

Фокус на сравнении профилей безопасности таргетной и иммунной адъювантной терапии меланомы кожи

Image



Фокус на сравнении профилей безопасности таргетной и иммунной адъювантной терапии меланомы кожи

Image



После выполнения радикального хирургического лечения меланомы кожи пациент считает себя практически здоровым, чувствует себя удовлетворительно. Принимая решение о назначении адъювантной терапии (АТ), следует учитывать важность сохранения качества жизни пациента в этот период [1]. Адъювантная терапия должна иметь приемлемый профиль безопасности и не должна вызывать тяжелые и/или необратимые нежелательные явления (НЯ), переходящие в хроническую форму и требующие продолжительной или пожизненной лекарственной терапии.

Сравнение безопасности разных стратегий адъювантной терапии меланомы кожи

Исследования, которые напрямую сравнивали бы безопасность применения иммунной и таргетной терапии в качестве АТ меланомы кожи, не проводились. Профили безопасности данных видов лечения можно сопоставить, оценив данные соответствующих исследований:

CheckMate 238

- Ниволумаб (452 пациента)
- Группа сравнения: ипилимумаб
- Стадии меланомы IIIB-C, IV
- 41% пациентов с BRAF+ меланомой кожи

KEYNOTE-054

- Пембролизумаб (509 пациентов)
- Группа сравнения: плацебо
- Стадии меланомы IIIA-C
- 41% пациентов с BRAF+ меланомой кожи

COMBI-AD

- Дабрафениб + траметиниб (435 пациентов)
- Группа сравнения: плацебо
- Стадии меланомы IIIA-C
- 100% пациентов с BRAF+ меланомой кожи

COMBI-APlus (исследование эффективности адаптированного алгоритма управления пирексией)

- Дабрафениб + траметиниб (552 пациента)
- Группа сравнения: исторический контроль исследования COMBI-AD
- Стадии меланомы IIIA-D (AJCC 8)
- 100% пациентов с BRAF+ меланомой кожи

Частота развития любых НЯ в период проведения адъювантной терапии в целом была сопоставима во всех рассматриваемых исследованиях (93,3–98,0%) [2–5]. Общими НЯ всех выбранных вариантов АТ являлись повышенная утомляемость, диарея, сыпь, тошнота любой степени. Частота их развития, по данным последних исследований, достигала 37%, однако НЯ 3-й степени тяжести и выше развивались не более чем у 1,5% пациентов [2,3,5].

Рассмотрим более подробно НЯ, характерные для каждого варианта адъювантной терапии.

Адъювантная иммунотерапия

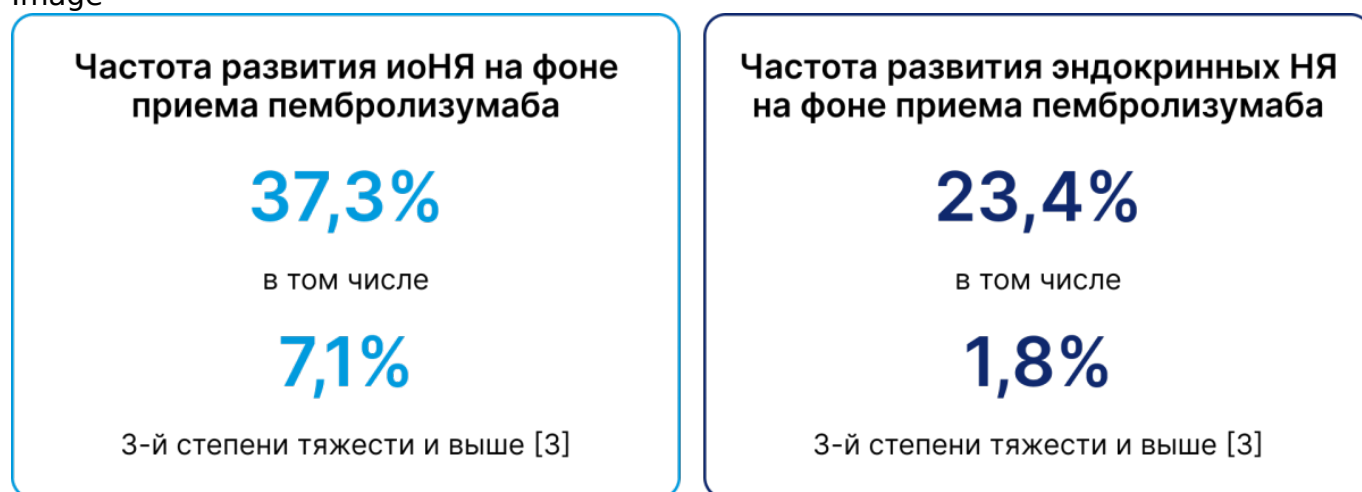
Основные осложнения адъювантной иммунотерапии меланомы кожи связаны с развитием иммуноопосредованных НЯ (иоНЯ), их частым переходом в хроническую форму и необходимостью длительного применения глюкокортикостероидов или другой терапии (например, гормонозаместительной при эндокринопатиях) [3,6].

Иммуноопосредованные НЯ

Препараты пембролизумаб и ниволумаб, созданные на основе моноклональных антител, могут вызывать иммуноопосредованные нежелательные явления.

Согласно данным исследования KEYNOTE-054, на фоне приема пембролизумаба с высокой частотой развивались иоНЯ, в первую очередь эндокринные нарушения [3].

Image



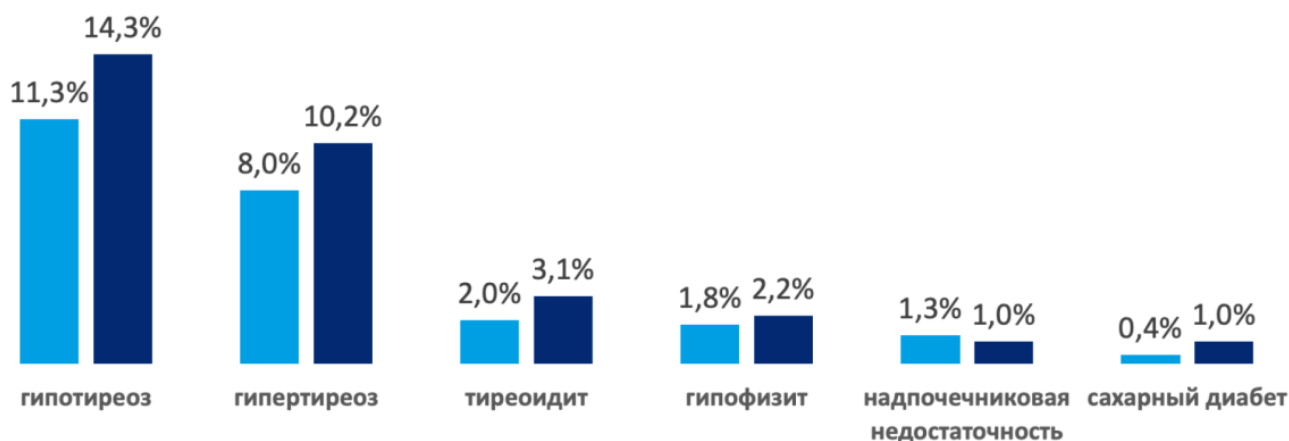
Оценка частоты развития впервые выявленных эндокринных нарушений на фоне адъювантной иммунотерапии показала схожие результаты для ниволумаба [2] и пембролизумаба [3,7,8].

Image

Эндокринные нарушения, впервые выявленные у пациентов на фоне приема ниволумаба и пембролизумаба

■ Ниволумаб (CheckMate 238)

■ Пембролизумаб (KEYNOTE-054)



Среди других НЯ, развитие которых, по мнению некоторых исследователей, могло быть связано с действием на иммунную систему, следует выделить [2,3]:

- пневмонит (ниволумаб — 1,3%, пембролизумаб — 3,3%);
- парестезии (ниволумаб — 2,7%);
- периферическую невропатию (ниволумаб — 0,4%);
- аксональную невропатию (ниволумаб — 0,2%).

Кроме того, стали чаще появляться сообщения о случаях такого тяжелого иоНЯ, как аутоиммунный миокардит. Летальность при данном осложнении достигает более 50% и требует тщательного наблюдения за пациентом и слаженной работы врачей разных специализаций [18].

Переход НЯ в хроническую форму

По данным ряда исследований, частота развития хронических НЯ у пациентов на фоне иммунотерапии составила 41–43%, в том числе 12% случаев — 3–4-й степени тяжести. Большинство хронических НЯ были связаны с эндокринными нарушениями (чаще всего гипотиреоз и гипертиреоз), заболеваниями опорно-двигательного аппарата (чаще всего артрит и артралгия), кожными заболеваниями (дерматит) [6,9].

Лекарственная терапия развившихся НЯ

31–49% пациентов из-за НЯ, развившихся на фоне иммунотерапии, потребовалась терапия глюкокортикостероидами [10,11].

Адъювантная таргетная терапия

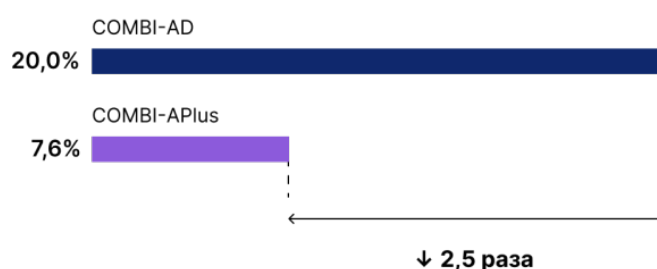
Основным НЯ при проведении адъювантной терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб является **лихорадка (пирексия)**. Согласно данным исследования

COMBI-AD, пирексия любой степени тяжести развилась у 63% пациентов, принимавших комбинацию дабрафениб + траметиниб, и явилась причиной прекращения лечения у **8,7% пациентов [4]**.

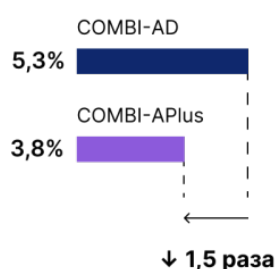
В исследовании COMBI-APlus алгоритм управления пирексией был пересмотрен (подробнее о новом алгоритме в статье [«COMBI-APlus: новый алгоритм управления пирексией улучшает показатели безопасности и эффективности комбинации дабрафениб + траметиниб»](#)), и это позволило, при той же частоте развития пирексии любой степени тяжести, **в несколько раз снизить частоту осложнений, связанных с пирексией [12]**.

Image

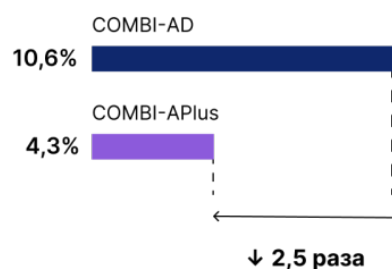
Частота сложных случаев пирексии



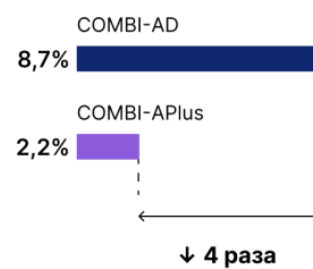
Пирексия 3-4 ст.



Госпитализация из-за пирексии



Прекращение терапии из-за пирексии



Применение нового алгоритма управления пирексией позволило при сопоставимых значениях средней продолжительности воздействия дабрафениба и траметиниба (11 месяцев в обоих исследованиях: COMBI-AD и COMBI-APlus) снизить количество перерывов в лечении, связанных с пирексией, и сократить число случаев вынужденного снижения дозы дабрафениба и/или траметиниба [5].

Разберем основные вопросы, возникающие при сравнении профилей безопасности таргетной и иммунотерапии:

Каково среднее время разрешения НЯ?

Image

Иммунотерапия	Таргетная терапия
Согласно результатам исследования CheckMate 238 [11], на фоне адъювантной терапии ниволумабом: ● медиана времени разрешения эндокринных НЯ составляла более 1 года; ● 50,5% эндокринных НЯ не были разрешены. Согласно результатам исследования KEYNOTE-054, на фоне адъювантной терапии пембролизумабом [3]: ● для разрешения 38% иммуноопосредованных НЯ потребовалось более 2 месяцев после приема последней дозы препарата.	Согласно результатам исследования COMBI-APlus [5], на фоне приема комбинации дабрафениб + траметиниб: ● время разрешения первого проявления пирексии у пациентов составляло в среднем 3,3 дня (медиана 2,0 дня, диапазон 1–32 дня).

Какую дополнительную лекарственную терапию придется назначить пациенту для разрешения НЯ?

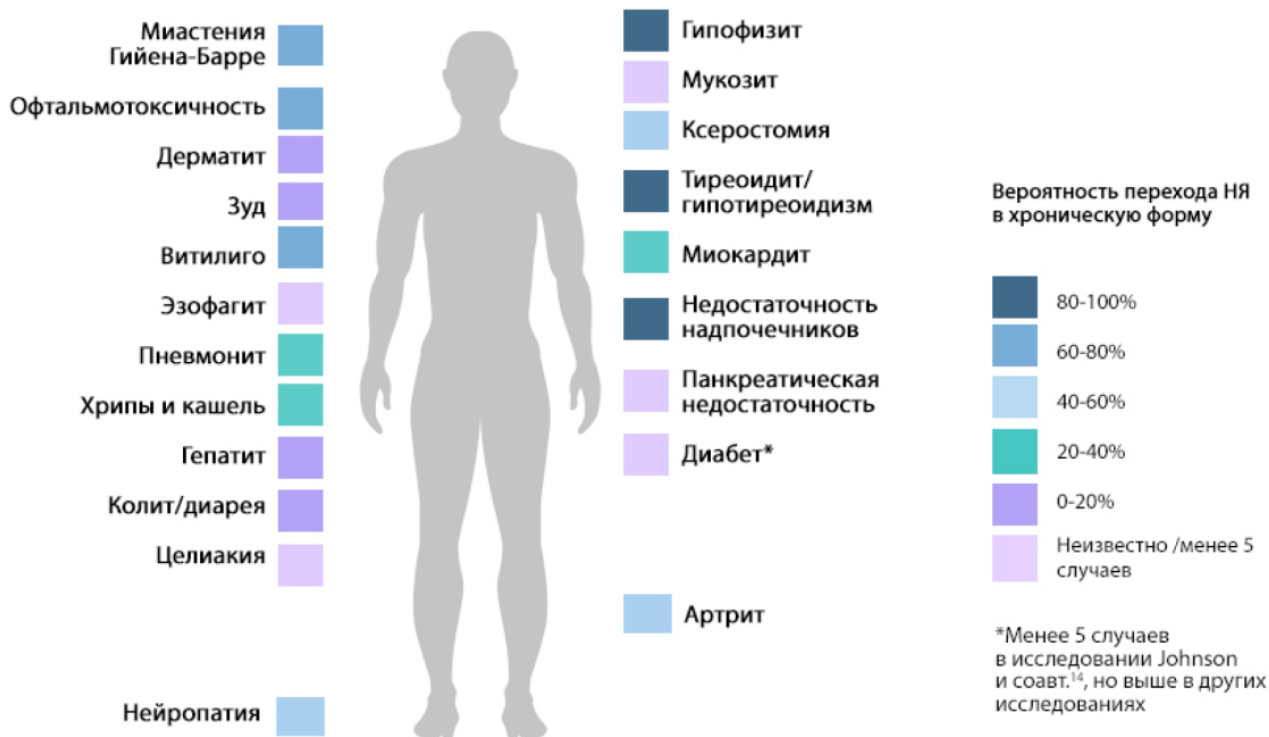
Image

Иммунотерапия	Таргетная терапия
Согласно результатам исследования CheckMate 238 [11], 45,4% пациентов для лечения отдельных развившихся НЯ на фоне адъювантной терапии ниволумабом были назначены различные иммунодепрессанты со средней продолжительностью применения 3,7 (0–21,3) месяца, в том числе 31,0% пациентов — глюкокортикостероиды (ГКС) со средней продолжительностью применения 1,8 месяца (0–18,0). В других исследованиях частота назначения ГКС при развитии НЯ на фоне иммунотерапии меланомы кожи была еще выше — до 49% [10]. Высокая частота развития иоНЯ и необходимость назначения глюкокортикостероидов, иногда на продолжительное время, могут быть связаны с дополнительными неудобствами и рисками развития других тяжелых заболеваний, таких как остеопороз, асептический некроз суставов, надпочечниковая недостаточность, желудочно-кишечные, печеночные и офтальмологические проблемы, гиперлипидемия, гипергликемия, гипертония [13]. Кроме того, данные нескольких исследований свидетельствуют о том, что применение ГКС в течение нескольких недель после начала лечения может привести к ухудшению результатов противоопухолевой терапии [14,15].	Таргетная терапия не вызывает иоНЯ, требующих назначения ГКС [4,5]. При развитии пирексии в большинстве случаев достаточно назначить нестероидные жаропонижающие препараты, такие как парацетамол или ибупрофен. В редких случаях, когда температура не возвращается к исходному уровню в течение 3 дней и более или у пациентов, у которых пирексия развивается с осложнениями, адаптированный алгоритм управления пирексией [5] включает рекомендации по назначению глюкокортикостероидов. Однако в целом для пациентов, принимающих дабрафениб + траметиниб, необходимость назначения ГКС возникает гораздо реже (частота пирексии с осложнениями составляет 2,2%), чем при лечении иммунотерапией, а длительность приема глюкокортикостероидов для купирования пирексии ограничена несколькими днями.

Обратимы ли развивающиеся НЯ?

Image

Вероятность перехода в хроническую форму НЯ, развившихся на фоне иммунотерапии меланомы¹⁴



Image

Иммунотерапия	Таргетная терапия
В исследовании Tong и соавт. [9] из всех НЯ, развившихся на фоне иммунотерапии меланомы, 41% НЯ перешли в хроническую форму, в том числе у 12,4% пациентов это были НЯ 3–4 степени тяжести (недостаточность надпочечников, миокардит, миелит и др.). В исследовании Patrinely и соавт. [6] 43,2% НЯ, развившихся на фоне адъювантной иммунотерапии меланомы, перешли в хроническую форму. Чаще всего в хроническую форму переходили эндокринные НЯ (83,0% из всех развившихся случаев эндокринных НЯ стали хроническими), артрит (48,9% случаев стали хроническими), ксеростомия (52,9% случаев стали хроническими), нейротоксические проявления (73,3% случаев стали хроническими) и офтальмологические заболевания (62,5% случаев стали хроническими). Хронические нарушения, развивающиеся на фоне адъювантной иммунотерапии, могут повлиять на заболеваемость и смертность пациентов независимо от прогноза, связанного с меланомой [17].	Ни у одного пациента в исследовании COMBI-AD [4,16] на фоне таргетной адъювантной терапии меланомы не были зарегистрированы необратимые НЯ, требующие пожизненной терапии.

Image



Таким образом, профили безопасности иммунной и таргетной терапии достаточно сильно разнятся. Выбирая между двумя видами профилактического лечения, стоит не забывать об особенностях переносимости каждого вида терапии и учитывать их влияние на качество жизни пациента.

Список литературы

1. Atkinson T.M., Hay J.L., Young Kim S. et al. Decision-Making and Health-Related Quality of Life in Patients with Melanoma Considering Adjuvant Immunotherapy. *Oncologist*. 2023 Feb 6:oyac266. Doi: 10.1093/oncolo/oyac266. Epub ahead of print. PMID: 36745014.
2. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al. CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. Doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28891423.
3. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M. et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801. Doi: 10.1056/NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15. PMID: 29658430.
4. Long G.V., Hauschild A., Santinami M. et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. Doi: 10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28891408.

5. Atkinson V., Robert C., Grob J.J. et al. Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event management algorithm in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib: Primary results of COMBI-Aplus. *Eur J Cancer*. 2022 Mar;163:79-87. Doi: 10.1016/j.ejca.2021.12.015. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35042070.
6. Patrinely J.R. Jr, Johnson R., Lawless A.R. et al. Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. *JAMA Oncol*. 2021 May 1;7(5):744-748. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0051. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2021 May 1;7(5):785. PMID: 33764387; PMCID: PMC7995124.
7. Eggermont A.M.M., Kicinski M., Blank C.U. et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Apr 1;6(4):519-527. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5570. PMID: 31895407; PMCID: PMC6990933.
8. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M. et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3925-3936. Doi: 10.1200/JCO.20.02110. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32946353; PMCID: PMC7676886.
9. Tong J., Kartolo A., Yeung C., Hopman W., Baetz T. Long-Term Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) in Melanoma Patients. *Curr Oncol*. 2022 Oct 20;29(10):7953-7963. doi: 10.3390/curroncol29100629. PMID: 36290906; PMCID: PMC9600354.
10. O'Reilly A., Hughes P., Mann J. et al. An immunotherapy survivor population: health-related quality of life and toxicity in patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer*. 2020 Feb;28(2):561-570. doi: 10.1007/s00520-019-04818-w. Epub 2019 May 14. PMID: 31089820; PMCID: PMC6954131.
11. Mandala M., Larkin J., Ascierto P.A. et al. Adjuvant nivolumab for stage III/IV melanoma: evaluation of safety outcomes and association with recurrence-free survival. *J Immunother Cancer*. 2021 Aug;9(8):e003188. Doi: 10.1136/jitc-2021-003188. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2021 Nov;9(11): PMID: 34452930; PMCID: PMC8404438.
12. M. Del Vecchio et al. Updated toxicity profile and relapse-free survival outcomes using an adapted pyrexia management algorithm in patients with resected stage III BRAF V600E/K-mutant melanoma treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib in COMBI-Aplus // #806P Presented at ESMO 2022.
13. Buchman A.L. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Oct;33(4):289-94. doi: 10.1097/00004836-200110000-00006. PMID: 11588541.
14. Johnson D.B., Nebhan C.A., Moslehi J.J., Balko J.M. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Apr;19(4):254-267. doi: 10.1038/s41571-022-00600-w. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35082367; PMCID: PMC8790946.
15. Bai X. et al. Early use of high-dose glucocorticoid for the management of irAE is associated with poorer survival in patients with advanced melanoma treated with anti-PD-1 monotherapy. *Clin. Cancer Res*. 2021;27:5993-6000.
16. Dummer R., Hauschild A., Santinami M. et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1139-1148. doi: 10.1056/NEJMoa2005493. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877599.
17. Lao C.D., Khushalani N.I., Angeles C., Petrella T.M. Current State of Adjuvant Therapy

for Melanoma: Less Is More, or More Is Better? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022 Apr;42:1-7. doi: 10.1200/EDBK_351153. PMID: 35658502.

18. Makunts T. et al. Myocarditis occurrence with cancer immunotherapy across indications in clinical trial and post-marketing data //Scientific reports. – 2021. – T. 11. – №. 1. – C. 17324.

11235394/ONCO/DIG/07.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/fokus-na-sravnenii-profilei-bezopasnosti-targetnoi-i-immunnoi-adyuvantnoi-terapii-melanomikozi>