

FDA одобрило два новых показания для применения препарата компании «MSD» КИТРУДА® (пембролизумаб)

Получено: 29.07.2019

Принято в печать: 02.08.2019

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22853

Препарат КИТРУДА® (пембролизумаб) теперь одобрен для терапии первой линии у пациентов с метастатической или неоперабельной рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи в качестве монотерапии у больных, опухоли которых экспрессируют рецептор программируемой смерти клеток-1 (PD-L1; по комбинированной положительной шкале ≥ 1), или в сочетании с платиной и фторурацилом независимо от уровня PD-L1-экспрессии.

Компания «MSD» сообщила, что Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) одобрило препарат КИТРУДА® (пембролизумаб), лекарственное средство компании «MSD», воздействующее на рецептор программируемой смерти клеток-1 (PD-1), в качестве монотерапии у пациентов с опухолями, экспрессирующими PD-L1 (по комбинированной положительной шкале (combined positive score — CPS) ≥ 1) или в сочетании с платиной и фторурацилом — широко используемым режимом химиотерапии для терапии первой линии пациентов с метастатической или неоперабельной рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи. Одобрение основано на результатах ключевого клинического исследования III фазы KEYNOTE-048, в котором применение препарата КИТРУДА® обеспечило значительное улучшение общей выживаемости (ОВ) по сравнению со схемой EXTREME (цетуксимаб с карбоплатином или цисплатином плюс фторурацил) — стандартной схемой лечения — как в качестве монотерапии у пациентов, опухоли которых экспрессировали PD-L1 (CPS ≥ 1) (относительный риск (ОР) 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,96; $p=0,0171$) и в сочетании с химиотерапией в общей популяции пациентов, принимавших участие в исследовании (ОР 0,77; 95% ДИ 0,63–0,93; $p=0,0067$). После одобрения новых показаний к применению препарат КИТРУДА® стал первой терапией против PD-1, одобренной в качестве первой линии в виде монотерапии у пациентов, у которых опухоли экспрессируют PD-L1 (CPS ≥ 1), или в сочетании с химиотерапией независимо от уровня экспрессии PD-L1 для пациентов с метастатической или неоперабельной, рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи и первой анти-PD-1 терапией, продемонстрировавшей статистически достоверное улучшение ОВ у упомянутых пациентов.

«Это одобрение является впечатляющей новой вехой в терапии рака головы и шеи и может изменить методы лечения пациентов с этим изнурительным заболеванием, предлагая важные новые терапевтические возможности, — отметила доктор Барбара Бертнесс (Barbara Burtness), профессор медицины в Йельской медицинской школе (Yale School of Medicine) и содиректор Исследовательской программы развития терапии (Development Therapeutics Research Program) в Йельском онкологическом центре (Yale Cancer Center). — Метастатический или рецидивирующий рак головы и шеи является областью медицины, для которой характерно наличие существенных неудовлетворенных потребностей, поэтому необходимо располагать схемами иммунотерапии, доступными для пациентов в условиях первой линии терапии».

При применении препарата КИТРУДА® могут развиваться иммунно-опосредованные побочные реакции, в том числе тяжелые или фатальные, которые включают пневмонит, колит, гепатит, эндокринопатии, нефрит и по-

чечную дисфункцию, тяжелые кожные реакции, отторжение трансплантата солидного органа и осложнения при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В зависимости от степени выраженности побочной реакции применение препарата КИТРУДА® следует прервать или прекратить, а при необходимости назначать кортикостероиды. КИТРУДА® также может вызвать серьезные или опасные для жизни реакции, связанные с инфузией. Учитывая механизм действия, КИТРУДА® может нанести вред плоду при назначении беременной.

«Плоскоклеточная карцинома головы и шеи исторически была источником множества вызовов для врачей и пациентов, включая ограниченные варианты лечения, а также физические и функциональные проблемы, вызванные заболеванием и его лечением, — отметил доктор Джонатан Ченг (Jonathan Cheng), вице-президент по клиническим исследованиям «Merck Research Laboratories». — Это одобрение является важным достижением в лечении этого разрушающего заболевания. Результаты KEYNOTE-048, которые подтверждают данное утверждение, продемонстрировали, что монотерапия препаратом КИТРУДА® у пациентов, у которых опухоли экспрессировали PD-L1 (CPS ≥ 1), и КИТРУДА® в сочетании с химиотерапией вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 значительно увеличили выживаемость пациентов с метастатической или неоперабельной рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи в условиях первой линии терапии».

Препарат КИТРУДА® был первоначально одобрен для лечения пациентов с рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после платиносодержащей химиотерапии в 2016 г. в рамках ускоренного процесса одобрения FDA на основе объективных данных о частоте ответа из исследования Ib фазы KEYNOTE-012. В соответствии с условиями ускоренного процесса одобрения дальнейшее одобрение зависело от проверки и описания клинической пользы, что было продемонстрировано в KEYNOTE-048 и привело к тому, что FDA преобразовало ускоренное одобрение в полное (стандартное).

ДАННЫЕ, НА КОТОРЫХ ОСНОВАНО ОДОБРЕНИЕ

Одобрение новых показаний к применению препарата КИТРУДА® основано на данных предварительно запланированного промежуточного анализа клинического исследования III фазы KEYNOTE-048 — рандомизированного многоцентрового открытого исследования с активным контролем, в котором приняли участие 882 пациента с метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи, которые ранее не получали системной терапии и которые считались неизлечимыми посредством местных методов терапии. Рандомизация была стратифицирована по уровню экспрессии PD-L1 опухолью (шкала пропорции опухоли (tumor proportion score —

TPS) $\geq 50\%$ или $< 50\%$) в соответствии с набором PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kit, статус по наличию вируса папилломы человека (ВПЧ) в соответствии с p16 IHC (позитивный или негативный), и Общее состояние онкологического больного по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG), статус производительности (performance status — PS) (0 против 1). Пациенты были рандомизированы 1:1 в одну из следующих групп терапии:

- пациенты, получавшие КИТРУДА® 200 мг внутривенно каждые 3 нед;
- пациенты, получавшие КИТРУДА® 200 мг внутривенно каждые 3 нед, карбоплатин AUC 5 мг/мл/мин внутривенно каждые 3 нед или цисплатин 100 мг/м² внутривенно каждые 3 нед и фторурацил 1000 мг/м²/сут в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 96 ч каждые 3 нед (максимум 6 циклов платины и фторурацила);
- пациенты, получавшие цетуксимаб 400 мг/м² внутривенно в качестве начальной дозы, затем 250 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю, карбоплатин AUC 5 мг/мл/мин внутривенно каждые 3 нед или цисплатин 100 мг/м² внутривенно каждые 3 нед и фторурацил 1000 мг/м²/сут в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 96 ч каждые 3 нед (максимум 6 циклов платины и фторурацила).

Характеристика популяции пациентов (882 пациента), принявших участие в исследовании: средний возраст 61 год (диапазон 20–94), 36% в возрасте 65 лет и старше; 83% мужчин; 73% европеоидной, 20% монголоидной и 2,4% негроид-

ной расы; у 61% отмечали PS ECOG 1; 79% были бывшими или нынешними курильщиками. У 22% пациентов опухоли были ВПЧ-положительными; у 23% отмечали количество опухолевых клеток (tumor proportion score — TPS) PD-L1 $\geq 50\%$; и у 95% была IV стадия заболевания (у 19% — IVA стадия, у 6% — IVB стадия, и у 70% — IVC стадия). У 85% пациентов опухоли экспрессировали PD-L1 на уровне CPS ≥ 1 , а у 43% — CPS ≥ 20 .

Лечение препаратом КИТРУДА® продолжалось до тех пор, пока не было диагностировано прогрессирование заболевания по Критериям оценки объективного ответа при солидных опухолях v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1 — RECIST v1.1), определяемое исследователем, или была выявлена неприемлемая токсичность, или достигало 24 мес. Ретроспективная повторная классификация опухолевого статуса PD-L1 у пациентов в соответствии с CPS с использованием набора PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kit проводилась с использованием образцов опухолей, которые использовали для рандомизации.

Основными показателями эффективности были ОВ и выживаемость без прогрессирования заболевания, которые оценивались с помощью слепой независимой централизованной оценки (blinded independent central review — BICR) в соответствии с RECIST v1.1 (модифицированным таким образом, чтобы отслеживать максимум 10 поражений и максимум 5 поражений на орган) и последовательно определялись в подгруппе пациентов с CPS ≥ 20 , в подгруппе пациентов с CPS ≥ 1 и в общей популяции (табл. 1, 2).

Таблица 1. Показатели эффективности препарата КИТРУДА® в качестве единственного агента в исследовании KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 и CPS ≥ 20)

Конечная точка	CPS ≥ 1		CPS ≥ 20	
	КИТРУДА® 200 мг каждые 3 нед, n=257	Цетуксимаб, платина, фторурацил, n=255	КИТРУДА® 200 мг каждые 3 нед, n=133	Цетуксимаб, платина, фторурацил, n=122
ОВ				
Количество событий (%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
Медиана, мес (95% ДИ)	12,3 (10,8–14,9)	10,3 (9,0–11,5)	14,9 (11,6–21,5)	10,7 (8,8–12,8)
ОР* (95% ДИ)	0,78 (0,64–0,96)		0,61 (0,45–0,83)	
Значение p [†]	0,0171		0,0015	
ВБП				
Количество событий (%)	225 (88%)	231 (91%)	113 (85%)	111 (91%)
Медиана, мес (95% ДИ)	3,2 (2,2–3,4)	5,0 (4,8–5,8)	3,4 (3,2–3,8)	5,0 (4,8–6,2)
ОР [‡] (95% ДИ)	1,15 (0,95–1,38)		0,99 (0,75–1,29)	
Частота объективного ответа (ЧОО)				
ЧОО [‡] (95% ДИ)	19% (14,5–24,4)	35% (29,1–41,1)	23% (16,4–31,4)	36% (27,6–45,3)
Частота полного ответа, %	5	3	8	3
Частота частичного ответа, %	14	32	16	33
Длительность ответа				
Медиана, мес (диапазон)	20,9 (1,5+, 34,8+)	4,5 (1,2+, 28,6+)	20,9 (2,7, 34,8+)	4,2 (1,2+, 22,3+)

*На основании стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.

†На основании стратификации по логранговому критерию.

‡Ответ: лучший объективный ответ как подтвержденный полный ответ или частичный ответ.

Таблица 2. Показатели эффективности препарата КИТРУДА® в сочетании с платиной/фторурацилом в исследовании KEYNOTE-048

Конечная точка	КИТРУДА® 200 мг каждые 3 нед, платина, фторурацил, n=281	Цетуксимаб, платина, фторурацил, n=278
	ОВ	
Количество (%) пациентов, у которых было зафиксировано событие (%)	197 (70%)	223 (80%)
Медиана, мес (95% ДИ)	13,0 (10,9–14,7)	10,7 (9,3–11,7)
ОР* (95% ДИ)	0,77 (0,63–0,93)	
Значение p [†]	0,0067	
ВБП		
Количество событий (%)	244 (87%)	253 (91%)
Медиана, мес (95% ДИ)	4,9 (4,7, 6,0)	5,1 (4,9, 6,0)
ОР [‡] (ДИ 95%)	0,92 (0,77–1,10)	
Значение p [†]	0,3394	
ЧОО		
ЧОО [‡] (95% ДИ)	36% (30,0–41,5)	36% (30,7–42,3)
Частота полного ответа, %	6	3
Частота частичного ответа, %	30	33
Длительность ответа		
Медиана, мес (диапазон)	6,7 (1,6+, 30,4+)	4,3 (1,2+, 27,9+)

*На основании стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.

†На основании стратификации по логранговому критерию.

‡Ответ: лучший объективный ответ как подтвержденный полный ответ или частичный ответ.

В ходе исследования KEYNOTE-048 профиль безопасности препарата КИТРУДА® как в качестве монотерапии, так и в сочетании с платиной (цисплатин или карбоплатин) и химиотерапией фторурацилом, был изучен у пациентов с ранее не леченой, рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи. Средняя продолжительность применения препарата КИТРУДА® (200 мг каждые 3 нед) составила 3,5 мес (от 1 сут до 24,2 мес) в группе, получавшей монотерапию препаратом КИТРУДА®, и 5,8 мес (от 3 сут до 24,2 мес) в группе, получавшей комбинацию препаратов.

Препарат КИТРУДА® был отменен из-за побочных реакций у 12% пациентов в группе, получавшей только КИТРУДА®. Наиболее частыми побочными реакциями, приводящими к полному прекращению приема препарата КИТРУДА®, были сепсис (1,7%) и пневмония (1,3%). Побочные реакции, приводящие к прерыванию терапии препаратом КИТРУДА® имели место у 31% пациентов. Наиболее распространенными побочными реакциями, приводящими к прерыванию применения препарата КИТРУДА® ($\geq 2\%$), были пневмония (2,3%), пневмонит (2,3%) и гипонатриемия (2%). Наиболее распространенными побочными реакциями ($\geq 20\%$) при применении

препарата КИТРУДА® в качестве единственного терапевтического агента были усталость (33%), запор (20%) и сыпь (20%).

Препарат КИТРУДА® был отменен из-за побочных реакций у 16% пациентов в группе, получавшей комбинированную терапию. Наиболее частыми побочными реакциями, приводящими к полному прекращению приема препарата КИТРУДА®, были пневмония (2,5%), пневмонит (1,8%) и септический шок (1,4%). Побочные реакции, приводящие к прерыванию терапии препаратом КИТРУДА®, возникли у 45% пациентов. Наиболее распространенными побочными реакциями, требующими прекращения применения препарата КИТРУДА® ($\geq 2\%$), были нейтропения (14%), тромбоцитопения (10%), анемия (6%), пневмония (4,7%) и фебрильная нейтропения (2,9%). Наиболее распространенными побочными реакциями ($\geq 20\%$) при применении препарата КИТРУДА® в сочетании с платиной и фторурацилом были тошнота (51%), усталость (49%), запор (37%), рвота (32%), воспаление слизистых оболочек (31%), диарея (29%), снижение аппетита (29%), стоматит (26%) и кашель (22%).

По материалам www.mrknewsroom.com