

Новые показания к применению пембролизумаба: в России одобрено применение препарата в 1-й линии терапии рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи в монорежиме и в комбинации с химиотерапией

New indications for the use of pembrolizumab in Russia: the use of the drug in the 1st line of treatment of recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma in single mode and in combination with chemotherapy has been approved

Москва, 3 сентября 2020 г. Компания MSD сообщила, что Министерством здравоохранения РФ одобрено новое показание для пембролизумаба в 1-й линии терапии рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) в монорежиме и в комбинации с химиотерапией.

Рак головы и шеи — это злокачественные опухоли, развивающиеся из тканей гортани, глотки, полости носа или его пазух, полости рта или из тканей, которые их окружают. Среди опухолей головы и шеи наиболее часто встречается плоскоклеточный рак. Ежегодно в России ПРГШ заболевает более 24 тыс. человек (без учета рака кожи). Более чем у 7,5 тыс. пациентов заболевание диагностируют на стадии распространенного опухолевого процесса. Наиболее значимыми факторами риска развития ПРГШ считаются курение табака и злоупотребление алкоголем. К другим факторам риска относятся избыточное воздействие солнечного излучения, некоторые инфекционные заболевания (вызванные вирусом папилломы человека, вирусом Эпштейна–Барр), плохой уход за полостью рта, а также контакт с некоторыми химическими веществами. Мужчины болеют раком головы и шеи в 2–3 раза чаще, чем женщины. Риск выше у людей старше 40 лет.

Одобрение нового показания к применению пембролизумаба в России открывает доступ к инновацион-

ной терапии более чем для 5 тыс. пациентов с распространенным ПРГШ.

В настоящее время пембролизумаб показан к применению в монорежиме или в комбинации с химиотерапией препаратами платины и 5-фторурацилом в 1-й линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ. До недавнего времени в России пембролизумаб был одобрен для применения только во 2-й линии терапии ПРГШ, если регистрировалось прогрессирование заболевания в ходе платиносодержащей химиотерапии.

Основанием для регистрации нового показания стали результаты исследования III фазы KEYNOTE-048, впервые опубликованные в 2018 г. Полученные данные свидетельствуют о том, что монотерапия пембролизумабом на 39 % снижает риск смерти пациентов с экспрессией PD-L1 при CPS ≥ 20 , а применение пембролизумаба в комбинации с химиотерапией (карбоплатином или цисплатином, 5-фторурацилом) обеспечивает снижение риска смерти на 23 % в сравнении с режимом EXTREME (цетуксимаб, карбоплатин или цисплатин, 5-фторурацил) вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1.

Расширение показаний к применению пембролизумаба стало долгожданным событием и встретило одобрение у медицинского сообщества. Ведущие специалисты в области лечения ПРГШ дали комментарии нашей редакции.



Президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи д.м.н., проф. Али Мурадович МУДУНОВ:

Регистрация пембролизумаба в 1-й линии терапии распространенного ПРГШ открывает для нас новые возможности лечения пациентов с крайне тяжелыми онкологическими заболеваниями. В новом показании объединены 2 возможных варианта применения пембролизумаба — как в режиме монотерапии, так и в комбинации с цитотоксическими агентами. И если монотерапия пембролизумабом высокоэффективна у пациентов с наличием экспрессии PD-L1, то комбинированная терапия ведет к значительному увеличению показателей общей выживаемости вне зависимости от статуса PD-L1. Использование иммунотерапии обеспечивает стойкий ответ на лечение, благодаря чему мы видим высокие показатели общей выживаемости, которые ранее были недостижимы у данной категории пациентов. Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи поддерживает расширение клинических рекомендаций за счет включения данной терапевтической опции и надеется на ее скорейшее внедрение в широкую клиническую практику.



Руководитель отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена д.м.н. Лариса Владимировна БОЛОТИНА:

Показание к применению пембролизумаба крайне важно. В текущем году произошло знаковое событие в лекарственной терапии пациентов с ПРГШ, подобного не происходило вот уже более 10 лет. В частности, к единственному существовавшему режиму 1-й линии терапии неоперабельного или метастатического процесса добавились две высокоэффективные лечебные опции с использованием пембролизумаба. И в основу изменений международных клинических рекомендаций легли результаты исследования KEYNOTE-048. Оно открыло возможность для замены 3-компонентного режима терапии 1-й линии (режим EXTREME: цетуксимаб + препарат платины + 5-фторурацил) пембролизумабом в монорежиме у адекватно отобранной когорты пациентов с наличием высокого уровня экспрессии PD-L1 (CPS >20), а также указало на целесообразность замены цетуксимаба на пембролизумаб в комбинации с аналогичными цитостатиками вне зависимости от наличия экспрессии лиганда. Увеличение общей выживаемости и высокая длительность достигнутых ответов позволяют рассматривать новые режимы лечения в качестве наиболее оптимальных вариантов 1-й линии терапии. Немаловажно, что монотерапия пембролизумабом характеризуется невысокой токсичностью, что расширяет контингент больных, которым данный вариант терапии может быть назначен. Как председатель группы по разработке практических рекомендаций при опухолях головы и шеи Российского общества клинической онкологии могу сообщить, что оба зарегистрированных в РФ режима лечения (монотерапия пембролизумабом и комбинация терапии пембролизумабом с химиотерапией препаратом платины и 5-фторурацилом) будут нами рекомендованы к внесению в новую редакцию практических рекомендаций.



Старший научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина д.м.н., проф. Илья Станиславович РОМАНОВ:

Системная терапия рецидивирующего и метастатического ПРГШ всегда считалась «головной болью» специалистов-онкологов. До настоящего времени используемые схемы лечения, к сожалению, служили только паллиативной цели. В частности, основным показателем эффективности была только медиана общей выживаемости. Но анализ показал, что влияние этих схем на выживаемость полностью сходило на нет при длительном периоде наблюдения. Отдаленные результаты применения пембролизумаба в 1-й линии лечения пациентов с рецидивирующим и метастатическим ПРГШ в корне изменили наше представление о возможностях системного лечения данной категории пациентов. Высокие шансы на продление жизни и сохранение ее качества на протяжении долгого времени — это поистине революционные изменения в лечении наших больных.

КИТРУДА® меняет представления о выживаемости пациентов с р/м ПРГШ^{2,3}

КИТРУДА®

(пембролизумаб) для инъекций 100 мг

**KEYNOTE-048: 4-годичная
общая выживаемость*³**

Пембролизумаб моно vs EXTREME:**

CPS _{≥20}	21,6% (+13,6%)
CPS _{≥1}	16,7% (+10,8%)
Общая популяция	15,4% (+8,8%)

**пембролизумаб + ХТ (препарат
платины и 5-ФУ) vs EXTREME****

CPS _{≥20}	28,6% (+22,0%)
CPS _{≥1}	21,8% (+17,7%)
Общая популяция	19,4% (+14,9%)



КИТРУДА® – первый PD-1 ингибитор, одобренный в 1-й линии терапии для лечения рецидивирующего или метастатического ПРГШ – как в монотерапии, так и в комбинации с ХТ¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда ЛП-003972-100820. 2. Burtress B, Harrington KJ, Grell R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10212):1915–1928. 3. Grell R, et al. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S599-S628. * медиана наблюдения – 46,2 мес. ** Режим EXTREME – химиотерапия (препарат платины + 5-ФУ в виде непрерывной длительной инфузии) в комбинации с цетуксимабом, в настоящее время является стандартом 1-й линии терапии при рецидивирующем/метастатическом ПРГШ.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-100820

Торговое название: Китруда®. МНН – пембролизумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). Показания к применению: Меланома – для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением лимфоузлов. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – в комбинации с х/терапией, включающей препарат платины и пеметрексед в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с карбоплатином и паклитакселом или наб-паклитакселом в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ. В монотерапии 1-й линии у пациентов с метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками во второй линии. Мелкоклеточный рак легкого – для пациентов с метастатическим или метастатическим мелкоклеточным раком легкого в 3 и далее линиях терапии. Рак головы и шеи – в монотерапии или в комбинации с х/терапией в 1-й линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ; при прогрессировании заболевания во время или после х/терапии, включающей препараты платины. Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ) – для лечения взрослых и детей с рефрактерной КЛХ или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. Уротелиальный рак – пациентам с метастатическим или метастатическим уротелиальным раком, при невозможности терапии цисплатином, с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 10); а также при невозможности проведения х/терапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Пациентам с метастатическим или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали х/терапию, включающую препараты платины. Рак желудка – для лечения пациентов с рецидивирующей метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с CPS ≥ 1 , при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии. Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности – для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, которые ранее получали терапию. Гепатоцеллюлярный рак – для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком, которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ. Рак шейки матки – для лечения пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения х/терапии. Почечно-клеточный рак – в комбинации с акситинибом в качестве 1-й линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. Рак эндометрия – в комбинации с леватинибом для лечения пациентов с распространенным раком эндометрия без MSI-H или dMMR с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. Противопоказания: Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении КЛХ – менее 2 лет). Беременность. Период грудного вскармливания. Особые указания. У пациентов, получающих препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции (НР). Большинство иммуноопосредованных НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Побочное действие: Безопасность препарата Китруда® изучалась у 5884 пациентов с меланомой, НМРЛ, КЛХ, уротелиальным раком и раком головы и шеи. Наиболее частыми НР (> 10%) при применении препарата Китруда® были усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%). Большинство НР были 1–2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с х/терапией изучалась в клинических исследованиях у 1067 пациентов с НМРЛ или ПРГШ. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были анемия (50%), тошнота (50%), запор (35%), диарея (30%), нейтропения (30%). Частота возникновения НР 3–5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 66% при применении только х/терапии, у пациентов с ПРГШ составила 85% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 84% при применении х/терапии в комбинации с цетуксимабом. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с леватинибом изучалась у 94 пациентов с раком эндометрия. Наиболее частыми зарегистрированными НР 3–4 степени тяжести развившихся более чем у 2% пациентов, были: повышение артериального давления, тошнота, диарея, инфекция мочевыводящих путей, снижение веса, гипомагнемия и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии и одышка. Данные по иммуноопосредованным нежелательным реакциям основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные НР (всех степеней тяжести): гипотиреоз – 11,0%, гипертиреоз – 4,1%, пневмонит – 4,3%, колит – 1,8%, гепатит – 0,8%, гипопфизит – 0,6%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%, тяжелые кожные реакции – 1,5%, тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. RU-KEY-00557_09.2020

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. За дополнительной информацией обращайтесь:

ООО «МСД Фармасьютикалс». Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru. RU-KEY-00607_10.20

