

FDA во второй раз одобряет пембролизумаб для терапии любого типа опухоли независимо от локализации

Пембролизумаб одобрен FDA для лечения взрослых и детей с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями с высоким уровнем мутационной нагрузки (ТМВ-Н) [≥ 10 мутаций на мегабазу], у которых отмечено прогрессирование после предшествующего лечения и отсутствуют альтернативные варианты терапии с достаточной эффективностью

Пембролизумаб – первый PD-1 ингибитор, одобренный для лечения пациентов с солидными опухолями с ТМВ-Н

17 июня 2020 г. — Компания MSD сообщила, что FDA одобрило пембролизумаб в монотерапии для лечения взрослых и детей с неоперабельными или метастатическими опухолями с высокой мутационной нагрузкой (ТМВ-Н) [≥ 10 мутаций/мегабаза (мутаций/Мб)], у которых наблюдалось прогрессирование после предшествующего лечения и отсутствуют альтернативные варианты терапии с достаточной эффективностью. Данное показание одобрено в ускоренном режиме на основании данных о частоте объективных ответов и их продолжительности. Подтверждение одобрения будет зависеть от результатов по эффективности пембролизумаба в рамках подтверждающих исследований.

Безопасность и эффективность пембролизумаба у пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями центральной нервной системы с ТМВ-Н не были установлены.

«Пембролизумаб во второй раз одобрен для терапии любой злокачественной опухоли с наличием определенного биомаркера вне зависимости от локализации и природы», - говорит д-р Скот Эббингхаус (Scot Ebbinghaus), вице-президент отдела клинических исследований MRL (научно-исследовательского подразделения MSD). — «Высокий уровень мутационной нагрузки, определяемый как 10 и более мутаций на один миллион пар оснований, позволяет выявить пациентов, которые с высокой вероятностью получат пользу от лечения пембролизумабом. Мы рады, что наши усилия по изучению биомаркеров позволили нам разработать новый вариант лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, терапевтические возможности для которых существенно ограничены».

«Как врачи, мы всегда ищем новые возможности лечения для пациентов, особенно в условиях терапии второй и последующих линий», — отмечает **Рой С. Хербст (Roy S. Herbst)**, доктор медицины, доктор философии, профессор медицины (в сфере медицинской онкологии) и профессор фармакологии медицинского факультета Йельского университета (Yale School of Medicine), заведующий отделением медицинской онкологии Йельского университета (Yale Cancer Center) и онкологической больницы Смилоу (Smilow Cancer Hospital), а также заместитель директора онкологического центра по вопросам научно-практических исследований Yale Cancer Center. — *«Приятно осознавать, что с получением данного одобрения, определение такого биомаркера, как TMB, даст возможность назначить пациенту иммунотерапию; также особенно обнадеживающей является возможность лечения пациентов с опухолями любого типа, в том числе редкими».*

FDA также одобрило применение теста FoundationOne[®] CDx в качестве сопроводительной диагностики для выявления пациентов с солидными опухолями с TMB-H (≥ 10 мутаций/мегабаза), которые могут получить пользу от иммунотерапии пембролизумабом в монотерапии.

«Это одобрение является завершением многолетних исследований, целью которых было установить, как ответ пациента на иммунотерапию зависит от уровня TMB», — сообщает **Брайан Александр (Brian Alexander)**, доктор медицины, магистр в области общественного здравоохранения, главный врач Foundation Medicine. — *«Крайне важно, чтобы у медицинских специалистов была возможность проведения тестирования для определения уровня TMB при клинической оценке опухоли и выбора тех пациентов, у которых высока вероятность достижения ответа на лечение. Мы гордимся сотрудничеством с компанией MSD в поиске методов, позволяющих подобрать подходящих пациентов для противоопухолевого лечения».*

Об исследовании KEYNOTE-158

Поводом для получения разрешения в ускоренном режиме стали данные проспективно запланированного анализа в 10 когортах (от А до J) пациентов с различными неоперабельными или метастатическими солидными опухолями с TMB-H, ранее проходившими лечение, которые были включены в исследование KEYNOTE-158 (NCT02628067) — многоцентровое нерандомизированное открытое исследование по изучению действия пембролизумаба (200 мг каждые 3 недели). В исследование не включали пациентов, которые ранее получали антагонисты PD-1 или другие иммуномодулирующие моноклональные антитела, или пациентов с аутоиммунными заболеваниями, или с заболеваниями, требующими иммуносупрессивной терапии. Статус TMB оценивали с использованием анализа FoundationOne CDx при предварительно заданных пороговых значениях ≥ 10 и ≥ 13 мутаций/Мб, с маскированием анализа в контексте клинических исходов. Ответ опухоли оценивали каждые 9 недель в течение первых 12 месяцев, и затем каждые 12 недель. Главными показателями эффективности являлись частота объективных ответов (ЧОО) и длительность ответа (ДО) у пациентов, получивших минимум одну дозу пембролизумаба, согласно результатам независимого

централизованного рассмотрения в слепом режиме (BICR) на основании критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST), версия 1.1, модифицированных для оценки максимум 10 целевых очагов и максимум 5 целевых очагов на орган.

В исследовании KEYNOTE-158 в выборку для анализа эффективности были включены 1050 пациентов. Анализ TMB проводили в подгруппе из 790 пациентов на основании заданных протоколом требований. Из 790 пациентов у 102 (13 %) были опухоли с TMB-H, определяемые как TMB \geq 10 мутаций/Мб. Средний возраст больных составил 61 год (диапазон от 27 до 80); у 34 % возраст составлял 65 лет и старше; 34 % составляли мужчины; 81 % принадлежали к европеоидной расе; показатель общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) у 41 % составлял 0, у 58 % ПОС по шкале ECOG составлял 1. 56 % пациентов получили по крайней мере две линии предшествующей терапии.

У 102 пациентов с опухолями с TMB-H пембролизумаб продемонстрировал ЧОО 29 % (95 % ДИ; 21–39) с частотой полных ответов 4 % и частичных ответов 25 %. После медианы периода последующего наблюдения длительностью 11,1 месяцев медиана ДО не была достигнута (диапазон от 2,2+ до 34,8+ месяцев). Среди 30 пациентов, ответивших на лечение, у 57 % наблюдался стабильный ответ в течение 12 месяцев или дольше, и у 50 % наблюдался стабильный ответ в течение 24 месяцев или дольше.

По результатам запланированного анализа данных пациентов с TMB \geq 13 мутаций/Мб (n = 70) пембролизумаб продемонстрировал ЧОО 37 % (95 % ДИ; 26–50) с частотой полных ответов 3 % и частичных ответов 34 %. После медианы периода последующего наблюдения длительностью 11,1 месяцев медиана ДО не была достигнута (диапазон от 2,2+ до 34,8+ месяцев). Среди 26 пациентов, ответивших на лечение, у 58 % наблюдался стабильный ответ в течение 12 месяцев или дольше, и у 50 % наблюдался стабильный ответ в течение 24 месяцев или дольше. При поисковом анализе с участием 32 пациентов с TMB \geq 10 мутаций/Мб и < 13 мутаций/Мб ЧОО составила 13 % (95 % ДИ, 4–29), включая два полных ответа и два частичных ответа.

Медиана продолжительности применения пембролизумаба составила 4,9 месяца (диапазон: от 0,03 до 35,2 месяцев). Наиболее частыми нежелательными реакциями на пембролизумаб (отмечались у \geq 20 % пациентов) были утомляемость, костно-мышечная боль, снижение аппетита, зуд, диарея, тошнота, сыпь, пирексия, кашель, одышка, запор, боль и боль в животе.

О пембролизумабе

Пембролизумаб – это PD-1 ингибитор, который усиливает способность иммунной системы организма выявлять опухолевые клетки и бороться с ними. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, тем самым активируя Т-лимфоциты, которые могут воздействовать как на опухолевые, так и на здоровые клетки.

Компания MSD обладает крупнейшей в отрасли программой клинических исследований в области иммуноонкологии. В настоящее время пембролизумаб изучается в более, чем 1000 исследованиях, при самых различных злокачественных опухолях и режимах терапии. Целью программы клинического исследования пембролизумаба является изучение его влияния на разные виды опухолей, а также факторов, которые могут предсказать вероятность эффективности терапии пембролизумабом.

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.

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 местно распространенным 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 местно распространенной 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 местно распространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины

Рак желудка

- для лечения пациентов с рецидивирующей местно распространенной 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.

Почечно-клеточный рак

- в комбинации с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечноклеточным раком (ПКР)

Мелкоклеточный рак легкого

- для лечения пациентов с местно распространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого (МЛР), которые получали две или более линии терапии

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

Уже более 125 лет компания MSD работает над изобретениями, спасающими жизнь людей, предлагая лекарства и вакцины от самых тяжелых болезней в мире, чтобы выполнить возложенную на себя миссию: спасти и улучшить жизнь. Мы также демонстрируем пациентам и обществу наше стремление обеспечить как можно более широкий и свободный доступ к медицинской помощи путем реализации долгосрочной стратегии, программ и партнерства. На сегодняшний день компания MSD продолжает занимать передовые позиции в области исследований для профилактики и лечения заболеваний, угрожающих людям и животным, включая онкологические заболевания, инфекционные заболевания, такие как ВИЧ-инфекция и Эбола, и новые заболевания животных, поскольку мы стремимся быть ведущей научно-исследовательской биофармацевтической компанией в мире. Для получения более подробной информации посетите сайт www.merck.com, а также наши странички в [Twitter](#), [Facebook](#), [Instagram](#), [YouTube](#) и [LinkedIn](#).

Контакты для СМИ: Лилия Закирова | msd.russia@merck.com | Тел.: +7 915 032 05 84

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.