

# FDA СХВАЛЕНО KEYTRUDA® (ПЕМБРОЛІЗУМАБ) ЯК ПЕРШИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПУХЛИНАМИ БУДЬ-ЯКОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ З НАЯВНИМ ПОЗИТИВНИМ БІОМАРКЕРОМ ВИСОКОЇ МІКРОСАТЕЛІТНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ (MSI-H)

Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration — FDA) схвалено за прискореною процедурою препарат KEYTRUDA®, призначений для лікування пацієнтів, у яких рак має специфічний генетичний компонент (біомаркер). Це перший випадок, коли FDA затверджено лікарський засіб для лікування раку, заснований на загальному біомаркері, а не на локалізації пухлини.

Препарат KEYTRUDA® (пембролізумаб) — інгібітор імунних чекпойнтів PD-1 — призначений для лікування дорослих і дітей з неоперабельними або метастатичними солідними пухлинами з біомаркерами високої мікросателітної нестабільності (microsatellite instability-high — MSI-H) або дефіциту корекції неспарених основ (mismatch repair deficiency — dMMR). Це показання охоплює пацієнтів з солідними пухлинами, у яких відбулося прогресування патологічного процесу після попереднього лікування і немає задовільних альтернативних варіантів терапії. Також воно стосується хворих на колоректальний рак, що прогресує після застосування таких препаратів хіміотерапії, як фторпіримідин, оксаліплатин та іринотекан.

«Затвердження FDA цього першого в своєму роді показання до застосування препарату для лікування хворих на рак є ще одним підтвердженням відданості «MSD» у наданні допомоги людям з важкодоступними для терапії формами раку та сприяння використанню біомаркерів для керування прийняттям клінічних рішень, — підкреслив д-р Роджер М. Перлмуттер (Roger M. Perlmutter), президент дослідницьких лабораторій «MSD». — Це надзвичайний час у галузі онкології, і ми вдячні дослідникам, особливо вечерним та клініцистам Університету Джона Хопкінса (Johns Hopkins University), за їхню важливу наукову роботу, а також пацієнтам та їхнім родинам, які зробили таке схвалення можливим», — зазначив науковець.

Мікросателітна нестабільність (microsatellite instability — MSI) визначається Національним інститутом раку США як зміна, що відбувається в ДНК певних клітин (таких як пухлинні клітини). У цих клітинах кількість повторень мікросателітів (короткі, повторювані послідовності ДНК) відрізняється від кількості повторень, що була в успадкованій версії ДНК. Причиною нестабільності мікросателітів може бути дефект у здатності виправляти помилки, зроблені при реплікації ДНК у клітині. Це явище також називають dMMR.

«Це перший випадок в історії онкології, коли препарат для лікування онкологічних захворювань затверджено FDA на основі використання онкопрогностичного біомаркера, а не пухлинно-специфічного підходу, — заявив д-р Луїс Діаз (Luis A. Diaz), керівник відділу онкології солідних пухлин (Division of Solid Tumor Oncology) Центру раку Меморіал Слоун Кеттерінг (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). — Таке схвалення для KEYTRUDA® є трансформаційною віхою в прогресі до персоналізованої імунотерапії, оскільки пропонує певним пацієнтам з важкодоступними для терапії формами раку лікарський засіб, націлений на генетичний склад пухлини, незалежно від її типу».

Наразі компанія «Merck&co», відома за межами США та Канади як «MSD», має найбільшу програму клінічної імунологічної онкології, зокрема численні дослідження, що дозволяють

вивчати KEYTRUDA® як монотерапію при MSI-H онкології.

## ДАНІ, НА ЯКИХ БАЗУВАЛОСЯ СХВАЛЕННЯ

Прискорене затвердження FDA для KEYTRUDA® засновано на даних ефективності терапії у пацієнтів з MSI-H або dMMR-асоційованими солідними пухлинами в одному з 5 неконтрольованих відкритих багатокогортних мультицентрових непорівняльних клінічних досліджень. Пацієнти з активним аутоімунним захворюванням або медичним станом, що потребував імуносупресії, не допускалися до участі будь-якого з 5 досліджень. Перше дослідження, KEYNOTE-016, було ініційовано дослідниками Інституту Джонса Хопкінса Блумберг-Кіммель (Johns Hopkins Bloomberg-Kimmel Institute).

У всіх дослідженнях пацієнти отримували KEYTRUDA® по 200 мг кожні 3 тиж або по 10 мг/кг кожні 2 тиж до появи неприйнятної токсичності або прогресування захворювання, що було симптоматичним, швидко розвивалося, потребувало термінового втручання або відбувалося зі зниженням показника продуктивності чи досягання продовження терапії строком 24 міс.

При оцінці протипухлинної активності у цих 5 дослідженнях основними показниками ефективності були визначені загальна частота відповіді (ЗЧВ), яку оцінював оглядовий аналіз незалежних центральних радіологів (Blinded Independent Central Radiologists' — BICR)

згідно з критеріями оцінки відповіді солідних пухлин (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — RECIST) v1.1, та тривалість відповіді.

Усього у 5 клінічних дослідженнях виявлено 149 пацієнтів із MSI-H- або dMMR-пухлинами. У них визначено такі базові характеристики: середній вік 55 років (36% — віком 65 років і старше); 56% чоловіків; 77% європеоїдної, 19% монголоїдної та 2% негроїдної раси. 98% пацієнтів мали метастатичне онкологічне захворювання, а у 2 випадках — локально-прогресуючу неоперабельну форму патології. Попередньо було застосовано в середньому 2 методи лікування при метастатичному чи неоперабельному раку. 84% пацієнтів із метастатичним колоректальним раком і 53% хворих з іншими солідними пухлинами отримували попередньо 2 і більше лінії терапії. Стан MSI-H- або dMMR-пухлини у більшості пацієнтів (n=135/149) було проспективно визначено з використанням локальних лабораторних тестів для полімеразної ланцюгової реакції (polymerase chain reaction — PCR) та імуногістохімії (immunohistochemistry — ІНС) відповідно. У 47 пацієнтів діагностовано dMMR-асоційований рак, ідентифікований за допомогою ІНС, у 60 — MSI-H-асоційований, ідентифікований за допомогою PCR, і у 42 — за допомогою обох тестів.

Протягом усіх 5 досліджень аналіз ефективності показав ЗЧВ 39,6%, частка пацієнтів з повною об'єктивною відповіддю становила 7,4%, а частковою — 32,2%. Під час збору даних середня тривалість відповіді ще не була досягнута (діапазон 1,6–22,7 міс). При цьому 78% пацієнтів, що відреагували на лікування, досягли відповіді через 6 міс терапії або більше.

У хворих на колоректальний рак (n=90) ЗЧВ становила 36% з триваліс-

тю відповіді 1,6–22,7 міс. У пацієнтів з іншими солідними пухлинами (n=59), такими як: рак ендометрія, жовчного міхура, шлунка або гастроєзофагеального переходу, підшлункової залози, тонкого кишечника, грудної залози, передміхурової залози, сечового міхура, стравоходу, а також саркома, рак щитоподібної залози, ретроперитонеальна аденокарцинома, дрібноклітинний рак легені та рак нирки, — ЗЧВ становила 46%, а тривалість реакції — 1,9–22,1 міс.

Профіль безпеки, який відмічено у пацієнтів з пухлинами MSI-H або dMMR, відповідав раніше зареєстрованим даним безпеки. Для препарату KEYTRUDA® найбільш поширеними побічними ефектами (про що повідомлялося принаймні у 20% пацієнтів) були втома, свербіж, діарея, знижений апетит, висип, підвищена температура тіла, кашель, задишка, біль у м'язах, запор та нудота.

Існує обмежений досвід застосування KEYTRUDA® (пембролізумаб) у дітей. У дослідженні брали участь 40 хворих педіатричного профілю з прогресуючою меланою, лімфою або PD-L1-позитивними солідними пухлинами на пізній стадії, рецидивуючими

чи тими, що важко піддаються лікуванню. Пацієнти отримували KEYTRUDA® 2 мг/кг кожні 3 тиж з медіаною 3 дози (діапазон 1–17 доз), причому 34 хворих (85%) застосовували KEYTRUDA® у кількості 2 доз та більше.

Концентрацію KEYTRUDA® у дітей можна було порівняти з показником у дорослих пацієнтів, що отримували препарат за тією самою схемою — 2 мг/кг кожні 3 тиж. Профіль безпеки у цих пацієнтів був подібним до того, який відзначали у дорослих, які отримували терапію препаратом KEYTRUDA®. Проявами токсичності, що виникали частіше (≥15% відмінності) у пацієнтів педіатричного профілю порівняно з дорослими віком до 65 років, були втома (45%), блювання (38%), біль у животі (28%), гіпертрансаміназемія (28%) і гіпонатріємія (18%).

Ефективність у дітей з MSI-H-асоційованим раком була екстрапольована з результатів у дорослої популяції з MSI-H-асоційованим онкологічним захворюванням. Безпеку та ефективність KEYTRUDA® у пацієнтів педіатричного профілю з MSI-H-асоційованим раком центральної нервової системи не встановлено.

За матеріалом [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

#### **ПРО ПРЕПАРАТ KEYTRUDA® (ПЕМБРОЛІЗУМАБ) 100 МГ, КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ**

**KEYTRUDA® — анти-PD-1-імунотерапія, яка пращос, підвищуючи здатність імунної системи виявляти і знищувати клітини пухлини. KEYTRUDA® — це гуманізоване моноклональне антитіло, яке блокує рецептор PD-1 на T-лімфоциті, забезпечуючи подвійну блокаду взаємодії з лігандами PD-L1 та PD-L2, які експресуються клітиною пухлини, тим самим активізуючи T-лімфоцити на протипухлинну активність.**

**Дослідження KEYTRUDA®, що проводяться в рамках найбільшої програми імуннологічних онкологічних досліджень із більш ніж 500 клінічними випробуваннями, включають більше 30 ракових захворювань та широкий спектр параметрів лікування. Клінічна програма KEYTRUDA® намагається з'ясувати фактори, які передбачають можливість пацієнта отримувати максимальну користь від лікування з KEYTRUDA®, включаючи вивчення різних біомаркерів у широкому діапазоні пухлин.**