

В России одобрено новое показание для пембролизумаба в комбинации с акситинибом в терапии 1-й линии больных распространенным почечно-клеточным раком

In Russia, a new indication for pembrolizumab in combination with axitinib in the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma has been approved

3 декабря 2019 г. компания MSD объявила о том, что Минздравом России одобрено новое показание для пембролизумаба. В настоящее время пембролизумаб в комбинации с акситинибом разрешен для терапии 1-й линии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком всех групп риска IMDC.

Почечно-клеточный рак (ПКР) является важной медико-социальной проблемой в России. Рак почки составляет около 4,7 % в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно в России регистрируется более 23 тыс. случаев данной патологии, при этом IV стадия заболевания отмечается у каждого 5-го пациента с вновь установленным диагнозом, одногодичная летальность в 2018 г. составила 14,5 %, число умерших в 2018 г. — 8448 человек. За период с 2008 по 2018 г. заболеваемость ПКР в России выросла на 38 %, среднегодовой темп прироста составил 3,18 %. Пик заболеваемости приходится на возрастной интервал 60–69 лет, средний возраст больных с впервые установленным диагнозом ПКР — 62,8 года. По данным на конец 2018 г. на учете в онкологических учреждениях страны состояло более 177 тыс. пациентов с ПКР [1]. К факторам риска заболевания относятся курение, ожирение, воздействие определенных веществ на рабочем месте (прежде всего красителей и растворителей), а также высокое артериальное давление.

Последние открытия в области иммуноонкологии привели к новым возможностям лечения пациентов со злокачественными новообразованиями и увеличения их 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 на точки иммунного контроля, в норме отвечающие за регулирование работы иммунной системы.

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно блокирует взаимодействие между рецептором PD-1

на Т-лимфоцитах иммунной системы и лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке.

Пембролизумаб был впервые зарегистрирован в 2014 г. в США для терапии пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой, у которых выявлено прогрессирование заболевания после предшествующей терапии.

В России препарат был зарегистрирован в ноябре 2016 г. В настоящее время он одобрен к применению по 14 показаниям для лечения пациентов с различной локализацией опухолевого процесса.

Показания для применения пембролизумаба:

- **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-й линии терапии у пациентов с метастатическим неплазматическим 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-й линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого,
 - в качестве монотерапии 1-й линии у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 ≥ 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 ≥ 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:**

- для лечения взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или с рецидивом заболевания после 3 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 CPS (combined positive score) ≥ 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 (CPS ≥ 1) по данным валидированного теста. У больных должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения 2 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, которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ;

- **рак шейки матки:**

- для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) по данным валидированного теста при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии.

Минздравом России одобрено новое показание для пембролизумаба. В настоящее время пембролизумаб в комбинации с акситинибом разрешен для терапии 1-й линии у пациентов с распространенным ПКР всех групп риска IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium — прогностическая модель для оценки прогноза при проведении таргетной терапии у ранее не леченных больных ПКР). Пембролизумаб и акситиниб — первая доступная в России комбинация противоопухолевых препаратов, позволяющая значительно увеличить показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоту объективного ответа по сравнению с сунитинибом для пациентов всех групп риска ПКР. Комбинированная терапия позволяет одновременно подавлять ангиогенез опухоли (эффект применения ингибитора тирозинкиназ — акситиниба) и предотвращать уклонение опухоли от иммунного контроля организма (использование PD-1 ингибитора — пембролизумаба).

Регистрация нового показания основана на результатах клинического исследования III фазы KEYNOTE-426, в котором пембролизумаб в комбинации с акситинибом применялся у пациентов с распространенным ПКР в 1-й линии терапии [2]. Комбинированный режим продемонстрировал снижение риска смерти на 47 %, значительно увеличивая общую выживаемость, а также снижение риска прогрессирования заболевания на 31 % по сравнению с использованием сунитиниба. Частота объективных ответов у пациентов, получающих пембролизумаб в комбинации с акситинибом, составила 59,3 % по сравнению с 35,7 % в группе сунитиниба, при этом полный ответ наблюдался у 5,8 и 1,9 %, а частичный — у 53,5 и 33,8 % пациентов соответственно. В группе комбинированной терапии пембролизумабом и акситинибом медиана продолжительности ответа не была достигнута. Полученные различия были статистически значимы во всех прогностических группах, включая группы благоприятного, промежуточного и плохого прогноза, независимо от экспрессии PD-L1. Профиль нежелательных явлений оказался ожидаемым и соответствовал ранее наблюдаемому при применении пембролизумаба и акситиниба.

Новое показание пембролизумаба высоко востребовано и ожидается специалистами-онкоурологами. Профессор В.Б. Матвеев, д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий отделением урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, президент Российского общества онкоурологов, так прокомментировал новость: «Регистрация в России первого режима комбинированной терапии ингибитором PD-1 (пембролизумаб) и ингибитором VEGFR (акситиниб) позволит практикующему онкоурологу применять самые современные, патогенетически обоснованные подходы к терапии метастатического ПКР. Российское общество онкоурологов поддерживает внесение данного режима терапии в рекомендации по лечению распространенного ПКР, а также его внедрение в широкую клиническую практику».

Регистрация в России получена вслед за одобрением данного показания в США (апрель 2019 г.) и странах Европейского Союза (сентябрь 2019 г.). Короткие сроки одобрения связаны с активным участием российских клиник в регистрационном исследовании KEYNOTE-426.

«Основанием для регистрации режима комбинированной терапии 1-й линии (пембролизумаб +

акситиниб) стали результаты крупного международного клинического исследования KEYNOTE-426. Мы гордимся, что в России были одни из самых крупных клинических сайтов данного исследования. Участие российских клиник в исследовании KEYNOTE-426 позволило увеличить доступность данной терапии для наших пациентов, а специалисты получили опыт применения новой комбинированной схемы. Регистрация комбинации пембролизумаб + акситиниб открывает возможность назначения самого современного лечения еще большему числу больных распространенным ПКР», — отметил профессор Алексеев Б.Я., д.м.н., заместитель генерального директора по науке НМИЦ радиологии, ученый секретарь Российского общества онкоурологов.

Наряду с применением при уротелиальной карциноме новое показание пембролизумаба в терапии 1-й линии ПКР значительно расширит использование иммунотерапии в повседневной онкоурологической практике. Обновленная инструкция по медицинскому применению препарата одобрена Минздравом России и размещена на сайте Государственного реестра лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.