

Ингибитор PD-1 пролголимаб в лечении метастатической меланомы кожи: новые данные и опыт применения

PD-1 inhibitor prolgolimab in metastatic skin melanoma: recent data and experience of use

Ежегодно в мире и в России растет заболеваемость меланомой кожи, в т. ч. доля метастатической меланомы. До недавнего времени для ее лечения использовались режимы химиотерапии. Появление в клинической практике иммунологических препаратов – анти-PD-1 и анти-CTLA-4 стало прорывом, поскольку они увеличили и время до прогрессирования, и общую выживаемость пациентов с метастатической меланомой. 11 ноября 2020 г. на XXIV Российском онкологическом конгрессе ведущие специалисты по меланоме собрались на сателлитном симпозиуме компании BIOCAD «Российская действительность. Как и чем лечить метастатическую меланому в реальной клинической практике?». Эксперты обсудили клинические рекомендации, выбор терапии у пациентов с наличием BRAF-мутаций, представили данные клинического исследования MIRACULUM моноклонально-го антитела пролголимаб и анонсировали наблюдательную программу FORA по оценке безопасности данного препарата.



Николай Владимирович Жуков, д.м.н., руководитель отдела междисциплинарной онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Николай Владимирович Жуков, д.м.н., руководитель отдела междисциплинарной онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, выступил в качестве модератора дискуссии. Открывая симпозиум, он отметил, что история лечения метастатической меланомы современными препаратами насчитывает менее 10 лет: «Препараты таргетной терапии и иммунотерапии для лечения меланомы появились в 2011 г. В России же первый иммунный препарат стал применяться только в 2015 г. Таким образом, практика эффективного лечения меланомы охватывает очень короткий период времени. К настоящему моменту еще не выработаны четкие стандарты лечения, не устранен ряд противоречий в международных рекомендациях, что не всегда позволяет сразу подобрать оптимальный вариант терапии». Если же рассматривать отечественную ситуацию, то она, по словам Николая Владимировича, по-прежнему отличается от таковой за рубежом. «С одной стороны, у нас существуют ограничения в плане доступности препаратов, с другой – в арсенале российских онкологов есть как минимум еще один препарат, которым не располагают наши зарубежные коллеги. Подобные же симпозиумы как раз и предназначены для того, чтобы понять, что делать с информацией, которая поступает из разных источников, и очень важно, что в этой дискуссии мы

можем оперировать данными из реальной клинической практики», – отметил спикер.

Далее Николай Владимирович предоставил слово председателю симпозиума **Льву Владимировичу Демидову**, д.м.н., профессору, председателю правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома ПРО», руководителю отделения биотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ. Его выступление было посвящено оценке подходов к 1-й линии терапии метастатической меланомы в реальной клинической практике. Докладчик представил результаты опроса на сайте Rosoncoweb, проведенного компанией BIOCAD, которые позволяют понять, чем руководствуются специалисты при выборе того или иного варианта терапии. В опросе приняли участие 23 специалиста в области лечения меланомы, в т. ч. метастатической, – онкологи, химиотерапевты и хирурги-онкологи.

Лев Владимирович представил выдержку из российских клинических рекомендаций 2020 г.: «У пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене BRAF в 1-й линии терапии рекомендуется использовать либо комбинацию ингибиторов протеинкиназы BRAF и MEK, либо комбинированное лечение МКА-блокаторами PD-1 и МКА, блокирующими тормозные сигналы каскада CTLA-4, либо монотерапию МКА-блокаторами PD-1. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений. Уровень убедительности и достоверности доказательств для



Лев Владимирович Демидов, д.м.н., профессор, председатель правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома ПРО», руководитель отделения биотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ

этих методов наивысший. У пациентов с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания следует отдать предпочтение комбинации BRAF-и MEK-ингибиторов». Как показали результаты опроса, среди практикующих специалистов нет единого мнения о том, какой объем опухолевой массы (суммарный диаметр всех очагов) считается «большим». Так, 43% респондентов выбрали суммарный диаметр более 8 см, такое же число опрошенных указали более высокое значение – более 10 см. Меньшее количество респондентов выбрали еще больший диаметр (более 11 см). 62% специалистов считают, что четверть всех первично диагностированных пациентов имеют большой объем опухолевой массы.

Опрос показал, что понимание того, что является быстрым прогрессированием (критерий – нарастание симптомов, т. е. ухудшение показателей ECOG на 1 балл за определенный срок), довольно гетерогенно: 35% респондентов придерживаются мнения, что это 4 нед., 17% – 3 нед., 13% – 2 нед. и 4% – 1 нед. В целом же почти 70% респондентов считают, что быстрое прогрессирование – это ухудшение статуса в пределах 1 мес. 83% практикующих врачей полагают, что среди всех первично диагностированных больных с метастатической меланомой у 25% происходит быстрое прогрессирование.

Данные опроса также показывают, что 92% онкологов назначают тестирование на мутацию в гене BRAF всем пациентам. Интересными показались ответы респондентов на вопрос: «По каким критериям вы выбираете терапию ингибиторами BRAF либо комбинацию ингибиторов BRAF/MEK при наличии мутации?» Для 40% специалистов критерием выбора служит наличие BRAF-мутации, а для 52% – если вместе с мутацией есть какие-то дополнительные факторы, такие как большая опухолевая масса, быстрое прогрессирование.

Затем эксперт снова обратил внимание слушателей на выдержку из рекомендаций, где говорится, что у пациентов с ММ, не имеющих симптомов заболевания, предпочтительным вариантом лечения следует считать комбинированную терапию блокаторами PD1 или CTL4. Тогда возникает вопрос: какого больного можно расценивать как не имеющего симптомов заболевания? В опросе 30% врачей ответили, что это пациент со статусом по шкале ECOG 0, 35% – со статусом ECOG 0–1, 35% – что это пациент, который не жалуется на специфические клинические проявления, связанные с поражением внутренних органов (по сути, тот же ECOG 0–1). На вопрос «сколько пациентов с метастатической меланомой не имеют симптомов заболевания?» 66% респондентов ответили, что это половина пациентов.

Завершая выступление, Лев Владимирович отметил, что опрос помог определить ряд задач, над решением которых еще предстоит работать. Так, значительная часть специалистов назначает анти-BRAF-терапию всем больным с мутацией BRAF V600E, игнорируя действующие клинические рекомендации, в которых сказано, что таргетная терапия должна ограничиваться популяцией пациентов, имеющих дополнительные неблагоприятные признаки. Другой проблемой является отсутствие четкого понимания, что такое большая опухолевая масса, быстрое

прогрессирование, отсутствие симптомов, а также единой трактовки известных критериев, таких как исходный размер опухолевой массы и статус ECOG. Все это необходимо учитывать, когда речь идет о предпочтительном выборе того или иного варианта лечения.



**Игорь Вячеславович
Самойленко,**

к.м.н., старший научный сотрудник
хирургического отделения №10 (биотерапии опухолей) НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина

Далее слово было предоставлено старшему научному сотруднику хирургического отделения №10 (биотерапии опухолей) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н. **Игорю Вячеславовичу Самойленко**, доклад которого был посвящен анализу клинических рекомендаций в отношении выбора терапии первой линии у BRAF+-пациентов. Свое выступление Игорь Вячеславович начал с обсуждения вопроса, почему у большинства пациентов выгоднее начинать лечение с иммунотерапии независимо от их генетического статуса? Эксперт отметил, что в случае BRAF дикого типа существует ограниченное число лечебных опций – это либо монотерапия анти-PD-1, либо комбинация анти-PD-1 с анти-CTLA-4, иногда применяются препараты не из первой линии, например иматиниб. При этом у многих врачей существует некий стереотип: если есть мутация BRAF – нужно начинать лечение с BRAF/MEK-ингибиторов. По аналогии с другими локализациями (опухолями легкого или молочной железы): если есть определенная мишень – с нее и надо начинать. Однако в случае меланомы это работает несколько иначе. В качестве иллюстрации Игорь Вячеславович привел клинические рекомендации NCCN (Version 4.2020) по лечению меланомы кожи, согласно которым наличие BRAF-мутации – еще не повод начинать лечение с таргетной терапии: «Положительный статус BRAF V600 является значимым основанием для назначения BRAF-/MEK-ингибиторов у пациентов с признаками быстрого прогрессирования, выраженной симптоматикой, но есть и другие возможности. И даже появление тройной комбинации (верафубениб/кобиметиниб + атезолизумаб) не означает, что всем обязательно нужно с этого начинать лечение, также данная комбинация обладает выраженной токсичностью».

Помимо наличия мутации, существует еще ряд факторов, которые необходимо учесть при выборе тактики, такие как распространенность болезни, скорость прогрессирования, уровень ЛДГ. В подтверждение того, что эффективность иммунотерапии у BRAF-позитивных пациентов может быть выше, чем эффективность таргетной терапии, Игорь Вячеславович привел данные нескольких исследований (рис. 1).

Несмотря на то что они были проведены в разное время и на разных популяциях пациентов, цифры отчетливо демонстрируют, что показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования на фоне иммунотерапии значительно выше, чем на фоне таргетной терапии (38% против

14–19%). То же самое касается данных по общей выживаемости – они не свидетельствуют в пользу таргетной терапии, если речь идет о популяции в целом. В долгосрочной перспективе (более 1 года) выигрывает иммунотерапия, если лечение начинается с нее. Комбинированная иммунотерапия «ниволумаб + ипилимуаб» демонстрирует статистически значимое преимущество по общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в сравнении с комбинацией ингибиторов BRAF/MEK.

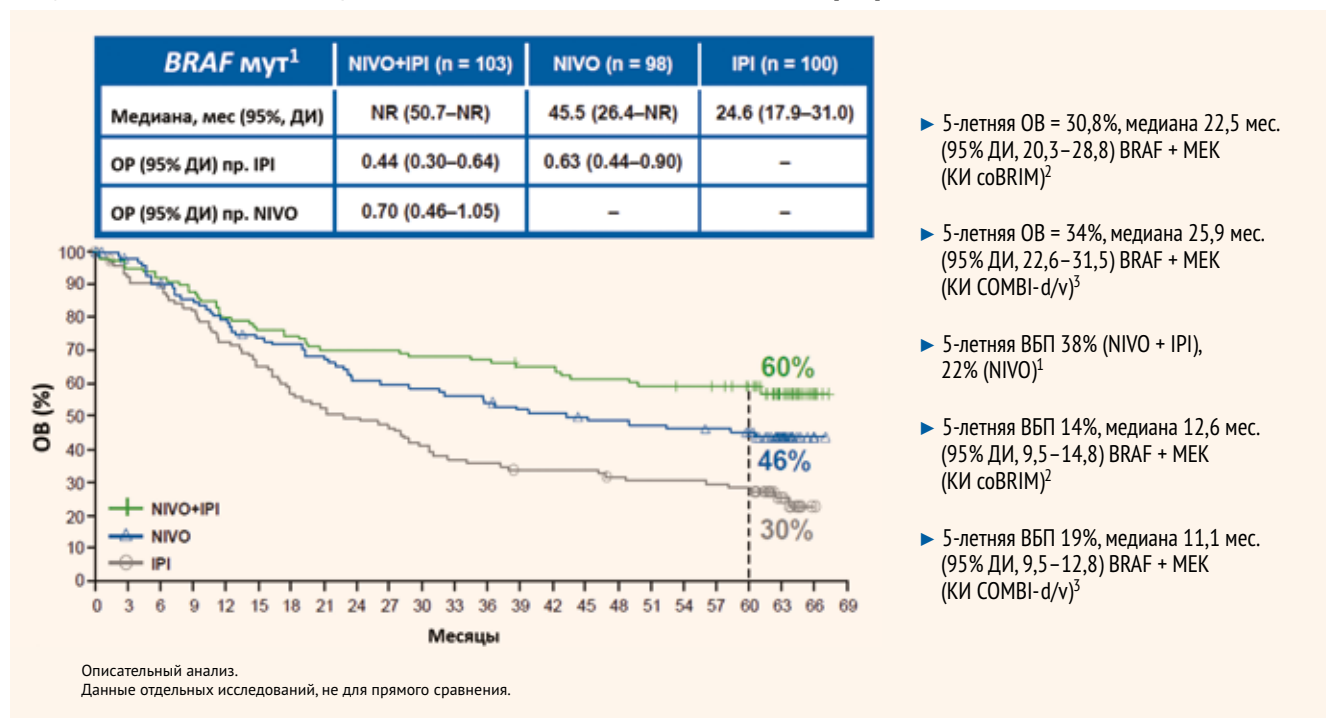
«Исследование Keynote 001 (пембролизумаб) подтвердило, что иммунотерапия дает длительные ответы на лечение вне зависимости от BRAF-статуса, – заявил

эксперт. – После прекращения иммунотерапии у больных с полным ответом сохраняется длительная ремиссия и низкая частота рецидивов: двухлетняя выживаемость без признаков развития заболевания была зарегистрирована у 90,9% пациентов. Обратная ситуация наблюдается в случае с таргетной терапией – медиана длительности ответа на BRAF-/MEK-ингибиторы у пациентов даже с полным ответом составляет 18,1 мес.»

Анализ, проведенный группой экспертов (A.E. Tarhini et al.) в 2019 г., показал, что наилучший результат можно получить при назначении комбинированной иммунотерапии в 1-й линии (рис. 2). Прибавка в общей выжива-

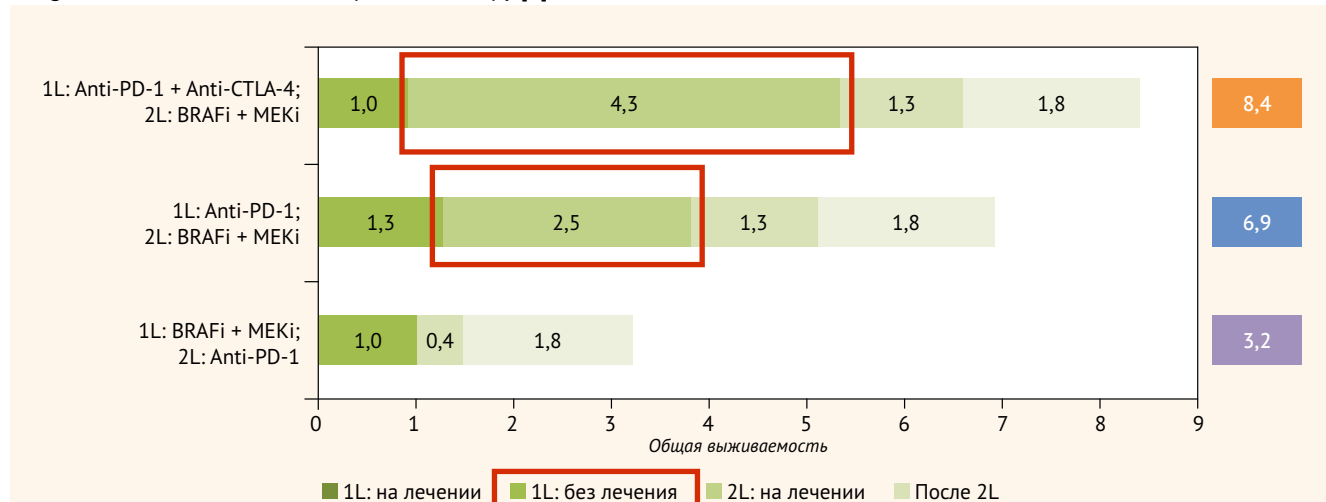
● **Рисунок 1.** Преимущество иммунотерапии в эффективности у BRAF-мутированных пациентов [1–3]

● **Figure 1.** The efficacy advantage of immunotherapy in BRAF-mutated patients [1–3]



● **Рисунок 2.** Годы жизни на последовательной терапии [4]

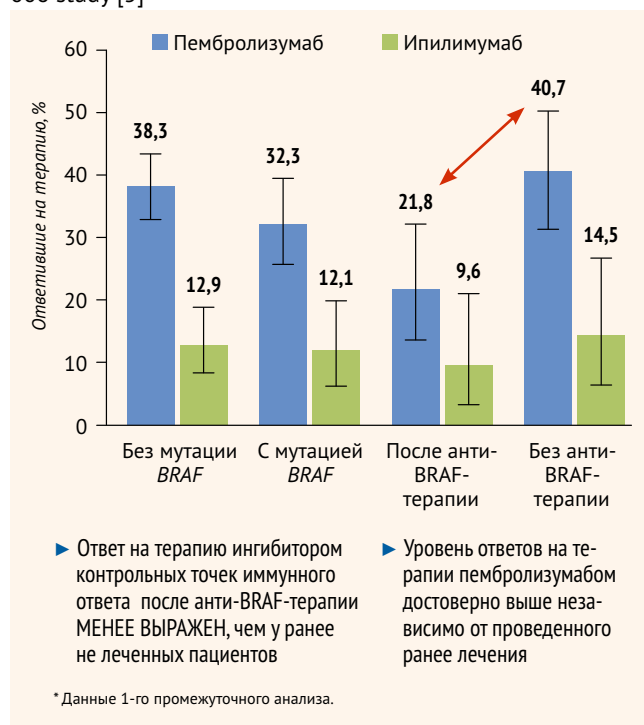
● **Figure 2.** Years survival with sequential therapy [4]



Прибавка в ОВ достигается главным образом за счет интервала без лечения, который следует за ИО терапией.

● **Рисунок 3.** Данные 1-го промежуточного анализа исследования Keynote 006 [5]

● **Figure 3.** Findings of the 1st interim analysis from Keynote 006 study [5]



емости достигается главным образом за счет интервала без лечения, который следует за иммунотерапией. У части пациентов наступает прогрессирование, после которого можно вернуться к иммунотерапии или таргетной терапии. Но если лечение начинается с таргетной терапии, резистентность наступает в среднем через год.

Докладчик подчеркнул, что общая выживаемость зависит от ряда факторов, в т. ч. от опухолевой массы. У пациентов с небольшой распространенностью опухоли одинаково хорошо работает как иммунотерапия, так и таргетная терапия, поэтому этот критерий можно считать весьма условным. Высокий ЛДГ является маркером плохого прогноза. Результаты исследования CheckMate 067 комбинированной таргетной и иммунотерапии у пациентов с высоким ЛДГ показывают, что 5-летний показатель выживаемости выше при иммунотерапии. По данным исследования Keynote 006, эффективность иммунотерапии у пациентов, получавших ингибиторы BRAF/MEK в 1-й и 2-й линии, ниже, чем у ранее не леченных пациентов (21,8% против 40,7%) (рис. 3).

На конгрессе ESMO 2020 г. были представлены результаты исследования оптимальной последовательности терапии пациентов с мутациями BRAF – SECOMBIT II. Вне зависимости от выбора тактики в пользу иммунотерапии или таргетной терапии 2-летняя выживаемость без прогрессирования была одинакова в разных группах.

«В соответствии с российскими клиническими рекомендациями, вне зависимости от наличия мутации BRAF V600 и других мутаций, приоритетным лечением в 1-й и последующих линиях терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов кон-

● **Рисунок 4.** Критерии назначения BRAF-/MEK-ингибиторов [6, 7]

● **Figure 4.** BRAF-/meK-inhibitors prescription criteria [6, 7]

Оценка клинического риска

Низкий риск:

- Суммарный объем опухолевой массы (BTS < 10 см)
- Количество метастатических очагов (<3 органов)
- Нормальный уровень ЛДГ
- Статус по ECOG (0 или 1)

Высокий риск:

- Суммарный объем опухолевой массы (BTS ≥ 10 см)
- Количество метастатических очагов (≥3)
- ЛДГ ≥ 2 ВГН
- Статус по ECOG (>1)

Оценка клинического сценария

- Пациент с низким риском заболевания без вовлечения ЦНС; BRAF MUT/WT – иммунотерапия
- Пациент с низким риском заболевания с вовлечением ЦНС; BRAF MUT/WT – иммунотерапия
- Пациент с высоким риском заболевания без вовлечения ЦНС
- BRAF WT – иммунотерапия
- **BRAF MUT – таргетная терапия**
- Пациент с высоким риском заболевания с вовлечением ЦНС
- BRAF WT – иммунотерапия
- **BRAF MUT – таргетная терапия**

трольных точек иммунного ответа», – напомнил эксперт. На рис. 4 представлены критерии назначения ингибиторов BRAF и MEK. Пациенты с высоким и низким риском заболевания без вовлечения ЦНС имеют преимущество от лечения иммунотерапией. И только 30% больных с BRAF-мутацией (18% от общей популяции) требуется назначение таргетной терапии.

В качестве заключения Игорь Вячеславович отметил, что к настоящему времени накоплен ряд доказательств того, что у больных в отсутствие висцерального криза и выраженных симптомов болезни наиболее выгодно с клинической точки зрения в 1-й линии терапии использовать блокаторы PD-1 или комбинации с их участием. Требуется дополнительные исследования, чтобы определить величину достигаемого преимущества. Необходима стандартизация критериев для выбора терапии.

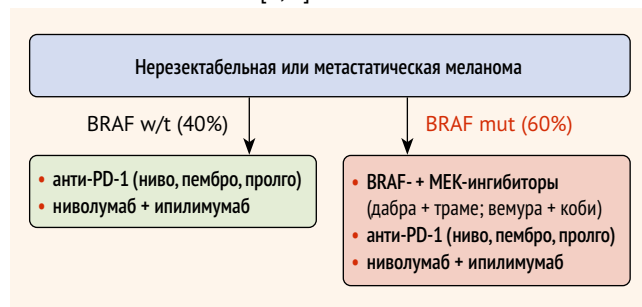


Сергей Викторович Шаров,

к.м.н., первый заместитель главного врача (по лекарственному обеспечению) ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС КубГМУ

Далее об опыте лечения с помощью иммуноонкологических препаратов рассказал **Сергей Викторович Шаров**, к.м.н., первый заместитель главного врача (по лекарственному обеспечению) Клинического онкологического диспансера №1 Министерства здравоохранения Краснодарского края, ассистент кафедры онкологии с курсом

- **Рисунок 5.** Клинические рекомендации Минздрава России «Меланома кожи и слизистых оболочек» [8, 9]
 ● **Figure 5.** RF Ministry of Health clinical guidelines for skin and mucosal melanoma [8, 9]



торакальной хирургии ФПК и ППС КубГМУ. Он представил данные о структуре онкологической заболеваемости в Краснодарском крае за 2019 г. Меланома занимает 17-е место среди онкологических заболеваний (1,9% в структуре заболеваемости). В 2019 г. было выявлено 500 новых случаев, умерло – 160. В структуре заболеваемости меланомой 48% составляют мужчины, 52% – женщины. 20% всех новых случаев выявляется на III и IV стадиях. Заболеваемость обусловлена географическим положением Краснодарского края – южного региона РФ, в котором 45,4% населения заняты в сельском хозяйстве.

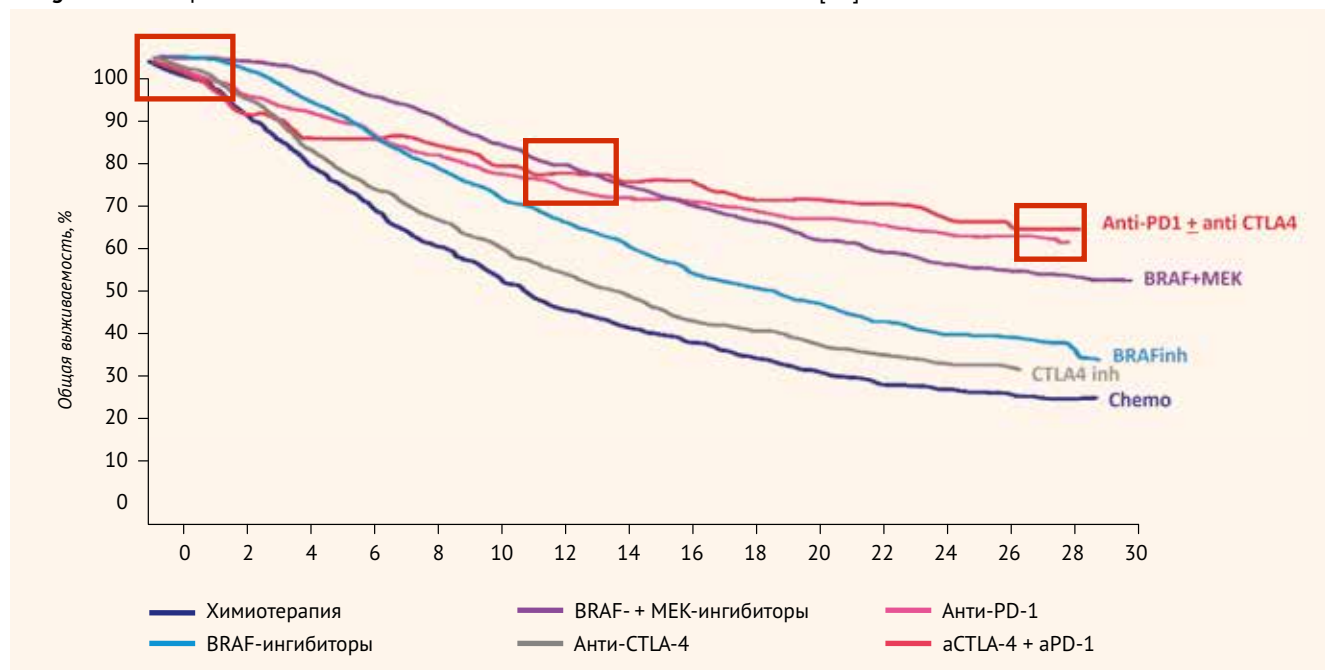
Сергей Викторович продемонстрировал алгоритм тактики выбора терапии при метастатической меланоме (рис. 5).

Данные S. Ugurel et al., сравнивавших эффективность таргетных и иммуноонкологических препаратов при BRAF+-метастатической меланоме, показали, что в течение первых 12 мес. лечения лидирующие позиции в отношении общей выживаемости занимают таргетные препараты, но после 14 мес. преимущество получают пациенты на иммунотерапии (рис. 6).

Далее специалист представил собственный опыт использования современных иммуноонкологических препаратов. За 2011–2018 гг. было пролечено 95 пациентов (таргетная терапия – 62 пациента, иммунотерапия – 33), в трети случаев – в рамках клинических исследований. В 2019 г., в начале реализации национальных проектов «Здравоохранение» и «Борьба с онкологическими заболеваниями», было пролечено 152 пациента (таргетная терапия – 49 пациентов, иммунотерапия – 103). За 9 мес. 2020 г. терапию получили 204 пациента (таргетная терапия – 58 пациентов, иммунотерапия – 146, из них 4 больных получают новый отечественный препарат пролголимаб).

Сергей Викторович разобрал несколько клинических случаев с точки зрения тактики выбора терапии. В первом случае женщине 69 лет в декабре 2018 г. было проведено иссечение кожи правой голени, подтверждена меланома IIIB-стадии, после чего назначена адъювантная терапия интерферонами. Через полгода произошло прогрессирование заболевания, множественные метастазы в мягкие ткани правой голени с вовлечением большеберцовых сосудов. Выполнение органосохраняющей операции было невозможно, пациентке была предложена ампутация, она отказалась от нее и от лекарственной терапии. В декабре 2019 г. у больной было констатировано дальнейшее прогрессирование заболевания в виде увеличения и размеров, и очагов мягких тканей голени и появления метастатических очагов в лимфоузлах. Начата лекарственная терапия анти-PD-1-препаратами. При контрольных обследованиях в марте и июне 2020 г. отмечалась положительная динамика, в августе 2020 г. по данным МРТ констатирована полная резорбция всех метастатических очагов, которая сохраняется по настоящее время. В настоящий момент выживаемость без прогрессирования составляет 11 мес.

- **Рисунок 6.** Сравнение общей выживаемости при метастатической меланоме кожи [10]
 ● **Figure 6.** A comparison of overall survival rates in metastatic skin melanoma [10]



Во втором клиническом случае у пациентки 67 лет в июле 2018 г. были выявлены множественные очаги в легких, костях, мягких тканях и в лимфоузлах. Данные биопсии позволили диагностировать меланому IV стадии с мутацией BRAF. Практически сразу была начата терапия иммуноонкологическими препаратами, показавшими положительную динамику. В марте 2020 г. по эпидемиологической обстановке было прекращено лечение, у пациентки была выявлена коронавирусная инфекция. Потом лечение не возобновлялось, в настоящий момент по данным МРТ показана полная резорбция метастатических очагов в мягких тканях и лимфоузлах, сокращение размеров метастазов в легких и склеротизация метастазов в костях. По данным КТ у больной имеется стойкий частичный ответ, выживаемость без прогрессирования составляет 25 мес., несмотря на остановку терапии.

В третьем случае мужчине 47 лет в ноябре 2017 г. было проведено иссечение опухоли кожи спины, подтверждена меланома IIIa-стадии, назначена адъювантная терапия интерферонами. В августе 2018 г. было зарегистрировано прогрессирование процесса, метастазы в головной мозг и лимфоузлы. После операции «гамма-нож» ему были назначены анти-PD-1-ингибиторы. Больной продолжает лечение, по данным ПЭТ-КТ у него сохраняется положительная динамика, полный ответ (полная резорбция в лимфоузлах без реактивации в головном мозге). Выживаемость без прогрессирования составляет 24 мес.

«В этих клинических случаях определялась тактика лечения метастатической меланомы с большим объемом поражения, наличием мутации BRAF. Иммунотерапия у таких больных доказала свою эффективность», – подчеркнул специалист. В подтверждение он привел данные статистики по заболеваемости и летальности при меланоме кожи в 2019 г. в РФ, Москве и Краснодарском крае. При несоизмеримо большей заболеваемости (85,1 на 100 тыс. человек) Краснодарский край имеет самую маленькую летальность (3,2%). Для сравнения: заболеваемость по России – 66,9 на 100 тыс., по Москве – 71,5 на 100 тыс.; летальность 3,6 и 4,9% соответственно.

«Еще 2 года назад выбор терапии 1-й линии у BRAF+-пациентов был для нас очевиден и однозначен: таргет-

ная терапия. С получением новых данных сравнительных клинических исследований ситуация изменилась кардинально. Наш собственный опыт применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у BRAF+-пациентов свидетельствует об эффективности и оправданности такого подхода к выбору стартовой терапии – PD1-ингибиторы в первой линии», – подвел итог докладчик.



Галина Юрьевна Харкевич,
к.м.н., ведущий научный сотрудник
отделения онкодерматологии НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина

Далее **Галина Юрьевна Харкевич**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкодерматологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, выступила с докладом «Клиническое исследование MIRACULUM. Особенности российской популяции пациентов с метастатической меланомой. Результаты исследования». Она отметила, что в настоящее время опции для лечения метастатической меланомы расширяются, появился отечественный иммуноонкологический препарат – пролголимаб, анти-PD1-моноклональное антитело (табл. 1).

Основанием для регистрации препарата в России, которая была проведена в апреле 2020 г., были результаты клинического исследования MIRACULUM, представленные в т. ч. в Европе. В исследовании принимала участие только российская популяция. Критерии отбора были стандартными, включались пациенты с нерезектабельной или метастатической меланомой независимо от статуса BRAF, непрелеченные или получившие терапию без применения таргетных препаратов против PD-1, PD-L1, CTLA-4, с прогрессированием после или на фоне проводимого лечения. Больные со сложными и редкими метастатическими формами – увеальными меланомами и меланомами слизистых – также были включены в исследование. Изучалось два режима приема пролголимаба:

- **Таблица 1.** Иммуноонкологические препараты, зарегистрированные в РФ для лечения меланомы
- **Table 1.** Immuno-oncology drugs to treat melanoma that are registered in the Russian Federation

Препарат	Показания	Схема лечения
Ипилимумаб (Ервой)	Метастатическая меланома	Индукционная фаза: 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. – 4 введения
Ниволумаб (Опдиво)	Метастатическая меланома Адъювантная терапия МК (III-IV ст.)	3 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. 240 мг в/в 1 раз в 2 нед. 480 мг в/в 1 раз в 4 нед.
Ниволумаб + Ипилимумаб	Метастатическая меланома	Индукционная фаза: ниволумаб 1 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. одновременно с ипилимумабом 3 мг/кг – 4 введения, далее ниволумаб 3 мг/кг 1 раз в 2 нед.
Пембролизумаб (Китруда)	Метастатическая меланома Адъювантная терапия МК (III ст.)	2 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. 400 мг в/в 1 раз в 6 нед.
Пролголимаб (Фортека)*	Метастатическая меланома	1 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.

*Зарегистрирован в РФ 16.04.2020 для лечения метастатической меланомы на основании результатов исследования MIRACULUM.

● **Таблица 2.** Сравнение популяций MIRACULUM и аналогичных исследований [11–13]

● **Table 2.** Comparison of mIRACuLum and similar studies populations [11–13]

Показатель	MIRACULUM ⁴ (пролголимаб)	KEYNOTE-006 ¹ (пембролизумаб)	CheckMate 067 ^{2,3} (ниволумаб)
ECOG > 0	44,4%	31%	24,7%
ЛДГ > ВГН	34%	32,3%	35,4%
>1 линии предшествующей терапии	8%	<1%	0%
Пациенты с метастазами в ЦНС	21%	10%	2,5%
Меланома нежной локализации	7%	0%	0%
Исходный размер опухоли (BTS)	Медиана 84 мм У 41% > 100 мм	Медиана 61 мм	У 25% > 97 мм
≥3 сайтов метастазирования	52,3%	Данных нет	18,7%

* Данные приведены не для прямого сравнения.

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная объединенная онкологическая группа).

BTS – baseline tumor size (исходный размер опухоли).

ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

ВГН – верхняя граница нормы.

1 мг/кг 1 р/2 нед. и 3 мг/кг 1 р/3 нед. Факторами стратификации были статус ECOG 0 или 1 (в российской популяции почти у половины пациентов были симптомы заболевания), уровень ЛДГ (был повышен у 34%), наличие предшествующей терапии. Более трети больных имели исходный размер опухоли более 100 мм, в исследование также включались пациенты с метастазами в головной мозг. Эти показатели демонстрируют, что российская популяция в большей степени отягощена факторами неблагоприятного прогноза по сравнению с популяциями других иностранных исследований (табл. 2).

«Частота объективных ответов на терапию пролголимабом в 1-й линии у пациентов с метастатической меланомой была выше, чем на терапию пембролизумабом и ниволумабом (табл. 3). Преимущество сохранялось и в отношении двухлетней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Эффективность пролголимаба продемонстрирована также после 2 лет лечения», – сообщил эксперт.

Результаты исследования подтвердили, что исходный размер опухоли является независимым предиктивным фактором выживаемости. Однако у пациентов как с большим, так и с меньшим объемом опухолевой массы пролголимаб доказал эффективность, общая однолетняя выживаемость составила 73%. Пролголимаб показал преимущество как у пациентов с нормальным, так и с повышенным уровнем ЛДГ, а также среди сложной категории больных с метастазами в ЦНС.

● **Таблица 3.** Эффективность анти-PD-1-препаратов в качестве 1-й линии терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи* [12, 14–16]

● **Table 3.** Efficacy of anti-PD-1 drugs as the first-line therapy in patients with metastatic* [12, 14–16]

Показатель	MIRACULUM ⁴ (пролголимаб) 1 мг/кг каждые 2 нед.	KEYNOTE-006 ¹ (пембролизумаб) 10 мг/кг каждые 2 или 3 нед.	CheckMate 067 ^{2,3} (ниволумаб) 3 мг/кг каждые 2 нед.
Частота объективных ответов	49%	40%	45%
2-летняя выживаемость без прогрессирования	42%	37%	37%
2-летняя общая выживаемость	64%	58%	59%

* Данные приведены не для прямого сравнения.

«Пролголимаб (Фортека®) продемонстрировал высокую эффективность в российской (прогностически неблагоприятной) популяции пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Была подтверждена высокая эффективность вне зависимости от статуса BRAF, наличия метастазов в ЦНС и режима дозирования. Применение пролголимаба в 1-й линии терапии в минимальном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 нед. позволило достичь частоты объективных ответов у 49% пациентов с меланомой кожи, 24-месячную выживаемость без прогрессирования у 42,2% и 24-месячную общую выживаемость – у 64%», – заключила Галина Юрьевна.



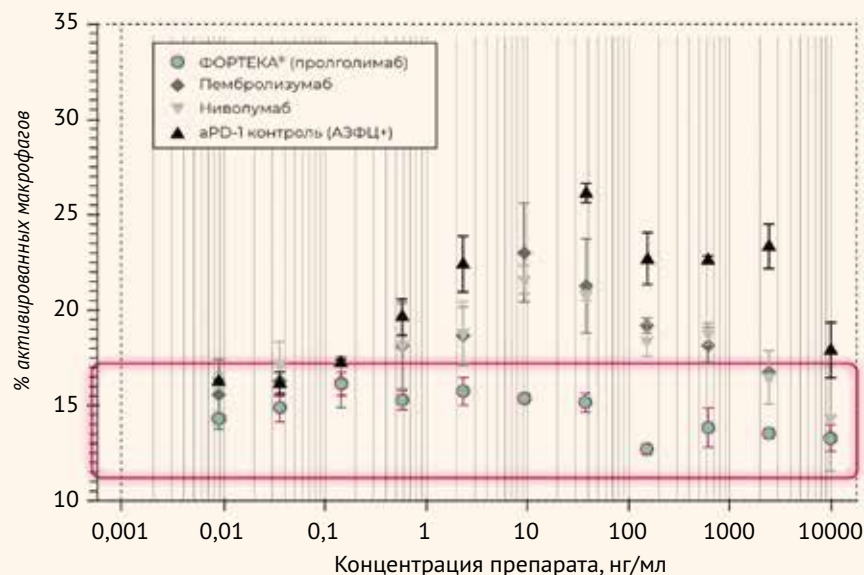
Евгений Наумович Имянитов,

д.м.н., профессор, руководитель референс-центра, отдела биологии опухолевого роста НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)

Об отличиях пролголимаба от других ингибиторов PD-1 рассказал **Евгений Наумович Имянитов**, д.м.н., профессор, руководитель референс-центра, отдела биологии опухолевого роста НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Он напомнил, что «в норме цитотоксические Т-лимфоциты распознают опухолевые клетки и уничтожают их. Чтобы избежать уничтожения, опухолевые клетки экспрессируют PD-L1. PD-L1 связывается с Т-лимфоцитарным рецептором PD-1, что снижает противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Терапевтические анти-PD-1-антитела препятствуют взаимодействию PD1 с PD-L1 и восстанавливают противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Эта концепция и новый подход к лечению рака были удостоены Нобелевской премии».

Для прерывания передачи сигнала через иммунную контрольную точку PD-1 используются 2 класса препаратов, схожих по действию: ингибиторы рецептора PD-1

- **Рисунок 7.** Уровень активации макрофагов (фагоцитоза) в крови доноров при добавлении возрастающих концентраций анти-PD-L-препаратов
- **Figure 7.** Macrophage activation (phagocytosis) level in the blood of donors on addition of increasing anti-PD-L-drug concentrations



Данные сравнительного биологического исследования. В процессе опубликования*.

Пролголимаб не активирует макрофаги в отличие от ниволумаба и пембролизумаба

(пембролизумаб, ниволумаб и пролголимаб) и ингибиторы лигандов PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб). Ниволумаб и пембролизумаб, находящиеся во взаимодействии с Т-лимфоцитарным рецептором PD1, привлекают макрофаги, которые уничтожают часть противоопухолевых лимфоцитов.

Сигнал макрофагам дают определенные части терапевтического препарата. Ольга Гончарова (к.б.н., директор департамента молекулярной генетики и клеточной технологии BIOCAD, первая заведующая кафедрой технологии рекомбинантных белков СПХФА), в честь которой был назван препарат, предложила модифицировать терапевтический антиген, чтобы это антитело не смогло привлекать на себя макрофаги. При использовании пролголимаба не происходит фагоцитоза противоопухолевых Т-лимфоцитов. «Важно, чтобы фагоцитоз отсутствовал, потому что это снижает противоопухолевый эффект анти-PD-1-антител», – подчеркнул специалист.

Первые ингибиторы PD-1, пембролизумаб и ниволумаб, антитела, принадлежащие к 4-му классу иммуноглобулинов G (IgG4), у них относительно низкая аффинность взаимодействия с мишенью. Пролголимаб – IgG1 анти-PD-1-антитело с LALA-мутацией – более мощный препарат, он полностью перекрывает «поверхность» связывания PD-1 с его лигандом. Это приводит к высокой насыщенности PD-1-рецепторов в отличие от IgG4-антител (ниволумаб, пембролизумаб), что подтверждается экспериментальными исследованиями.

В сравнительном биологическом исследовании изучался уровень активации макрофагов в крови добровольцев при добавлении возрастающих концентраций анти-PD-L-препаратов: пролголимаба, пембролизумаба и ниволумаба (рис. 7). У пролголимаба уровень активации фаго-

цитоза был ниже. Аффинность пембролизумаба и ниволумаба к рецептору FcyRI макрофагов, согласно результатам исследования, более чем в 10 раз выше, чем у пролголимаба. Данный препарат не активирует макрофаги в отличие от ниволумаба и пембролизумаба, что повышает его клиническую эффективность.

В заключение Евгений Наумович привел ключевые тезисы своего выступления: «В норме при использовании анти-PD1-антител (ниволумаб, пембролизумаб) происходит активация макрофагов, и за счет фагоцитоза уничтожается часть активных Т-лимфоцитов. Модифицированное анти-PD-1-антитело пролголимаб имеет мутацию, которая препятствует привлечению макрофагов. Таким образом, у пролголимаба отсутствует взаимодействие с макрофагами, нет фагоцитоза, за счет чего противоопухолевые Т-лимфоциты остаются интактными. Это приводит к существенному, статистически достоверному увеличению противоопухолевого ответа».



Кристина Вячеславовна Орлова,
к.м.н., старший научный сотрудник
отделения онкодерматологии НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина

Завершающим было выступление старшего научного сотрудника отделения онкодерматологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина к.м.н. **Кристины Вячеславовны Орловой.** Она рассказала о планируемой многоцентровой наблюдательной программе по оценке безопасности пролголимаба у больных метастатической или неопера-

белой меланомой в России Forteca Real Practice Assessment (FORA). Эксперт привел данные крупного анализа почти 12 тыс. пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек иммунитета: хотя общая выживаемость в реальной клинической практике ниже, чем в рандомизированных клинических исследованиях, но больные, получающие анти-PD-1, по-прежнему достигают лучшей выживаемости по сравнению с пациентами, получающими стандартную помощь [17].

Целью исследования FORA будет оценка безопасности использования препарата пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 нед. у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике; описать подходы к терапии, которым был назначен данный препарат; описать исходы и переносимость. «Мы понимаем, что реальная клиническая практика отличается от клинических исследований, но хотим, чтобы оценка эффективности терапии была произведена в соответствии с клиническими рекомендациями. Согласно им, всем пациентам с меланомой на фоне лечения МКА-блокаторами PD-1 или CTLA-4 рекомендовано проводить первоначальную радиологическую оценку ответа на лечение не ранее 12 нед. от начала терапии, а повторные исследования – через 8–12 нед. (при отсутствии клинического ухудшения состо-

яния пациента). Помимо эффективности, мы оценим и безопасность использования препарата в широкой популяции. Регистрации будут подлежать все нежелательные явления, которые будут происходить с пациентами с момента получения препарата. Они могут быть зарегистрированы и в более поздние периоды, если исследователь считает важным об этом сообщить. Все участники наблюдательной программы станут соавторами в публикациях», – сообщила Кристина Вячеславовна.

Подводя итоги симпозиума, Николай Владимирович Жуков отметил: «За очень короткий срок мы получили огромный арсенал препаратов для лечения метастатической и неоперабельной меланомы – заболевания, которое раньше казалось безнадежным. Сейчас в России на один препарат больше, чем у наших зарубежных коллег, – анти-PD1- моноклональное антитело пролголимаб. Однако требуются дополнительные обсуждения и научные исследования данного препарата». Лев Владимирович Демидов поддержал своего коллегу: «Есть все основания полагать, что у отечественного иммуноонкологического препарата Фортека® интересное будущее. На симпозиуме были представлены новые клинические данные, но необходимо продолжать обсуждение, провести совет экспертов».



Материал подготовила Людмила Головина

Список литературы / References

- Larkin J.M.G., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Laoet C. et al. 5-year survival outcomes of the CheckMate 067 phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) combination therapy in advanced melanoma ESMO, 2019. *Annals of Oncology*. 2019;30(5 Suppl.):v851–v934. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394>.
- McArthur G.A., Dréno B., Larkin J. 5-year survival update of cobimetinib plus vemurafenib BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: final analysis of the coBRIM study. Presented at: the 16th International Congress of the Society for Melanoma Research; November 20–23, 2019; Salt Lake City, UT.
- Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626–636. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1904059>.
- Tarhini A., McDermott D., Ambavane A., Gupta-Singh K., Aponte-Ribero V., Ritchings C. et al. Clinical and economic outcomes associated with treatment sequences in patients with BRAF-mutant advanced melanoma. *Immunotherapy*. 2019;11(4):283–295. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0168>.
- Puzanov I., Amaravadi R.K., McArthur G.A., Flaherty K.T., Chapman P.B., Sosman J.A. et al. Long-term outcome in BRAF(V600E) melanoma patients treated with vemurafenib: Patterns of disease progression and clinical management of limited progression. *Eur J Cancer*. 2015;51(11):1435–1443. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.010>.
- Schvartsman G., Taranto P., Glitza I.C., Agarwala S.S., Atkins M.B., Buzaid A.C. Management of metastatic cutaneous melanoma: updates in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919851663. <https://doi.org/10.1177/1758835919851663>.
- Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
- Абрамов М.Е., Алиев М.Д., Гафтон Г.И. Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В. и др. Меланома кожи и слизистых оболочек: клинические рекомендации. М.; 2020. 127 с. Режим доступа: https://melanoma.pro/uploads/docs/CR_melanoma_2020_final_compressed.pdf.
- Abramov M.E., Aliev M.D., Gafton G.I., Demidov L.V., Zhukova N.V., Novik A.V. et al. *Melanoma of the skin and mucous membranes: clinical recommendations*. Moscow; 2020. 127 p. (In Russ.) Available at: https://melanoma.pro/uploads/docs/CR_melanoma_2020_final_compressed.pdf.
- Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., Алексахина С.Н., Гарифуллина Т.Р., Иванцов О.А. и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. *Архив патологии*. 2014;76(3):65–73. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/3/1000419552014031065>.
- Frank G.A., Zavalishina L.E., Kekeyeva T.V., Aleksakhina S.N., Garifullina T.R., Ivantsov O.A. et al. First Russian nationwide molecular epidemiological study of melanoma: results of BRAF mutation analysis. *Arkhir Patologii = Archive of Pathology*. 2014;76(3):65–73. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/3/1000419552014031065>.
- Ugurel S., Röhmel J., Ascierto P.A., Flaherty K.T., Grob J.J., Hauschild A. et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;83:247–257. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.028>.
- Schachter J., Ribas A., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853–1862. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31601-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31601-x).
- Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–1356. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709684>.
- Tjulandin S., Fedyanin M., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Odintsova S. et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolgoimab in patients with advanced melanoma. *Annals of Oncology*. 2019;30(11 Suppl.):xi33–xi47. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz451>.
- Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Abstract CT188: 5-year survival and other long-term outcomes from KEYNOTE-006 study of pembrolizumab (pembro) for ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma. *Cancer Res*. 2019;79(13 Suppl.). <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-CT188>.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535–1546. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910836>.
- Строковский Д.Л. Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно? В: VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи». Санкт-Петербург, 25–28 июня 2020. Stroyakovskiy D.L. The effectiveness of the drug prolgoimab – what we need is it known? In: VI St. Petersburg International Oncological Forum "White Nights". St. Petersburg, June 25–28, 2020.
- La J., Cheng D., Brophy M.T., Do N.V., Lee J.S.N., Tuck D., Fillmore N.R. Real-World Outcomes for Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors in the Veterans Affairs System. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020;4:918–928. <https://doi.org/10.1200/cci.20.00084>.