

Терапия пациентов с карциномой Меркеля. Последние достижения клинических исследований и реальной клинической практики

Кристина Вячеславовна Орлова

*к.м.н., старший научный сотрудник,
отделение онкодерматологии,
ФГБУ «НМИЦ онкологии имени
Н.Н.Блохина» Минздрава России*

Раскрытие информации

1. Предоставленная презентация проводится при финансовой поддержке Merck Biopharma
2. Информация, предоставляемая лектором, не обязательно отражает мнение, идеи и взгляды Merck Biopharma

КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ

Карцинома Меркеля – редкая первичная злокачественная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой, ассоциированная в большинстве случаев с полиомавирусом клеток Меркеля (MCPyV)

Заболеваемость: ежегодно в США регистрируют 1500-2500 случаев, в странах ЕС – 2500 случаев

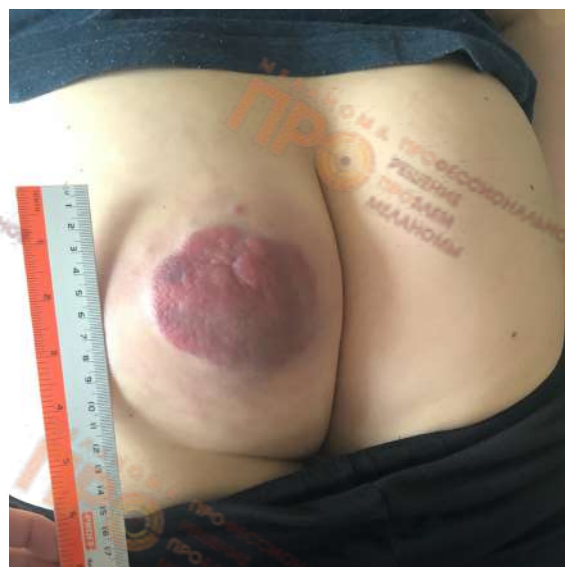


Вид до операции

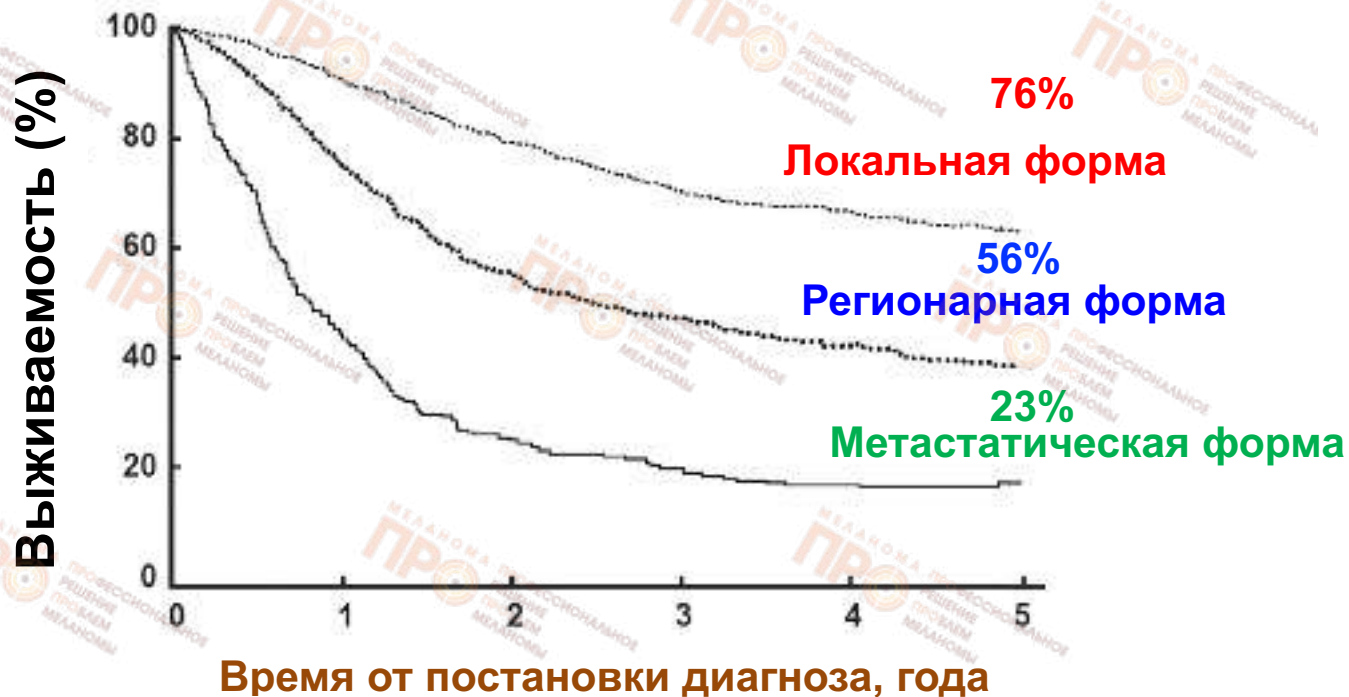


Вид после операции

РАЗНООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ



ПРОГНОЗ определяется стадией заболевания: 5-летняя общая выживаемость



	0	1	2	3	4	5
Локальная форма (n=2356)	91%	80%	71%	67%	64%	64%
Регионарная форма (n=937)	75%	56%	48%	43%	39%	39%
Метастатическая форма (n=277)	44%	26%	20%	18%	18%	18%

Стадирование TNM 8 пересмотра, 2017

Стадирование TNM		
Стадия I: локальная, размер опухоли ≤ 2 см	IA	pT1 ≤ 2 см в наибольшем измерении микроскопически и клинически неизмененные лимфатические узлы
Стадия II: локальная, размер опухоли > 2 см	IIA	pT2 > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении или pT3 > 5 см в наибольшем измерении микроскопически и клинически неизмененные лимфатические узлы
	IIB	первичная опухоль распространяется на кость/ мышцу/ фасцию/ хрящ микроскопически и клинически неизмененные лимфатические узлы
Стадия III: регионарная	IIIA	наличие микрометастазов в лимфатических узлах
	IIIB	макрометастазы (клинически измененные лимфатические узлы или транзиторные метастазы)
Стадия IV: метастатическая	IV	отдаленные метастазы

Тактика лечения определяется стадией болезни

Стадия болезни	Тактика
I стадия	Хирургическое лечение
II стадия (первичная опухоль > 2см)	Хирургическое лечение + Лучевая терапия (п/о рубец и регионарные зоны)
III стадия (регионарные л/у)	Хирургическое лечение (+/-лучевая терапия по показаниям)
IV стадия (отдаленные мтс)	Лекарственное лечение: Иммунотерапия (антиPD-L1, анти-PD1) Химиотерапия
	Лучевая терапия
	Участие в клинических исследованиях

1. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/730>

2. Schmults C.D. et al. Merkel cell carcinoma. NCCN Clinical practice guidelines in oncology 2019;(2)

КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ: местно-распространенная неоперабельная или метастатическая формы

Исторический экскурс: при распространенных формах медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет **2-3 мес.**, и общей выживаемости (ОВ) - **4.4-6 мес.** ^{1,2,3} (на фоне стандартной химиотерапии)



1. Iyer JG, Cancer Med 2016;5:2294-2301; 2. Cowey CL Future Oncol 2017;13:1699-1710; 3. Becker JC, Oncotarget 2017;8:79731-79741.

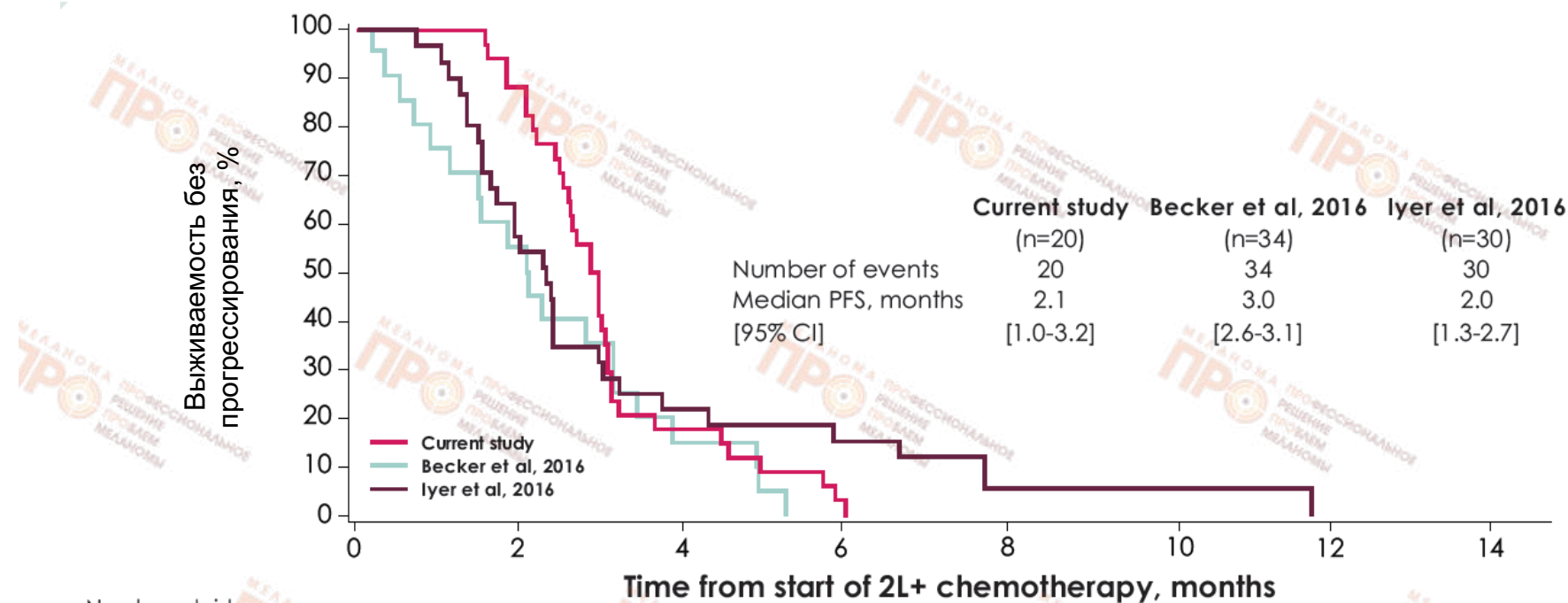
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

Автор, год	Тип исследования	Количество пациентов	Результат
Cowey, 2016 ¹	Ретроспективное	20	Пациенты с мКМ, получающие 2L+ терапии имеют небольшую пользу: ЧОО – 20% Медиана ВБП – 2.1 мес.
Becker, 2016 ²	Ретроспективное	34	Пациенты с мКМ, получающие 2L+ терапии имеют небольшую пользу: ЧОО – 8.8% Медиана ВБП – 3.0 мес.
Iyer, 2016 ³	Ретроспективное	62	ЧОО на 1L ХТ – 55% ЧОО на 2L ХТ – 23% Медиана ВБП – 3.1 мес.

1. Cowey C et al. Real-world outcomes of patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with second-line or later chemotherapy in a community oncology setting in the United States. Value Health 2016 Nov;19(7):A717. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.2122>.
2. Becker J. et al. Evaluation of real world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) following second line chemotherapy. Ann Oncol 2016;26(Suppl. 3):2602 [in press].
3. Iyer JG, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Med 2016 Jul 19;5(9):2294e301.

Эффективность химиотерапии 2 и более линии в реальной клинической практике: выживаемость без прогрессирования

Ретроспективный анализ ВБП*



Number at risk	0	2	4	6	8	10	12	14
Current study	20	11	3	0	0	0	0	0
Becker et al, 2016	34	30	6	1	0	0	0	0
Iyer et al, 2016	30	15	6	4	1	1	0	0

1. Cowey CL et al. ISPOR 2016. Abstract 67567 (poster presentation).

JAVELIN Merkel 200: анти-PDL1 (авелумаб) в лечении КМ – дизайн исследования

N=200
(ожидаемое)

Открытое, многоцентровое исследование II фазы по оценке клинической активности и безопасности авелумаба у пациентов с КМ (MSB0010718C)

Part A (n=88)

Пациенты с гистологически подтверждённым диагнозом м КМ, ECOG PS 0–1, которые получили как минимум 1 линию терапии

Part B (ожидаемое n=112)

Пациенты с гистологически подтверждённым диагнозом м КМ, ECOG PS 0–1, которые не получали ранее никакого лечения

Авелумаб 10 мг/кг в/в (1-часовая инфузия) 1 раз в 2 недели

Оценка опухоли каждые 6 недель

Ответ на лечение оценивается по RECIST v1.1 и подтверждается независимой комиссией IERC

Лечение до прогрессирования, клинического ухудшения или неприемлемой токсичности, а также критериев исключения из исследования

Part A: 1ая конечная точка:

ЧОО по RECIST v1.1, подтверждённая независимым комитетом IERC

2ая конечная точка:

Продолжительность ответа, ВБП, ОВ, безопасность, антитела против авелумаба, ФК

Part B: 1ая конечная точка :

ЧОО по RECIST v1.1, подтверждённая независимым комитетом IERC*

2ая конечная точка:

Продолжительность ответа, ВБП, ОВ, безопасность, антитела против авелумаба, ФК

• *** DDR, durable response rate, количество пациентов с длительностью ответа ≥ 6 месяцев

• ¹Part A has closed²; Part B remains open (as of March 2017)¹.

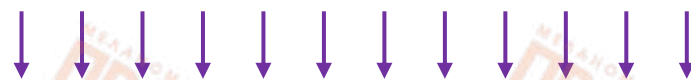
JAVELIN Merkel 200: анти-PDL1 (авелумаб) в лечении КМ – когорта А (2 и более линия терапии)

Открытое, многоцентровое исследование II фазы по оценке клинической активности и безопасности авелумаба у пациентов с КМ (MSB0010718C): **Part A у пациентов с 2 и более линий с мКМ**

ОЦЕНКА ОПУХОЛИ КАЖДЫЕ 6 НЕДЕЛЬ Q6W (RECIST v1.1; IRC)

n=88 (35 центров)

- Гистологически подтверждённая IV стадия КМ
- Прогрессия заболевания после минимум 1 линии терапии
- Вне зависимости от PD-L1 экспрессии /MSPyV статуса
- ECOG PS 0–1
- Отсутствие иммуносупрессии



**АВЕЛУМАБ 10 мг/кг в/в
(1-часовая инфузия) 1 раз в 2 недели**
Лечение до прогрессирования, клинического ухудшения или неприемлемой токсичности, а также критериев исключения из исследования

1ая КОНЕЧНАЯ ТОЧКА

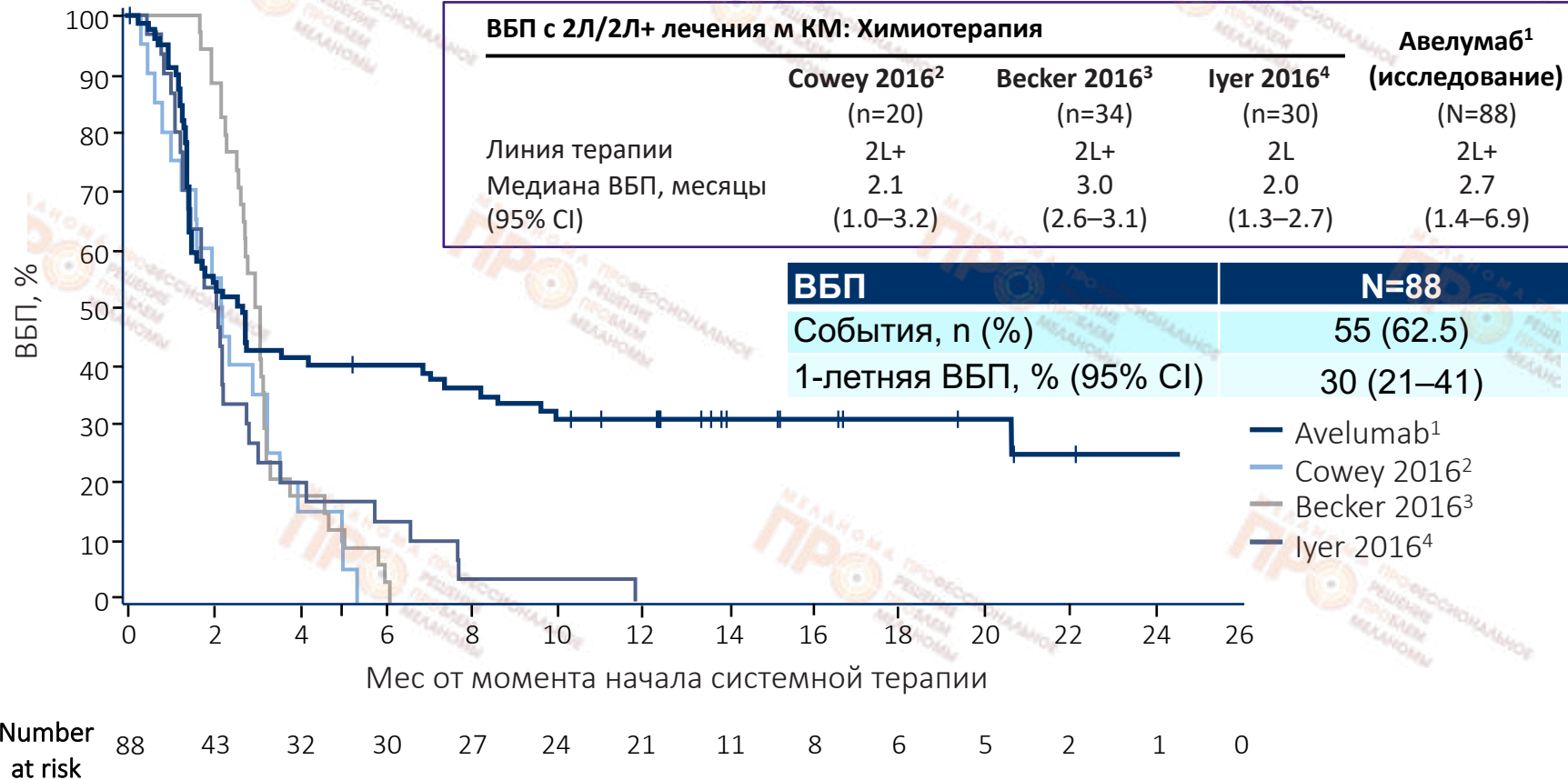
- Подтвержденная наилучшая частота ответа

ВТОРИЧНЫЕ ТОЧКИ

- Продолжительность ответа
- ВБП
- ОВ
- Безопасность

- А когорта, мКМ 2 линия +: дизайн^{1,2}

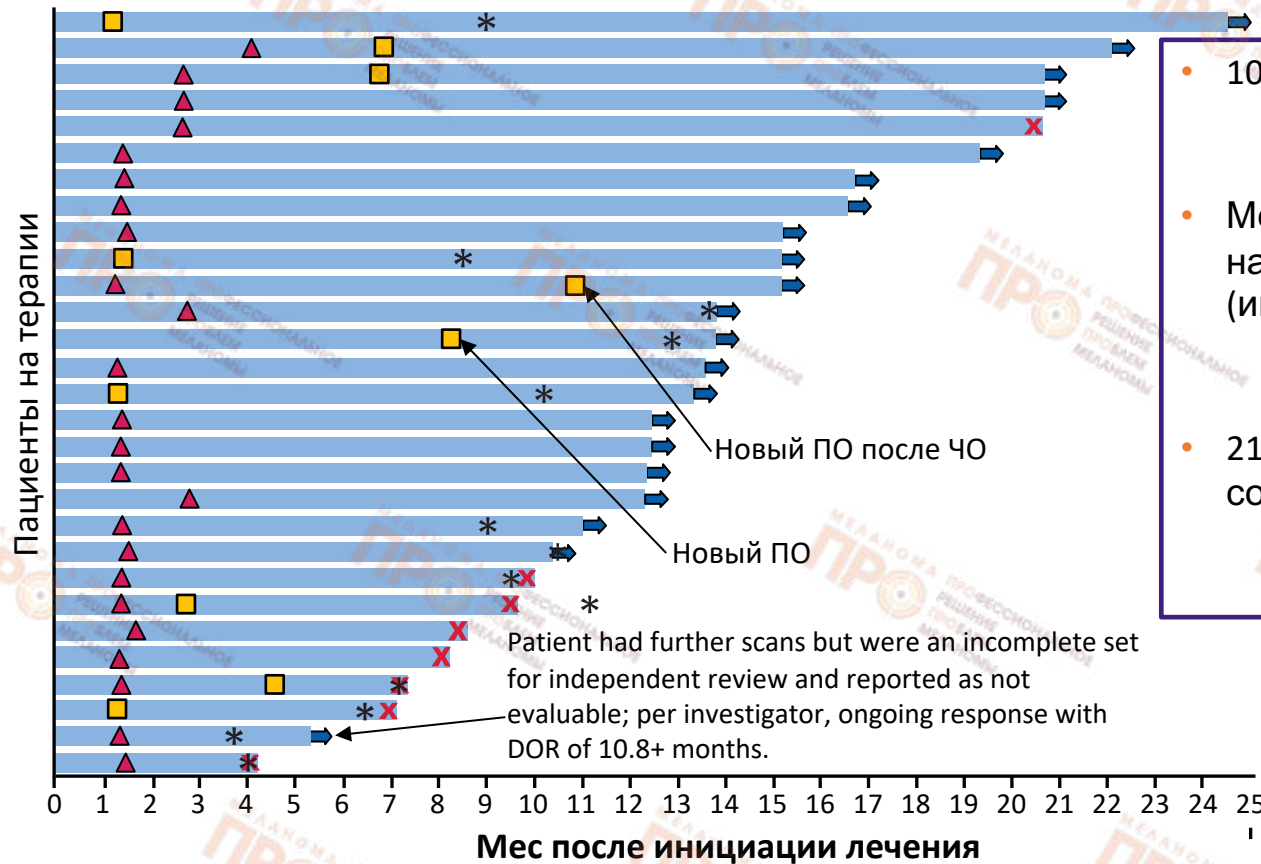
Когорта А: выживаемость без прогрессирования при сроке наблюдения ≥ 1 года*



30% пациентов не прогрессировали в течение года

* Это не прямое сравнение, представлено с демонстративной целью.

Когорта А, мКМ 2Л+: эффективность за период ≥ 6 мес vs ≥ 1 год наблюдения¹



- 10 пациентов с ПО
 - 2 новых ПО с момента первичного анализа
- Медиана времени до наступления ответа: 6.1 недель (интервал 6–36)
 - 22/29 (75.9%) ответов, отмеченных на 7 неделе
- 21/29 (72.4%) ответов сохраняется
 - 25 пациентов с ПО ≥ 6 мес
 - 13 пациентов с ПО ≥ 1 года

- ПО
- ▲ ЧО
- ✗ Прогрессия
- ➡ Продолжающийся ответ
- * Окончание лечения

1. Kaufman HL et al. Lancet Oncol 2016;17:1374-85.
2. Kaufman HL et al. AACR 2017. Abstract CT079 (presentation).

JAVELIN Merkel 200, часть A обновленные результаты 2020 года эффективности терапии авелумабом во 2+ линию

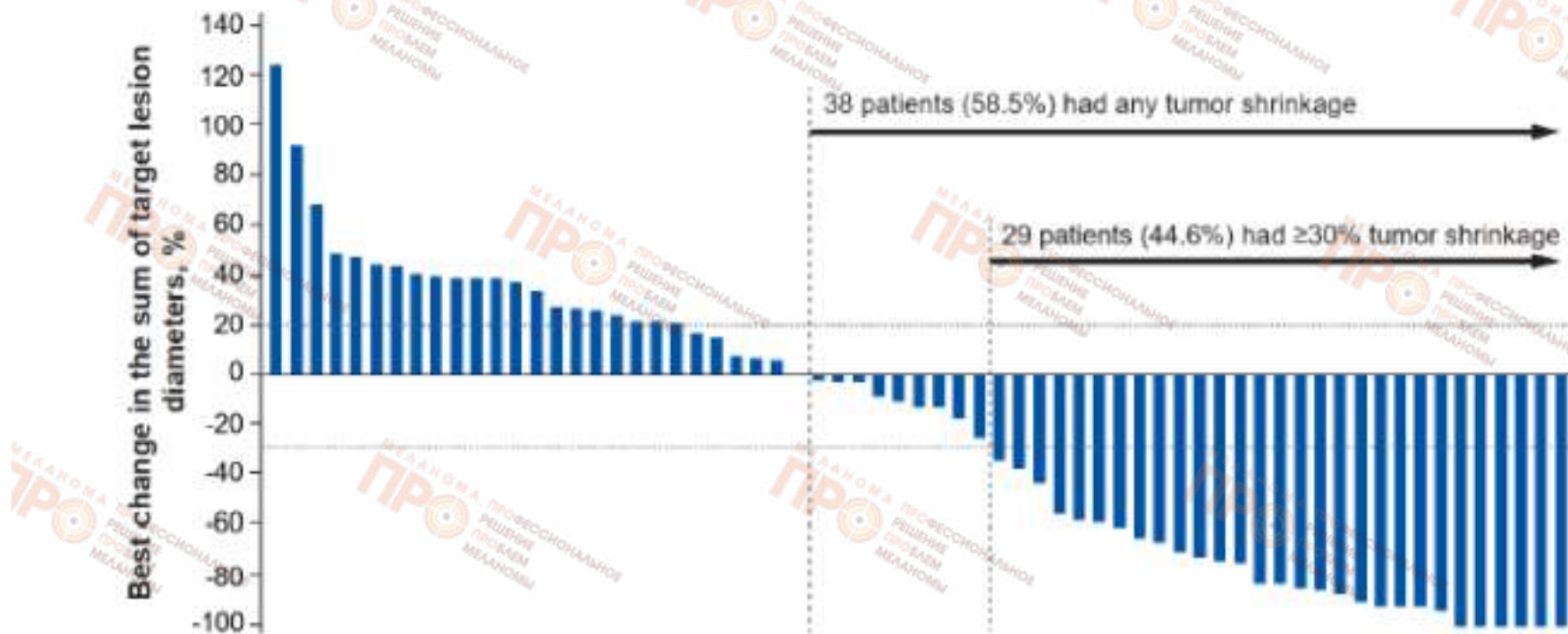
Ответ (n=88)	
Подтвержденная общая частота наилучшего ответа	n (%)
<input type="checkbox"/> Полный ответ	10 (11,4)
<input type="checkbox"/> Частичный ответ	19 (21,6)
<input type="checkbox"/> Стабилизация болезни	9 (10,2)
<input type="checkbox"/> Прогрессирование болезни	32 (36,4)
<input type="checkbox"/> Не оценено	18 (20,5)
Частота объективного ответа (95% ДИ), %	33,0 (23,3–43,8)
Частота контроля заболевания, %	43,2
Продолжительность ответа (n=29)	
Медиана длительности ответа (95% ДИ), мес.	40,5 (18,0–не достигнуто)
Пациенты, у которых ответ сохраняется (95% ДИ), %	
≥6 месяцев	93 (75–98)
≥1 года	71 (51–85)
≥2 лет	67 (47–82)
≥3 лет	52 (26–73)

D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020;8:e000674.
doi:10.1136/jitc-2020-000674

JAVELIN Merkel 200, часть А

обновленные результаты эффективности авелумаба

А когорта, мКМ 2L+ (≥ 3 лет наблюдения): Уменьшение размеров опухоли от исходн, n=65

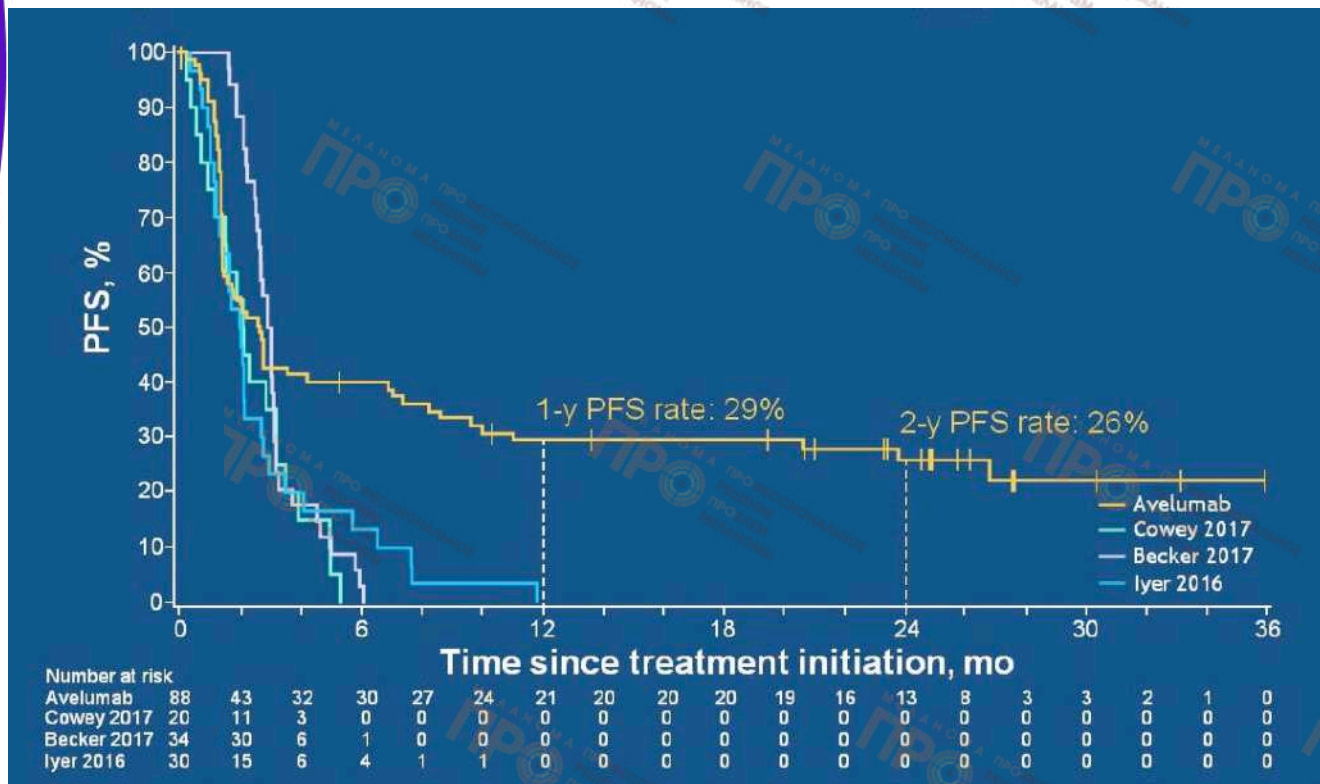


У 59% пациентов наблюдалось уменьшение размеров опухоли¹
Регрессия опухоли $\geq 30\%$ отмечена у 29 (45%) из 65 пациентов¹

JAVELIN Merkel 200, часть А

обновленные результаты эффективности авелумаба

А когорта, мКМ 2L+ (≥ 3 лет наблюдения): выживаемость без прогрессирования



26% пациентов, получавших авелумаб, имели ВБП ≥ 2 лет¹

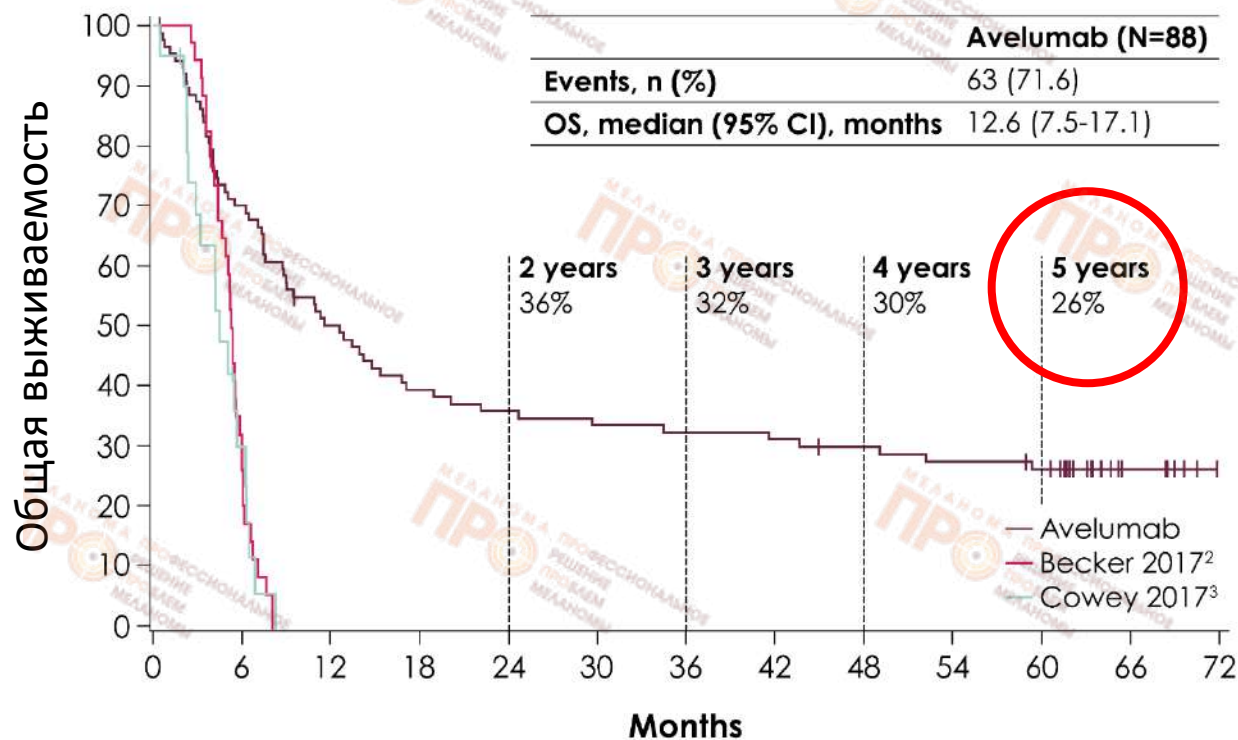
21% пациентов получавших авелумаб, имели ВБП ≥ 3 лет²

1. Nghiem P et al. ASCO 2018. Abstract 9507 (oral presentation).
2. D'Angelo SP et al. J Immunother Cancer 2020;8:e000674.

JAVELIN Merkel 200, часть А

обновленные результаты эффективности авелумаба

А когорта, мКМ 2L+ (≥65 мес наблюдения): ОВ в общей популяции в сравнении с ХТ*



Медиана ОВ составила 12.6 мес (95% ДИ: 7.5–17.1)¹

ОВ через 48 мес составляла **30%** (95% ДИ: 20–40)¹

ОВ через 60 мес составила **26%** (95% ДИ: 17-36%)²

No. at risk													
Avelumab	88	60	42	33	30	28	27	26	24	22	20	6	0
Becker 2017 ²	34	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cowey 2017 ³	20	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ОВ, общая выживаемость

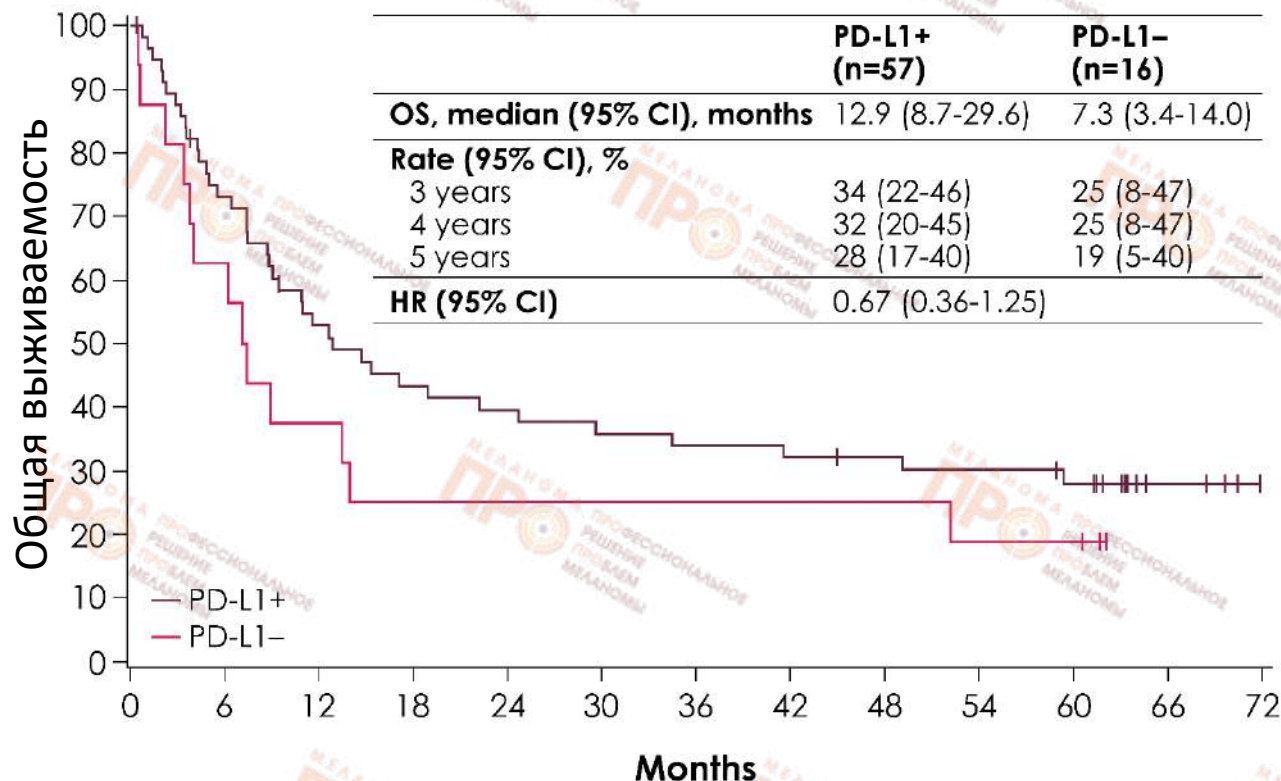
Непрямое сравнение с историческим контролем химиотерапии

1. D'Angelo SP et al. J Immunother Cancer 2020;8:e000674
2. Nghiem h. et al. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9517)

JAVELIN Merkel 200, часть А

обновленные результаты эффективности авелумаба

А когорта, мКМ 2L+ (≥65 мес наблюдения): ОВ в зависимости от PD-L1 статуса



Более длительная ОВ наблюдалась у пациентов с PD-L1+ опухолями.

Однако ответы на авелумаб возникали у пациентов **независимо от статуса PD-L1¹**.

ОВ **значимо выше**, чем ОВ по данным ретроспективного анализа химиотерапии 2L+ у пациентов с мКМ^{2,3}

No. at risk

PD-L1+	57	40	28	23	21	19	18	17	16	15	13	4	0
PD-L1-	16	10	6	4	4	4	4	4	4	3	3	0	0

JAVELIN Merkel 200, часть А

обновленные результаты переносимости авелумаба

А когорта (≥3 лет наблюдения): Нежелательные явления, встречающиеся >5% пациентов

Нежелательные явления, n=88	Все n (%)	3/4 степени n (%)
Связанные с лечением НЯ	68 (77.3)	10 (11.4)
Усталость	22 (25.0)	0
Инфузионные реакции	19 (21.6)	0
Диарея	11 (12.5)	0
Тошнота	11 (12.5)	0
Сыпь	8 (9.1)	0
Астения	7 (8.0)	0
Снижение аппетита	7 (8.0)	0
Гипотиреоз	6 (6.8)	1 (1.1)
Зуд	6 (6.8)	1 (1.1)
Артралгия	5 (5.7)	0
Увеличение АСТ	5 (5.7)	0
Увеличение креатинкиназы	5 (5.7)	0
Озноб	5 (5.7)	0
Пятнисто-папулезная сыпь	5 (5.7)	0
Колит	2,6%	1,9%
Гипофизит	1,2%	0,9%

- Инфузионные реакции отмечены у 19 пациентов (21.6%), из них не отмечено ИР степени ≥3¹
- НЯ, связанные с лечением, привели к отмене терапии у 9.1% пациентов¹
- НЯ 5 степени не отмечено

JAVELIN Merkel 200, часть А

обновленные результаты переносимости авелумаба

А когорта, мКМ 2L+ (≥ 3 лет наблюдения): Иммуно-опосредованные НЯ

Нежелательные явления, n=88	Все n (%)	3/4 степени n (%)
Все	19 (21.6)	4 (4.5)*
Гипотиреоз	5 (5.7)	1 (1.1)
Сыпь	5 (5.7)	0
Диарея	2 (2.3)	0
Эритема	2 (2.3)	0
Тиреоидит	1 (1.1)	0
Повышение АСТ	1 (1.1)	0
Повышение АЛТ	1 (1.1)	1 (1.1)
Аутоиммунные заболевания	1 (1.1)	1 (1.1)
Аутоиммунный колит	1 (1.1)	0
Гипертиреоз	1 (1.1)	0
Зуд	1 (1.1)	0
Пятнисто-папулезная сыпь	1 (1.1)	0
Повышение трансаминаз	1 (1.1)	0
Нефрит	1 (1.1)	0

Программа раннего доступа к авелумабу

Table 1 Baseline characteristics of approved patients in avelumab MCC EAP

Characteristics	All approved patients (n=558)	Approved immunocompromised patients (n=33)	Approved 1L patients (n=36)
Age (years), n (%)			
<65	116 (20.8)	6 (16.2)	4 (11.1)
≥65	442 (79.2)	31 (83.8)	32 (88.9)
Median (range)	73 (23–95)	74 (50–86)	79 (46–95)
Sex, n (%)			
Male	372 (66.8)	21 (56.8)	24 (66.7)
Female	185 (33.2)	16 (43.2)	12 (33.3)
Weight (kg), n (%)*			
<80	229 (50.9)	24 (64.9)	16 (44.4)
≥80	221 (49.1)	13 (35.1)	20 (55.6)
Median (range)	78.8 (40–150)	75 (41–124)	80 (49–138)
ECOG PS, n (%)*			
0	175 (39.0)	14 (37.8)	15 (41.7)
1	233 (51.9)	18 (48.7)	18 (50.0)
2	33 (7.4)	3 (8.1)	3 (8.3)
3	8 (1.8)	2 (5.4)	0
Line of therapy, n (%)			
1	36 (6.5)	4 (10.8)	36 (100)
≥2	522 (93.6)	33 (89.2)	0

*Weight and ECOG PS at baseline were available only for the 450 patients enrolled via the EAP portal.

EAP, expanded access program; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; 1L, first-line; MCC, Merkel cell carcinoma.

Walker JW, Lebbe C, Grinani G, Nathan P, Dirix L, Fening E, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020;8:e000313. DOI: [10.1136/jitc-2019-000313](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000313)

Результаты программы раннего доступа к авелумабу, 2020 год

Table 2 Physician-reported responses in all evaluable patients participating in avelumab MCC EAP

Response parameter*	All patients (n=240)	Immunocompromised patients (n=16)	1L (n=15)	2L+ (n=225)
ORR, %	46.7	37.5	46.7	46.7
DCR, %†	71.2	68.8	66.7	71.6
Confirmed BOR, n (%)				
CR	55 (22.9)	3 (18.8)	5 (33.3) 2 (13.3)	53 (23.6)
PR	57 (23.8)	3 (18.8)	5 (33.3)	52 (23.1)
SD	59 (24.6)	5 (31.3)	3 (20.0)	56 (24.9)
PD‡	69 (28.8)	5 (31.3)	5 (33.3)	64 (28.4)
Duration of treatment in patients with response§				
Median (range), months	7.9 (1.0–41.7)	5.2 (3.0–13.9)	4.5 (3.0–19.8)	7.9 (1.0–41.7)

JAVELIN Merkel 200, часть В

Когорта В, мКМ 1 линия: дизайн*,1

N=200
(estimated)

Открытое, многоцентровое исследование II фазы по оценке клинической активности и безопасности авелумаба у пациентов с КМ (MSB0010718C): **Part B** в 1 линии мКМ

ОЦЕНКА ОПУХОЛИ КАЖДЫЕ 6 НЕДЕЛЬ (RECIST v1.1; IERC)

- Гистологически подтверждённая IV с стадия КМ
- Пациенты, ранее не получавшие лечение по поводу мКМ
- Разрешено предыдущее адъювантное лечение**
- Без отбора в зависимости от PD-L1 экспрессии /MCV статуса
- ECOG PS 0–1
- Адекватные гематологические функции, состояние печени и почек

**Авелумаб 10 мг/кг в/в
(1-часовая инфузия) 1 раз в 2 нед Q2W**
Лечение до прогрессирования, клинического ухудшения или неприемлемой токсичности, а также критериев исключения из исследования

1АЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА

- ЧОО[†]
- Вторично:**
- Продолжительность ответа,
- ВБП,
- ОВ,
- Безопасность
- Антитела против авелумаба,
- ФК

*Бавенσιο® (авелумаб) зарегистрирован в Российской Федерации в качестве монотерапии у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ).

**Предшествующая адъювантная химиотерапия разрешена, если она закончена ≥6 мес до начала терапии в исследовании.

[†]DRR как пропорция пациентов ИТТ популяции с объективными ответами (ПО и ЧО) в соответствии с RECIST v1.1.

Сравнительный анализ эффективности иммунотерапии в лечении КМ

Препарат	Авелумаб: JAVELIN Merkel 200 (часть А) (n=88) ≥36- мес	Авелумаб: JAVELIN Merkel 200 (часть В)* (n=29) ≥3-мес	Авелумаб: JAVELIN Merkel 200 (часть В)* (n=14) ≥6-мес	Авелумаб: JAVELIN Merkel 200 (часть В)* (n=116) ≥15- мес	Пембролизумаб ** (n=50)	Ниволумаб** (n=25)
Чекпоинт	анти-PD-L1				анти-PD1	анти-PD1
Стадия	IV	IV	IV	IV	IIIB+IV	Распространенная КМ
Линия терапии	2Л+	1Л	1Л	1Л	1Л	1Л
ЧОО, n (%)	29 (33)	18 (62.1)	10 (71.4)	46 (40)	28 (56)	22 (68)
ПО, n (%)	10 (11.4)	4 (13.8)	4 (13.8)	4 (13.8)	12 (24)	3 (14)
Медиана продолжительно сти ответа (95 % ДИ), мес	40.5 (18.0– НД)	НД (4.0–НД)	NE (4.0–НД)	18.2 мес (11.3–НД)	Не достигнута (5.9–34.5+ мес)	-
мОВ (95 % ДИ), мес	12.6 (7.5– 17.1)	-	-	20.3 мес (12.4–НД)	Не достигнута (26.0 мес–НД)	-

Ингибиторы иммунных контрольных точек привели к прорыву в лечении мКМ. Авелумаб был первым одобренным ингибитором PD-L1 для лечения мКМ

*Бавенцио® (авелумаб) зарегистрирован в Российской Федерации в качестве монотерапии у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ).

** Пембролизумаб и ниволумаб не зарегистрированы в Российской Федерации в качестве терапии пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ).

Данные реальной клинической практики

SPEAR-Merkel (США), 1 линия мрКМ или мКМ*

Response	Overall population (N = 28)	Locally advanced MCC (n = 9)	Metastatic MCC (n = 19)
rwORR (95 % CI), %	64.3 (44.1–81.4)	66.7 (29.9–92.5)	63.2 (38.4–83.7)
Best overall response, n (%)			
– Complete response	9 (32.1)	3 (33.3)	6 (31.6)
– Response NOS	9 (32.1)	3 (33.3)	6 (31.6)
– Stable disease	2 (7.1)	0	2 (10.5)
– Mixed response	2 (7.1)	1 (11.1)	1 (5.3)
– Progressive disease	2 (7.1)	1 (11.1)	1 (5.3)
– Not evaluated	4 (14.3)	1 (11.1)	3 (15.8)
TTD, median (95 % CI), months†	10.5 (5.3–14.3)	11.8 (2.3–NR)	10.5 (5.3–NR)

†Kaplan–Meier estimate.
1L: First-line; MCC: Merkel cell carcinoma; NOS: Not otherwise specified; NR: Not reached; rwORR: Real-world overall response rate; TTD: Time to treatment discontinuation.

- Cowey et al., Future Oncol. 2021, DOI: 10.2217/fon-2020-1250
- Инструкция по медицинскому применению препарата Авелумаб (Бавенцио). Регистрационный номер: ЛП-005886. grls.rosminzdrav.ru дата последнего обращения 28.01.2021

*Бавенцио® (авелумаб) зарегистрирован в Российской Федерации в качестве монотерапии у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ).

Результаты программы раннего доступа

Received: 15 December 2020 | Revised: 1 June 2021 | Accepted: 4 June 2021
DOI: 10.1002/ltc.33746

CANCER THERAPY AND PREVENTION



Avelumab expanded access program in metastatic Merkel cell carcinoma: Efficacy and safety findings from patients in Europe and the Middle East

Paolo Antonio Ascierto¹ | Kristina Orlova² | Giovanni Grignani³ |
Monika Dudzisz-Śledź⁴ | Eyal Fenig⁵ | Vanna Chiarion Sileni⁶ | Nicola Fazio⁷ |
Mahtab Samimi⁸ | Laurent Mortier⁹ | Christoffer Gebhardt¹⁰ | Nora Kramkimel¹¹ |
Neil Steven¹² | Oliver Bechter¹³ | Ana Arance¹⁴ | Elena Benincasa¹⁵ |
Lenka Kostkova¹⁶ | Nuno Costa¹⁷ | Paul Lorigan¹⁸

- ¹Unit of Melanoma, Cancer Immunotherapy and Innovative Therapy, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Naples, Italy
²FSBI "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
³Division of Medical Oncology, Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo, Turin, Italy
⁴Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland
⁵Sadler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
⁶Istituto Oncologico Veneto - IOV IRCCS, Padova, Italy
⁷Division of Gastrointestinal Medical Oncology and Neuroendocrine Tumors, European Institute of Oncology (EIO), IRCCS, Milan, Italy
⁸Dermatology Department, University Hospital of Tours, Tours, France
⁹Dermatology Clinic, CARADERM and University of Lille, INSERM U1189, Lille Hospital-Claude Huriez Hospital, Lille Cedex, France
¹⁰Department of Dermatology and Venereology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg, Germany
¹¹Department of Dermatology, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France
¹²Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, Birmingham, UK
¹³Department of General Medical Oncology, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgium
¹⁴Department of Medical Oncology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain
¹⁵The healthcare business of Merck KGaA, Darmstadt, Germany
¹⁶Merck spol. s r.o., Bratislava, Slovakia, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany
¹⁷Pfizer Inc., Porto Salvo, Portugal
¹⁸Division of Cancer Sciences, University of Manchester and the Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK

Correspondence
Paul Lorigan, University of Manchester and the
Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK.
Email: paul.lorigan@christie.nhs.uk

Funding information
The healthcare business of Merck KGaA,
Darmstadt, Germany [CrossRef Funder ID:

Abstract

Incidence rates of Merkel cell carcinoma (MCC), an uncommon skin cancer with an aggressive disease course, have increased in recent decades. Limited treatment options are available for patients with metastatic MCC (mMCC). Avelumab, an anti-programmed cell death-ligand 1 monoclonal antibody, became the first approved

[Correction added after first online publication on August 14, 2021: One of the author affiliations has been updated.]

	Пациенты, с доступной оценкой (n=150)
Частота объективного ответа, %	48.0
Частота контроля заболевания, %	72.4
Подтвержденный наилучший ответ, n (%):	
Полный ответ	38 (25.3)
Частичный ответ	34 (22.7)
Стабилизация болезни	37 (24.7)
Прогрессирование болезни	41 (27.3)

(A)



(B)



FIGURE 3 Treatment-related rash with avelumab. Images of a female patient (born 1964) with MCPyV+ metastatic Merkel cell carcinoma with rash related to avelumab treatment. (A) Grade 1 rash observed after 8 cycles of avelumab; (B) Grade 2 rash observed on lower extremities and grade 1 palmar erythema observed after 9 cycles of avelumab. Images were provided by Dr Orlova. MCPyV+, Merkel cell polyomavirus positive

Опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России

2+ линия
20 пациентов

n = 20, ранее
получили линий:
1 – 9 пац.
2 – 9 пац.
3 – 2 пац.

Эффективность:

ПО – 6
ЧО – 4
СБ – 2
ПБ – 2
НО^{1,2} – 6

1 - начали терапию <12 нед

2 – 2 летальных исхода до оценки (ТЭЛА, кровотечение)

25 пациентов с мКМ получили
иммунотерапию
анти-PD1/PDL1:

Авелумаб – 13 пациентов
Пембролизумаб – 7 пациентов
Ниволумаб – 5 пациентов

} ~50%

1 линия
5 пациентов

Эффективность:

ПО – 0
ЧО – 0
СБ – 1
ПБ – 1
НО¹ – 3

1 - начали терапию <12 нед

ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СБ – стабилизация болезни,
ПБ – прогрессирование болезни, НО – нет оценки

К.В. Орлова и соавторы, на момент представления данные опубликованы частично, октябрь 2021

Пациентка В., 1959 года рождения

Хирургическое вмешательство 1: иссечение образования мягких тканей правого плеча: ноябрь 2016 г.

- Гистологическое исследование не проводилось.

Хирургическое вмешательство 2: В марте 2017 г. заметила продолженный рост образования в области п/о рубца.

- 21.03.2017 г. повторное иссечение узлового образования в области мягких тканей правого плеча.
- Гистологическое исследование: **рак из клеток Меркеля: ИГХ: Ki 67- 60 %, SSTR2 – 2+, MСPγV – 1 +**

Лучевая терапия 1: с 26.04.2017 г. по 16.05.2017 г. (СОД 39 Гр).

- По данным МРТ от 29.08.2017 г.: в структуре мышц передне-медиального отдела на границе средней и нижней третей плеча объемное образование солидной структуры с достаточно четкими контурами размерами 4,7*3,2*2,5 см, раздвигающее мышцы с краевым охватыванием сосудистого пучка.

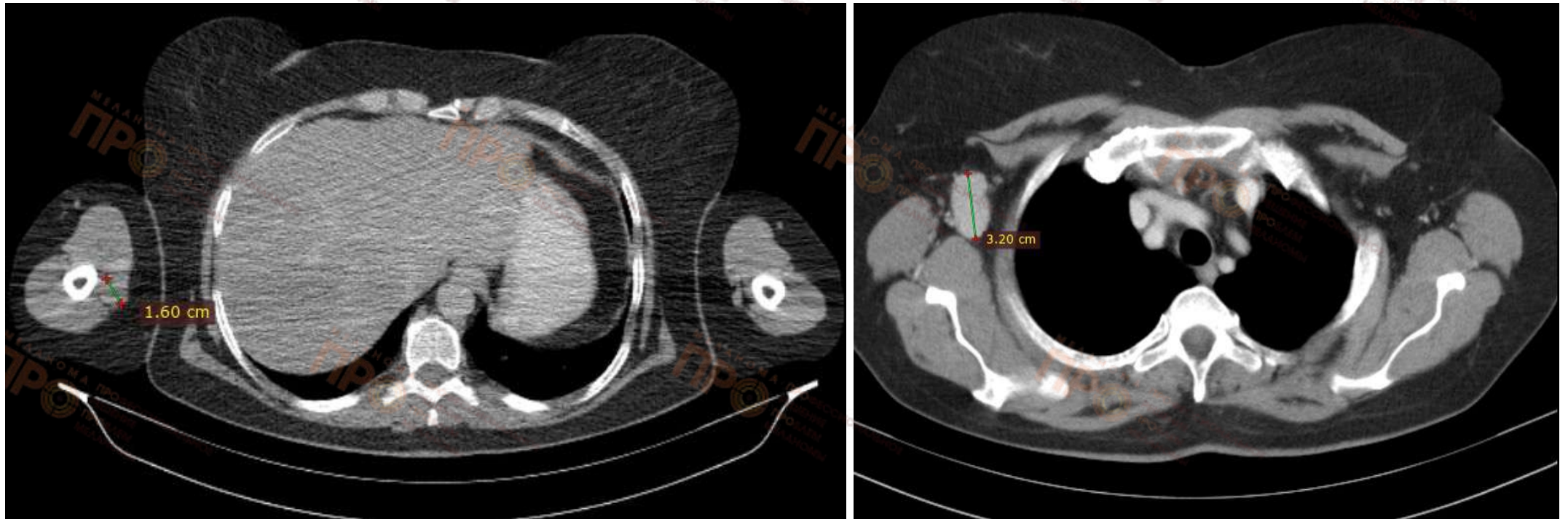
1 линия терапии - химиотерапия: с 12.09.2017 по 14.09.2017 г. проведен 1 курс по EP. Переносимость удовлетворительная. Клинически: выраженный продолженный рост метастатического образования в мягких тканях плеча.

2 линия терапии - химиотерапия: 13.10.2017 г., 08.11.2017 г., 06.12.2017 г. проведено 3 курса по схеме CAV. С учетом наличия рецепторов соматостатина в опухоли с 24.10.2017 г. введение сандостатина — лар в дозе 30 мг в/м.

- 22.11.2017 г.: по данным МРТ: метастатическое поражение л/узлов в правой подмышечной области (32x18 мм), продолженный рост метастатического очага в мягких тканях плеча (5,5*4,1*3,0 см)

Пациентка В., 1959 года рождения

КТ от 12.2017 3 линия терапии - иммунотерапия: с 28.12.2017 г. авелумаб 10 мг/кг

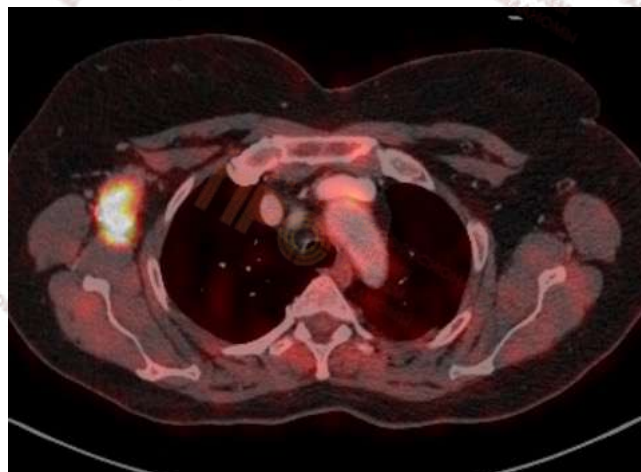
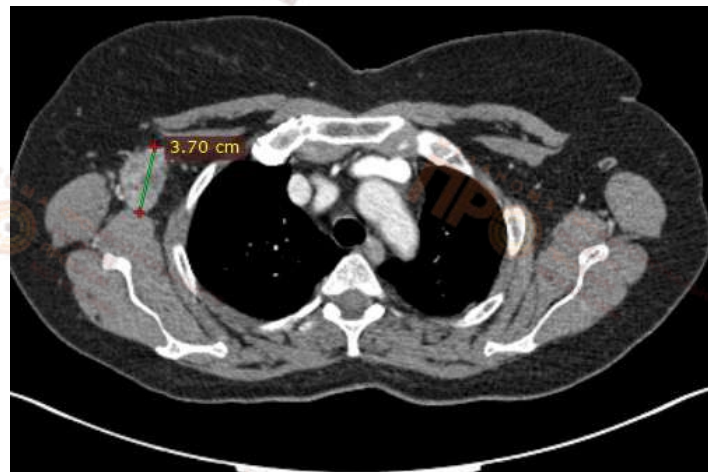
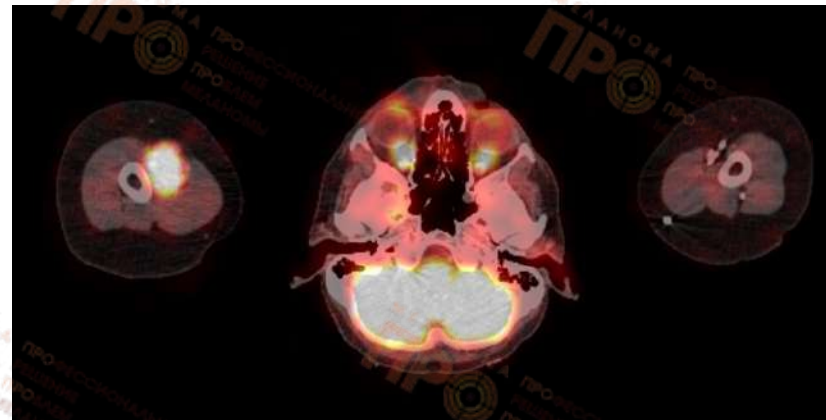
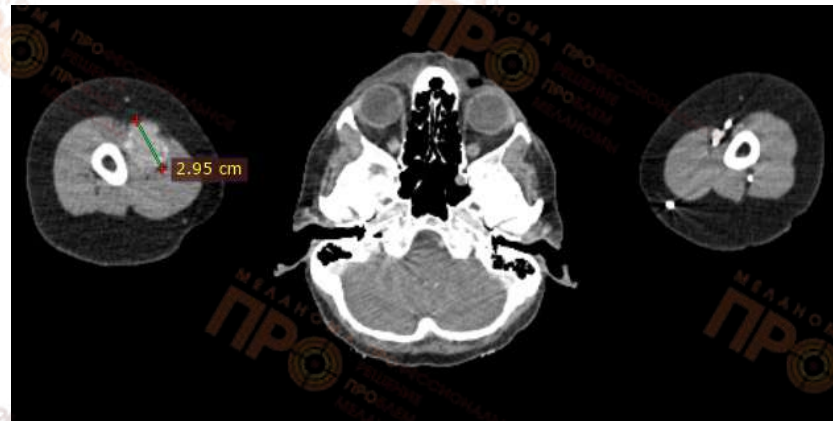


В связи с прогрессированием на фоне ПХТ был подан запрос на проведение терапии авелумабом в рамках программы раннего доступа.

Клинический пример, отделение онкодерматологии, Петенко Н.Н., Назарова В.В., Орлова К.В.

Пациентка В., 1959 года рождения

ПЭТ-КТ от 2.2018



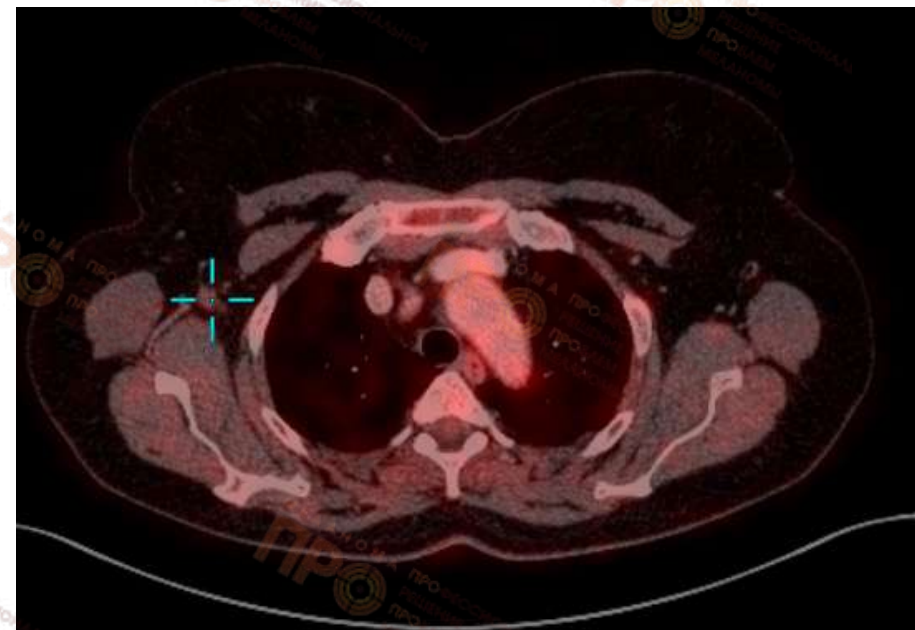
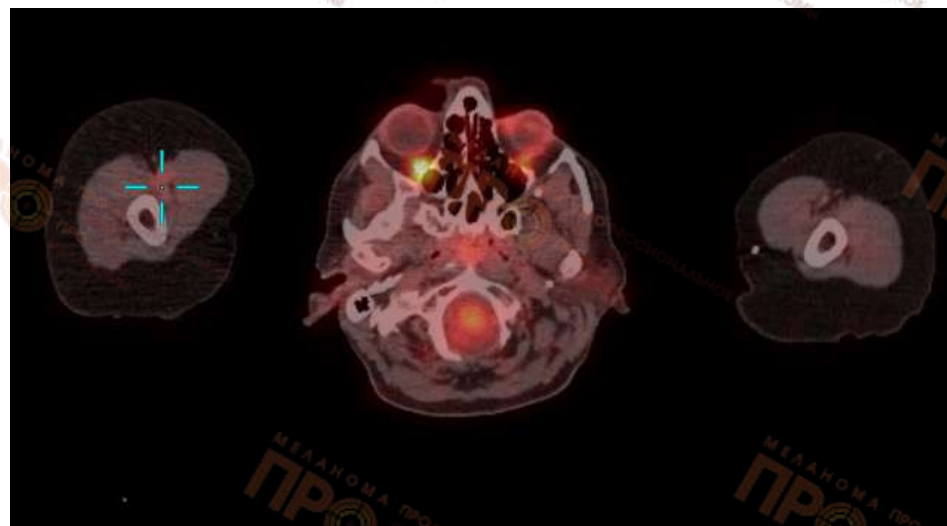
Прогрессирование после 7 циклов иммунотерапии авелумабом

Клинический пример, отделение онкодерматологии, Петенко Н.Н., Назарова В.В., Орлова К.В.

Пациентка В., 1959 года рождения

Иммунотерапии авелумабом продолжена

ПЭТ-КТ от 5.2018

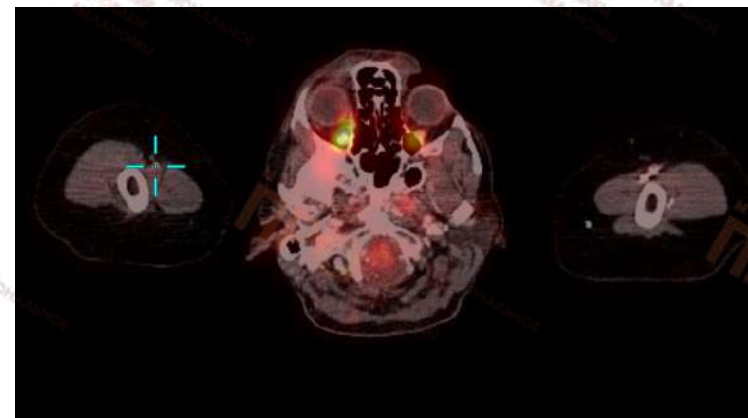


Частичный ответ в мае 2018

Пациентка В., 1959 года рождения

Иммунотерапии авелумабом продолжена

ПЭТ-КТ от 8.2018



ПОЛНЫЙ ответ в августе 2018

Клинический пример, отделение онкодерматологии, Петенко Н.Н., Назарова В.В., Орлова К.В.

Пациентка В., 1959 года рождения

3 линия терапии - иммунотерапия: с 28.12.2017 г. по 28.12.2019 г. – авелумаб 10 мг/кг

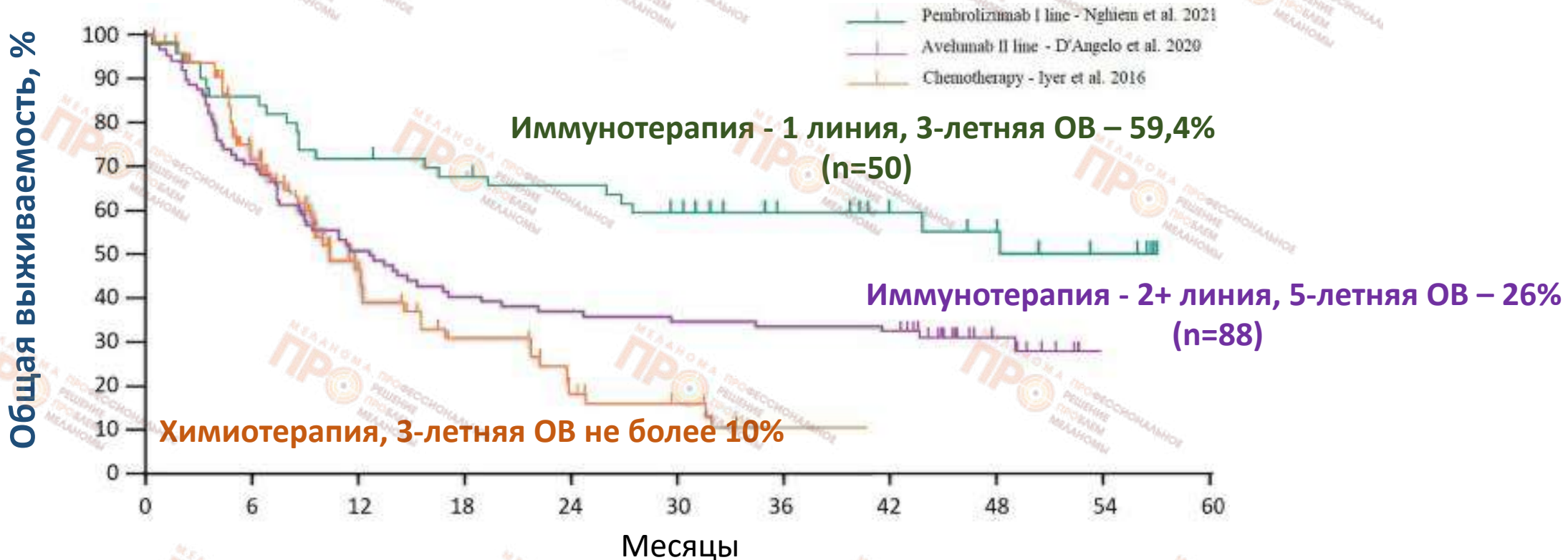
ПЕРЕНОСИМОСТЬ: утомляемость 1 ст, сухость кожных покровов – 1-2 ст

Наилучший ответ – **ПОЛНЫЙ ОТВЕТ**

Экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках не выявлена

ДАЛЕЕ ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Химиотерапия vs иммунотерапия



Не прямое сравнение. Наложение кривых общей выживаемости из трех разных исследований.

ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АССОЦИАЦИИ
СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ПРОБЛЕМАМ МЕЛАНОМЫ

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ 2022

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

«Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Мерк не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению»

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БАВЕНСИО® (АВЕЛУМАБ)

РУ: ЛП-005886

МНН: Авелумаб.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 флакон содержит действующее вещество: авелумаб 200,0 мг, вспомогательные вещества: D-маннитол, лебяная уксусная кислота, полисорбат 20, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Показания к применению: Монотерапия у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ); В комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых; В качестве монотерапии для поддерживающей терапии первой линии взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (УК), заболевание которых не прогрессировало при индукционной химиотерапии первой линии на основе платины.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату БАВЕНСИО® или любому компоненту препарата в анамнезе; Детский возраст до 18 лет; Нарушение функции почек и печени тяжелой степени тяжести.

Способ применения и дозы. Терапия должна назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата БАВЕНСИО® при монотерапии составляет 800 мг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели. Применение препарата БАВЕНСИО® следует продолжать в соответствии с рекомендуемой схемой до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Рекомендуемая доза в комбинации с препаратом акситиниб - 800 мг препарата БАВЕНСИО® внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели и 5 мг препарата акситиниб внутрь 2 раза в сутки (с интервалом между приемами 12 часов) вне зависимости от приема пищи, до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Для получения информации о способе применения и дозе акситиниба – смотри инструкцию по применению акситиниба. Премедикация. Перед первыми 4 инфузиями препарата БАВЕНСИО® пациенту следует провести премедикацию антигистаминными средствами и парацетамолом. Если четвертая инфузия завершается без развития инфузионных реакций, премедикация перед введением последующих доз назначается по усмотрению врача. Коррекция дозы. Повышение или снижение дозы препарата БАВЕНСИО® не рекомендуется. С учетом индивидуальной безопасности и переносимости возможна задержка введения очередной дозы препарата или прерывание лечения.

Побочное действие. НР у пациентов, получавших терапию препаратом БАВЕНСИО® в ходе клинических исследований. Следующие побочные явления отмечались часто (≥ 1 % и < 10 %) и очень часто (≥ 10 %): *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* - Очень часто анемия, часто лимфопения, тромбоцитопения, нечасто эозинофилия. *Нарушения со стороны иммунной системы* – нечасто Реакция гиперчувствительности, лекарственная реакция гиперчувствительности, редко анафилактическая реакция, реакция гиперчувствительности I типа. *Нарушения со стороны эндокринной системы* – часто гипотиреоз, гипертиреоз, нечасто надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный гипотиреоз, тиреоидит, аутоиммунный тиреоидит, редко Острая недостаточность коры надпочечников*, недостаточность функции гипофиза. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* – очень часто снижение аппетита, часто гипонатриемия, нечасто гипергликемия, редко сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа. *Нарушения со стороны нервной системы* – часто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, нечасто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, редко синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*, часто гипертензия, нечасто гиперемия кожи, гипотензия, редко миокардит. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* – очень часто кашель, одышка, часто пневмонит, редко интерстициальная болезнь лёгких. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* – очень часто Тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе, часто колит, кишечная непроходимость, редко панкреатит, аутоиммунный колит, энтероколит, аутоиммунный панкреатит, энтерит, проктит. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* – нечасто аутоиммунный гепатит, редко острая печеночная недостаточность, печеночная недостаточность, гепатит, гепатотоксичность. *Реакции со стороны кожи или подкожных тканей* – часто сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, сухость кожи, нечасто экзема, дерматит, зудящая зудящая сыпь, псориаз, сыпь, эритематозная сыпь, эритема, генерализованная сыпь, пятнистая сыпь, папулезная сыпь, редко мультиформная эритема, гемморагическая сыпь, витилиго, генерализованный зуд, эксфолиативный дерматит, пемфигоид, псориазоподобный дерматит, медикаментозная сыпь, красный плоский лишай. *Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани* – очень часто, боль в спине, артралгия, часто миалгия, нечасто миозит, ревматоидный артрит, редко артрит, полиартрит, олигоартрит. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* – нечасто Почечная недостаточность, нефрит, редко тубулоинтерстициальный нефрит. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* – очень часто утомляемость, повышение температуры тела, периферические отеки, часто Астения, озноб, гриппоподобное заболевание, редко Синдром системной воспалительной реакции. *Влияние на*

результаты лабораторных и инструментальных исследований – очень часто снижение массы тела, повышение уровней АСТ, АЛТ, часто Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы, концентрации креатинина крови, нечасто повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы, редко повышение активности трансаминаз, снижение свободного тироксина, повышение тиреостимулирующего гормона в крови. *Травмы, интоксикации и осложнения манипуляции* – очень часто инфузионные реакции. *Инфекции и инвазии* нечасто пустулезная сыпь

Особые указания. Инфузионные реакции. У пациентов, получающих препарат БАВЕНСИО®, были зарегистрированы инфузионные реакции, часть из которых были тяжелыми. У пациентов следует контролировать появление симптомов и признаков инфузионных реакций, в том числе повышения температуры тела, озноба, покраснения кожи, снижения артериального давления, одышки, свистящего дыхания, боли в спине, боли в животе и сыпи. При развитии инфузионных реакций 3–ей и 4–ой степени тяжести следует прекратить инфузию и отменить препарат БАВЕНСИО®. Иммуноопосредованные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне приема препарата БАВЕНСИО® были обратимыми и прекращались после кратковременного или длительного прерывания терапии препаратом БАВЕНСИО®, применения кортикостероидов и/или поддерживающей терапии.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бавенсио®.

Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:

ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35, Тел.: +7(495) 937 33 04, Факс: +7(495) 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru

(Variation № 3 29.07.2021 SmPC ver 20 June 2019. (CCDS 5.0)).

