

**FDA одобрило пембролизумаб для лечения пациентов
с раком пищевода во 2 линии терапии**

Пембролизумаб одобрен для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода с экспрессией PD-L1 (CPS \geq 10) при прогрессировании заболевания после одной или более линий предшествующей химиотерапии

07.08.2019 - Компания MSD сообщила, что FDA одобрило пембролизумаб для терапии местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного рака пищевода с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности [CPS] \geq 10) при прогрессировании заболевания после одной или более линий предшествующей химиотерапии. Одобрение FDA основано на данных исследования KEYNOTE-181, в котором пембролизумаб сравнивался с химиотерапией по выбору исследователя. Медиана общей выживаемости при лечении пембролизумабом составила 10,3 месяцев по сравнению с 6,7 месяцами в группе химиотерапии. «У пациентов с раком пищевода на последних стадиях возможности терапии значительно ограничены, особенно после прогрессирования заболевания», сообщил доктор Jonathan Cheng [Джонатан Ченг], вице-президент научно-исследовательского подразделения MSD по клиническим исследованиям в онкологии. «Пембролизумаб – первый PD-1 ингибитор, зарегистрированный для терапии пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, что значительно расширяет терапевтический арсенал врачей-онкологов».

Данные по исследованиям KEYNOTE-181 и KEYNOTE-180

Одобрение FDA основано на данных многоцентрового, рандомизированного, открытого, контролируемого активным препаратом исследования KEYNOTE-181 ([NCT02564263](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02564263)), в котором приняли участие 628 пациентов с рецидивирующим местнораспространенным или метастатическим раком пищевода с прогрессированием заболевания во время или после одной линии предшествующей системной терапии. Больные раком пищевода с экспрессией HER2/neu в опухоли ранее должны были получить одобренную анти-HER2/neu терапию. Для всех пациентов было необходимо получение образцов опухоли для оценки экспрессии PD-L1; оценка статуса PD-L1 проводилась с использованием набора PD-L1 ИГХ 22C3 pharmDx. Пациенты с неинфекционным пневмонитом в анамнезе или наличием пневмонита, требующим назначения стероидов, а также пациенты с активным аутоиммунным заболеванием или медицинским состоянием, при которых необходимо проведение иммуносупрессивной терапии, к участию в исследовании не допускались.

Пациенты были рандомизированы в соотношении (1 : 1) для лечения пембролизумабом в дозе 200 мг каждые 3 недели или химиотерапией по выбору исследователя среди следующих режимов: паклитаксел 80-100 мг/м² в день 1, 8 и 15 каждого 4-х недельного цикла, доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели или иринотекан 180 мг/м² каждые 2 недели. Рандомизация проводилась со

стратификацией по гистологическому строению опухоли (плоскоклеточный рак пищевода против аденокарциномы пищевода / аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода I типа по классификации Зиверта) и географическому региону (азиатский против неазиатского). Лечение пембролизумабом или химиотерапией продолжали до развития неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания. Пациентам, рандомизированным в группу лечения пембролизумабом, было разрешено продолжать лечение после первого прогрессирования заболевания, согласно критериям RECIST 1.1 (модифицированных для оценки максимально до 10 таргетных очагов и 5 очагов на орган), при стабильном состоянии пациента и до подтверждения радиологических признаков прогрессирования при повторном обследовании, по крайней мере, через четыре недели. У пациентов без прогрессирования заболевания на фоне лечения пембролизумабом, терапию можно было продолжать до 24 месяцев. Оценка опухолевого процесса проводилась каждые 9 недель. Главной конечной точкой эффективности была общая выживаемость (ОВ), оценка которой проводилась в следующих основных популяциях: у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, у пациентов с экспрессией PD-L1 CPS \geq 10 в опухоли, и у всех рандомизированных пациентов. Дополнительными конечными точками эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота объективных ответов (ЧОО) и длительность ответа (ДО), по критериям RECIST 1.1, модифицированных для оценки максимально до 10 таргетных очагов и 5 очагов на орган, согласно центральному независимому заслепленному пересмотру данных.

Были получены следующие показатели отношения рисков для ОВ: 0,77 (95% ДИ; 0,63, 0,96) у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, 0,70 (95% ДИ; 0,52, 0,94) у пациентов с экспрессией PD-L1 CPS \geq 10 в опухоли, и 0,89 (95% ДИ; 0,75, 1,05) у всех рандомизированных пациентов. У пациентов с экспрессией PD-L1 (CPS \geq 10) в опухоли при последующем наблюдении отмечено улучшение ОВ в группе лечения пембролизумабом по сравнению с химиотерапией.

Среди больных плоскоклеточным раком пищевода с экспрессией PD-L1 (CPS \geq 10) в опухоли при лечении пембролизумабом (n = 85) было отмечено 68 событий (80%), тогда как в группе химиотерапии (n = 82) было отмечено 72 события (88%). Медиана ОВ при лечении пембролизумабом составила 10,3 месяцев (95% ДИ; 7,0, 13,5) по сравнению с 6,7 месяцами в группе химиотерапии (95% ДИ; 4,8, 8,6) (ОР = 0,64 [95% ДИ; 0,46, 0,90]). Медиана ВБП в группе лечения пембролизумабом составила 3,2 месяца (диапазон, 2,1, 4,4 месяцев) по сравнению с 2,3 месяцами (диапазон, 2,1, 3,4 месяца) в группе химиотерапии (ОР = 0,66 [95% ДИ, 0,48, 0,92]). В группе лечения пембролизумабом ЧОО составила 22% (95 % ДИ; 14,0, 33,0) с частотой полных ответов (ПО) – 5% (n = 4) и частичных ответов – 18% (n = 15). В группе химиотерапии ЧОО составила 7% (95 % ДИ; 3,0, 15,0) с частотой ПО – 1% (n = 1) и ЧО – 6% (n = 5). Медиана длительности ответа в группе лечения пембролизумабом составила 9,3 месяцев (диапазон, 2,1+, 18,8+) и 7,7 месяцев (диапазон, 4,3, 16,8+) в группе химиотерапии.

Среди 314 больных раком пищевода, которые приняли участие в исследовании KEYNOTE-181 и получали терапию пембролизумабом, медиана длительности применения пембролизумаба составила 2,1 месяца (диапазон, от 1 дня до 24,4 месяцев). Нежелательные реакции у больных раком пищевода были аналогичны нежелательным реакциям, которые были отмечены у 2799 пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших пембролизумаб в качестве монотерапии.

О пембролизумабе

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах иммунной системы и лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке.

Пембролизумаб был впервые зарегистрирован в 2014 году в США для терапии пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой, у которых выявлено прогрессирование заболевания после предшествующей терапии. Позже препарат был одобрен для терапии пациентов по 14 показаниям.

Пембролизумаб был впервые зарегистрирован в России в ноябре 2016 года. В настоящее время препарат одобрен к применению по девяти показаниям для лечения пациентов:

Меланома

- для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой.
- в качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов после хирургического лечения.

Немелкоклеточный рак легкого

- в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и пеметрексед в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK).
- в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.
- в качестве монотерапии 1-ой линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 \geq 1% опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK.
- в качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 \geq 1% опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом.

Рак головы и шеи

- для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины.

Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ)

- для лечения взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии.

Уротелиальная карцинома

- для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS \geq 10) по данным валидированного теста, а также у пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD-L1.

- для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины

Рак желудка

- для лечения пациентов с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS \geq 1) по данным валидированного теста. У больных должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu.

Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности

- для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию

Гепатоцеллюлярная карцинома

- для лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Рак шейки матки

- для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS \geq 1) по данным валидированного теста при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии.

Об иммуноонкологии

Последние открытия в области иммуноонкологии открывают для пациентов со злокачественными новообразованиями новые возможности в лечении их заболеваний и увеличении продолжительности жизни. Иммуноонкологические препараты усиливают естественную способность иммунной системы бороться с опухолью. В отличие от химиотерапии (которая ингибирует клеточное деление быстрорастущих опухолевых клеток) и таргетной терапии (воздействующей на различные молекулярные мишени на опухолевых клетках) иммуноонкологические препараты воздействуют на различные компоненты иммунной системы, в том числе точки иммунного контроля, в норме отвечающие за регулирование работы иммунной системы.

О компании MSD

На протяжении более 125 лет MSD является одной из ведущих международных компаний в области здравоохранения. MSD – это фирменное наименование компании Merck & Co. Inc., штаб-квартира которой находится в Кенилворте, штат Нью-Джерси, США.

Мы создаем, разрабатываем и производим инновационные рецептурные лекарственные препараты, включая биологические лекарственные средства и вакцины, которые помогают сохранять и улучшать здоровье людей. В портфеле MSD представлены лекарственные препараты для профилактики и лечения онкологических заболеваний, сахарного диабета, гепатита С, ВИЧ-инфекций, аутоиммунных воспалительных и респираторных заболеваний, болезней системы кровообращения и других нозологий.

Мы реализуем и поддерживаем программы и партнерские проекты, которые способствуют повышению качества медицинской помощи.

В России компания MSD работает с 1991 года, концентрируя внимание на обеспечении доступности инновационных лекарств и вакцин, партнерстве с локальными производителями и ведущими медицинскими учреждениями, а также поддержке медицинского образования. Мы применяем богатый международный опыт, чтобы внести вклад в развитие здравоохранения и фармацевтической промышленности России.

Подробную информацию о компании вы можете найти на сайте www.msd.ru

Контакты для СМИ: Наталия Новоселова | Natalia.novoselova@merck.com | Тел.: +7 903 693 75 75

ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе 11, к 1

Бизнес-центр «Демидов»

Тел.: +7 495 916 7100

Факс: +7 495 916 7094

www.msd.ru

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставленной компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.