

Результати 7-річного спостереження дослідження KEYNOTE-006: пембролізумаб проти іпіліумабу у хворих на поширену меланому

Пембролізумаб є стандартною опцією 1-ї лінії терапії у пацієнтів із поширеною меланомою. Особливий інтерес становлять віддалені результати лікування таких хворих (R. Pokorny et al., 2021). Попередні результати 5-річного спостереження дослідження III фази KEYNOTE-006 (NCT01866319) показали, що пембролізумаб продовжує справляти позитивний вплив на виживаність без прогресування (ВБП) і загальну виживаність (ЗВ) порівняно з іпіліумабом у хворих на нерезектабельну меланому III та IV стадії: 5-річна ЗВ становила 43% у групі пембролізумабу та 33% – у групі іпіліумабу (C. Robert et al., 2020). Усі пацієнти, які мали повну відповідь на лікування пембролізумабом, через 5 років спостереження залишалися живими. У цьому огляді представлені результати 7-річного спостереження за виживаністю учасників дослідження KEYNOTE-006, у тому числі пацієнтів, які погодилися перейти до розширеного дослідження KEYNOTE-587 (NCT03486873).

Дизайн і методи

KEYNOTE-006 – відкрите рандомізоване дослідження III фази, у якому порівнювали ефективність і безпеку пембролізумабу й іпіліумабу у хворих на поширену меланому (рис. 1). Учасники дослідження KEYNOTE-006 після його закриття мали змогу перейти у дослідження KEYNOTE-587 для тривалого спостереження за виживаністю, прогресуванням хвороби та для початку нової протипухлинної терапії.

KEYNOTE-587 – відкрите розширене дослідження для учасників, які отримують лікування пембролізумабом або за схемами на основі пембролізумабу у рамках досліджень, спонсорованих компанією Merck Sharp & Dohme Corp., включаючи KEYNOTE-006:

- учасники, які отримували другий курс лікування пембролізумабом у дослідженні KEYNOTE-006 (пацієнти зі стабілізацією хвороби – CX – або кращою відповіддю на перший курс лікування з подальшим прогресуванням хвороби – ПХ) та учасники фази спостереження за виживаністю, які були кандидатами на другий курс лікування пембролізумабом, мали можливість перейти у дослідження KEYNOTE-587 (рис. 2);
- учасники групи пембролізумабу або іпіліумабу, які перебували у фазі спостереження дослідження KEYNOTE-006, перейшли у фазу спостереження за виживаністю дослідження KEYNOTE-587.

Пацієнтам, які отримували пембролізумаб, проводилося рентгенологічне дослідження відповідно до протоколу KEYNOTE-587. Пацієнтам, які не отримували лікування, рентгенологічне дослідження виконували відповідно до локальних протоколів.

Статистичний аналіз

Ефективність лікування оцінювали в ІТТ-популяції (учасники, які заявили про намір лікуватися), охоплюючи усіх рандомізованих пацієнтів.

Первинною кінцевою точкою дослідження KEYNOTE-587 була ЗВ. ВБП та ЗВ оцінювали за методом Каплана – Меєра:

- для модифікованої ВБП дані пацієнтів без ПХ цензуровані за датою, коли було востаннє відомо, що вони живі;
- дані учасників, не зареєстрованих для дослідження KEYNOTE-587, цензуровані щодо ЗВ і ВБП за датою, коли було востаннє відомо, що вони живі.

Відношення ризиків (ВР) і пов'язаний з ним 95% довірчий інтервал (ДІ) були оцінені за допомогою стратифікованої моделі відношення ризиків Кокса за методом Ефрона.

Результати

210 колишніх учасників KEYNOTE-006 зарахували до KEYNOTE-587; 158 були з групи пембролізумабу та 52 – з групи іпіліумабу (рис. 3). Усі 158 пацієнтів, які отримували пембролізумаб у рамках KEYNOTE-006, а потім були включені до KEYNOTE-587, завершили перший курс лікування пембролізумабом у KEYNOTE-006. 103 пацієнти закінчили ≥ 94 тижні лікування пембролізумабом. 16 пацієнтів отримували другий курс пембролізумабу в рамках KEYNOTE-587.

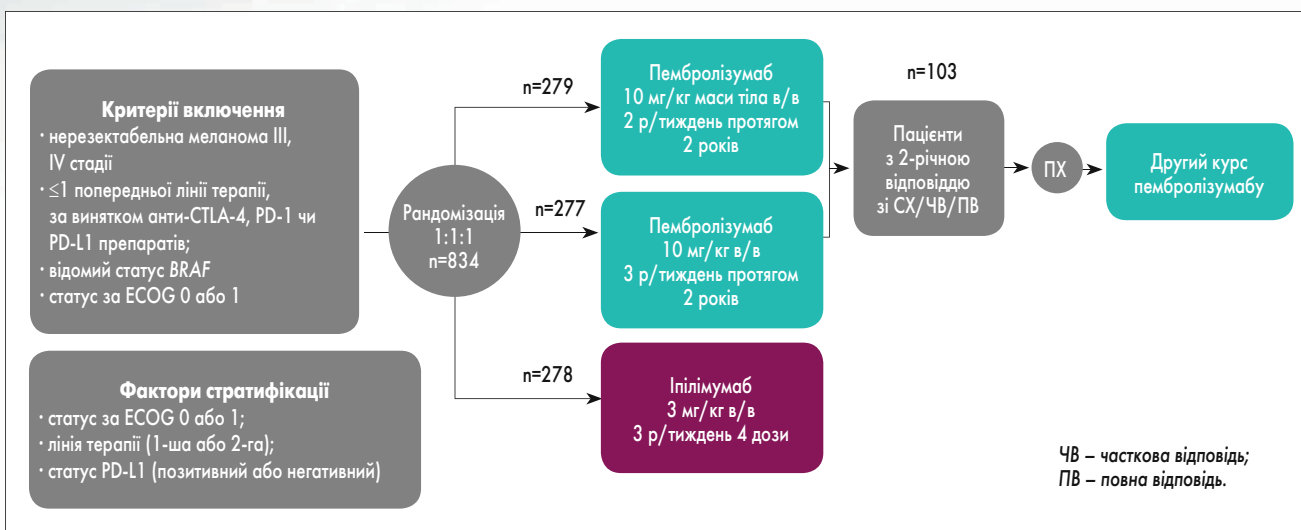


Рис. 1. Дизайн дослідження KEYNOTE-006

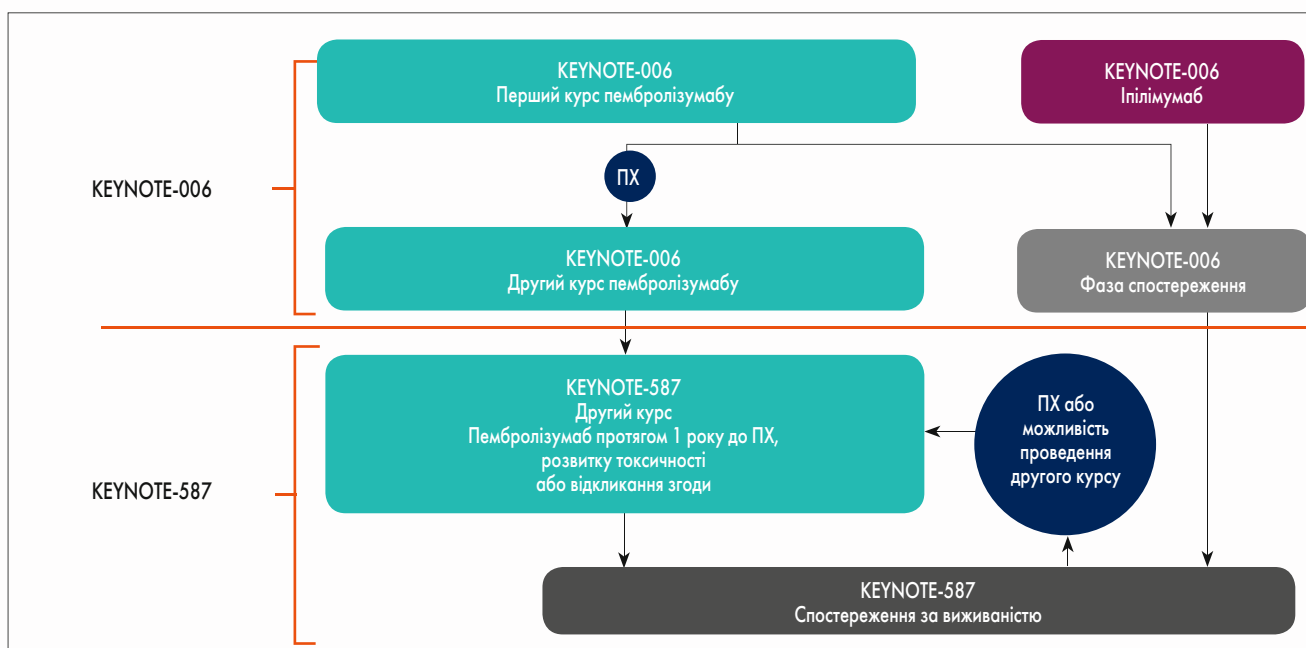


Рис. 2. Перехід учасників із дослідження KEYNOTE-006 у KEYNOTE-587

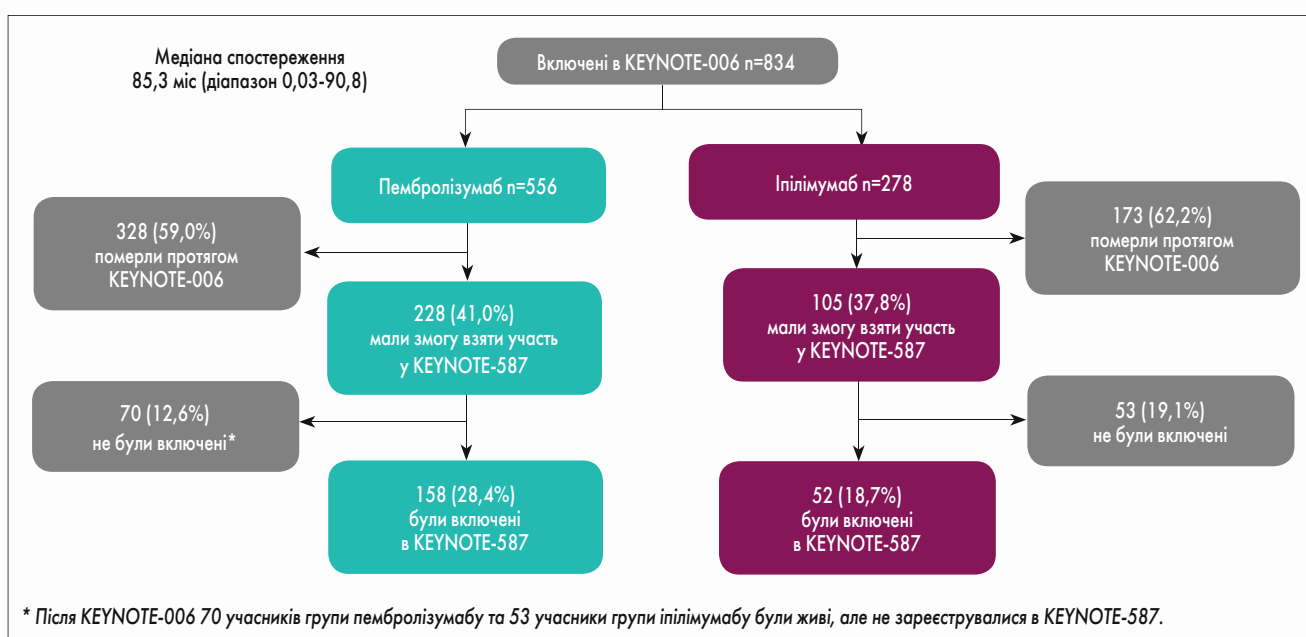


Рис. 3. Учасники дослідження KEYNOTE-587

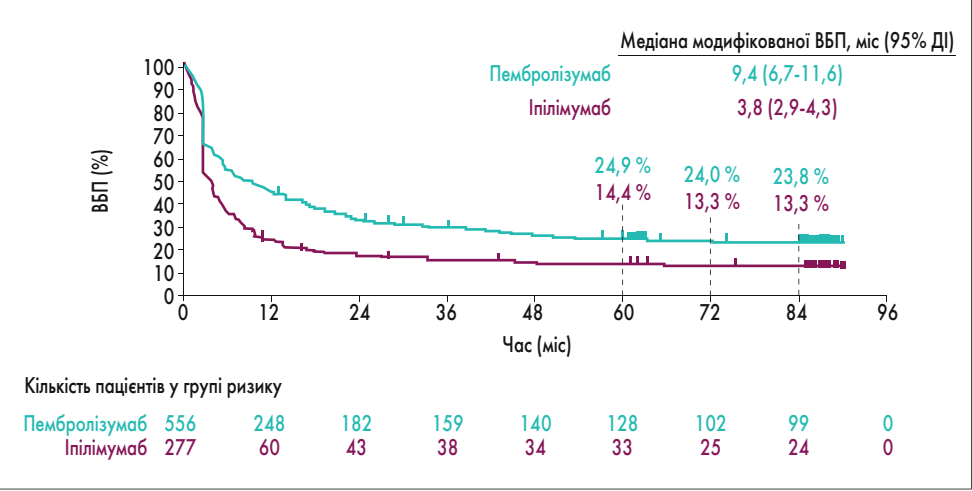


Рис. 4. Модифікована ВБП

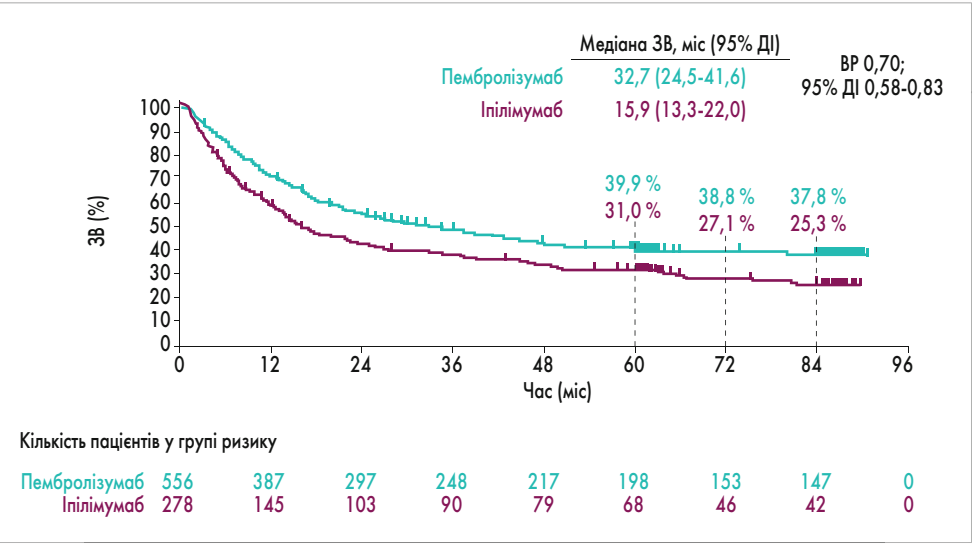


Рис. 5. ЗВ для загальної популяції

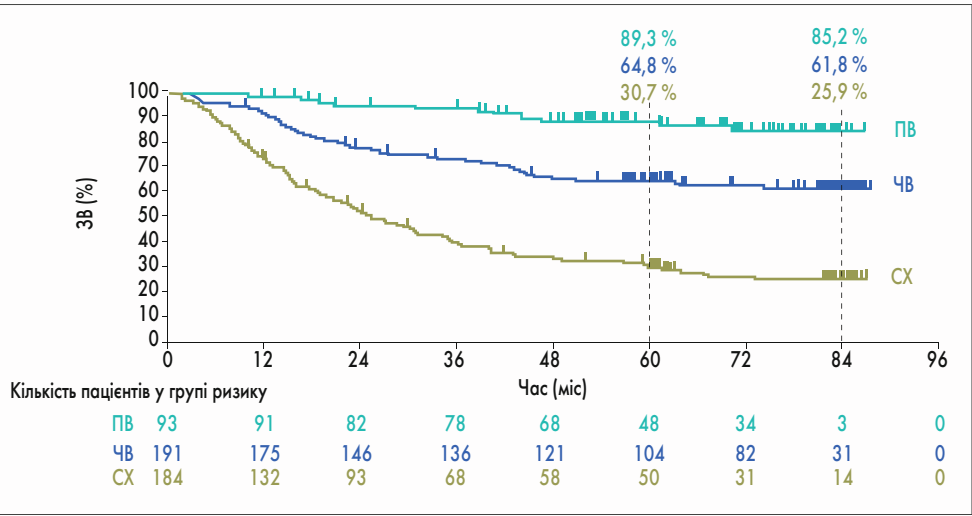


Рис. 6. ЗВ залежно від глибини відповіді на терапію в об'єднаній популяції пацієнтів, що приймали пембролізумаб

Таблиця 1. Найкраща загальна відповідь на перший і другий курси пембролізумабу				
Найкраща загальна відповідь на перший курс пембролізумабу	Найкраща відповідь на другий курс пембролізумабу (n=16)			
	ПВ	ЧВ	СХ	ПХ
7 ПВ	4	1	2	–
7 ЧВ	–	4	1	2
2 СХ	–	–	2	–

Таблиця 2. Об'єктивна відповідь на другий курс терапії пембролізумабом (n=16), оцінена незалежним контрольним комітетом у засліпленому режимі за RECIST v1.1	
Частота об'єктивної відповіді (95% ДІ)	56,3 (29,9-80,2)
ПВ + ЧВ + СХ (95% ДІ)	87,5 (61,7-98,4)
Найкраща загальна відповідь, n (%)	
ПВ	4 (25,0)
ЧВ	5 (31,3)
СХ	5 (31,3)
ПХ	2 (12,5)

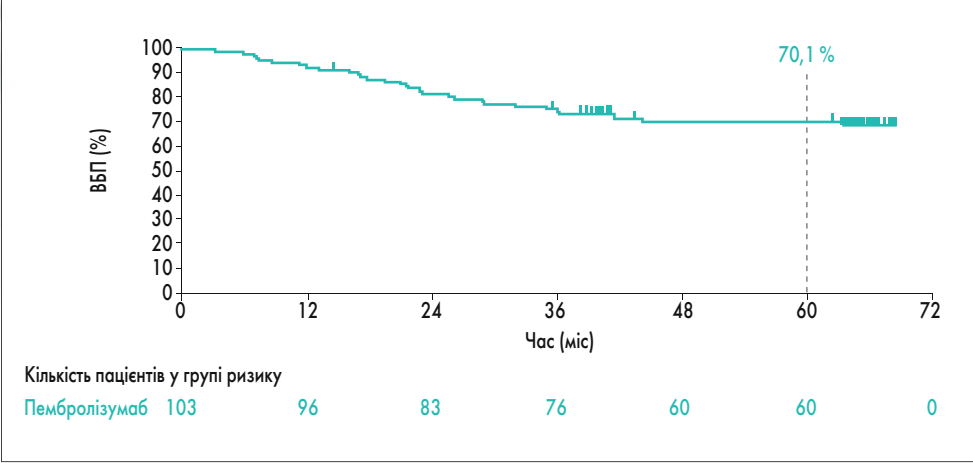


Рис. 7. Модифікована ВБП у пацієнтів групи пембролізумабу, які пройшли ≥94 тижні лікування зі СХ або кращою відповіддю

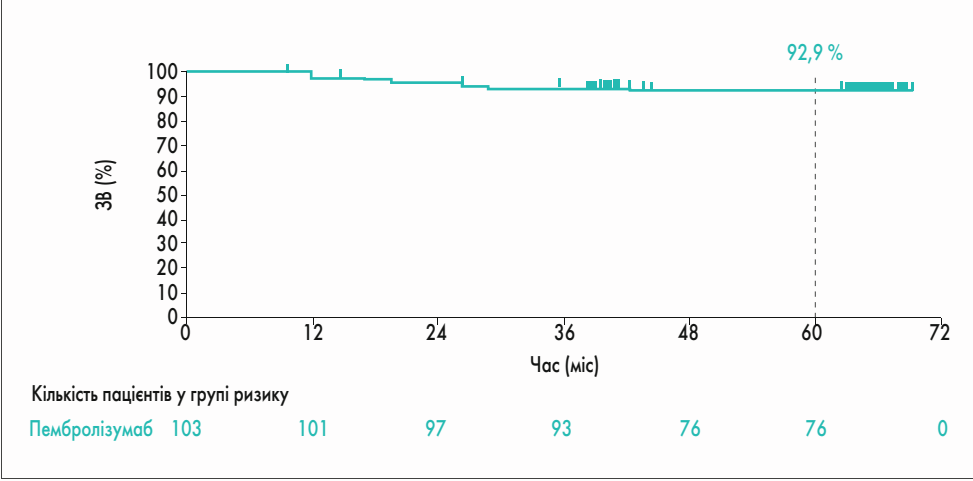


Рис. 8. ЗВ у пацієнтів групи пембролізумабу, які пройшли ≥94 тижні лікування зі СХ або кращою відповіддю

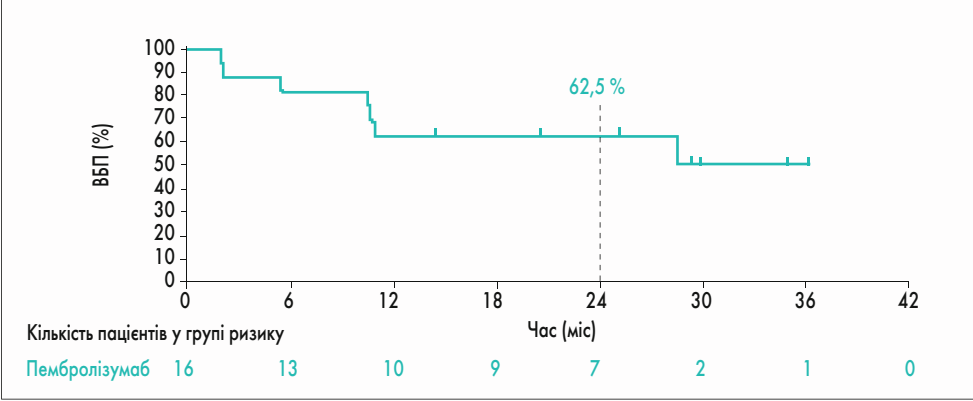


Рис. 9. ВБП у пацієнтів, які отримували другий курс пембролізумабу

Висновки

Упродовж 7-річного спостереження було показано, що пембролізумаб істотно подовжує тривалість життя пацієнтів із поширеною меланою порівняно з іпілімумабом: 7-річна ЗВ на тлі застосування пембролізумабу склала 37,8%, іпілімумабу – 25,3%.

Застосування пембролізумабу продовжує бути корисним, незалежно від наявності *тBRAF*, попередньої терапії *BRAF*i, наявності маркерів поганого прогнозу (наприклад, високий рівень лактатдегідрогенази, великий розмір пухлини, метастази у головному мозку).

У пацієнтів, які закінчили ≥94 тижні терапії пембролізумабом зі СХ або кращою відповіддю, 5-річна ВБП і ЗВ становили 70,1 та 92,9% відповідно.

У деяких пацієнтів другий курс пембролізумабу забезпечував додаткову проти-пухлинну активність.

Ці результати найбільш тривалого на сьогодні дослідження III фази щодо лікування пацієнтів з меланою інгібіторами імунних контрольних точок показують, що пембролізумаб забезпечує тривалу ЗВ у пацієнтів із меланою III та IV стадії. Наведені дані свідчать на користь застосування пембролізумабу у цієї категорії пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Дані представлені на XVIII Міжнародному конгресі Товариства з вивчення меланоми 28-31 жовтня 2021 р.

C. Robert et al. 7-year Follow-up of KEYNOTE-006: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma.

Переклала з англ. Ілона Цюпа

UA-KEY-00266

КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01, наказ МОЗ України № 43 від 11.01.2022 р.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування.

КІТРУДА®. Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування: імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіпофізит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігійд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2% пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Ембріофетальна токсичність: препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Проконсультуйте жінку щодо потенційного ризику для плода. Проконсультуйте жінку репродуктивного віку щодо використання високоефективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози застосування у період вагітності або годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Діти. Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з cHL, PMBCL, MCC, пухлиною з MSI-H та раком з TMB-H. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. РП: UA/16209/01/01 Наказ МОЗ №43 від 11.01.2022. Термін дії РП: 01.08.2017 по 01.08.2022.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я та пацієнтів, яким лікар призначив препарат компанії MSD Кітруда®. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. Ця інформація надана компанією MSD в якості професійної підтримки фахівцям сфери охорони здоров'я. Матеріал затверджений: лютий 2022. Матеріал дійсний до: лютий 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені. Може розповсюджуватися у необмеженій кількості копій. ТОВ «МСД Україна». Адреса: вул. Амурська, 12 Бізнес-центр «Горизонт Парк», корпус 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. www.msd.ua

UA-KEY00261

