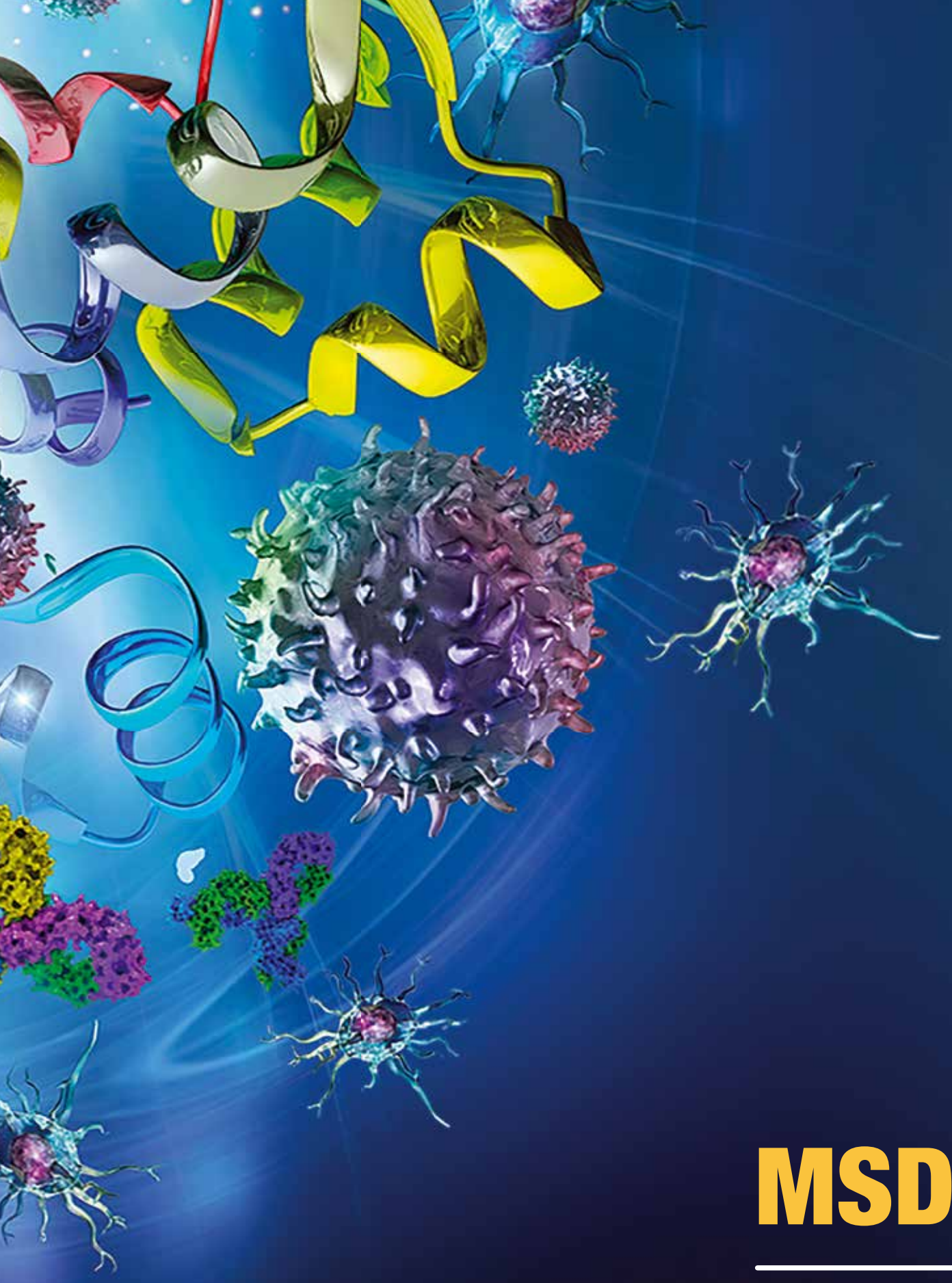

MSD

ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:

ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

безперервний рух
в наукових досягненнях

Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізаваних медичних виданнях. Матеріал воготовлений: грудень 2016. Матеріал придатний до: грудень 2018.
ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М. Амосова, 12, 3 поверх,
тел.: +38(044) 393-74-80, факс: +38(044) 393-74-81
Якщо у вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишіть нам за адресою:
medinfo@merck.com, або звертайтесь на http://medical-msd.com
Авторські права © ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.

ONCO-1205184-0000

Ингибирование PD-1 в иммунотерапии рака

Обнаружение механизмов ускользания клеток опухоли от иммунного надзора открыло новые перспективы в лечении онкологических заболеваний. Современная иммунотерапия направлена на преодоление иммунной толерантности организма к опухоли. Сегодня это наиболее динамично развивающаяся область клинической онкологии, с которой связывают большие надежды. Первым препаратом, разработанным для преодоления иммунной толерантности путем воздействия на трансмембранный рецептор запрограммированной клеточной смерти (PD-1), был пембролизумаб.

Рецептор PD-1 – одна из иммунных контрольных точек, регулирующих естественные защитные реакции организма. Он был идентифицирован в 1992 г. японской исследовательской группой во главе с Tasuku Honjo в Университете Киото. Белок PD-1 представлен на поверхности Т-лимфоцитов, а также других клеток иммунной системы, включая В-лимфоциты и натуральные киллеры. Взаимодействие PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 приводит к трансдукции сигналов, подавляющих активность Т-лимфоцитов.

В отличие от CTLA-4, который ограничивает Т-клеточную активность в начале иммунного ответа, PD-1 уменьшает Т-клеточную активность позднее, когда иммунный ответ уже развивается, и в норме предотвращает повреждение тканей при хроническом воспалении. Лиганды PD-L1 и PD-L2 экспрессируются различными типами иммунных клеток, но также могут присутствовать на клеточной поверхности воспаленных тканей, первичной злокачественной опухоли или ее метастазов.

Чтобы избежать устранения иммунной системой, опухолевые клетки используют несколько различных стратегий, одним из ключевых компонентов которых является эксплуатация PD-1. Лиганд PD-L1 экспрессируется на поверхности клеток многих видов рака и служит основным механизмом, с помощью которого опухолевые клетки уклоняются от иммунного надзора. Связывание с PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов ведет к подавлению их активности.

Доказательства ключевой роли PD-1 в уклонении опухоли от иммунного ответа были получены в целом ряде исследований. Показано, что экспрессия PD-1 на поверхности опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов связана со снижением их эффекторной функции по отношению к нарушенной пролиферации клеток, сокращением выработки цитокинов, снижением цитотоксической активности против опухолевых клеток, а также ухудшением общего исхода заболевания.

Избыточная экспрессия PD-L1 может обеспечиваться двумя разными механизмами. Конститутивная гиперэкспрессия связана с наличием в опухолевых клетках специфических генетических аберраций. Так, в клетках первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы происходит слияние гена трансактиватора MHC класса II (CIITA) с PD-L1 или PD-L2, что приводит к избыточной экспрессии этих белков. Амплификация хромосомы 9p23-24, на которой расположены PD-L1 и PD-L2, приводит к увеличению экспрессии обоих белков при классической лимфоме Ходжкина. Присутствие вируса Эпштейна – Барр в опухолевых клетках также обусловливает повышенную экспрессию PD-L1.

Адаптивные механизмы ускользания от иммунного ответа связаны с индукцией экспрессии PD-L1 в ответ на воздействия со стороны воспалительного микроокружения опухоли. Например, экспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых клеток может быть индуцирована в ответ на повышение концентрации интерферона-γ (ИФН-γ). Кроме того, находящиеся в микроокружении опухоли миелоидные клетки, включая дендритные клетки и моноциты, также экспрессируют PD-L1. При опухолях толстой кишки с микросателлитной нестабильностью PD-L1 экспрессируется главным образом на миелоидных клетках микроокружения. Еще одним потенциальным механизмом повышенной выживаемости опухолевых клеток является обратная передача сигналов через PD-L1.

Чтобы доказать, что блокада взаимодействия PD-1/PD-L1 является эффективным подходом к лечению онкологических пациентов, были предприняты усилия по разработке ингибиторов PD-1 (терапевтических антител). Клинические испытания оказались весьма успешными – сегодня у специалистов нет сомнений, что блокада PD-1 является важной стратегией в иммунотерапии рака. Исходя из результатов фундаментальных исследований, клинические испытания с использованием PD-1 ингибиторов в лечении пациентов с опухолями, резистентных к стандартной терапии, были начаты в США в 2006 г. На сегодняшний день проведены более 200 таких клинических испытаний, в которых использовались 9 видов антител при по крайней мере 20 типах рака, в том числе солидных опухолях и онкогематологических заболеваниях. Общее количество пациентов, получавших ингибиторы PD-1, во всем мире превышает 20 тыс. человек.

Пембролизумаб

Пембролизумаб является первым препаратом, утвержденным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), который был разработан для целенаправленной блокады PD-1 и представляет собой гуманизированное моноклональное IgG4-к антитело. Терапевтическое воздействие пембролизумаба осуществляется за счет повышения способности иммунной системы организма обнаруживать и уничтожать опухолевые клетки. Взаимодействие пембролизумаба с PD-1 не связано с активацией системы комплемента, поэтому он лишен какой-либо цитотоксической активности.

Пембролизумаб выпускается в виде лиофилизированного порошка, который восстанавливают в 0,9% растворе хлорида натрия до конечной концентрации 1-10 мг/мл для внутривенного введения. Растворенный препарат стабилен в течение 4 ч при комнатной температуре и 24 ч в охлажденном виде. В соответствии с утвержденными показаниями, пембролизумаб вводят 1 раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии (в течение 30 мин) в дозе 2 мг/кг.

...при меланоме

В сентябре 2014 г. пембролизумаб был утвержден FDA для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, а также при прогрессировании этого заболевания после терапии ипилимумабом или ингибитором BRAF (при наличии *BRAF*-мутации). Утверждение FDA основывалось на результатах исследования KEYNOTE-001.

В этом исследовании участвовали 173 пациента, которые были разделены на 2 когорты и получали пембролизумаб в разных дозах (2 и 10 мг/кг соответственно). Результаты были сопоставимы в обеих группах, частота общего ответа достигла 26%, и примерно у 70% пациентов наблюдалось уменьшение размеров целевого поражения. При медиане наблюдения 8 мес средняя продолжительность ответа не была достигнута. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была сравнима и составила 22 недели (2 мг/кг) и 14 недель (10 мг/кг); показатель ВБП в течение 1 года составил 57% в обеих группах.

В исследовании KEYNOTE-002 сравнивалась эффективность при прогрессирующей меланоме двух режимов пембролизумаба (2 и 10 мг/кг) и химиотерапии. Все пациенты перенесли ≥2 курсов предшествующей терапии, включая терапию ипилимумабом. Согласно отчету центрального комитета, ответ составил 21 и 25% в группах, получавших пембролизумаб в дозах 2 и 10 мг/кг соответственно, а также 4% в группе химиотерапии. Показатели ВБП в течение 6 мес составили соответственно 34, 38 и 16%. Более 85% ответов на пембролизумаб сохранялись во время анализа ВБП. Медиана продолжительности ответа не была достигнута. Это исследование показало, что пембролизумаб эффективен у пациентов с меланомой после неудачного лечения ипилимумабом.

В исследовании KEYNOTE-006, результаты которого недавно опубликованы (A. Ribas, JAMA, 2016), участвовали 655 пациентов с меланомой III-IV стадии, ранее получавшие не более 1 курса системной терапии (BRAF-ингибитор). Пациенты были распределены на 3 группы (1:1:1) для получения пембролизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели, пембролизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 3 недели, или 4 введений ипилимумаба в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели. У 80% пациентов опухоли экспрессировали PD-L1.

Объективный ответ был достигнут у 33% (194 из 581) ранее леченных пациентов, а также у 45% (60 из 133), ранее не получавших лечения. В общей сложности у 74% (152/205) из этих больных ответ на лечение развивался к моменту среза данных. Следует отметить, что у 44% (90/205) пациентов продолжительность ответа составляла как минимум 1 год и у 79% (162/205) продолжительность ответа была как минимум 6 мес.

ВБП после 1 года лечения достигла 35% (95% ДИ 31-39%) в общей популяции и 52% (95% ДИ 43-60%) среди пациентов, ранее не получавших лечения. Медиана общей выживаемости в общей популяции составила 23 мес (95% ДИ 20-29); показатели выживаемости в течение 12 и 24 мес соответственно составили 66 и 49% (95% ДИ 62-69% и 44-53% соответственно). В подгруппе пациентов, которые до пембролизумаба не получали никакого лечения, медиана общей выживаемости составила 31 мес (95% ДИ 24 – не достигнут), а показатели выживаемости в течение 12 и 24 мес составили соответственно 73 и 60% (95% ДИ 65-79% и 51-68% соответственно). Из всех 655 пациентов 92 (14%) перенесли как минимум один побочный эффект 3 или 4 степени, а 27 (4%) вынуждены были прекратить лечение из-за проявлений токсичности. Серьезные побочные явления были зарегистрированы у 59 (9%) больных.

Авторы сделали вывод, что у пациентов с распространенной меланомой применение пембролизумаба повышает уровень объективного ответа, ВБП в течение 12 мес и общую выживаемость при приемлемом профиле безопасности.

...при немелкоклеточном раке легкого

Осенью 2014 г. по решению FDA пембролизумабу был присвоен статус принципиально нового лекарственного средства для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), что подчеркнуло значимость поиска новых опций для лечения этого заболевания. Решение FDA было основано на данных клинического испытания фазы Ib KEYNOTE-001.

В этом и последующих исследованиях пембролизумаб показал значительную эффективность

Продолжение на стр. 42.

Ингибирование PD-1 в иммунотерапии рака

Продолжение. Начало на стр. 41.

при НМРЛ, резистентном к стандартной химиотерапии. В октябре 2015 г. FDA одобрило пембролизумаб для лечения пациентов с прогрессирующим метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 после неуспешной химиотерапии, содержащей препараты платины. Пембролизумаб также может применяться у пациентов с НМРЛ и мутациями *EGFR* или *ALK*, но только после подтвержденной невосприимчивости к терапии, утвержденной FDA для лечения больных с НМРЛ с данными генетическими аномалиями.

9 октября текущего года на конгрессе ESMO в г. Копенгагене (Дания) были представлены последние результаты двух базовых исследований KEYNOTE-024 и KEYNOTE-021, демонстрирующих потенциал пембролизумаба в первой линии терапии метастатического НМРЛ. Рандомизированное исследование III фазы KEYNOTE-024 показало снижение риска прогрессирования заболевания на 50% и смерти на 40% по сравнению со стандартом терапии первой линии – платиносодержащими режимами (текущим стандартом терапии), при этом у 6% пациентов в группе пембролизумаба наблюдался полный ответ. В исследование были включены пациенты, опухоли которых экспрессируют высокие уровни PD-L1 и не имеют мутаций в генах *EGFR* или *ALK*.

В открытом многоцентровом исследовании I-II фазы KEYNOTE-021 было показано, что в первой линии терапии НМРЛ, независимо от статуса экспрессии PD-L1, пембролизумаб в сочетании с химиотерапией повышает эффективность лечения по сравнению с лечением карбоплатином и пеметрекседом. На фоне комбинированного лечения была достигнута частота объективного ответа 55% по сравнению с 29% при применении только стандартной химиотерапии. Благодаря добавлению пембролизумаба также на 50% снижался риск прогрессирования заболевания и на 40% – риск смерти. На сегодняшний день пембролизумаб является единственным анти-PD-1 препаратом, продемонстрировавшим преимущество в комбинации с химиотерапией по сравнению со стандартным режимом лечения, и исследования по этому показанию продолжаются.

Безопасность лечения

В исследованиях побочные эффекты при приеме пембролизумаба развивались приблизительно у 60% пациентов, но проявления 3-4 степени токсичности наблюдались приблизительно в 15% случаев. Самым распространенным побочным явлением, связанным с лечением, была усталость (20% больных); среди других встречавшихся побочных эффектов – частый или обильный стул, артралгии, тошнота, рвота, инфузионные реакции, явления кожной токсичности.

Побочные эффекты 1-2 степени обычно легко контролируются с помощью симптоматической терапии. Эндокринные нарушения могут потребовать специфического лечения. Эти нежелательные явления, как правило, не влекут за собой нарушение режима терапии пембролизумабом.

Наиболее серьезными иммуноопосредованными побочными эффектами, связанными с терапией пембролизумабом и способными привести к прекращению лечения, являются нарушения функции щитовидной железы (гипотиреоз или гипертиреоз), реже – гепатит и пневмонит. Поскольку гипотиреоз вначале может протекать бессимптомно, регулярный контроль функции щитовидной железы рекомендуется для всех пациентов, получающих лечение пембролизумабом. Важен тщательный мониторинг состояния легких у пациентов с заболеваниями легких в анамнезе.

Прогностические маркеры для ингибиторов PD-1

Исследования показали, что экспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых клеток может быть надежным фактором прогноза эффективности терапии пембролизумабом.

По данным проекта Cancer Genome Atlas, который охватывает 7042 образца опухоли 30 типов рака, чаще всего соматические мутации встречаются при меланоме, тогда как при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого, раке мочевого пузыря, раке желудка и аденокарциноме пищевода их частота снижается. Исходя из результатов предшествующих исследований, ожидается, что PD-1-ингибиторы будут эффективны при раке с высокой частотой соматических мутаций. Это связывают с тем, что опухоли с многочисленными мутациями обязательно экспрессируют многочисленные мутантные опухолевые антигены, и иммуносупрессия, опосредованная PD-1, происходит в присутствии многочисленных Т-клеток, способных специфически распознавать эти мутантные неоантигены. В исследованиях наблюдалась корреляция между терапевтической эффективностью пембролизумаба и повышением регуляции ряда генов, которое характерно для курильщиков, а также количеством неоантигенов и наличием нарушений в системе репарации ДНК, которые связаны с повышенным количеством мутаций. Возможно, высокая эффективность пембролизумаба при раке легкого определяется именно геномным ландшафтом опухоли.

Маркеры иммунологического ответа

Были предприняты значительные усилия, чтобы охарактеризовать особенности действия иммунотерапии и определить маркеры, свидетельствующие об ответе на иммунотерапию в организме конкретного пациента. Эти исследования предоставили важное понимание механизмов действия ингибиторов иммунных контрольных точек, которые приближают к возможности рационального выбора комбинированной терапии.

Поиск маркеров эффективности иммунотерапии важен, поскольку позволит определять снижение иммунной толерантности и развитие иммунного ответа на опухоль. В качестве опухолевых маркеров иммунной активации рассматриваются CD8 Т-лимфоцитов, иммуногистохимическое определение PD-L1 (как фармакодинамический маркер функции Т-лимфоцитов), а также определение клональности Т-лимфоцитов. Изменения в биомаркерах периферической крови на фоне иммунотерапии могут быть кратковременными аналогично дифференциации Т-лимфоцитов после вирусных инфекций.

Раннее взятие проб крови особенно важно с точки зрения раннего обнаружения проявлений острой токсичности, в частности, повышения уровня цитокинов как отличительного признака синдрома высвобождения цитокинов – наиболее распространенного проявления токсичности, связанного с Т-клетками. Действительно, показано, что концентрация IL-6 сильно увеличивается во время синдрома высвобождения цитокинов, что обусловливает использование антител против IL-6 для управления рисками. Для того чтобы охватить кинетику иммунологических явлений, может быть оправдан обширный последовательный забор образцов крови при каждом курсе лечения, особенно после первого введения препарата.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствует подробная информация об иммунологических эффектах противоопухолевых биологических препаратов, которые не относятся к иммунотерапии, но могут стать перспективными для комбинирования с ингибиторами иммунных контрольных точек. Рост и выживание опухолевых клеток происходят в тесной взаимосвязи с иммунной микросредой, причем различные популяции мутантных опухолевых клеток сосуществуют в условиях постоянной конкуренции. На основе новых знаний о механизмах иммунного ответа и иммунного избегания в качестве основы для разработки рациональных стратегий комбинированной терапии предложено понятие континуума опухолевого иммунитета. Выяснение сложных молекулярных и клеточных взаимодействий между всеми этими сосуществующими клетками должно внести значительный вклад в определение оптимальных препаратов-партнеров для комбинирования с пембролизумабом.

Возможно, в будущем оценка иммунологических маркеров ответа будет использоваться в качестве первичных конечных точек при исследовании иммунотерапии по аналогии с изучением минимальной остаточной болезни при лейкозе.

Иммунотерапия с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек является быстро развивающимся направлением в онкологии и открывает широкие перспективы для применения при целом ряде опухолей. Исследования указывают на центральную роль PD-1 и его лигандов в ускользании опухолей от иммунного надзора и обосновывают применение в терапии онкологических заболеваний ингибиторов PD-1 или PD-L1. Современные научные данные позволяют предполагать, что в будущем иммунотерапия будет играть ключевую роль в лечении пациентов с широким диапазоном опухолей.

Литература

1. Hamanishi J., Mandai M., Matsumura N. et al. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. Int J Clin Oncol. 2016; 21: 462-473.
2. Medina P.J., Adams V.R. PD-1 Pathway Inhibitors: Immuno-Oncology Agents for Restoring Antitumor Immune Responses. Pharmacotherapy. 2016; 36(3): 317-334.
3. Kwok G., Yau Th. C.C., Chiu J.W. et al. Pembrolizumab (Keytruda). Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2016.
4. ESMO 2016 Press Release: Pembrolizumab New Option for First Line Treatment of Patients with Advanced Lung Cancer and High PD-L1 Expression. www.esmo.org.
5. ESMO 2016 Press Release: First-line Pembrolizumab Plus Chemotherapy Significantly Improves Outcomes in Advanced NSCLC. www.esmo.org.
6. Hegde P.S., Karanikas V., Evers S. The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition. Clin Cancer Res. 2016; 22(8): 1865-74.
7. Ribas A., MD, Hamid O., Daud A. et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. JAMA. 2016; 315(15): 1600-1609.

Подготовила ***Катерина Котенко***

В Украине пембролизумаб зарегистрирован под торговым наименованием Китруда® и показан для лечения меланомы (нерезектабельной или метастатической) в виде монотерапии, а также для лечения локально прогрессирующего или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых, у которых опухоль экспрессирует PD-L1 и которые получали ранее как минимум один курс химиотерапии. Пациенты с *EGFR*- либо *ALK*-положительными мутациями также должны получать плановую терапию при этих мутациях до начала лечения препаратом Китруда®.

Настоящая информация предоставлена компанией MSD в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(-ам), может не совпадать с инструкцией по применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации, до назначения.

ONCO-1205187-0000