

## Пембролизумаб рекомендован к одобрению в ЕС для терапии метастатического колоректального рака с MSI-H и/или dMMR в первой линии

**05.02.2021** – Компания MSD сообщила, что Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) Европейского медицинского агентства вынес положительное заключение в отношении одобрения пембролизумаба для лечения взрослых пациентов с метастатическим колоректальным раком с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR) в первой линии терапии. Рекомендация основана на результатах исследования 3 фазы KEYNOTE-177, в котором пембролизумаб продемонстрировал значительное улучшение выживаемости без прогрессирования по сравнению с химиотерапией (по выбору исследователя: mFOLFOX6 в комбинации с бевацизумабом или цетуксимабом или без; или FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом или цетуксимабом или без), современным стандартом лечения.

*«На сегодняшний день для пациентов с колоректальным раком с MSI-H/dMMR существующие варианты терапии первой линии включают только химиотерапевтические схемы, а прогноз лечения для таких пациентов исторически оставался неблагоприятным», - сообщил доктор **Вики Гудман [Vicki Goodman]**, вице-президент отдела клинических исследований научно-исследовательского подразделения MSD. «Положительное заключение Европейского Комитета по лекарственным препаратам для медицинского применения расширяет возможности лечения пациентов с колоректальным раком с высоким уровнем MSI-H/dMMR благодаря возможности применения пембролизумаба в качестве нового варианта терапии первой линии, а также демонстрирует нашу приверженность исследованию биомаркеров и разработке новых вариантов терапии для пациентов, возможности лечения которых ограничены».*

Данные исследования KEYNOTE-177 были представлены во время конгресса Американского общества клинической онкологии 2020 года и опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine*. Рекомендации CHMP будут рассмотрены Европейской комиссией для получения регистрационного удостоверения в Европейском Союзе, окончательное решение ожидается в первом квартале 2021 года.

### **О высоком уровне микросателлитной нестабильности**

Определение микросателлитной нестабильности (или MSI) Национального института рака – это изменение ДНК, которое происходит в определенных клетках (например, опухолевых), при котором количество микросателлитных повторов (короткие повторы участков ДНК) отличается от количества повторов при наследовании ДНК. Причиной MSI может быть нарушение способности исправления ошибок во время копирования ДНК в клетке. Это нарушение также обозначается, как дефицит репарации ошибок репликации (dMMR). Примерно в 5–15 % случаев колоректального рака, при исследовании опухоли, выявляется MSI-H или dMMR.

### **О колоректальном раке в Европе**

Колоректальный рак развивается в толстой или прямой кишке и обозначается, как рак толстой или прямой кишки в зависимости от локализации. Колоректальный рак занимает третье место по частоте выявляемости и является второй самой

частой причиной смерти, обусловленной злокачественными опухолями во всем мире. Согласно оценкам, в 2018 году во всем мире было выявлено около 1 850 000 новых случаев колоректального рака. Согласно оценкам, только в Европе было выявлено около 500 000 новых случаев колоректального рака.

## Об исследовании KEYNOTE-177

Это одобрение основано на результатах многоцентрового, рандомизированного, открытого, контролируемого исследования KEYNOTE-177 (NCT02563002), в котором приняли участие 307 пациентов с MSI-H или dMMR неоперабельным или метастатическим колоректальным раком без предшествующего лечения. Статус по микросателлитной нестабильности (MSI) или дефициту репарации ошибок репликации (dMMR) определялся локально с использованием полимеразной цепной реакции или иммуногистохимического исследования, соответственно. Пациенты с 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 внутривенно каждые 3 недели или проведения химиотерапии по выбору исследователя среди следующих внутривенных режимов каждые 2 недели:

- mFOLFOX6 (оксалиплатин, лейковорин и фторурацил) или mFOLFOX6 в комбинации с бевацизумабом или цетуксимабом: оксалиплатин в дозе 85 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> (или леволейковорин в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>), и фторурацил в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> болюсное введение в день 1, затем фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> в течение 46–48 часов; в комбинации с бевацизумабом в дозе 5 мг/кг в день 1 или цетуксимабом в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> для первого введения, затем в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно.
- FOLFIRI (иринотекан, лейковорин и фторурацил) или FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом или цетуксимабом: иринотекан в дозе 180 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> (или леволейковорин в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>) и фторурацил в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> болюсное введение в день 1, затем фторурацил в дозе 2400 мг/м<sup>2</sup> в течение 46–48 часов; в комбинации с бевацизумабом в дозе 5 мг/кг в день 1 или цетуксимабом в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> для первого введения, затем в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно.

Лечение пембролизумабом или химиотерапия продолжались до прогрессирования заболевания по оценке исследователем с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST v1.1) или неприемлемой токсичности. У пациентов без прогрессирования заболевания на фоне лечения пембролизумабом, терапию можно было продолжать до 24 месяцев. Оценка эффективности терапии проводилась каждые 9 недель. Пациентам, рандомизированным для получения химиотерапии, при прогрессировании заболевания было предлагали лечение пембролизумабом. Главные конечные точки эффективности включали выживаемость без прогрессирования (ВБП), согласно центральному независимому заслепленному пересмотру данных с использованием критериев RECIST 1.1, модифицированных для оценки максимально до 10 таргетных очагов и 5 очагов на орган, а также общую выживаемость (ОВ). Дополнительные конечные точки включали частоту объективных ответов (ЧОО) и длительность ответа (ДО).

Пациенты были рандомизированы в группы лечения пембролизумабом (n = 153) или химиотерапии (n = 154). Характеристики исследуемой популяции пациентов (n = 307) были следующие: медиана возраста 63 года (диапазон, от 24 до 93 лет); 47 % пациентов были в возрасте 65 лет или старше; 50 % пациентов – мужчины; 75 % – белые и 16 % – азиаты; у 52 % пациентов показатель общего состояния по шкале ECOG – 0 и у 48 % пациентов показатель общего состояния по шкале ECOG – 1; 27 % пациентов ранее проводилась адьювантная или неoadьювантная химиотерапия. Среди 154 пациентов, рандомизированных в группу химиотерапии, 143 пациента получили химиотерапию, согласно протоколу. Среди этих 143 пациентов, 56 % пациентов получили химиотерапию по схеме mFOLFOX6, 44 % пациентов получили химиотерапию по схеме FOLFIRI, 70 % пациентов получили лечение бевацизумабом в комбинации с mFOLFOX6 или FOLFIRI, и 11 % пациентов получили лечение цетуксимабом в комбинации с mFOLFOX6 или FOLFIRI. Медиана наблюдения составила 27,6 месяцев (диапазон, от 0,2 до 48,3 месяцев).

По данным исследования, пембролизумаб в монотерапии достоверно снижал риск прогрессирования заболевания или смерти на 40 % (OR = 0,60 [95 % ДИ; 0,45–0,80; p = 0,0004]) и продемонстрировал медиану ВБП 16,5 месяцев (95 % ДИ; 5,4–32,4), по сравнению с 8,2 месяцами (95 % ДИ; 6,1–10,2) при химиотерапии. В группе лечения пембролизумабом прогрессирование было отмечено у 82 пациентов (54 %), по сравнению с 113 пациентами (73 %) в группе химиотерапии. На момент анализа ВБП, данные по ОВ были незрелыми (отмечено только 66 % от необходимого количества событий для окончательного анализа ОВ). В группе лечения пембролизумабом ЧОО составила 44 % (95 % ДИ; 35,8–52,0), с частотой полных ответов 11 % и частотой частичных ответов 33 %; для пациентов у группы химиотерапии ЧОО составила 33 % (95 % ДИ; 25,8–41,1), с частотой полных ответов 4 % и частотой частичных ответов 29 %. В группе лечения пембролизумабом медиана длительности ответа (ДО) не была достигнута (диапазон, от 2,3+ до 41,4+ месяцев), по сравнению с 10,6 месяцами в группе химиотерапии (диапазон, от 2,8 до 37,5+). На основании данных 67 пациентов, с объективным ответом в группе пембролизумаба, и 51 - - химиотерапии, у 75 % пациентов в группе лечения пембролизумабом длительность ответа составила ≥ 12 месяцев, по сравнению с

37 % пациентов в группе химиотерапии; у 43 % пациентов в группе лечения пембролизумабом длительность ответа составила  $\geq 24$  месяцев, по сравнению с 18 % пациентов в группе химиотерапии.

Среди 153 пациентов колоректальным раком с MSI-H / dMMR, получавших лечение пембролизумабом, медиана продолжительности применения пембролизумаба составила 11,1 месяца (диапазон, от 1 дня до 30,6 месяцев). Нежелательные реакции у пациентов с MSI-H/dMMR колоректальным раком были аналогичны нежелательным реакциям, которые были отмечены у 2799 пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии.

## **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

### **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**

- в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и 5-фторурацил (5-ФУ), в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ)
- 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.

### **Уротелиальный рак**

- для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, 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 местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, 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 пациентов 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

#### **Гепатоцеллюлярный рак**

- для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), 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.

#### **Почечноклеточный 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

#### **Рак эндометрия**

- в комбинации с ленватинибом для лечения пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

## **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**

Более 125 лет компания MSD создает и производит лекарственные препараты и вакцины для профилактики и лечения опасных заболеваний в мире, реализуя свою миссию по спасению и улучшению жизни людей. MSD – это фирменное наименование компании Merck & Co. Inc., штаб-квартира которой находится в Кенилворте, штат Нью-Джерси, США. Мы реализуем и поддерживаем стратегии, программы и партнерские проекты, которые способствуют повышению доступа пациентов к нашим лекарственным препаратам. Сегодня MSD продолжает оставаться первопроходцем в исследованиях по профилактике и лечению заболеваний, которые угрожают жизни людей и животных, включая онкологические и инфекционные заболевания, такие как ВИЧ-инфекция и лихорадка Эбола. Мы стремимся быть ведущей мировой биофармацевтической компанией, ориентированной на научные достижения. Для получения дополнительной информации вы можете посетить наш сайт: [www.msd.ru](http://www.msd.ru) или связаться с нами в [Twitter](#), [Facebook](#), [Instagram](#), [YouTube](#) и [LinkedIn](#).

**Контакты для СМИ:** Лилия Закирова | [msd.russia@merck.com](mailto: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](http://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.*

