдается. Причиной смерти у большинства умерших являлось прогрессирование меланомы (табл. 5).

Медиана ВВП составила 11 месяцев (рис. 4). Медиана ОВ – более 50 месяцев и не достигнута (рис. 5).

Медиана ВВП у пациентов с ПО – 48 месяцев, у пациентов без ПО – 4 месяца (рис. 6). Медиана ОВ у пациентов с ПО не достигнута, у пациентов без ПО на лечение – 19 месяцев (рис. 7).

В настоящей серии наблюдений не получено различий в ОВ между пациентами с меланомой III и IVM1a стадии, вероятно, вследствие недостаточного количества пациентов в группах (рис. 8). ОВ представлена в зависимости от резектабельности процесса (рис. 9). Медиана ОВ у пациентов с резектабельными метастазами – 47 месяцев, с нерезектабельными – 35 месяцев. Биомаркеры, изученные в данной работе, включали в себя молекулярно-генетические свойства опухоли и состав иммунного инфильтрата опухоли. Результаты молекулярно-генетического исследования представлены в табл. 6.

Не установлено связи между молекулярно-генетическим статусом и ответом на внутриопухолевую иммунотерапию. Иммунный инфильтрат опухоли у большинства пациентов исследовать не удалось.

На фоне иммунотерапии у нескольких пациентов развились НЯ. У одного пациента – колит 4-й степени (пациент без ПО на лечение). Аутоиммунный тиреоидит – у одной пациентки 4-й степени и у трех – 1-й степени, среди них у троих ПО на лечение. Также к НЯ можно отнести болезненность в месте инъекции при введении препарата у всех пациентов.

Таблица 6. Молекулярно-генетические характеристики опухоли у ответивших и не ответивших на лечение пациентов

Мутация	pCR, абс. (%)	Non-pCR, абс. (%)
<i>BRAF V600E</i>	1 (14)	9 (37,5)
<i>BRAF WT</i>	3 (42)	12 (50)
<i>UNK</i>	3 (42)	0
<i>CKIT</i>	0	1 (4,2)
<i>NRAS</i>	0	2 (8,3)

Выводы

Таким образом, в данном пилотном исследовании продемонстрировано, что большинство пациентов, ответивших на лечение в неoadъювантном режиме, продолжали отвечать и на условно-адъювантную терапию.

Также можно отметить, что и на небольших дозах препарата у пациентов наблюдался ПО. Можно предположить, что у PD-1-ингибиторов нет дозозависимости. Однако, несмотря на дозы, у некоторых пациентов наблюдались аутоиммунные реакции, а это означает, что введение препарата непосредственно в опухоль не является более безопасным по сравнению с внутривенным введением.

Частота объективного ответа на лечение сопоставима с таковой при внутривенном введении.

Учитывая отсутствие у многих пациентов данных о наличии различных рецепторов в опухоли и клеток иммунной системы в ее микроокружении, по-прежнему нельзя достоверно оценить, влияют ли TILs на исходы иммунотерапии и являются ли они предиктивным фактором. 🧐

Литература

1. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (5): 643–654.
2. Ascierto P.A., Del Vecchio M., Mandala M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (11): 1465–1477.
3. Grossmann K.F., Othus M., Patel S.P., et al. Final analysis of overall survival (OS) and relapse-free-survival (RFS) in the intergroup S1404 phase III randomized trial comparing either high-dose interferon (HDI) or ipilimumab to pembrolizumab in patients with high-risk resected melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2021. 39 (15_suppl): 9501–9501.
4. Eggermont A.M.M., Kicinski M., Blank C.U., et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (4): 519–527.
5. Gastman B.R., Gerami P., Kurley S.J., et al. Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (1): 149–157.
6. Amaral T.M.S., Hoffmann M.C., Sinnberg T., et al. Clinical validation of a prognostic 11-gene expression profiling score in prospectively collected FFPE tissue of patients with AJCC v8 stage II cutaneous melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2020; 125: 38–45.
7. Johansson I., Tempel D., Dwarkasing J.T., et al. Validation of a clinicopathological and gene expression profile model to identify patients with cutaneous melanoma where sentinel lymph node biopsy is unnecessary. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2021; 48 (2): 320–325.



8. Hugo W., Zaretsky J.M., Sun L., et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Cell*. 2016; 165 (1): 35–44.
9. Cristescu R., Mogg R., Ayers M., et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science*. 2018; 362 (6411): 3593.
10. Sun S., Xu L., Zhang X., et al. Systematic assessment of transcriptomic biomarkers for immune checkpoint blockade response in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (7): 1639.
11. Auslander N., Zhang G., Lee J.S., et al. Robust prediction of response to immune checkpoint blockade therapy in metastatic melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24 (10): 1545–1549.
12. Ayers M., Lunceford J., Nebozhyn M., et al. IFN-gamma-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J. Clin. Invest.* 2017; 127 (8): 2930–2940.
13. Lu S., Stein J.E., Rimm D.L., et al. Comparison of biomarker modalities for predicting response to PD-1/PD-L1 checkpoint blockade. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (8): 1195–1204.
14. Baltussen J.C., Welters M.J.P., Verdegaal E.M.E., et al. Predictive biomarkers for outcomes of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in melanoma: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (24): 6366.
15. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24 (11): 1649–1654.
16. Rozeman E.A., Hoefsmit E.P., Reijers I.L.M., et al. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat. Med.* 2021; 27 (2): 256–263.
17. Webe J., Glutsh V., Geissinger E., et al. Neoadjuvant immunotherapy with combined ipilimumab and nivolumab in patients with melanoma with primary or in transit disease. *Br. J. Dermatol.* 2020; 183 (3): 559–563.
18. Versluis J.M., Reijers I.L.M., Rozeman E.A., et al. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in synchronous clinical stage III melanoma. *Eur. J. Cancer*. 2021; 148: 51–57.
19. Rozeman E.A., Menzies A.M., van Akkooi A.C.J., et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (7): 948–960.
20. Blank C.U., Rozeman E.A., Fanchi L.F., et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24 (11): 1655–1661.
21. Malvey J., Samoylenko I., Schadendorf D., et al. Talimogene laherparepvec upregulates immune-cell populations in non-injected lesions: findings from a phase II, multicenter, open-label study in patients with stage IIIB-IVM1c melanoma. *J. Immunother. Cancer*. 2021; 9 (3): e001621.
22. Caushi J.X., Zhang J., Ji Z., et al. Transcriptional programs of neoantigen-specific TIL in anti-PD-1-treated lung cancers. *Nature*. 2021; 596 (7870): 126–132.
23. Samoylenko I., Korotkova O.V., Zabolina T., et al. Intralesional anti-PD1 treatment in patients with metastatic melanoma: the pilot study. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (5_suppl): 188.

Intra-Tumor Anti-PD-1 Therapy in Patients with Stage III–IVM1a Skin Melanoma. Pilot Study

Ye.V. Kogay, I.V. Samoylenko, PhD, K.A. Baryshnikov, PhD, L.V. Demidov, PhD

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Igor V. Samoylenko, i.samoylenko@ronc.ru

The intra-tumor administration of anti-PD-1 drugs is an innovative approach to the treatment of patients with stage III–IVM1a skin melanoma. A pilot study conducted at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology is aimed at evaluating the effectiveness and safety of this technique. The study included 31 patients divided into two cohorts: with inoperable and operable tumors. During the study, patients were injected with anti-PD-1 drugs (nivolumab or pembrolizumab) directly into the tumor under ultrasound control every two weeks for 12 weeks. The results showed a clinical response rate for treatment in 67.7% of cases, including complete clinical responses in 16.1% of patients. A complete pathomorphological response was achieved in 22.6% of patients. The median progression-free survival was 11 months, while the median overall survival exceeded 50 months and was not reached at the time of analysis. Despite the small sample size, the results of this study demonstrate the potential of intra-tumor administration of anti-PD-1 drugs as an effective and promising method of treating skin melanoma in a neoadjuvant setting. This approach can become an alternative to traditional methods of treatment, offering a more targeted effect on the tumor and the possibility of reducing the duration of treatment, as well as reducing the risk of systemic side effects. However, further studies involving a larger number of patients are needed to confirm the effectiveness and safety of this technique.

Keywords: anti-PD-1, skin melanoma

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ¹



Оницит[®]

палонсетрона гидрохлорид для инъекций
0,25 мг/5 мл

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ²**



Полный ответ в острой фазе у 81% пациентов^{3,*}



1 инъекция = 5 дней профилактики²



Рекомендован международными и российскими клиническими протоколами⁴⁻⁷



Применяется у детей с 1 месяца¹

* Многоцентровое рандомизированное двойное слепое стратифицированное исследование III фазы (N = 570). Пациенты были рандомизированы для получения палонсетрона в дозе 0,25 мг или 0,75 мг либо ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно однократно за 30 мин до начала умеренно эметогенной химиотерапии. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рвотных эпизодов и потребности в применении резервных препаратов (полный ответ, ПО) в течение 24 часов после введения химиотерапии (острая фаза). Вторичные конечные точки включали эффективность во время отсроченной фазы (≤5 дней после химиотерапии) и общую переносимость. Полный ответ на однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг при умеренноэметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдался у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) — у 74,1% пациентов, совокупно в обеих фазах (0–120 ч) — у 69,3% пациентов³.
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оницит[®] (ЛП-000716) (обновлено 12.07.2022). 2. Aapro M. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3(6):1009–1020. 3. Gralla R. et al. Ann Oncol. 2003;14(10):1570–7. 4. Roila F. et al. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119–v133. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 V.1.4 last update July 2019. Available at: <http://www.mascc.org/>. 5. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol. 2017;35(28):3240–3261. Доступно по ссылке: www.asco.org/. 6. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Antiemesis V4.2020. Доступно по ссылке: www.nccn.org/. 7. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #32, 2019 (том 9). С. 566–575.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ОНИЦИТ. Регистрационный номер: ЛП 000716 от 29.09.2011 (обновлено 12.07.2022). Торговое название препарата: Оницит[®]. Международное непатентованное название: палонсетрон (palonosetron). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых, при первичном и повторном курсах; профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет, при первичном и повторном курсах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца. **СОСТОРОЖНОСТЬ.** Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам: с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-HT₃-рецепторов; с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса; со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.** Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет: данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями (n = 280) после внутривенного введения однократной дозы палонсетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-∞}). После внутривенного введения однократной дозы палонсетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C_{max}) в конце 15-й минуты введения сильно варьировались во всех возрастных группах и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста. Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов во всем возрастным группам после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) и палонсетрон в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (V_d). Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит[®] у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществляется гемодиализ. Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Исследования на животных не показывают прямое или опосредованное влияние на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие. Клинические исследования по применению палонсетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности. Грудное вскармливание. Поскольку нет данных о выделении палонсетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых. Препарат Оницит[®] вводится внутривенно в течение не менее 30 секунд до начала химиотерапии. Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при одновременном назначении глюкокортикостероидов. Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Препарат Оницит[®] вводится внутривенно в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто встречаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): головная боль — до 9%; головокружение, запор — до 5%; диарея. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, понижение артериального давления (АД), extrasystoles, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные extrasystoles, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство беспокойства, эйфория, гиперсемия; со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, глюкозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, ухудшение зрения, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкальциемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма; прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, привкус — чувство «жара», гриппоподобный синдром. **Очень редко наблюдаемые побочные реакции** (< 1/10000): со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический (анафилактикоидный) шок и реакции. **Реакции в месте введения препарата:** жжение, уплотнение, дискомфорт и боль. **Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно и высокоэметогенной), 402 пациента получали однократную дозу палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит[®], ни одна из данных реакций не вошла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детского населения, получавших до 4 циклов химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны дыхательной системы: органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, носовое кровотечение; со стороны нервной системы: головокружение, дискINESИЯ; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакция в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловероятном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP2D6, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P450. **Метоклопрамид:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метоклопрамидом, который является ингибитором изофермента CYP2D6. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP2D6), и амидоароном, хлорпромазином, циметидином, доксорубицином, флуокетином, галоперидолом, пароксетином, хинидином, ранитидином, ритонавиром, сертралином и тербинафином (ингибиторы изофермента CYP2D6). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинэргическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противоположные препараты:** палонсетрон не снижает активность противоположных препаратов (дисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубицин, митоминин). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и нордрединалина повышает риск развития серотонинергического синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит[®] может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мг выявлены два случая развития запора с колостазом, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследуемых дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT₃, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадикардиями, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT₃ необходимо скорректировать гипокальциемии и гипомагниемии. Были получены сообщения о серотонинергическом синдроме при применении антагонистов 5-HT₃ в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадрединалина (ИОЗНС)). Поэтому, рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотонинергическим синдромом. Препарат Оницит[®] не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполаризации и реполяризации желудочка, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЖК палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЖК в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.

