

**Ингибиторы PD-1 следующего поколения в терапии метастатического
немелкоклеточного рака легкого: фокус на пролголимаб**

¹Тимофеев Илья Валерьевич, ²Суколинская Елена Владимировна

¹Бюро по изучению рака, Москва, Российская Федерация

²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им.
Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Корреспонденция: Тимофеев И.В., Бюро по изучению рака, Маяковского переулок 1,
Москва, Российская Федерация, office@bucare.org

Абстракт

Новые варианты иммунотерапии значительно изменили рекомендации лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), открыв возможности для пациентов с ранее ограниченными перспективами. Изучение ингибиторов контрольной точки PD-1 следующего поколения продемонстрировало позитивные результаты в клинических исследованиях, улучшив общую выживаемость пациентов. В настоящей статье обсуждаются последние данные рандомизированных исследований пролголимаба и других ингибиторов PD-1 следующего поколения.

Ключевые слова:

метастатический немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы PD-1, химиотерапия, первая линия лечения, пролголимаб

Введение

Рак легкого продолжает оставаться одной из главных проблем в мире [1]. Несмотря на внедряющийся скрининг, по-прежнему, число пациентов, оказывающихся на стадии метастатической болезни, составляет более половины [2]. Согласно данным последней, двадцать второй версии базы SEER, анализирующей исходы пациентов в США за период 2014-2020 годы, 5-летняя продолжительность жизни в среднем по всем стадиям составила 26,7%, с разбросом от 63,7% для локализованного рака легкого и до 8,9% в случае распространённого процесса [3]. Безусловно, такие показатели являются неудовлетворительными и свидетельствуют о необходимости изменения подходов к лекарственному лечению с внедрением новых методов лечения.

Таргетная терапия начала использоваться с 2015 года с регистрацией гефитиниба при EGFR-мутированном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) [4,5] и кризотиниба при перестройках ALK [6,7]. С тех пор потенциал таргетной терапии значимо возрос за счет появления новых мишеней и соответствующих ингибиторов – ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS, NTRK и HER2 [8], однако, их назначение допустимо только в случае выявления молекулярно-генетических изменений в опухоли [9].

Иммунотерапия представляется более универсальным методом, направленным не на саму опухоль, а на активацию противоопухолевого иммунного ответа. Первые ингибиторы контрольной точки PD-1 – пембролизумаб и ниволумаб – были одобрены в 2015 году в монотерапии метастатического НМРЛ, резистентного к стандартному лечению [10]. Далее, с получением новых результатов рандомизированных исследований, показания к их применению внутри НМРЛ стали существенно расширяться с переходом в первую линию терапии метастатического НМРЛ в монотерапии и в комбинации с платиновым дуплетом, так и в более ранние, неоадьювантные и адьювантные режимы [8,11]. Одним из вопросов, который постоянно ставился в исследованиях и теперь поднимается в практике, - необходимость оценки экспрессии PD-L1 до назначения иммунотерапии. Согласно существующим рекомендациям, тестирование PD-L1 должно выполняться всем пациентам, а его результат влияет на выбор лечения [12]. Так, например, в случае положительного статуса PD-L1, в первой линии терапии метастатического НМРЛ может использоваться только пембролизумаб, а в случае отсутствия экспрессии – его комбинация с химиотерапией. Сложностью является унифицирование молекулярно-генетического тестирования, правильный подбор клонов антител для иммуногистохимии и система подсчета экспрессии на иммунных и опухолевых клетках [13].

Также проблемой использования ингибиторов PD-1 первого поколения является развивающаяся резистентность, связанная с микроокружением опухоли, и не всегда достаточная активация иммунного ответа из-за механизма, направленного преимущественно на блокирование мишени-супрессора [14,15]. Между тем, начали появляться ингибиторы PD-1 следующего поколения – пролголимаб, цемиплимаб, достарлимаб, торипалимаб и камрелизумаб, молекула которых претерпела изменения, что способствовало расширению механизма действия и/или повышению аффинности за счет связывания с новыми участками в структуре PD-1.

Пролголимаб – механизм действия и первые клинические исследования

Пролголимаб — это полностью человеческое моноклональное антитело, представляющее собой иммуноглобулин класса G1, блокирующее PD-1 и содержащее молчащую мутацию L234A/L235A фрагмента Fc, что приводит к снижению сродства к рецепторам Fcγ. Такое изменение сводит к минимуму эффекторные свойства антитела. Таким образом, пролголимаб не связывается с рецепторами FcγR макрофагов, что усиливает защиту популяции активированных Т-лимфоцитов от возможного антителозависимого фагоцитоза макрофагами и, тем самым, усиливает противоопухолевый эффект [16].

Пролголимаб был одобрен в 2020 году для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы на основании результатов рандомизированного клинического исследования 2/3 фазы MIRACULUM, проведенного в Российской Федерации и Республике Беларусь [17]. В этом исследовании приняли участие 126 пациентов, ранее не получавших таргетную и иммунотерапию по поводу метастатической меланомы, которые были рандомизированы в две дозовые группы (1 мг/кг каждые 2 недели или 3 мг/кг каждые 3 недели). На момент основного окончания сбора данных медиана наблюдения была 13,8 и 14,5 месяцев в группах 1 и 2 соответственно. Частота объективных ответов составила 38,1% (группа 1) и 28,6% (группа 2), следовательно, первичная конечная точка в исследовании была достигнута. Ответы наступали быстро с медианой 3,7 месяца в обеих группах. Более половины пациентов в группе 1 были живы спустя 2 года, медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,6 месяцев. Нежелательные явления (НЯ) 3 степени и выше, связанные с лечением, наблюдались у 12,7% и 3,2% пациентов в группах 1 и 2 соответственно. Основываясь на этих результатах, авторы сделали вывод, что пролголимаб продемонстрировал противоопухолевую активность и приемлемый профиль безопасности у пациентов с распространенной меланомой. Оба режима дозирования пролголимаба хорошо переносились и достигли первичной конечной точки эффективности; поэтому они могли быть выбранными для дальнейшей клинической разработки.

Следующим шагом для изучения пролголимаба у пациентов с метастатической меланомой в реальной практике стало крупное многоцентровое исследование FORA, включившее 700 пациентов [18]. Основными критериями включения были морфологически подтвержденный диагноз метастатической и/или неоперабельной меланомы. В исследование включались пациенты с любым типом меланомы (слизистая, увеальная меланома или меланома кожи), разным статусом ECOG, сопутствующими заболеваниями, включая аутоиммунные болезни, вне зависимости от наличия метастатического поражения головного мозга, уровня лактатдегидрогеназы, мутации в гене BRAF, то есть пациенты максимально приближенные к реальной практике. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов. Несмотря на прогностически сложную популяцию, у 42% пациентов зафиксирован ответ и еще у 31,3% - стабилизация болезни. Медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе (вне зависимости от линии терапии) была 8 месяцев, а расчетная медиана общей выживаемости – 39 месяцев, при этом 69% больных пережили один год. Терапия переносилась хорошо – только у 3,6% пациентов отмечались НЯ 3 степени и выше, а отмена препарата из-за токсичности – у 6,3%. Таким образом, результаты непосредственной эффективности иммунотерапии пролголимабом по данным наблюдательного исследования FORA согласовались с данными рандомизированного клинического исследования MIRACULUM, что подтвердило целесообразность продолжения изучения пролголимаба при других опухолях, в том числе в популяции пациентов с метастатическим НМРЛ.

Пролголимаб в комбинации с пеметрекседом и препаратами платины в первой линии терапии метастатического НМРЛ – результаты рандомизированного исследования 3 фазы DOMAJOR

В проспективном многоцентровом исследовании 3 фазы DOMAJOR, организованном в нескольких странах, пациенты с метастатическим НМРЛ, ранее не получавшие лечение, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу пролголимаба в комбинации с пеметрекседом и препаратом платины или в группу плацебо в комбинации с пеметрекседом и препаратом платины [19].

Основные критерии включения были стандартными для подобных исследований первой линии – гистологически подтвержденный неплоскоклеточный НМРЛ IV стадии, статус по шкале ECOG 0 или 1, наличие по крайней мере одного измеряемого очага согласно критериям RECIST 1.1 и ожидаемая продолжительностью жизни не менее 3 месяцев. Учитывая, что в исследовании проводилась оценка эффективности иммунохимиотерапии в первой линии, положительный статус PD-L1 не являлся критерием включения, однако, оценивался в центральной лаборатории с использованием клона антител 22C3 pharmDx (Agilent) и был фактором стратификации (экспрессия $<1\%$ или $\geq 1\%$). Другими факторами стратификации были раса (монголоидная или иная), а также используемый препарат платины (цисплатин или карбоплатин). Пациенты с мутациями EGFR или перестройками ALK, предшествующим лечением таргетными или иммунотерапевтическими препаратами, получавшие лучевую терапию в течение 14 дней до начала терапии в рамках протокола и с активными метастазами в центральной нервной системе в исследование не включались.

Пролголимаб назначался в дозе 3 мг/кг в виде внутривенных инфузий каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или появления признаков неприемлемой токсичности (до 36 месяцев после начала исследуемой терапии). Все пациенты получили четыре цикла химиотерапии на выбор исследователя – цисплатин (75 мг/м^2) или карбоплатин (AUC 5) в комбинации с пеметрекседом (500 мг/м^2) – и далее поддерживающую терапию только пеметрекседом (500 мг/м^2).

Первичной конечной точкой была общая выживаемость. Вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования, частоту объективных ответов, частоту контроля заболевания (ответы + стабилизация болезни), время до развития и длительность ответа на основании независимой централизованной оценки в слепом режиме в соответствии с критериями RECIST 1.1. Дополнительную оценку проводили по критериям iRECIST. Безопасность оценивалась по профилю НЯ любой степени токсичности согласно критериям СТСАЕ в. 5, НЯ ≥ 3 степени, серьезным НЯ, и доле пациентов, у которых потребовалось прекращение лечения из-за НЯ.

В период с 2019 по 2022 годы скрининг прошли 605 пациентов, 292 из которых были случайным образом распределены в группу комбинированного лечения пролголимабом или группу комбинированного лечения плацебо [20]. Группы были хорошо сбалансированы по демографическим данным и характеристикам заболевания. В целом, в обеих группах медиана возраста составила 62 года, больше было мужчин, пациентов европеоидной расы, курильщиков, со статусом ECOG 1 и аденокарциномой легкого (97,2-98%). Экспрессия PD-L1 $\geq 1\%$ отмечалась в среднем у 60% популяции, экспрессия более 50% - у 26,6% пациентов группы пролголимаба и 18,1% группы плацебо.

При медиане наблюдения 17,9 месяцев медиана общей выживаемости в группе комбинации пролголимаба достигнута не была (95 % ДИ: 22,3 – Н/О) и составила 14,6 месяца (95 % ДИ:

11,7 – 19,2) в группе комбинации плацебо. Различия были статистически достоверными ($p = 0,0001$). Обновленные результаты исследования, представленные в качестве устного доклада на Всемирном конгрессе по раку легкого (WCLC) 2024 [21], демонстрируют продолжающиеся различия между группами в общей выживаемости. Так, применение пролголимаба снизило риск смерти на 49% ($HR=0,51$) и более половины пациентов живы на момент оценки. Двухлетняя общая выживаемость составила 59% в группе пролголимаба + химиотерапия и 36,3% в группе плацебо + химиотерапия. Таким образом, первичная конечная точка была достигнута и исследование является позитивным.

Анализ общей выживаемости в различных подгруппах продемонстрировал превосходство комбинации пролголимаба над комбинацией плацебо во всех когортах, в том числе вне зависимости от экспрессии PD-L1 или расы. Статус экспрессии PD-L1 не был статистически значимым прогностическим фактором в многофакторном анализе, что подтверждает возможность применения иммунохимиотерапии как у PD-L1-экспрессирующих пациентов, так и с отсутствием данного маркера. Единственным фактором, повлиявшим на результаты общей выживаемости, было применение цисплатина, однако, учитывая небольшое количество пациентов в этой подгруппе, сделать какой-то надежный вывод представляется сложным.

Вслед за общей выживаемостью между группами наблюдались высоко достоверные различия в выживаемости без прогрессирования ($p=0,0004$). Добавление пролголимаба снижало риск прогрессирования болезни на 35% ($HR=0,65$). Медианы составили 7,72 и 5,52 месяца в группах соответственно. Число пациентов, которые были живы и у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания через 12, 18 и 24 месяца, в группе пролголимаба было в 2 раза больше. Во всех когортах и вне зависимости от статуса PD-L1 пролголимаб оказался лучше по показателю выживаемости без прогрессирования. Сходные результаты также получены при оценке прогрессирования по критериям iRECIST.

Половина пациентов ответили на терапию пролголимабом. Частота объективных ответов в этой группе составила 50,3% и только 27,5% в группе плацебо с химиотерапией ($p=0,0001$). Контроль над заболеванием был зарегистрирован у 80,4% и 73,8% больных. Ответы на комбинированную терапию пролголимабом были быстрые (медиана до развития 2,23 месяца) и в 2 раза более продолжительные по сравнению с контрольной группой (медианы 12,45 и 5,59 месяца).

Что касается нежелательных явлений, их общая частота в группе комбинации пролголимаба была несколько выше (97,2%) по сравнению с группой комбинации плацебо (87,2%), равно как и НЯ ≥ 3 степени (56,6% и 37,2%); иммуноопосредованные НЯ тоже чаще встречались в группе пролголимаба (34,3% и 14,9%). Однако, это не повлияло на частоту отмены пролголимаба (9,8%) или плацебо (8,8%) из-за токсичности. Единственными НЯ, которые были зарегистрированы по крайней мере у 10 % пациентов и значимо чаще в группе комбинации пролголимаба, были повышение уровня креатинина в крови и одышка.

Обобщая данные исследования DOMAJOR, можно сделать вывод, что комбинация пролголимаба и стандартной химиотерапии значимо улучшила общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частоту объективных ответов у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ без мутаций EGFR или перестроек ALK вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Токсичность терапии согласуется с известными данными для иммунохимиотерапии и является приемлемой. На основании этих результатов комбинация пролголимаба и химиотерапии была зарегистрирована для практического применения в странах СНГ.

Эффективность других ингибиторов PD-1 следующего поколения в комбинированной терапии метастатического НМРЛ

Как уже отмечалось, в последнее время появилось несколько других новых ингибиторов PD-1, которые имеют отличную структуру антитела от ингибиторов PD-1 первого поколения. Эти препараты также изучались в комбинации с платиновым дуплетом у пациентов с метастатическим НМРЛ в первой линии терапии. Таблица 1 суммирует результаты этих исследований. Учитывая разнородную популяцию пациентов (по расе и другим факторам), принявших участие в каждом из приведенных исследований, сравнивать абсолютные цифры напрямую не представляется возможным, однако, можно сделать общий вывод о значимой эффективности данного подхода в терапии НМРЛ.

Таблица 1

Результаты эффективности и безопасности ингибиторов PD-1 следующего поколения в первой линии терапии метастатического НМРЛ

	Цемиплимаб + Химиотерапия vs. Плацебо + Химиотерапия	Торипалимаб + Химиотерапия vs. Плацебо + Химиотерапия	Камрелизумаб + Химиотерапия vs. Химиотерапия	Пролголимаб + Химиотерапия vs. Плацебо + Химиотерапия
Ссылка на исследование	EMPOWER-Lung 3 [22]	CHOICE-01 [23]	CameL [24]	DOMAJOR [20]
Количество пациентов в группе ингибитора PD-1	312	309	205	143
Первичная конечная точка	ОВ	ВБП	ВБП	ОВ
Снижение риска смерти при использовании ингибитора PD-1 (HR)	На 29% (0,71)	На 31% (0,69)	На 28% (0,72)	На 49% (0,51)
ВБП, медиана, месяцы	8,2	8,4	11,0	7,72
Частота объективных ответов, %	43,3	65,7	55,1	50,3

Частота НЯ 3 степени и выше, %	43,6	78,6	39,5	56,6
--------------------------------	------	------	------	------

ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; НЯ – нежелательные явления

Новые варианты иммунотерапии значительно изменили рекомендации лечения метастатического НМРЛ, открыв возможности для пациентов с ранее ограниченными перспективами. Применение ингибиторов контрольных точек, таких как анти-PD-1 антитела следующего поколения, продемонстрировало устойчивые результаты в клинических исследованиях, улучшив выживаемость пациентов. Иммунотерапия не только продлевает жизнь, но увеличивает период до прогрессирования заболевания, увеличивает вероятность ответа и повышает качество жизни, уменьшая симптомы заболевания. Комбинированные схемы с химиотерапией демонстрируют синергетический эффект, расширяя терапевтические возможности даже у пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1. Несмотря на значительные успехи, остаются проблемы, связанные с резистентностью к терапии и неполным ответом у части пациентов. В дальнейшем необходимо исследовать молекулярные и иммунологические маркеры, что позволит индивидуализировать лечение и минимизировать побочные эффекты. Инновационные подходы иммунотерапии открывают перспективы для более эффективного и персонализированного лечения метастатического НМРЛ уже в настоящем.

Литература:

1. Goss PE, Strasser-Weippl K, Lee-Bychkovsky BL, et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(5):489-538.
2. Tsimafeyeu I, Rahib L. The future landscape of cancer incidence and mortality until 2036 in the Russian Federation. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):e22518-e22518. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22518.
3. SEER 22 database, 2014–2020, website: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
4. Kazandjian D, Blumenthal GM, Yuan W, He K, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016 Mar 15;22(6):1307-12.
5. Imyanitov EN, Demidova IA, Gordiev MG, et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. *Mol Diagn Ther.* 2016 Aug;20(4):401-6.
6. Demidova I, Grinevich V, Avdalian A, et al. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches. *Lung Cancer.* 2017 Jan;103:17-23. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.11.001. Epub 2016 Nov 13. PMID: 28024691.
7. Tsimafeyeu I, Moiseenko F, Orlov S, et al. Overall Survival of Patients With *ALK*-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in the Russian Federation: Nationwide Cohort Study. *J Glob Oncol.* 2019 May;5:1-7.
8. NCCN guidelines, Version 11.2024 — October 15, 2024.
9. Imyanitov EN, Ivantsov AO, Tsimafeyeu IV. Harmonization of Molecular Testing for Non-Small Cell Lung Cancer: Emphasis on PD-L1. *Front Oncol.* 2020 Sep 30;10:549198.
10. Вебсайт FDA: www.fda.gov

11. Tsimafeyeu I, Goutnik V, Shrainer I, Kosyrev V, Bondarenko A, Utyashev I. Multicenter phase 2 study of intrapleural nivolumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer and pleural effusion. *Am J Cancer Res.* 2023 Mar 15;13(3):1103-1106.
12. Лактионов К. К., Артамонова Е. В., Бредер В. В. и соавт. Немелкоклеточный рак легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):65–104.
13. Tsimafeyeu I, Imyanitov E, Zavalishina L, et al. Agreement between PDL1 immunohistochemistry assays and polymerase chain reaction in non-small cell lung cancer: CLOVER comparison study. *Sci Rep.* 2020 Mar 3;10(1):3928.
14. Dempke WCM, Fenchel K, Uciechowski P, Dale SP. Second- and third-generation drugs for immuno-oncology treatment-The more the better? *Eur J Cancer.* 2017 Mar;74:55-72.
15. Tsimafeyeu I, Makhov P, Ovcharenko D, et al. A novel anti-FGFR1 monoclonal antibody OM-RCA-01 exhibits potent antitumor activity and enhances the efficacy of immune checkpoint inhibitors in lung cancer models. *Immunooncol Technol.* 2024 Jul 26;23:100725.
16. Villaruz LC, Blumenschein GR, Jr., Otterson GA, Leal TA. Emerging therapeutic strategies for enhancing sensitivity and countering resistance to programmed cell death protein 1 or programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer. *Cancer* 2023, 129 (9): 1319-1350.
17. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer.* 2021 May;149:222-232.
18. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э. с соавт. Финальные данные по эффективности исследования FORA «FOrteca Real practice Assessment»: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных с метастатической меланомой в реальной клинической практике в России. *Современная Онкология.* 2024;26(1):20–34.
19. Clinicaltrials.gov: NCT03912389, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03912389?term=NCT03912389&rank=1>
20. Laktionov K, Smolin A, Stroyakovsky D, et al. Prolgolimab with Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4949747> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4949747>
21. Laktionov K, Smolin A, Stroyakovsky D, et al. Results of a Phase III Trial of Prolgolimab with Chemotherapy as First-Line Therapy for Patients with Advanced Non-Squamous NSCLC: DOMAJOR. World Conference on Lung Cancer (WCLC) 2024, Abstract OA11.05.
22. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med.* 2022 Nov;28(11):2374-2380.
23. Wang Z, Wu L, Li B, et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Treatment-Naive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial (CHOICE-01). *J Clin Oncol.* 2023 Jan 20;41(3):651-663.
24. Zhou C, Chen G, Huang Y, et al. Camrelizumab Plus Carboplatin and Pemetrexed as First-Line Treatment for Advanced Nonsquamous NSCLC: Extended Follow-Up of CameL Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol.* 2023 May;18(5):628-639.