

Научно-исследовательская работа

Биология

**СРАВНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ
МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ**

Выполнила:

Ивашкина Мария Дмитриевна

Учащаяся 11 класса

ГБОУ гимназия №52 Приморского района Санкт-Петербурга,

Россия, г. Санкт-Петербург

Руководитель:

Медведенко Наталья Сергеевна

Учитель биологии,

ГБОУ гимназия №52 Приморского района Санкт-Петербурга,

Россия, г. Санкт-Петербург

Введение

Актуальность:

Меланома — один из самых серьезных видов рака. В среднем в России, как и во всем мире, отмечается рост заболеваемости на 1,5% в год (по данным Всемирной организации здравоохранения). Меланома кожи характеризуется склонностью к быстрому распространению и устойчивостью к большинству применяемых методов лечения, в связи с чем является объектом для изучения с применением высокотехнологичных методов. Метастатическая меланома (меланома III-IV стадии) представляет собой онкологическое заболевание, при котором опухоли распространяются по организму человека, поражая различные органы и ткани.

Сегодня в онкологической практике применяются три основных метода в лечении меланом: хирургический, лучевая терапия, лекарственная терапия (химиотерапия, таргетная, иммунотерапия). Сравнив все существующие методы лечения меланомы кожи в прошлой исследовательской работе, был сделан вывод, что хирургический метод лечения наиболее эффективен на начальных стадиях меланомы кожи, когда нет метастазов, таргетная терапия (с использованием дабрафениба) рекомендуется, когда есть мутация V600E в гене BRAF, наиболее перспективным методом лечения является иммунотерапия. Главное преимущество иммунотерапии – небольшое количество побочных эффектов, по сравнению с другими методами лечения, что связано с принципом ее работы - активацией собственного иммунитета для борьбы со злокачественной опухолью. После иммунотерапии иммунная система сохраняет способность распознавания раковых клеток и, если они появляются вновь, она способна лучше с ними справиться. Это называется иммунной памятью, которая помогает значительно продлевать ремиссию.

В настоящее время перспективным направлением в иммунотерапии злокачественных опухолей является применение препаратов на основе моноклональных антител, направленных против ингибиторных рецепторов Т-клеток, так называемых «контрольных точек иммунитета». Привлекательность

метода заключается в возможности получения специфичных моноклональных антител, обладающих высокой степенью активности, а также в простоте стандартизации таких препаратов.

Для лечения меланомы кожи применяются 3 препарата на основе моноклональных антител: ипилимумаб, пембролизумаб, ниволумаб и их комбинации. При этом в рандомизированных исследованиях и литературных обзорах сравниваются какие-либо 2 препарата между собой (например, ипилимумаб и пембролизумаб) или монотерапия препарата с политерапией (ипилимумаб и ипилимумаб+пембролизумаб), но все 3 препарата не сравнивались между собой. Более того, выводы различных исследований о большей эффективности того или иного препарата противоречивы. Эффективность препарата для лечения онкологических заболеваний определяют по показателям общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, их медианам, частоте ответов.

Гипотеза:

Сравнив приводимые в различных научных исследованиях действия препаратов по разным показателям (общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, их медиана, частота ответов), можно выявить наиболее эффективные препараты.

Цель работы:

Сравнение приведенных в современных научных исследованиях показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, их медиан, частоты ответа, 6-ти месячной, 12-ти месячной и 2-х летней выживаемости препаратов на основе моноклональных антител для лечения метастатической меланомы кожи и выявление наиболее эффективных из них по данным показателям.

Задачи:

1. Изучить литературу и привести краткий обзор препаратов на основе моноклональных антител и принципа их действия в борьбе с меланомой кожи.

2. Проанализировать отечественные и зарубежные рандомизированные исследования, в которых используется монотерапия ипилимумабом, пембролизумабом, ниволумабом для лечения меланомы кожи 3-4 стадии.
3. Изучить ответы больных меланомой кожи на монотерапию ипилимумабом, пембролизумабом, ниволумабом по нескольким критериям. Результаты представить в виде таблицы.
4. На основе полученных данных выявить наиболее эффективные препараты.

Методы и методики исследования:

Теоретический: изучение, анализ, научной литературы, обработка информации.

Эмпирический: сравнение полученных данных.

Практическая значимость

Значение проведенного анализа состоит в предложении наиболее эффективного препарата на основе моноклональных антител для преимущественного рассмотрения при составлении лечебного плана пациента с метастатической меланомы кожи, что повысит выживаемость пациентов.

Основная часть

Одной из наиболее успешных стратегий иммунотерапии является использование моноклональных антител (МКА). Особое место среди них занимают ингибиторы блокаторов иммунного ответа, которые селективно связываются с рецепторами PD-1 и CTLA-4 на поверхности иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов). Эти рецепторы являются представителями системы иммунологических контрольных точек, предотвращающими запуск аутоиммунных процессов.

Путь CTLA-4 можно заблокировать с помощью гуманизированного МКА ипилимумаба (IgG1B), путь PD-1–PD-L1 — с помощью пембролизумаба и ниволумаба (IgG4) (см рисунок 1).

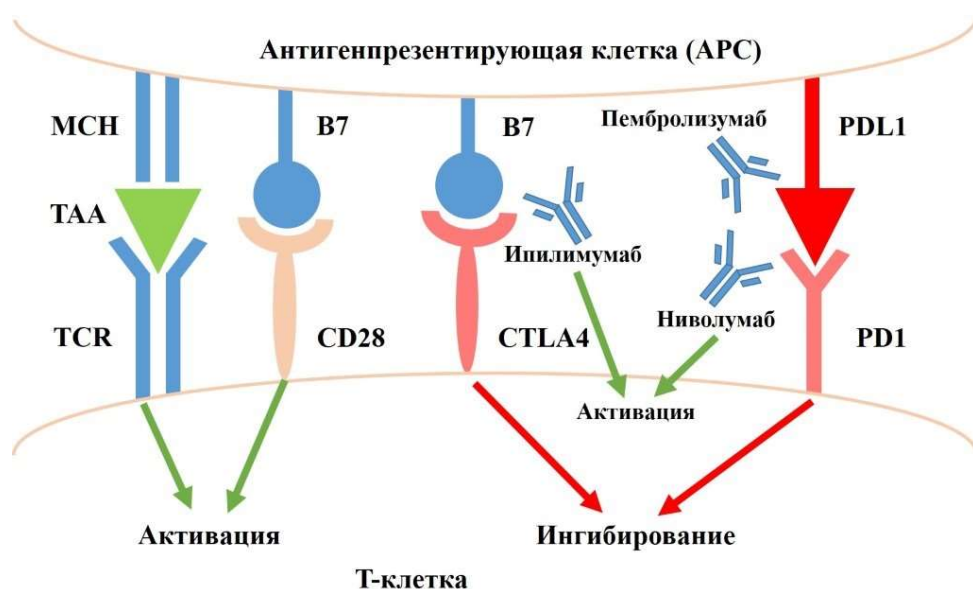


Рисунок 1. Ингибирование и активация Т-клеток. Действие ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба

Побочные эффекты иммунотерапии препаратами на основе моноклональных антител

Главным недостатком иммунотерапии является наличие побочных эффектов.

Побочные эффекты иммунотерапии обычно связаны со стимуляцией иммунной системы и могут проявляться как в виде незначительного воспаления и, так и в виде серьезных, потенциально опасных для жизни состояний, сходных с аутоиммунными расстройствами.

Иммунотерапия подавляет ингибирующие сигналы для борьбы с раком иммунной системой. При этом иммунная система может непреднамеренно атаковать здоровые ткани, затрагивая любые органы. Это означает, что при иммунотерапии может возникнуть ряд побочных эффектов, которые влияют на все тело, при этом они вызваны изменениями иммунной системы, а не непосредственно самим препаратом.

К таким побочным эффектам относят проблемы с кожей (зуд, сыпь), проблемы с кишечником (диарея, колит), проблемы с эндокринным аппаратом (в большей степени с щитовидной железой, поджелудочной железой (диабет), надпочечниками, гипофизом), проблемы с печенью, почками, лёгкими.

При иммунотерапии снижение дозы обычно не рекомендуется. Управление побочными эффектами обычно включают остановку иммунотерапии, лечением побочных эффектов, последующем возобновлением терапии. Однако в тяжелых случаях применение препарата может потребоваться прекратить.

Эффективность ипилимумаба, ниволумаба и пембролизумаба в иммунотерапии

Было изучено и проанализировано более 30 рандомизированных контролируемых исследований применения ипилимумаба, пембролизумаба и ниволумаба зарубежных авторов. На основе данных, представленных в исследованиях, была составлена сравнительная таблица эффективности данных препаратов. За основу были взяты следующие критерии эффективности: побочные эффекты, общая выживаемость, медиана общей выживаемости, выживаемость без прогрессирования, медиана выживаемости без прогрессирования, 6-ти, 12-ти, 24-х месячная выживаемость, частота объективного и полного ответа.

Применяемые термины:

Общая выживаемость - время от момента начала исследования (рандомизации, включения пациента, начала приема препарата и т.п.) до смерти от любой причины.

Выживаемость без прогрессирования - время от момента начала исследования до прогрессирования болезни или смерти от любой причины.

Частота объективного ответа - процент больных, у которых наблюдается объективный ответ (суммарный ответ: полный+частичный+стабилизация).

Частота полного ответа – полное исчезновение всех опухолевых поражений в течение 4 нед с момента документации полного ответа.

Медиана выживаемости - это время, к которому умирают 50% больных.

С полной таблицей можно ознакомиться в Приложении 1.

1) Побочные эффекты

Ипилимумаб в дозе 3 мг/кг веса вызывает побочные эффекты 3-4 степени (тяжелые и потенциально жизнеугрожающие) у 20% пациентов, а в дозе 10 мг/кг - 36%. При этом показатели частоты объективного ответа больше на 5% при дозе 10мг, показатели полного ответа и 12-ти месячной выживаемости практически не отличаются. Медиана выживаемости почти на 7 месяцев больше при применении дозы 10 мг.

Ингибиторы PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) вызывают меньше побочных эффектов 3 и 4 степени тяжести по сравнению с ингибиторами CTLA4 (ипилимумаб) (20% и 12% по сравнению с 28% соответственно).

Чаще всего побочные эффекты выражены в качестве дерматологических заболеваний (сыпь, витилиго, зуд) ипилимумаб 59%, пембролизумаб - 36% ниволумаб - 37% (процент от кол-ва любых случаев 1-4 степени).

Частота проявления желудочных расстройств (диарея, рвота, тошнота, колит) при применении ипилимумаба в дозе 3 мг на 33% меньше, чем в дозе 10 мг (38% и 70,5% соответственно). У пембролизумаба и ниволумаба желудочные расстройства встречаются реже (21% и 19%).

Заболевания эндокринного аппарата (аутоимунный гипофизит, гипопитуитаризм - заболевания гипофиза, гипотиреоз, аутоимунный тиреоидит - заболевания щитовидной железы): ипилимумаб 11%, пембролизумаб 15% ниволумаб - нет данных.

Заболевания печени (повешение аланинаминотрансферазы, повышение аспартатаминотрансферазы): ипилиммаб 14%, пембролизумаб - 3% ниволумаб - нет данных.

Заболевания легких (кашель, пневмония) при применении препаратов на основе МА выражены меньше всего: ипилиммаб 4%, пембролизумаб - 5,5% ниволумаб - 3%.

2) Цена

На сегодняшний день цена ипилиумаба составляет 6832\$ за 50 мг, 25950\$ за 200 мг, цена пембролизумаба составляет 2370\$ за 50 мг, цена ниволумаба 917\$ за 40 мг, 2292\$ за 100 мг.

1 мг ипилиумаба в среднем 134\$, пембролизумаба в среднем 47\$, ниволумаба в среднем 23\$.

Стоимость дозы ипилиумаба (3мг/кг) составит 402\$*массу пациента, (10 мг/кг 1340\$*массу пациента), стоимость дозы (10 мг/кг) пембролизумаба составит 470\$*массу пациента, стоимость дозы (3 мг) ниволумаба составит 69\$*массу пациента.

Источник: [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<https://medinex.ru/drugs/ipilimumab-drugs/>

3) Доступность в России

Концентрат для приготовления раствора для инфузий «Ервой» (действующее вещество – ипилиумаб) производится в США.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий «Опдиво» (действующее вещество – ниволумаб) производится в США.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий «Кейтруда» (действующее вещество – пембролизумаб) производится в Ирландии.

Препараты можно заказать на различных сайтах (например, у компаний, специализирующихся на доставке препаратов из Европы), в аптеках Москвы и Санкт-Петербурга нет в наличии.

Заключение

Проанализировав полученные данные, можно сделать следующие выводы:

1. Ипилиумаб уступает пембролизумабу и ниволумабу по всем показателям (вызывает больше побочных эффектов 3-4 степени тяжести, общая выживаемость и ее медиана, выживаемость без прогрессирования и ее медиана, 6-ти и 12-ти месячная выживаемость частота объективного и полного ответа меньше, чем у ингибиторов сигнала PD1-PDL1 - ниволумаба и пембролизумаба),

следовательно, можно сказать, что ингибиторы PD1 являются более эффективны при лечении метастатической меланомы кожи.

2. Ипилимумаб в дозе 10 мг/кг вызывает больше побочных эффектов, чем ипилимумаб в дозе 3 мг/кг, при этом медиана выживаемости больше на 6,7 месяцев, частота объективного ответа больше на 5%, 12-ти месячная выживаемость больше на 4,7%. По остальным показателям (частота полного ответа, медиана выживаемости без прогрессирования) значение отличается меньше, чем на 2%, нет данных о общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, 6-ти месячной выживаемости и 2-х летней выживаемости при применении ипилимумаба в дозе 10 мг/кг. Из имеющихся данных можно сделать вывод, что при применении ипилимумаба может быть выражен дозозависимый эффект, что требует дальнейшего изучения и подтверждения.

3. Пембролизумаб превосходит ниволумаб по медиане выживаемости без прогрессирования, частоте объективного ответа, полного ответа, 12-ти месячной выживаемости. Частота 2-х летней выживаемости пембролизумаба и ниволумаба практически одинаковая, медиана выживаемости на 2 месяца больше у ниволумаба, чем у пембролизумаба.

Поскольку нет сведений общей, 6-ти месячной выживаемости и выживаемости без прогрессирования, нельзя сделать однозначный вывод, какой из анти PD1 препаратов эффективнее, но исходя из имеющихся данных - пембролизумаб может быть эффективнее.

4. На данный момент можно утверждать, что ипилимумаб сильно уступает пембролизумабу и ниволумабу. Но полноценно сравнить пембролизумаб и ниволумаб не удастся из-за отсутствия нужных данных в исследованиях. Из этого можно сделать вывод о необходимости стандартизации критериев оценки эффективности препарата.

5. Интересно, что на PubMede нет рандомизированных контролируемых исследований, где сравнивается эффективность ниволумаба и

пембролизумаба (по поиску “nivolumab pembrolizumab melanoma” - 5 статей, содержание которых не соответствует искомому).

Список литературы

Боробова Е.А., Жеравин А.А. Иммуноterapia меланомы// Сибирский онкологический журнал. - 2017.- №16. - С. 65–75

Ивашкина М.Д. Методы лечения меланомы кожи//Юный ученый. - 2020.- №4 (34) С.90-95

Ивашкина, М. Д. Сравнение действия препаратов на основе моноклональных антител для лечения меланомы кожи // Юный ученый. — 2021. — № 4 (45). — С. 37-40.

Adedayo A. Wittig Principles of Immunotherapy in Melanoma //Surg Clin North Am. - 2020.- №100(1) С.161-173., англ.

Deeks, E. Pembrolizumab: A Review in Advanced Melanoma//Drugs. - 2016. №76(3). - С. 375–386., англ.

Franklin C., Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions// EJSO – 2017.-№ 43 С. 604-611., англ.

Kähler K.C., Hassel J. C., Heinzerling L., et al. Nebenwirkungsmanagement bei Immun-Checkpoint-Blockade durch CTLA-4- und PD1-Antikörper beim metastasierten Melanom// Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. - 2016. - №17. - С.662-683, нем.

Katharina C., Jessica C., Lucie Heinzerling Nebenwirkungsmanagement bei Immun-Checkpoint-Blockade durch CTLA-4- und PD1-Antikörper beim metastasierten Melanom//Deutsche Dermatologische Gesellschaft. -2016.-№11 С. 662-683, нем

Optionen bei Melanomen im Stadium III: Die richtige Entscheidung treffen// AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica - 2019 [Электронный ресурс]

- Режим доступа: http://aimwithimmunotherapy.org/wp-content/uploads/2019/11/Stage3MelanomaDiagnosis_Germany_Final.pdf, нем.

Protocol for: Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma//N Engl J Med.-2018.- №378 C.1789-801., англ.

Robert B. Neue Ansätze in der Therapie von Hauttumoren// Im Fokus Onkologie. -2019.- №22, С. 43, нем.

Sample A, He YY Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma// Photodermatol Photoimmunol Photomed. - 2018.- №34(1) С. 13–24., англ.

Приложение 1

Эффективность ипилимумаба

препарат	ипилимумаб								среднее	ипилимумаб			среднее
	3 мг/кг	3 мг/кг	3 мг/кг	3 мг/кг	3 мг/кг	3 мг/кг	3 мг/кг	3 мг/кг		10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	
доза, мг/кг веса									1465				1133
пациенты, чел	315	278	256	47	137	362	70		453	315	365		
общая выживаемость, мес	19,9	12,0	15,9		10,1			14,5					
выживаемость без прогрессирования	2,9		3,4		2,8			3,03333					
медiana выживаемости без прогрессирования		3,4		4,4				3,9	2,9			2,9	
6-ти месячная выживаемость, %	26,5%							26,5%					
12-ти месячная выживаемость, %		58,2%					54,0%	56,1%	60,8%			60,8%	
2-х летняя выживаемость, %			43,0%					43,0%					
частота объективного ответа	19,0%	11,9%		11,0%			14,0%	14,0%	19,0%			19,0%	
частота полного ответа	6,0%	11,0%				2,0%	6,0%	6,3%	7,0%	2,0%		4,5%	
медiana выживаемости, мес		2,8				11,5	14	9,43333			15,7	15,7	
побочные эффекты													
	любые 3-4 степени тяжести	19,0%	20,0%	24,0%		18,0%	18,0%	19,8%	45,9%	27,3%	34,0%	35,7%	
	желудочные расстройства	0		37,0%	76,0%	37,0%	30,0%	38,0%	90,0%	51,0%		70,5%	
	легочные заболевания			4,0%		6,0%		5,0%	4,0%			4,0%	
	дерматологические			57,0%	70,0%	38,0%	62,0%	56,8%	63,0%	60,0%		61,5%	
	эндокринного аппарата			17,0%		6,0%		11,5%		10,0%		10,0%	
	печени			4,0%		4,0%	28%	12,0%		14,0%		14,0%	

Источники:

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma//N Engl J Med. - 2019/ - №17. - С.1535-1546., англ.

Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., et al. KEYNOTE-006 investigators Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma//The New England journal of medicine. - 2015. - №372(26). - С. 2521–2532., англ.

Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study//Lancet Oncol. - 2019. №20(9). - С. 1239-1251., англ.

Michael A. Postow, M.D., Jason Chesney, M.D., et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma// The New England journal of medicine. - 2015. №372. С. 2006-2017., АНГЛ.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. //N Engl J Med. - 2010. №19;363. - С. 711-23., АНГЛ.

Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial.// Lancet Oncol. - 2017. - №18(5). -С.611-622. , АНГЛ.

Jeffrey S Weber, Geoff Gibney, Ryan J Sullivan, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial//The Lancet Oncology. - 2016. - №17. - С. 943-955., АНГЛ.

Jeffrey Weber, M.D., Ph.D., Mario Mandala, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma// Engl J Med. - 2017. - №377. - С.1824-1835., АНГЛ.

James Larkin, M.D., Ph.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D., et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma// N Engl J Med. - 2015. - №373. - С. 23-34, АНГЛ.

Ascierto, P. A., Del Vecchio, M., Robert, C., et a. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. //The Lancet. Oncology. - 2017. - №18(5). - С. 611–622., АНГЛ.

Эффективность пембролизумаба

препарат	пембролизумаб														среднее
	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг	
доза, мг/кг веса	281	278	180	278	509	655	352	556	181	153				281	3704
пациенты, чел															
общая выживаемость, мес		31,8	13,4	32,7						14,7					23,15
выживаемость без прогрессирования															
медиана выживаемости без прогрессирования								4,9	8,4						6,65
6-ти месячная выживаемость, %	47,3%		34%					87%	38%					46,40%	50,54%
12-ти месячная выживаемость, %	74,10%				75,40%									68,40%	72,63%
2-х летняя выживаемость, %		55,0%	36%			47%			38%						44,0%
частота объективного ответа		33,70%		32,90%				32%	35%		63%				39,32%
частота полного ответа	33,7%					16%	4%			15%				32,9%	20,3%
медиана выживаемости, мес	4,1	5,5				23,8		32							16,35
побочные эффекты															
любые 3-4 степени тяжести	13,3%	17,0%	13,5%	17,0%	31,6%		29,0%	17,3%	16,8%	39,0%			10,1%		20,4%
желудочные расстройства			15,0%		4,7%		29,0%	7,0%	22,0%	49,0%					21,1%
легочные заболевания					1,7%		3,0%			8,0%					5,5%
дерматологические			23,0%		0,9%		29,0%		30,0%	61,0%					35,8%
эндокринного аппарата					7,0%		12,0%			27,0%					15,3%
печени					0,1%					5,0%					2,6%

Источники:

Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. //The New England journal of medicine. - 2015. - № 372(26). - С. 2521–2532., англ.

Schachter, J., Ribas, A., Long, G. V., et a. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006).// Lancet (London, England). - 2017. - №390(10105). - С. 1853–1862., англ.

Ribas, A., Puzanov, I., Dummer, R., et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. // The Lancet. Oncology. - 2015. - №16(8). - С. 908–918., англ.

Eggermont, A., Blank, C. U., Mandala, M., et a. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. The New England journal of medicine. - 2018. - № 378(19). - С. 1789–1801., англ.

Caroline Robert, Antoni Ribas, Omid Hamid, et a. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma// Journal of Clinical Oncology. - 2018. - №36 (17). - С. 1668-1674., англ.

Deeks E. D. Pembrolizumab: A Review in Advanced Melanoma. // Drugs. - 2016. - №76(3). - С. 375–386., англ.

Robert, C., Ribas, A., Schachter, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-

label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. //The Lancet. Oncology. - 2019. - №20(9). - С. 1239–1251., англ.

Ribas, A., Puzanov, I., Dummer, R., et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. //The Lancet. Oncology. - 2019. - №16(8). - С. 908–918., англ.

Long G.V., Atkinson V., Cebon S., et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial//The Lancet Oncology. - 2017. - №18(9). - С. 1202-1210., англ.

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachter, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma// N Engl J Med. - 2015. - № 372. - С.2521-2532., англ.

Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study//Lancet Oncol. - 2019. №20(9). - С. 1239-1251., англ.

Эффективность ниволумаба

препарат	ниволумаб													среднее
	3мг/кг	3мг/кг	3мг/кг	3мг/кг	3мг/кг	3мг/кг	3мг/кг	3мг/кг	3мг/кг	3мг/кг	3мг/кг	3мг/кг	3мг/кг	
доза, мг/кг веса														
пациенты, чел	453	316	107	576	50	130	272	402	79	19	18		2422	
общая выживаемость, мес														
выживаемость без прогрессирования				4,7		5,0			3,7		4,1		4,4	
медiana выживаемости без прогрессирования		6,9	1,9					6,9					5,23333	
6-ти месячная выживаемость, %														
12-ти месячная выживаемость, %	70,50%		62%										66,25%	
2-х летняя выживаемость, %			43,0%										43,0%	
частота объективного ответа		43,70%	18%	31,40%	41%	20%	38%		30%	19%	29%		30,01%	
частота полного ответа		28,0%					4,0%						16,0%	
медiana выживаемости, мес			12,5					24,0					18,25	
побочные эффекты														
любые 3-4 степени тяжести	14%	16%	22%	35%	4%	8%	9%		6%	0%	0%		12%	
желудочные расстройства		50%	46%	13%	6%	9%	14%		18%	10%	1%		19%	
легочные заболевания		4%	4%	2%	2%	4%			6%	0%	1%		3%	
дерматологические		45%	55%	34%	39%	45%	43%		47%	20%	3%		37%	
эндокринного аппарата														
печени														

Источники:

Jeffrey Weber, M.D., Ph.D., Mario Mandala, M.D., et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma// N Engl J Med. - 2017. - № 377. - С. 1824-1835., англ.

James Larkin, M.D., Ph.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D., et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma// N Eng J Med. - 2015. - № 373. - C.23-34., АНГЛ.

Topalian, S. L., Sznol, M., McDermott, D. F., et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. - 2014. - № 32(10). - C. 1020–1030., АНГЛ.

Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. The New England journal of medicine. - 2012. - №366(26). - C. 2443–2454., АНГЛ.

Weber, J. S., D'Angelo, S. P., Minor, D., Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.// The Lancet. Oncology. - 2015. - №16(4). - C. 375–384., АНГЛ.

Moser, J. C., Wei, G., Colonna, S. V., et al. Comparative-effectiveness of pembrolizumab vs. nivolumab for patients with metastatic melanoma. //Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2020. - №59(4). - C. 434–437., АНГЛ.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma//N Engl J Med. - 2019/ - №17. - C.1535-1546., АНГЛ.

Michael A. Postow, M.D., Jason Chesney, M.D., et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma// The New England journal of medicine. - 2015. №372. C. 2006-2017., АНГЛ.

Jeffrey S Weber, Geoff Gibney, Ryan J Sullivan, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial//The Lancet Oncology. - 2016. - №17. - C. 943-955., АНГЛ.

Jeffrey Weber, M.D., Ph.D., Mario Mandala, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma// Engl J Med. - 2017. - №377. - C.1824-1835., АНГЛ.