

FDA одобрило два новых показания для препарата пембролизумаб

Пембролизумаб одобрен в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи: в качестве монотерапии – при экспрессии PD-L1 (CPS \geq 1) или в комбинации с химиотерапией на основе препарата платины и 5-фторурацила - независимо от наличия экспрессии PD-L1

11.06.2019 - Компания MSD сообщила, что Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило пембролизумаб в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) в режиме монотерапии при экспрессии PD-L1 (CPS \geq 1) или в комбинации с препаратом платины и 5-фторурацилом, широко используемой схемой химиотерапии. Одобрение основано на результатах клинического исследования KEYNOTE-048, в ходе которого пембролизумаб продемонстрировал значительное улучшение общей выживаемости (ОВ) по сравнению со стандартной терапией в режиме EXTREME (цетуксимаб в комбинации с карбоплатином или цисплатином и 5-фторурацилом) - в качестве монотерапии у пациентов с экспрессией PD-L1 (CPS \geq 1) (OR=0,78 [95 % ДИ, 0,64-0,96]; p=0,0171) и в комбинации с химиотерапией в общей популяции пациентов (OR=0,77 [95 % ДИ, 0,63-0,93]; p=0,0067).

Пембролизумаб является первым PD-1 ингибитором, одобренным в качестве 1-й линии – в монотерапии при экспрессии PD-L1 (CPS \geq 1) или в комбинации с химиотерапией, независимо от экспрессии PD-L1, для лечения пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим ПРГШ, а также первым PD-1 ингибитором, продемонстрировавшим значительное улучшение общей выживаемости у данной группы пациентов.

«Это одобрение является важным этапом в развитии методов лечения рака головы и шеи; оно открывает новые и более эффективные терапевтические возможности лечения этого тяжелого заболевания», — заявила Барбара Бартнес (Dr. Barbara Burtness), профессор медицинского факультета Йельского университета и содиректор Исследовательской программы развития терапии Йельского онкологического центра. «Метастатический или рецидивирующий рак головы и шеи – это область клинической онкологии, имеющая значительные неудовлетворенные лечебные потребности, поэтому для пациентов, получающих терапию 1-й линии, должны быть предусмотрены возможности применения иммунотерапии».

«Плоскоклеточный рак головы и шеи — это заболевание, которое исторически создавало множество проблем для врачей и пациентов, включая ограниченность вариантов терапии, а также физические и функциональные проблемы, связанные как с самим заболеванием, так и с его лечением» — прокомментировал доктор Джонатан Ченг (Dr. Jonathan Cheng), вице-президент научно-исследовательского подразделения MSD. «Решение FDA стало важным шагом вперед в лечении этого тяжелого онкологического заболевания. Результаты исследования KEYNOTE-048 продемонстрировали, что 1 линия терапии пембролизумабом в режиме монотерапии при опухолях с экспрессией PD-L1 ($CPS \geq 1$) и в комбинации с химиотерапией, независимо от экспрессии PD-L1, значительно увеличивают общую выживаемость пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи».

Пембролизумаб первоначально одобрен в 2016 году для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ с прогрессированием заболевания на фоне или после химиотерапии на основе препарата платины в рамках ускоренного процесса одобрения FDA. Основой одобрения послужили данные о частоте объективных ответов клинического исследования KEYNOTE-012. В соответствии с процедурой ускоренного процесса одобрения, дальнейшее одобрение зависело от проверки и описания клинического преимущества терапии пембролизумабом, что было продемонстрировано в рамках исследования

KEYNOTE-048 и привело к преобразованию ускоренного одобрения FDA в полное (постоянное).

Об исследовании KEYNOTE-048

Текущее решение и одобрение FDA основано на данных запланированного промежуточного анализа исследования 3 фазы KEYNOTE-048, рандомизированного, многоцентрового, открытого исследования с контролем активным препаратом, проведенного с участием 882 пациентов с метастатическим ПРГШ, которые ранее не получали системного лечения, а локальное лечение было неэффективно. Рандомизация была стратифицирована по экспрессии PD-L1 (TPS $\geq 50\%$ или $< 50\%$)¹, ВПЧ статусу (положительный или отрицательный) и показателем общего состояния (Performance Status, PS) по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 в сравнении с 1). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из следующих групп лечения:

- пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые три недели;
- пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые три недели, карбоплатин AUC 5 мг/мл/мин внутривенно каждые три недели или цисплатин 100 мг/м² внутривенно каждые три недели и 5-фторурацил (FU) 1000 мг/м²²/сут в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 96 часов каждые три недели (химиотерапия - не более шести циклов);
- Цетуксимаб 400 мг/м²² внутривенно в качестве начальной дозы, затем 250 мг/ м² внутривенно один раз в неделю, карбоплатин AUC 5 мг/мл/мин внутривенно каждые три недели или цисплатин 100 мг/м² внутривенно каждые три недели и FU 1000 мг/м²²/сут в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 96 часов каждые три недели (химиотерапия - не более шести циклов).

¹ Tumor Proportion Score

Основные характеристики участников клинического исследования: общая популяция - 882 пациентов, средний возраст 61 год (диапазон от 20 до 94), 36 % в возрасте 65 лет и старше; 83 % мужчины; 73 % европеоидной расы, 20 % азиатского происхождения и 2,4 % негроидной расы; 61 % с PS ECOG 1; и 79 % были курильщиками в прошлом или настоящем. Двадцать два процента пациентов имели ВПЧ позитивный статус, 23 % с TPS PD-L1 \geq 50%; и 95 % со стадией опухоли IV (19 % со стадией IVA, 6 % — стадией IVB, 70 % — стадией IVC). Восемьдесят пять процентов пациентов имели экспрессию PD-L1 CPS \geq 1 и 43 % — CPS \geq 20.

Терапия пембролизумабом продолжалась до прогрессирования заболевания (оценка исследователем по RECIST v1.1), неприемлемой токсичности или максимально - до 24-х месяцев. Ретроспективная повторная оценка статуса опухоли по экспрессии PD-L1 (показатель - CPS) проводилась с использованием набора PD-L1 ИГХ 22C3 pharmDx в образцах опухолей, использованных для рандомизации.

Основными показателями эффективности были ОВ и выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), которые оценивались с помощью независимой центральной оценки в слепом режиме (blinded independent central review, BICR) в соответствии с критериями RECIST v1.1 и последовательно протестированные в подгруппе пациентов с CPS \geq 20, в подгруппе пациентов с CPS \geq 1 и в общей популяции.

В исследовании KEYNOTE-048 изучалась безопасность пембролизумаба при его применении в качестве монотерапии, а также в комбинации с химиотерапией препаратами платины (цисплатином или карбоплатином) и 5-фторурацилом у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ, которые ранее не получали системное лечение. Средняя продолжительность применения пембролизумаба 200 мг каждые три недели составляла 3,5 месяца (диапазон от 1 дня до 24,2 месяца) в группе монотерапии пембролизумабом и 5,8 месяца (диапазон от 3 дней до 24,2 месяца) в группе комбинированной терапии.

Нежелательные реакции на применение препарата стали причиной отмены у 12 % пациентов в группе монотерапии пембролизумабом. Наиболее частыми

нежелательными реакциями, приводящими к полному прекращению приема пембролизумаба, были сепсис (1,7 %) и пневмония (1,3 %). Нежелательные реакции, приводящие к прерыванию приема пембролизумаба, были отмечены у 31 % пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводящими к прерыванию приема пембролизумаба (≥ 2 %), были пневмония (2,3 %), пневмонит (2,3 %) и гипонатриемия (2 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 20 %) при монотерапии пембролизумабом были повышенная утомляемость (33 %), запор (20 %) и сыпь (20 %).

В группе комбинированной терапии из-за нежелательных реакций пембролизумаб был отменен у 16 % пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводящими к полному прекращению приема пембролизумаба, были пневмония (2,5 %), пневмонит (1,8 %) и септический шок (1,4 %). Нежелательные реакции, приводящие к прерыванию приема пембролизумаба, были отмечены у 45 % пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводящими к прерыванию приема пембролизумаба (≥ 2 %), были нейтропения (14 %), тромбоцитопения (10 %), анемия (6 %), пневмония (4,7 %) и фебрильная нейтропения (2,9 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 20 %) в связи с применением пембролизумаба в комбинации с препаратами на основе платины и FU были тошнота (51 %), повышенная утомляемость (49 %), запор (37 %), рвота (32 %), воспаление слизистой оболочки (31 %), диарея (29 %), снижение аппетита (29 %), стоматит (26 %) и кашель (22 %).

Препарат пембролизумаб. Показания к применению и дозы

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



- с неоперабельной или метастатической меланомой;
- с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$) в качестве первой линии терапии;
- с неплоскоклеточным НМРЛ в комбинации с химиотерапией препаратами платины и пеметрекседом в первой линии терапии;
- с распространенным НМРЛ в качестве терапии второй линии при экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками ($\geq 1\%$) и прогрессированием заболевания во время или после терапии препаратами платины;
- с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком ГиШ с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины;
- с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии;
- с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которым невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин;
- с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины;
- с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 (CPS $\geq 1\%$) по данным валидированного теста при прогрессировании на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии II.

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 с неоперабельной и метастатической меланомой, ранее не получавших лечения; для терапии пациентов с метастатическим раком легкого с гиперэкспрессией PD-L1; рецидивирующих метастатических опухолей головы и шеи; лимфомы Ходжкина; распространенного колоректального рака; рака мочевого пузыря.

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 MSD, 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.