

Застосування інгібіторів BRAF при метастатичній меланомі: PD-L1-статус не є предиктором результату лікування

В останні роки стандарти лікування пацієнтів з метастатичною меланою (ММ) істотно змінилися завдяки появі принципово нових лікарських засобів. В основу їх розробки були покладені визначні досягнення сучасної молекулярної онкобіології. Якщо ще у недалекому минулому можливості лікування пацієнтів з ММ були обмежені променевою терапією та хіміотерапією, то на сьогодні ефективними підходами стали імунотерапія та таргетна терапія. Зокрема, відкриття ролі, яку відіграє у патогенезі цього злоякісного новоутворення ген *BRAF* та його мутації, дозволило створити інноваційний клас таргетних препаратів – низькомолекулярні інгібітори *BRAF*, здатні сповільнювати ріст пухлини. Встановлено, що активуюча мутація у кодоні V600 гена *BRAF*, яка стимулює ріст пухлинних клітин, визначається приблизно у 50% пацієнтів з ММ. Саме ці пацієнти отримують перевагу при лікуванні селективними інгібіторами *BRAF* (такими як вемурафеніб, дабрафеніб або енкорафеніб) як у режимі монотерапії, так і в комбінації з інгібіторами *MEK* (такими як кобіметиніб, траметиніб або бініметиніб). Іншим можливим варіантом ефективного лікування цих пацієнтів також є імунотерапія – застосування інгібіторів контрольних точок імунної відповіді, що блокують програмовану загибель клітин (блокатори PD-1 – ніволумаб чи пембролізумаб), або інгібіторів *CTLA-4* (іпіліумаб).

Через наявність різних варіантів терапії ММ сьогодні вкрай необхідне виявлення біомаркерів, які дозволили б прогнозувати результат лікування з точки зору відповіді на нього та виживаності пацієнтів. Потенційним «кандидатом» на роль такого біомаркера є статус експресії ліганда 1 програмованої загибелі клітин (PD-L1). Показано, що експресія PD-L1 в тканині пухлини, а також у лімфоцитах, які інфільтрують пухлину (ЛІП), асоційована з покращенням відповіді на терапію блокаторами PD-1 та подовженням виживаності без прогресування (ВБП; J.M. Taube et al., 2014). Щодо терапії інгібіторами *BRAF* існують суперечливі дані. Так, нещодавно повідомлялося (D. Massi et al., 2015), що експресія PD-L1 може бути предиктором резистентності до цих препаратів і несприятливого прогнозу у пацієнтів з ММ. Таким чином, PD-L1-статус може враховуватися лікарями під час прийняття рішення щодо вибору імунотерапії інгібіторами PD-1 порівняно із таргетною терапією на основі інгібіторів *BRAF* у пацієнтів з ММ і наявністю мутації V600 гена *BRAF*, але чи дійсно існує стійка кореляція між експресією PD-L1 та клінічною ефективністю терапії на основі інгібіторів *BRAF*, достеменно не з'ясовано.

Для подальшої перевірки цієї гіпотези німецькі вчені (K. Scharpe-Gerhardt et al., 2018) нещодавно провели масштабне дослідження з вивчення кореляції між PD-L1-статусом пухлинної тканини пацієнтів з ММ та наслідками терапії інгібіторами *BRAF*. Результати цієї роботи, оприлюднені на сторінках авторитетного спеціалізованого видання *European Journal of Cancer* у 2018 р., безумовно, заслуговують на докладний розгляд та пильну увагу онкологів. У ході цього дослідження були обстежені пацієнти з ММ з 2 незалежних когорт, які мали мутацію V600 гена *BRAF* та отримували терапію на основі інгібіторів *BRAF*. До 1-ї когорти увійшли 83 пацієнти (медіана віку – 57 років), які отримували лікування в 3 спеціалізованих онкологічних центрах Німеччини з 2010 по 2016 р. (їх дані були проаналізовані ретроспективно). Експресія PD-L1 та щільність ЛІП були оцінені в останньому доступному зразку пухлинної тканини до початку терапії інгібіторами *BRAF*. Друга когорта включала 58 пацієнтів (медіана віку – 61 рік) з 15 німецьких центрів, що спеціалізуються на лікуванні раку шкіри. У цих хворих проспективно брали зразки пухлинної тканини й аналізували їх у рамках багатоцентрового трансляційного дослідження TRIM (Tissue Registry in Melanoma). Відповідь на лікування оцінювали згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (E.A. Eisenhauer et al., 2009).

У 1-й когорті експресію PD-L1 оцінювали як відсоток від усіх пухлинних клітин у зразку (діапазон 0-100%). Результат оцінки вважався позитивним при зафарбовуванні після інкубації з моноклональними антитілами до PD-L1 ≥ 1 та 5% пухлинних клітин відповідно (два граничні значення). Ступінь вираженості запалення оцінювали за напівкількісною шкалою від 0 до 3: відсутність запалення (немає – 0), більше пухлинних клітин, ніж ЛІП (легке запалення – 1), однакова кількість пухлинних клітин та ЛІП (помірне запалення – 2), більше ЛІП, ніж пухлинних клітин (виражене запалення – 3). У 2-й когорті експресію PD-L1 оцінювали у зафіксованих формаліном та залитих парафіном зразках з використанням кролячих моноклональних антитіл до PD-L1 (клон 28-8) і аналітично підтверджували методом автоматизованого імуногістохімічного аналізу.

У 1-й когорті 64 (77,1%) пацієнти отримували монотерапію інгібіторами *BRAF* (вемурафеніб, дабрафеніб та енкорафеніб), а решта хворих – комбіноване лікування

інгібіторами *BRAF* та інгібіторами *MEK*. У 2-й когорті 4 (6,9%) пацієнти отримували монотерапію дабрафенібом, 16 (27,6%) – комбінацію вемурафенібу та кобіметинібу, а 38 (65,5%) – комбінацію дабрафенібу та траметинібу.

Експресія PD-L1 та щільність ЛІП у зразках меланоми

У 1-й когорті експресія PD-L1 була проаналізована у 77 зразках, взятих з метастазів, та у 6 зразках первинної меланоми. При застосуванні граничного значення $\geq 1\%$ від загальної кількості пухлинних клітин експресія PD-L1 у зразку пухлинної тканини була зафіксована у 41% пацієнтів; при оцінці експресії PD-L1 в тканині пухлини та/або у ЛІП вона була підтверджена у 53% хворих. При застосуванні граничного значення $\geq 5\%$ від загальної кількості пухлинних клітин PD-L1-позитивними виявилися 18,1% пухлин та 31,3% пухлин та/або ЛІП.

Кількість ЛІП (класифікована як відсутня, незначна, помірна та значна) була оцінена в 52 зразках меланоми. У 19 (36,5%) зразках ЛІП не були виявлені, у той час як у 33 (63,5%) зразках була виявлена їх незначна або помірна кількість. Вираженість запалення позитивно корелювала з експресією PD-L1 як у тканині пухлини, так і у ЛІП. З експресією PD-L1 були достовірно асоційовані рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові та оцінка загального статусу за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG). Не спостерігалось жодної статистично значущої кореляції між експресією PD-L1 та статтю, віком або попереднім лікуванням пацієнтів.

У 2-й когорті експресія PD-L1 була оцінена у 44 зразках із метастазів та у 14 зразках тканини первинної пухлини. Позитивний PD-L1-статус був виявлений у 58,6% (граничне значення $\geq 1\%$) та 39,7% (граничне значення $\geq 5\%$) зразках відповідно.

Кореляція між експресією PD-L1, наявністю ЛІП і результатом лікування інгібіторами BRAF

У 1-й когорті після завершення періоду подальшого спостереження, медіана тривалості якого складала 11,1 міс (діапазон 1,3-68,1 міс), у 60 (72,3%) пацієнтів було констатовано прогресування захворювання, а 54 (65,1%) пацієнти померли. Об'єктивна відповідь на лікування (повна або часткова) відзначалася у 53 (63,9%) пацієнтів. PD-L1-статус пухлинної тканини не асоціювався з відповіддю на терапію на основі інгібіторів *BRAF* – ні при граничному значенні $\geq 1\%$, ні при граничному значенні $\geq 5\%$ від загальної кількості пухлинних клітин.

Не спостерігалось значущої асоціації між експресією PD-L1 та ВБП (граничне значення $\geq 1\%$: відношення ризиків – ВР – 0,72; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,5-1,16; граничне значення $\geq 5\%$: ВР 0,69; 95% ДІ 0,39-1,19) або загальною виживаністю (ЗВ; граничне значення 5%: ВР 0,64; 95% ДІ 0,35-1,7). Однак у пацієнтів з пухлинами, у яких експресію PD-L1 виявляли в $\geq 1\%$ клітин, було продемонстровано тенденцію до подовження ВБП і достовірне покращення ЗВ (ВР 0,57; 95% ДІ 0,33-0,97). Наявність ЛІП також асоціювалася з тенденцією до покращення ЗВ. У свою чергу, підвищений рівень ЛДГ та оцінка загального функціонального стану, що дорівнювала 1 балу, були достовірно асоційовані зі зниженими ВБП і ЗВ.

У 2-й когорті після завершення періоду подальшого спостереження, медіана тривалості якого складала 10,3 міс (діапазон 0,6-36,3 міс), у 21 (36,2%) пацієнта було зафіксовано прогресування захворювання, а 12 (20,7%) осіб померли. Об'єктивна відповідь на лікування була констатована у 24 (41,4%) пацієнтів. У цій когорті

PD-L1-статус також не асоціювався з відповіддю на терапію на основі інгібіторів *BRAF* ні при граничному значенні $\geq 1\%$, ні при граничному значенні $\geq 5\%$ від загальної кількості пухлинних клітин. Не спостерігалось достовірної асоціації між експресією PD-L1 та ВБП (граничне значення $\geq 1\%$: ВР 0,54; 95% ДІ 0,21-1,39; граничне значення $\geq 5\%$: ВР 0,68; 95% ДІ 0,29-1,62) або ЗВ (граничне значення $\geq 1\%$: ВР 0,318; 95% ДІ 0,09-1,07; граничне значення $\geq 5\%$: ВР 0,69; 95% ДІ 0,29-1,6). Як і в 1-й когорті, у пацієнтів з наявністю експресії PD-L1 у $\geq 1\%$ пухлинних клітин було продемонстровано тенденцію до покращення ЗВ.

Висновки

У цьому дослідженні була вивчена кореляція між експресією PD-L1 у пухлинній тканині та результатом лікування на основі інгібіторів *BRAF* у двох незалежних когортах за участі загалом 141 пацієнта з ММ та мутацією в кодоні V600 гена *BRAF*. У 1-й когорті дані про 83 пацієнтів були проаналізовані ретроспективно з урахуванням експресії PD-L1, і виявлено, що PD-L1-статус пухлинних клітин і поєднаний PD-L1-статус клітин пухлини та ЛІП не корелюють з відповіддю на лікування інгібіторами *BRAF*. Ці результати були підтверджені у 2-й когорті, у якій проводився проспективний аналіз експресії PD-L1 у життєздатних пухлинних клітинах пацієнтів з ММ, які отримували лікування інгібіторами *BRAF*. Збільшення ЗВ спостерігалось у пацієнтів з PD-L1-позитивними пухлинами порівняно з популяцією пацієнтів з PD-L1-негативним статусом.

Отримані результати свідчать про те, що сама по собі експресія PD-L1 не може слугувати валідним біомаркером, який був би здатний допомогти у прийнятті клінічного рішення щодо лікування (імунотерапія чи таргетна терапія) у пацієнтів з ММ. Нещодавно опубліковані результати інших досліджень також не продемонстрували жодного зв'язку між експресією PD-L1 у клітинах меланоми та відповіддю на лікування різними засобами, такими як алкілвалальний препарат дакарбазин, інгібітор *CTLA-4* іпіліумаб, інгібітор гена активації лімфоцитів 3 (LAG3; C. Robert et al., 2015; J. Larkin et al., 2015; P. Acierto et al., 2017), інтерлейкін-2, інтерферон альфа або хіміотерапія (T. Steiniche et al., 2017).

Окрім експресії PD-L1, у 1-й когорті також оцінювали інфільтрацію пухлини імунітетами. Було виявлено тенденцію до збільшення ЗВ у пацієнтів із пухлинами, в яких відзначалася легка та помірна лімфоцитарна інфільтрація, порівняно з пацієнтами, у пухлинах яких не було знайдено імунних клітин. Отже, ці результати підкреслюють важливість додаткової оцінки інфільтрації імунітетами з позиції відповіді на лікування та виживаності у хворих на меланому. Повідомлялося, що у пацієнтів з меланою оцінка експресії PD-L1 та кількості ЛІП упродовж 2 міс від початку лікування має більшу прогностичну цінність, ніж оцінка даних біопсії, виконаної до лікування блокаторами PD-1 (R.E. Vilain et al., 2017). Тому постійний моніторинг експресії PD-L1 та ЛІП може також сприяти підвищенню точності прогнозу в контексті відповіді на лікування.

Таким чином, у двох незалежних когортах пацієнтів з ММ та мутацією V600 у гені *BRAF* не було встановлено кореляції між експресією PD-L1 у зразках пухлинної тканини, взятих до лікування та досліджених із використанням двох різних антитіл (клон E1L3N і клон 28-8), та результатом лікування інгібіторами *BRAF*. Враховуючи ці результати та дані аналогічних спостережень за пацієнтами з меланою, які отримували лікування препаратами з різними механізмами дії (такими як дакарбазин, іпіліумаб або антитіла до LAG-3), експресія PD-L1 зараз не може вважатися прогностичним біомаркером результату терапії. Для точного визначення того, які саме пацієнти отримають переваги від таргетної терапії інгібіторами *BRAF* (в монотерапії або в комбінації), необхідні інші надійні біомаркери.

Підготувала Інга Боброва

Більше матеріалів тут:



У ПАЦІЄНТІВ З BRAF+ МЕЛАНОМОЮ ІV СТАДІЇ... КОЛИ ВИ ЗНАЄТЕ, З ЧИМ БОРОТИСЯ, ВИ МОЖЕТЕ АТАКУВАТИ



* Усередині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: dabrafenib; 1 капсула містить 50 або 75 мг dabrafenibu (у формі dabrafenibu мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кінази родини RAF для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. **Показання.** Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною чи метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до dabrafenibu або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування dabrafenibом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому dabrafenibu необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку dabrafenibu не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно dabrafenib не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза dabrafenibu як для використання у вигляді монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). При використанні в комбінації з dabrafenibом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу. **Тривалість лікування.** Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності. **Побічні реакції.** Дуже часто: папіломи; зниження апетиту; гіпофосфатемія; гіперглікемія; головний біль; кашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; алопеція; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астения. Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрохордон (міякі бородавки), базальноклітинна карцинома; гіпофосфатемія, гіперглікемія; запор. **Упаковка.** Білі непрозорі флакони з поліетилену високої щільності з пропіленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 120 капсул у флаконі. Кожен флакон містить поглинач волги з силікагелю. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитись з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Затверджено наказом МОЗ України № 577 від 27.02.2020. Реєстраційне посвідчення № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®.

МЕКІНІСТ

Склад: діюча речовина: trametinib; 1 таблетка по 0,5 мг містить траметинібу диметилсульфоксид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб. Код АТХ L01X E25. **Фармакологічні властивості.** Траметиніб – це зворотний високоелективний алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. **Показання.** Меланома. Траметиніб як монотерапію або в комбінації з dabrafenibом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією гена BRAF V600. Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF. **Ад'ювантне лікування меланоми.** Траметиніб в комбінації з dabrafenibом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланомою III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до dabrafenibu або до будь-яких складових лікарського засобу. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з dabrafenibом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з dabrafenibом останній слід застосовувати в дозі 150 мг 2 рази на добу. Контроль побічних реакцій може потребувати тимчасового припинення лікування, зниження дози препарату або остаточного припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Дабрафеніб слід приймати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Рекомендується приймати dabrafenib в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та dabrafenibu в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою dabrafenibu. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу dabrafenib, щодо способу застосування препарату в комбінації з траметинібом. Перед початком застосування траметинібу у пацієнтів має бути підтверджена наявність мутації BRAF V600 за допомогою валідованого тесту. **Побічні реакції.** Дуже часто: кашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закреп; біль у животі; сухість у роті; висип; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; алопеція; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 до 8 °С). Зберігати в оригінальній упаковці (щільно закритому флаконі) для захисту від дії світла та вологи. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитись з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Затверджено наказом МОЗ України № 1309 від 13.07.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 1128 від 13.05.2020. Реєстраційне посвідчення № UA/16836/01/01, UA/16836/01/02. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мекініст.

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389 39 33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, пр-т Степана Бандери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33