

КІТРУДА®*
пембролізумаб

**Вже доступний
для пацієнтів України**

СИЛА АНТИ PD-1

НОВИЙ РІВЕНЬ ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ^{1,2}

- З нерезектабельною або метастатичною меланою у дорослих³
- З локально прогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень у дорослих, у яких пухлини експресують PD-L1, та які раніше отримали, як мінімум, один курс хіміотерапії та/або планову терапію при позитивних мутаціях EGFR або ALK³

КІТРУДА® (пембролізумаб), концентрат для розчину для інфузій (100 мг у флаконі)

Протипоказання. Гіперчутливість до пембролізумаба або будь-якої допоміжної речовини.

Коротка характеристика профіля безпеки. Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під час лікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумаба, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Оцінка безпеки пембролізумаба проводилася в клінічних дослідженнях у 2 799 пацієнтів із меланою на пізній стадії або недрібноклітинним раком легень. У цій популяції пацієнтів найпоширенішими побічними реакціями (>10 %) при введенні пембролізумаба були втома (24 %), висип (19 %), свербіння (18 %), діарея (12 %), нудота (11 %) і артралгія (10 %). Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості. Найсерйознішими побічними реакціями були імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією до застосування препарату КІТРУДА®.

Посилання:

1. Robert C, Schachter J, Long GV та інші дослідники для KEYNOTE-006. Пембролізумаб в порівнянні з іпілімумабом у пацієнтів з меланою. N Eng J Med. 2015;372(26):2521-2532. 2. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, та інші. Пембролізумаб в порівнянні з доцетакселом для раніше лікованих, PD-L1-позитивних пацієнтів з метастатичним або локально прогресуючим недрібноклітинним раком легень (KEYNOTE-010): рандомізоване контрольоване дослідження. Lancet. 2016;387(10027):1540-1550. 3. Інструкція до застосування препарату Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/15484/01/01, наказ МОЗ №987 від 21.09.2016 року.

* – зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.

ONCO-1215775-0000



Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях. Матеріал виготовлений: квітень 2017. Матеріал придатний до: квітень 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 MSD, пишіть нам на адресу: medinfo@merck.com, або звертайтеся на <http://medical-msd.com>
Авторські права ©[2017] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.



А.А. Ковалев, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

Микросателлитная нестабильность как универсальный онкомаркер эффективной иммунотерапии рака

23 мая 2017 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) приняло беспрецедентное решение, аналогов которому раньше не было: утверждено *pan tumor* показание для иммунотерапии пембролизумабом злокачественных опухолей, объединенных не анатомической локализацией, а общими молекулярными особенностями – нарушением системы репарации ДНК (dMMR) и связанной с ним микросателлитной нестабильностью (MSI).

Эффект иммунного ускользания

Современная стратегия терапии онкологических пациентов направлена на клеточное звено иммунитета – Т-лимфоцит, который после активации дендритными и антиген-презентирующими клетками должен уничтожить раковую клетку. Однако существует множество механизмов ускользания раковых клеток от их распознавания и элиминации иммунной системой.

Так, опухоль может формировать иммуносупрессивную среду вокруг своих клеток за счет цитокинов, хемокинов, метаболитов, иммунных регуляторных и ингибирующих В-клеток. Раковые клетки способны повышать вокруг себя уровни толерогенных ферментов (индоламина, аргиназы) и тем самым препятствовать распознаванию дендритной клеткой опухоль-ассоциированных антигенов. Дендритная клетка может не распознавать опухолевые антигены, производимые раковой клеткой, также из-за эпигенетического и посттранскрипционного молчания.

В целом злокачественные новообразования человека, включая гемобластозы, солидные опухоли у детей и большинство солидных опухолей у взрослых, обладают низкой иммуногенностью, и поэтому не распознаются Т-лимфоцитами. Однако существуют и иммуногенные солидные опухоли. К ним относятся новообразования с нарушенной системой репарации ДНК (dMMR – mismatch repair deficiency) и микросателлитной нестабильностью (MSI – microsatellite instability). Эти опухоли объединены в одну группу не по признаку анатомической локализации, а по общему признаку молекулярных характеристик, резко повышающих их мутагенность.

Мутагенные опухоли лучше реагируют на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек.

Нарушение системы репарации ДНК и микросателлитная нестабильность как молекулярные признаки мутагенных (иммуногенных) опухолей

Ошибки, спонтанно возникающие во время репликации ДНК, обычно успешно устраняются системой MMR (mismatch repair). Образующийся комплекс с поврежденным участком ДНК заменяется правильной последовательностью нуклеотидов.

Клетки с аномально функционирующей системой dMMR (mismatch repair deficiency) не могут исправить репликационные повреждения

и, следовательно, накапливают ошибки, что приводит к созданию новых микросателлитных фрагментов.

Микросателлитами называются повторяющиеся короткие последовательности фрагментов ДНК. У каждого человека длина микросателлитов индивидуальна (обычно 1-5 нуклеотидов). Наиболее распространенным микросателлитом является повтор нуклеотидов С и А. Эта последовательность встречается в геноме человека десятки тысяч раз.

Под MSI подразумевают потерю или появление короткой последовательности нуклеотидов в аллелях микросателлита. Наличие MSI говорит о том, что система белков dMMR неспособна устранять несоответствия и ошибки репликации ДНК, которые происходят в S-фазе клеточного цикла.

Феномен MSI является уникальным, поскольку ошибки репликации изменяются по длине, а не по последовательности нуклеотидов – чем больше длина MSI, тем больше скорость мутации.

Микросателлитная нестабильность была открыта в 1970 г. Bert Vogelstein при создании теории канцерогенеза колоректального рака. Впервые эта молекулярная аномалия была обнаружена у пациента с пигментной ксеродермой.

В целом наличие MSI в клетках опухоли является доказательством ее генетической гипермутативности.

Опухоли, ассоциированные с MSI

Подобная молекулярная аномалия характерна для пациентов с наследственным раком ободочной кишки (синдром Линча) и другими опухолями, ассоциированными с этим семейным синдромом (рак эндометрия, желудка, яичника, поджелудочной железы, мочевого пузыря, тонкой кишки, опухоли билиарного тракта, головного мозга, аденомы сальных желез, кератоакантомы). Именно у пациентов с этими злокачественными опухолями наиболее часто выявляется высокий MSI-фенотип раковых клеток.

Ранее для клинической диагностики наследственного рака (доказанный MSI-фенотип) использовали так называемые Амстердамские критерии II, сегодня для этих

целей рекомендуются исправленные критерии Bethesda.

Согласно критериям Bethesda, обнаружение MSI в тканях опухоли следует проводить у молодых (<50 лет) пациентов с колоректальным раком и у больных любого возраста при наличии синхронного (метахронного) колоректального рака и ассоциированных с ним опухолей других перечисленных выше локализаций.

Колоректальный рак с MSI-фенотипом высокой степени диагностируется также у пациентов в возрасте до 60 лет, у больных при наличии родственников первой линии родства, страдающих синдромом Линча, или двух или более родственников первой или второй линии родства, страдающих синдромом Линча, независимо от возраста.

В целом при колоректальном раке и других опухолях, ассоциированных с синдромом Линча, MSI обнаруживается более чем в 90% случаев.

Методы обнаружения MSI в тканях опухоли

Заподозрить наличие MSI в тканях опухоли в ходе морфологического исследования можно при выявлении высокой Т-клеточной лимфоцитарной инфильтрации в межклеточных промежутках эпителиоцитов опухолевой ткани, при так называемой кроноподобной лимфоцитарной инфильтрации опухоли и окружающей ее ткани, при муцинозной и перстневидноклеточной дифференцировке опухолевых клеток, а также при медуллярной морфологии (низко-/недифференцированная карцинома с массивной лимфоцитарной инфильтрацией солидного или синцитиального строения и клетками с крупными пузырьковидными ядрами и выраженными ядрышками).

Для обнаружения микросателлитной нестабильности используют иммуногистохимический (ИГХ) анализ. При ИГХ-методе применяют антитела к четырем белкам MMR для выявления потери экспрессии этих белков – MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2.

Первое многоцентровое клиническое исследование, изменившее стандарты терапии рака

Одобрение FDA пембролизумаба для взрослых и педиатрических пациентов с неоперабельными или метастатическими опухолями различных локализаций с наличием MSI или dMMR было основано на данных 149 пациентов – участников 5 клинических

исследований KEYNOTE, опухоли которых прогрессировали после предшествующего лечения и у которых «отсутствовали дальнейшие удовлетворительные терапевтические альтернативы». У 90 пациентов был колоректальный рак (прогрессирование после FOLFOX или FOLFIRI), у 59 – один из 14 других типов рака с молекулярными аномалиями MSI-H или dMMR.

Определение MSI-H или dMMR-статуса опухоли в исследовании проводили проспективно. Для этого использовали полимеразную цепную реакцию или иммуногистохимический анализ.

Пациенты получали пембролизумаб в дозе либо 200 мг каждые 3 недели, либо 10 мг/кг каждые 2 недели. Лечение продолжалось до неприемлемой токсичности или до прогрессирования заболевания.

Объективная частота ответа по критериям RECIST 1.1 составила 39,6%. У 78% больных, которые ответили на пембролизумаб, ответы сохранялись 6 мес и более. Зарегистрировано 11 полных и 48 частичных ответов независимо от того, был ли это колоректальный рак, или опухоль другой локализации.

Полученных данных оказалось достаточно, чтобы FDA ускоренно расширило показания к применению пембролизумаба, распространив их на множество иммуногенных (мутагенных) солидных опухолей.

Перспективы терапии онкологических больных, основанные на биологии, а не на анатомической локализации опухоли

Достижения постгеномной эры, создание молекулярно-генетических классификаций рака, дополняющих клиническую классификацию TNM, идентификация мутаций-драйверов, определяющих общие механизмы прогрессирования опухоли для различных злокачественных образований, сделали возможным планирование терапевтических стратегий по совершенно новому принципу.

Иммунотерапия опухолей не по их принадлежности к анатомической локализации, а по признаку общих молекулярных событий (MSI) открывает новые возможности для современного персонализированного лечения.

ДО ТЕМИ

Ключ імунотерапії: шанс на життя при 15 видах раку

Пембролізумаб – це гуманізоване моноклональне антитіло, що зв'язується з рецептором програмованої смерті клітин-1 (PD-1), розташованим на Т-лімфоцитах. Рецептор PD-1 є негативним регулятором імунної відповіді Т-клітин та належить до імунних контрольних точок (immune check-point). Пембролізумаб, блокуючи рецептор PD-1, відновлює силу імунної відповіді Т-клітин, забезпечуючи одночасно подвійну блокаду зв'язування з лігандами PD-L1 і PD-L2, які експресуються клітинами пухлини.

Серед усіх типів злоякісних новоутворень кожна 25-та пухлина демонструє високий ступінь микросателітної нестабільності. Такий гіпермутаційний фенотип зазвичай виникає внаслідок помилок реплікації через неспроможність системи репарації помилково спарених нуклеотидів (mismatch repair; MMR).

Неспроможність MMR призводить до мутацій, які на 1 або 2 порядки вищі

порівняно з клітинами зі збереженою системою MMR. Через нездатність пухлинних клітин коригувати помилкові інсерції або делеції пар нуклеотидів у геномі виникають численні місенс-мутації. Особливо вразливими до мутацій є короткі тандемні повтори, тому їх можна використовувати як маркери гіпермутації.

Гіпермутація робить MMR-дефіцитні пухлини дуже чутливими до інгібіторів

контрольних точок (checkpoint), оскільки велика кількість випадково мutowаних генів продукують мутантні білки, які Т-лімфоцити розпізнають як чужорідні. Результати ранніх клінічних досліджень підтверджують цю гіпотезу. Зокрема, в дослідженні II фази об'єктивну відповідь на пембролізумаб було отримано у 4 із 10 пацієнтів із MMR-дефіцитним колоректальним раком (KPP) пізньої стадії

і в 5 з 7 хворих на MMR-дефіцитний рак іншої локалізації (N. Engl. J. Med. 372, 2509-2520, 2015). Розширені результати, представлені на щорічному конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) (J. Clin. Oncol. 34, 142S, абстракт 3003, 2016), були ще більш переконливими: з 30 пацієнтів із MMR-дефіцитним раком підшлункової залози або раком передміхурової залози у 9 (30%) спостерігалась повна відповідь, у 7 – часткова відповідь і в 5 – стабілізація захворювання. Загальна виживаність становила 81%,

Продовження на стор. 26.

Ключ імунотерапії: шанс на життя при 15 видах раку

Продовження. Початок на стор. 25.

1-річна виживаність без прогресування – 57%. Раніше ці типи пухлин не демонстрували адекватної відповіді на інші інгібітори контрольного пункту.

Гіпотезу про те, що MMR-дефіцитні пухлини можуть бути чутливими до імунотерапії, уперше висунули вчені з Університету Джона Хопкінса (США). 1993 року вони встановили, що мікросателітна нестабільність при синдромі Лінча (синдром вродженої схильності до раку) викликають мутантні гени у сигнальному шляху MMR (Cell 75, 2515-1225, 1993). Спочатку вчені не передбачали, що це відкриття сприятиме створенню нової терапії, оскільки дефекти у системі репарації вважалися такими, які роблять пухлину більш стійкою до лікування. Проте 2008 року дослідники з Клініки Меморіалу Слоуна-Кеттерінга виявили, що багато мутантних пептидів пухлин людини презентуються молекулами великого комплексу гістосомності імунних клітин (Cancer Res. 68, 889-892, 2008). На думку вчених, блокада контрольного пункту могла бути ефективною терапією, оскільки за наявності численних антигенних мішеней сусідні Т-лімфоцити можуть активуватися проти них.

Цікаво, що інгібітор контрольного пункту PD-1 ніволумаб (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb) виявився неефективним у пацієнтів із КРР (N. Engl. J. Med. 366, 2443-2454, 2012). У двох дослідженнях I фази на лікування препаратом відповідь отримано лише в одного пацієнта з 20. Дослідники припустили, що пухлина цього пацієнта має дефект системи MMR. Підтвердження цього припущення стало підставою для планування подальших досліджень з використанням іншого інгібітора контрольного пункту PD-1 – пембролізумабу. Їх результати показали, що в багатьох пацієнтів з MMR-дефіцитними пухлинами відповідь на пембролізумаб зберігається до 3 років.

Показовими є дані, отримані в дослідженні II фази (N. Engl. J. Med. 372, 2509-2520, 2015), в якому вивчали клінічну ефективність пембролізумабу в 41 пацієнта з прогресуючим метастатичним раком.

Пембролізумаб призначали внутрішньовенно в дозі 10 мг/кг маси тіла кожні 14 днів. Частота об'єктивної відповіді та виживаність без прогресування становили: 40% (4 з 10 пацієнтів) і 78% (7 з 9 пацієнтів) відповідно у пацієнтів із MMR-дефіцитним КРР vs 0% (0 з 18) і 11% (2 з 18) у пацієнтів із КРР зі збереженою MMR (рис. 2).

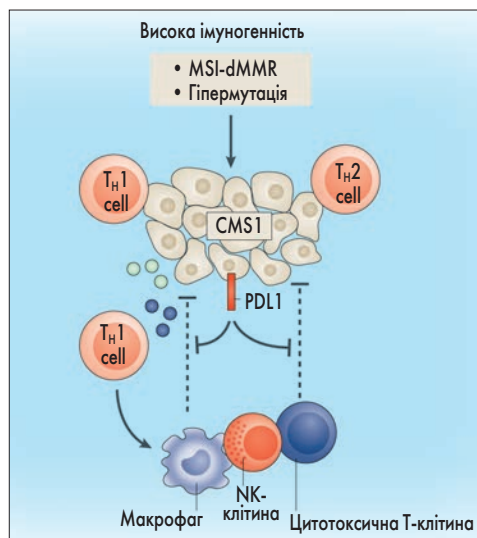


Рис. 1. Пухлинні клітини з дефіцитом системи репарації помилково спарених нуклеотидів презентують імунній системі велику кількість неоантигенів і, отже, є високоімуногенними, проте активація контрольного пункту не дозволяє імунним клітинам атакувати пухлину

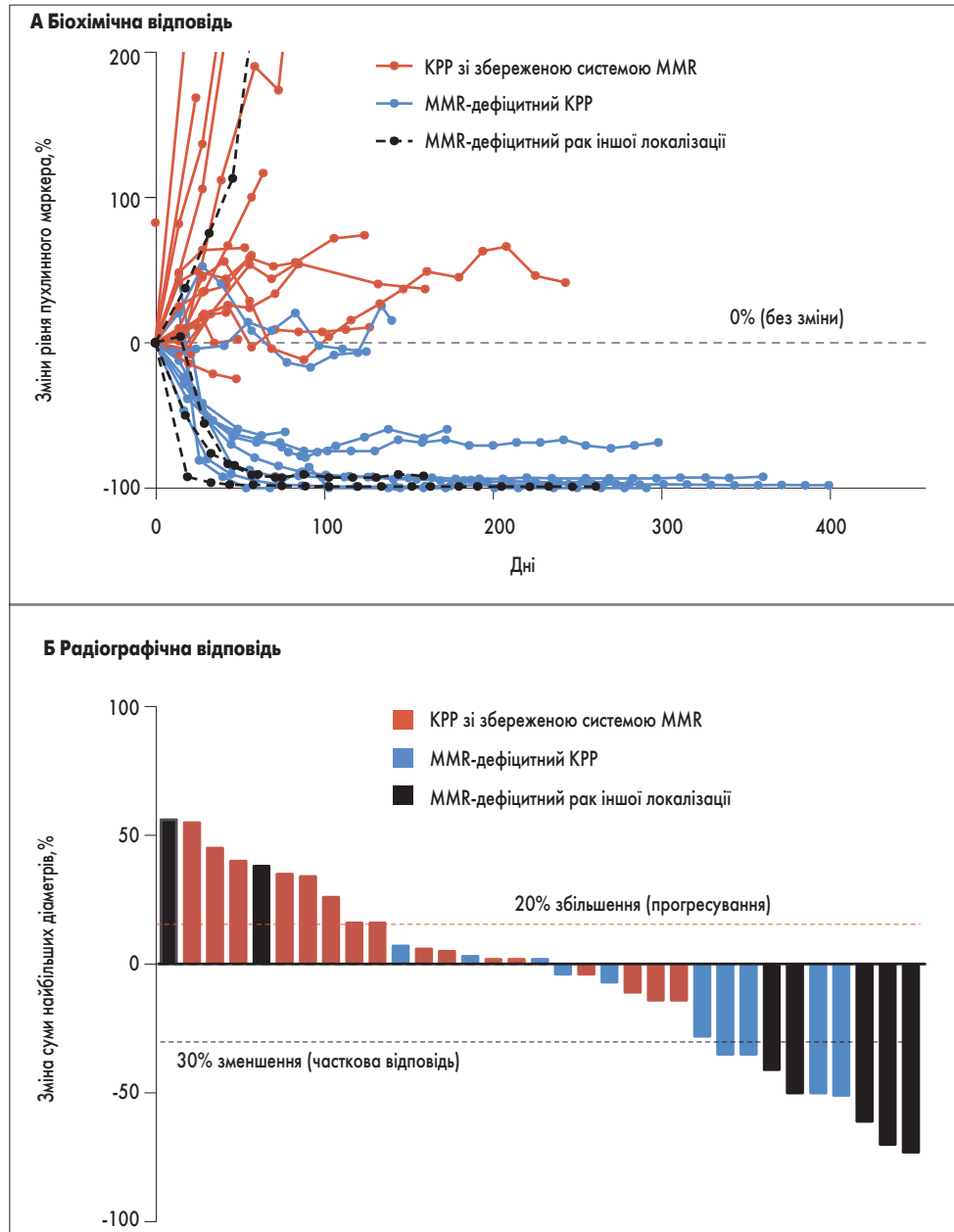


Рис. 2. Клінічна відповідь на лікування пембролізумабом

Медіани виживаності без прогресування і загальної виживаності не були досягнуті в когорті MMR-дефіцитного КРР, тоді як у когорті КРР зі збереженою MMR вони становили 2,2 і 5,0 міс відповідно (відносний ризик – ВР – прогресування захворювання або смерті 0,10, $p < 0,001$; ВР смерті 0,22, $p = 0,05$). У пацієнтів із MMR-дефіцитним некоректальним раком результати були подібні до результатів у хворих із MMR-дефіцитним КРР: частота об'єктивної відповіді 71% (5 з 7), виживаності без прогресування 67% (4 з 6). Секвенування екзому виявило в середньому 1782 соматичні мутації в MMR-дефіцитних пухлинах порівняно з лише 73 – в пухлинах зі збереженою MMR ($p = 0,007$).

Що більшою була кількість соматичних мутацій у пухлині, то кращими були показники виживаності, це дослідження показало, що статус MMR пухлини є предиктором клінічної ефективності блокади контрольного пункту PD-1 пембролізумабом.

Схвалення пембролізумабу FDA з нетерпінням очікували громадські організації, що опікуються пацієнтами. Зокрема, Фонд Ластартена, який спонсорує вивчення раку підшлункової залози, вже розпочав безплатне тестування дефіциту MMR для всіх пацієнтів із цією пухлиною з метою сприяння їх включенню у клінічні дослідження. Тестування буде безплатним аж до впровадження страхової реімбурсації. Також слід зазначити, що на підставі повідомлень про вражаючу відповідь на інгібітори контрольного пункту ці препарати ще до схвалення пембролізумабу вже призначалися «поза показаннями» пацієнтам із MMR-дефіцитним КРР, нирково-клітинним раком, раком підшлункової

та передміхурової залози. Тести MMR давно є стандартом скринінгу синдрому Лінча у пацієнтів із КРР з метою наступного генетичного консультування. Тести на дефіцит MMR ґрунтуються на імуногістохімії (ІГХ; виявлення відсутності білків MMR) або полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР; кількісний підрахунок мікросателітної нестабільності шляхом порівняння пухлинної і здорової тканини). Жоден із тестів не має 100% чутливості, оскільки ген MMR внаслідок мутації може змінюватись не лише кількісно, а й якісно. Через це він буде так само зафарбовуватись на ІГХ навіть за «відключеною» функцією, а ПЛР може не виявити дефект через відсутність сигналу внаслідок гетерогенності пухлини. На думку деяких дослідників, для підвищення чутливості слід одночасно використовувати обидва тести.

Традиційні протипухлинні препарати призначають великим популяціям хворих, хоча лише незначна кількість із них отримує користь від лікування. Пембролізумаб схвалений для лікування лише 4-5% пацієнтів із раком, пухлини яких мають високу мікросателітну нестабільність або дефіцит системи репарації ДНК, проте демонструє вражаючий терапевтичний ефект незалежно від типу пухлини. Це відкриття змінює сучасне уявлення про рак: на відміну від усталеного як про тканиноспецифічне захворювання – як про хворобу зі специфічними генами та біомаркерами. Цілковито можливо, що незабаром замість «рак грудної залози», «рак шлунка» та інших будуть використовуватись нові нозологічні терміни, в яких буде акцентовано не на локалізації, а на унікальному молекулярному портреті пухлини.

Список літератури знаходиться в редакції.
Підготував **Олексій Терещенко**

НОВИНИ



Стан закупівель ліків за програмами дорослої і дитячої онкології та онкогематології

Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ) та Програма розвитку Організації Об'єднаних Націй (ПРООН) в Україні повідомляють про актуальний стан закупівель за програмами закупівлі хіміотерапевтичних препаратів, радіофармпрепаратів і препаратів супроводу для лікування онкологічних хворих та лікарських засобів і виробів медичного призначення для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання.

Відповідно до договору з МОЗ ПРООН проводить закупівлі ліків та медичних виробів за 23 напрямками, зокрема за напрямками дорослої і дитячої онкології та онкогематології.

Станом на сьогодні за програмою дорослої онкології завершено закупівлі за 92 лотами з 96 замовлених МОЗ України. Сума контрактів, із врахуванням витрат на логістику та послуги з адміністрування закупівель, становить 213 млн грн, у той час як за програмою виділено 397 млн грн. Таким чином, завдяки міжнародним закупівлям вдалося зекономити бюджетні кошти в сумі 184 млн грн, частина яких за рішенням МОЗ уже направлена на закупівлю додаткових ліків для онкохворих. На сьогодні в Україну доставлено препаратів на суму 41 млн грн.

За програмою закупівлі препаратів для дитячої онкології та онкогематології завершено закупівлі за 77 лотами з 94 на суму 118 млн грн. Загальна сума виділених коштів за програмою становить 353 млн грн. На сьогодні в Україну вже завезено ліків на суму 82 млн грн.

МОЗ і ПРООН залишаються відданими справі забезпечення громадян України безпечними і високоякісними ліками і закликають усі зацікавлені сторони зосередитися насамперед на захисті інтересів пацієнтів. Метою спільних зусиль є ефективне вирішення питань забезпечення громадян лікуванням, що відповідає міжнародним стандартам та охоплює всіх пацієнтів, які потребують терапії.

МОЗ продовжує діалог і чекає на активну роботу над реформаторськими законопроектами в парламенті

МОЗ продовжує діалог із народними депутатами України різних фракцій щодо ухвалення пакету законопроектів, які стосуються реформи охорони здоров'я. Про це йшлося під час круглого столу, ініційованого народним депутатом України Іриною Сисоєнко та ГО «Реанімаційний пакет реформ», за участю представників МОЗ, Мінфіну, обласних управлінь охорони здоров'я, НАМН України, пацієнтських і громадських організацій, освітян.

Учасники круглого столу обговорили питання щодо потреби зміни системи Семашка, особливостей розрахунку вартості медичних послуг з урахуванням міжнародних протоколів та націпереліку лікарських засобів, перерозподілу коштів після передавання окремих послуг із вторинного рівня на первинний тощо.

Заступник міністра охорони здоров'я Павло Ковтонюк відзначив, що всі дискусійні моменти стосуються технічних питань, а не ідеологічних. Це означає, що уряд і парламент знайдуть спільне рішення та винесуть на голосування реформаторські законопроекти.

Учасники круглого столу наголосили, що зараз потрібно приймати законопроекти як підхід, як ідеологію, запускати нові процеси фінансування, а далі вирішувати операційні питання із залученням широкої громадськості, профспілок, експертів, економістів і представників регіонів.

За інформацією прес-служби МОЗ України