



Comisia Europeană anunță aprobarea KEYTRUDA® (pembrolizumab) pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular metastatic (NSCLC - *Non-Small Cell Lung Cancer*) ale căror tumori prezintă niveluri crescute ale expresiei PD-L1 și care nu prezintă mutații tumorale pozitive EGFR sau ALK

Aprobarea se acordă în baza datelor care demonstrează îmbunătățirea ratelor supraviețuirii generale și ale supraviețuirii fără progresia bolii obținute cu KEYTRUDA comparativ cu chimioterapia

Primul tratament anti-PD-1 aprobat în Europa pentru pacienți cu NSCLC metastatic netratați anterior

București, 7 februarie 2017 – MSD primește aprobarea Comisiei Europene pentru KEYTRUDA® (pembrolizumab), terapia anti-PD-1 a companiei, în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar non-microcelular metastatic (NSCLC) la adulți ale căror tumori prezintă niveluri crescute ale expresiei PD-L1 (scor tumoral proporțional [TPS] de 50% sau mai mult) și care nu prezintă mutații tumorale pozitive EGFR sau ALK.

„Aprobarea medicamentului KEYTRUDA ca tratament de primă linie în locul chimioterapiei la pacienți care prezintă niveluri ridicate ale expresiei PD-L1 poate transforma modul în care este tratat cancerul pulmonar non-microcelular metastatic”, a afirmat Dr. Roy Baynes, prim-vicepreședinte, șeful departamentului de dezvoltare clinică și al serviciilor medicale din cadrul Merck Research Laboratories. „Ne-am angajat să asigurăm pacienților din Europa, care au nevoie de opțiuni noi de tratament, accesul rapid la KEYTRUDA.”

Aprobarea este acordată în baza datelor obținute într-un studiu de fază 3 ce au demonstrat rezultate superioare în ceea ce privește supraviețuirea generală (OS - *overall survival*) și supraviețuirea fără progresia bolii (PFS - *progression-free survival*) obținute cu KEYTRUDA comparativ cu chimioterapia, care reprezintă la ora actuală standardul de tratament pentru NSCLC avansat ¹. Aprobarea permite comercializarea medicamentului KEYTRUDA în toate cele 28 state-membre UE, precum și în Islanda, Liechtenstein și Norvegia, administrat în doza aprobată de 200 mg o dată la trei săptămâni până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. În august 2016, medicamentul KEYTRUDA (pembrolizumab) (2 mg/kg o dată la trei săptămâni) a fost aprobat în Europa pentru pacienții tratați anterior cu diagnostic de NSCLC local avansat sau metastatic ale

căror tumori exprimă PD-L1 (TPS 1% sau mai mult) și căror li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie ².

„Datele au demonstrat că, KEYTRUDA a dus la îmbunătățiri semnificative ale supraviețuirii față de standardul actual de tratament la pacienții ale căror tumori prezintă niveluri ridicate ale expresiei PD-L1,” a declarat Dr. Luis Paz-Ares, șeful departamentului de oncologie, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, Spania. „Aceste rezultate care susțin aprobarea furnizează totodată motive suplimentare pentru testarea markerilor biologici în vederea identificării pacienților care au șanse mai mari să beneficieze de pe urma tratamentului cu KEYTRUDA.”, adaugă Dr. Luis Paz-Ares.

Despre KEYNOTE-024 ¹

Aprobarea Comisiei Europene se bazează pe datele obținute în studiul KEYNOTE-024, un studiu clinic de fază 3 randomizat, deschis, care a evaluat monoterapia cu KEYTRUDA în doză fixă de 200 mg comparativ cu standardul de tratament constând în chimioterapia cu săruri de platină (pemetrexed+carboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabine+cisplatin, gemcitabine+carboplatin sau paclitaxel+carboplatin) pentru tratamentul pacienților cu NSCLC metastatic, atât cu histologie scuamoasă, cât și non-scuamoasă. Studiul a inclus 305 pacienți care nu primiseră tratament anterior cu chimioterapie sistemică pentru boala lor metastatică și ale căror tumori prezentau un nivel ridicat al expresiei PD-L1 fără mutații EGFR sau ALK. Obiectivul primar a fost PFS (supraviețuirea fără progresia bolii); alți indicatori de eficacitate evaluați au fost OS (supraviețuirea generală) și ORR (rata de răspuns obiectiv).

În cadrul studiului, KEYTRUDA a redus riscul de progresie a bolii sau de deces cu până la 50% comparativ cu chimioterapia (HR, 0.50 [95% CI, 0.37, 0.68]; p<0,001). Valoarea mediană a PFS pentru KEYTRUDA a fost de 10,3 luni (95% CI, 6,7- nu s-a atins) față de 6,0 luni pentru chimioterapie (95% CI, 4,2-6,2). La șase luni și 12 luni, 62%, respectiv 48% din pacienții tratați cu KEYTRUDA erau în viață și nu prezentau progresia bolii, față de 50% și 15% din pacienții care au primit chimioterapie.

În plus, KEYTRUDA a dus la reducerea cu 40% a riscului de deces comparativ cu chimioterapia (HR, 0.60 [95% CI, 0.41, 0.89]; p=0.005); acest rezultat îi include și pe cei 66 pacienți (43,7%) din brațul cu chimioterapie care au fost alocați în timpul studiului în grupul cu KEYTRUDA după ce au înregistrat o progresie a cancerului; valoarea mediană a OS nu a fost atinsă în niciun grup. Rata OS la șase luni și la 12 luni a fost de 80%, respectiv 70% la pacienții tratați cu KEYTRUDA comparativ cu 72% și 54% la cei care au primit chimioterapie.

În plus, ORR a fost de 45% la pacienții care au primit KEYTRUDA (pembrolizumab) (95% CI, 37-53), incluzând șase răspunsuri complete, comparativ cu 28% în grupul cu chimioterapie (95% CI, 21-36), incluzând un răspuns complet.

Analiza de siguranță care susține aprobarea europeană pentru KEYTRUDA s-a bazat pe datele obținute de la 2,799 de pacienți cu melanom sau NSCLC în stadiu avansat căror li s-au administrat trei doze (2 mg/kg o dată la trei săptămâni, sau 10 mg/kg o dată la două săptămâni sau o dată la trei săptămâni). La acest grup de pacienți, cele mai frecvente reacții adverse (> 10%) la KEYTRUDA au fost fatigabilitatea (24%), erupția cutanată tranzitorie (19%), pruritul (18%), diareea (12%), greața (11%) și artralgia (10%). Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate. Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacțiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie.²

Despre KEYTRUDA® (pembrolizumab) ²

KEYTRUDA este un anticorp monoclonal umanizat care funcționează prin creșterea

capacității sistemului imunitar al organismului de a detecta și de a lupta împotriva celulelor tumorale. Receptorul PD-1 este un reglator negativ al activității celulelor T, care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. KEYTRUDA potențează răspunsurile celulelor T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea legării PD-1 de PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimate în celulele ce prezintă antigenul și pot fi exprimate de tumori sau alte celule din micromediul tumoral.

KEYTRUDA se administrează în perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la trei săptămâni pentru indicațiile aprobate.

Indicații terapeutice KEYTRUDA aprobate în Europa ²

Melanom

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom avansat (nerezecabil sau metastatic), în doză de 2 mg/kg o dată la trei săptămâni până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Cancer pulmonar

KEYTRUDA este indicat pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 (TPS $\geq 1\%$) și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie. Pacienților cu mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratament aprobat pentru aceste mutații înaintea administrării KEYTRUDA.

Pacienții cu NSCLC trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.

Informații importante de siguranță despre KEYTRUDA® (pembrolizumab) ²

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab.

Pneumonita mediată imun

Pneumonita a survenit la 94 (3,4%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3, 4 sau 5 la 36 (1,3%), 25 (0,9%), 7 (0,3%), respectiv 4 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul pneumonitei a fost de 3,3 luni (interval: 2 zile până la 19,3 luni). Durata mediană a fost de 1,5 luni (interval: 1 zi până la 17,2+ luni). Pneumonita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 36 (1,3%) pacienți. Pneumonita s-a remis la 55 pacienți.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

Colita mediată imun

Colita a survenit la 48 (1,7%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 10 (0,4%), 31 (1,1%), respectiv 2 ($< 0,1\%$) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul colitei a fost de 3,5 luni (interval: 10 zile până la 16,2 luni). Durata mediană

a fost de 1,3 luni (interval: 1 zi până la 8,7+ luni). Colita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 15 (0,5%) pacienți. Colita s-a remis la 41 pacienți.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4.

Hepatita mediată imun

Hepatita a survenit la 19 (0,7%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 4 (0,1%), 12 (0,4%), respectiv 2 ($< 0,1\%$) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hepatitei a fost de 1,3 luni (interval: 8 zile până la 21,4 luni). Durata mediană a fost de 1,8 luni (interval: 8 zile până la 20,9+ luni). Hepatita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 6 (0,2%) pacienți. Hepatita s-a remis la 15 pacienți.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5-1 mg/kg și zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

Nefrita mediată imun

Nefrita a survenit la 9 (0,3%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 3 (0,1%), 4 (0,1%), respectiv 1 ($< 0,1\%$) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul nefritei a fost de 5,1 luni (interval: 12 zile până la 12,8 luni). Durata mediană a fost de 3,3 luni (interval: 12 zile până la 8,9+ luni). Nefrita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 3 (0,1%) pacienți. Nefrita s-a remis la 5 pacienți.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.

Endocrinopatii mediate imun

Hipofizita a survenit la 17 (0,6%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 6 (0,2%), 8 (0,3%), respectiv 1 ($< 0,1\%$) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipofizitei a fost de 3,7 luni (interval: 1 zi până la 11,9 luni). Durata mediană a fost de 4,7 luni (interval: 8+ zile până la 12,7+ luni). Hipofizita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 4 (0,1%) pacienți. Hipofizita s-a remis la 7 pacienți, în 2 cazuri existând sechele.

Hipertiroidismul a survenit la 96 (3,4%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 22 (0,8%), respectiv 4 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipertiroidismului a fost de 1,4 luni (interval: 1 zi până la 21,9 luni). Durata mediană a fost de 2,1 luni (interval: 3 zile până la 15,0+ luni). Hipertiroidismul a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 2 ($< 0,1\%$) pacienți. Hipertiroidismul s-a remis la 71 (74%) pacienți.

Hipotiroidismul a survenit la 237 (8,5%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 174 (6,2%), respectiv 3 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipotiroidismului a fost de 3,5 luni (interval: 1 zi până la 18,9 luni). Durata mediană nu a fost atinsă (interval: 2 zile până la 27,7+ luni). Un pacient ($< 0,1\%$) a întrerupt tratamentul cu pembrolizumab din cauza hipotiroidismului. Hipotiroidismul s-a remis la 48 (20%) pacienți.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi și în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală, iar în cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

Administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de KEYTRUDA dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

Alte reacții adverse mediate imun:

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab: uveită, artrită, miozită, pancreatită, reacții cutanate severe, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

Reacții asociate administrării în perfuzie:

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea:

Femeile cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide. Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele pembrolizumab asupra funcției de reproducere. Dat fiind mecanismul de acțiune, există un risc potențial ca administrarea de pembrolizumab în timpul sarcinii să aibă efecte nocive asupra fătului, inclusiv creșterea incidenței avortului sau a nașterii de feți morți. Se cunoaște faptul că imunoglobulinele umane G4 (IgG4) traversează bariera fetoplacentară; prin urmare, fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune

tratamentul cu pembrolizumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpul poate fi secretat în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele posibile ale pembrolizumab asupra fertilității. Pe baza studiilor efectuate la maimuțe privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de 1 lună și 6 luni, nu au existat efecte notabile asupra organelor de reproducere masculine și feminine.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Despre cancerul pulmonar

Cancerul pulmonar, care se formează în țesuturile plămânilor, de obicei în celulele care tapetează căile respiratorii, reprezintă cauza principală a mortalității prin cancer la nivel mondial^{3,4}. În fiecare an, mai mulți oameni mor din cauza cancerului pulmonar decât suma deceselor cauzate de cancerul de colon, mamar și de prostată⁵. Cele două tipuri principale de cancer pulmonar sunt cel non-microcelular și cel cu celule mici³. NSCLC este cel mai frecvent tip de cancer pulmonar, fiind responsabil pentru aproximativ 85% din cazuri⁶. Rata supraviețuirii la cinci ani a pacienților care suferă de cancer pulmonar în stadiu avansat, metastatic (stadiul IV) este estimată la 2%⁷.

Cancerul este ținta noastră

Scopul MSD este acela de a transforma știința avansată în medicamente oncologice inovatoare, pentru a ajuta pacienții ce suferă de cancer din toată lumea. În MSD Oncologie, obiectivul nostru este de a-i ajuta pe oameni în lupta împotriva cancerului, și ne angajăm să sprijinim accesul facil la medicamentele noastre. Ne concentrăm pe continuarea cercetării în imuno-oncologie și accelerăm fiecare pas al acestei călătorii – din laborator la clinică – pentru a putea aduce speranță oamenilor care suferă de cancer.

Ca parte a atenției pe care o acordăm cancerului, MSD se angajează să exploreze potențialul imuno-oncologiei printr-unul din programele cu cea mai rapidă dezvoltare din acest domeniu. În prezent, desfășurăm un program amplu de cercetare ce include peste 400 de studii clinice care evaluează terapia noastră anti-PD-1 pentru mai mult de 30 de tipuri de tumori. Continuăm de asemenea să ne consolidăm portofoliul imuno-oncologic prin achiziții strategice și să acordăm prioritate dezvoltării mai multor candidați promițători pentru imunoterapie, cu potențialul de a îmbunătăți modul în care sunt tratate cancerurile în stadiu avansat.

Despre MSD

Timp de peste un secol, MSD a fost un lider al industriei sănătății la nivel mondial, contribuind la o mai bună stare de sănătate în lume. Prin medicamentele noastre pe bază de prescripție, vaccinuri, terapii biologice și produse pentru sănătatea animalelor, colaborăm

cu clienții noștri și operăm în peste 140 de țări pentru a furniza soluții inovatoare. În plus, ne dovedim angajamentul față de îmbunătățirea accesului la servicii medicale prin politici, programe și parteneriate cuprinzătoare.

1. New England Journal of Medicine: Martin Recket et all “Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer”
2. KEYTRUDA (Pembrolizumab) Rezumatul caracteristicilor produsului August 2016
3. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Terms. Available at: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?CdrID=445043>.
4. WHO. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012;lung cancer. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung.
5. WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated incidence, mortality and 5-year prevalence: both sexes. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
6. American Cancer Society. Lung cancer (Non–Small Cell). Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf>.
7. WHO. 5.1 Lung Cancer. In: Stewart BW, Wild CP, eds. World Cancer Report 2014. Lyon, France: WHO Press; 2014: 520-540.

Vă rugăm să consultați Informațiile pentru prescrierea KEYTRUDA (pembrolizumab) la [http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)

ONCO-1208873-0002