

Пембролизумаб в комбинации с акситинибом почти вдвое снижает риск смерти по сравнению с сунитинибом при применении у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком в первой линии терапии

Пембролизумаб в комбинации с акситинибом снижает также риск прогрессирования заболевания или смерти на 31%, независимо от экспрессии PD-L1

01.03.2019 — Компания MSD представила результаты исследования 3 фазы KEYNOTE-426, в котором пембролизумаб в комбинации с акситинибом применялся у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) в первой линии терапии. Это первая комбинация противоопухолевых препаратов, позволяющая значительно улучшить общую выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частоту объективного ответа (ЧОО) по сравнению с сунитинибом. Полученные различия были статистически значимы во всех прогностических подгруппах, включая группы низкого, среднего и высокого риска, независимо от экспрессии PD-L1.

Управление США по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в приоритетном порядке рассмотрит заявку на регистрацию пембролизумаба в комбинации с акситинибом для применения у пациентов с распространенным ПКР в первой линии терапии. Рассмотрение заявки назначено на 20 июня 2019 года.

«Исторически сложилось так, что у пациентов с распространенным ПКР пятилетняя выживаемость составляет менее 10%. Учитывая агрессивный характер заболевания и плохой прогноз, полученные данные о выживаемости при применении пембролизумаба в комбинации с акситинибом дают пациентам с распространенным почечно-клеточным раком надежду на возможность эффективной терапии», — заявил доктор Томас Паулс [Thomas Powles], ведущий исследователь KEYNOTE-426, профессор онкологии, руководитель отдела исследований солидных опухолей в Институте рака Бартса [Barts Cancer Institute], директор Онкологического центра Бартса [Barts Cancer Centre].

Пембролизумаб в комбинации с акситинибом снижает риск смерти на 47%, значительно улучшая ОВ по сравнению с сунитинибом. Комбинация с пембролизумабом также демонстрирует снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 31% по сравнению с сунитинибом. ЧОО в исследовании составляла 59,3% у пациентов, которые получали пембролизумаб в комбинации с

акситинибом 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. Результаты оценки ОБ, ВБП и ЧОО были сопоставимыми во всех группах риска и не зависели от экспрессии PD-L1. Наблюдаемый профиль нежелательных явлений оказался ожидаемым и соответствовал ранее наблюдаемому при применении пембролизумаба и акситиниба.

«На фоне практически двукратного снижения риска смерти особенно впечатляет, что польза от применения комбинации не ограничивается какой-то одной подгруппой пациентов: мы наблюдали общее улучшение выживаемости во всех группах риска и независимо от экспрессии PD-L1», — сообщил доктор Рой Бэйнс [Roy Baynes], старший вице-президент и руководитель отдела международных клинических разработок, главный медицинский специалист MRL (научно-исследовательского подразделения MSD). «Мы рады, что FDA рассмотрит эти результаты в приоритетном порядке, и надеемся, что регуляторные органы по всему миру также оценят их положительно. Мы искренне благодарны исследователям и пациентам за их участие в этом важном исследовании».

«Полученные результаты – это первый случай, когда применяемая схема лечения рака почки продемонстрировала более высокую общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частоту объективного ответа, чем при лечении сунитинибом. Что еще важнее – это новый вариант первой линии терапии», — подчеркнул д-р Брайан Рини [Brian Rini], автор публикации результатов KEYNOTE-426 в *New England Journal of Medicine*, специалист по терапевтической онкологии в онкологическом центре клиники Кливленда [Cleveland Clinic Cancer Center] и профессор медицины в Медицинском колледже Лернера университета Кейс Вестерн Резерв при клинике Кливленда [Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University].

Компания MSD проводит обширную программу клинических исследований по изучению пембролизумаба для лечения ПКР, как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Дизайн исследования и дополнительные данные об исследовании KEYNOTE-426

KEYNOTE-426 — это рандомизированное исследование 3 фазы (ClinicalTrials.gov, NCT02853331), проводимое в двух группах для оценки безопасности и эффективности пембролизумаба в комбинации с акситинибом в качестве первой линии терапии при распространенном или метастатическом ПКР по сравнению с сунитинибом. Двумя первичными конечными точками исследования были ОБ и ВБП; ключевыми вторичными конечными точками были ЧОО, безопасность, продолжительность ответа, 12-, 18- и 24-мес. ВБП и 12-, 18- и 24-мес. ОБ. Основные параметры эффективности дополнительно оценивались с учетом экспрессии PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (CPS) <1 [n = 325] и ≥1 [n = 497]). В рамках этого исследования 861 пациент,

которые по критериям IMDC имели низкий, средний или высокий риск ($n = 269$, $n = 484$, $n = 108$, соответственно), были рандомизированы для получения пембролизумаба по 200 мг внутривенно каждые три недели и акситиниба по 5 мг внутрь два раза в сутки в течение 24 месяцев ($n = 432$) либо сунитиниба по 50 мг внутрь один раз в сутки в течение четырех недель с последующим перерывом в лечении в течение двух недель ($n = 429$).

К моменту проведения первого промежуточного анализа, когда медиана наблюдения достигла 12,8 месяца, общая выживаемость в группе пембролизумаба была значительно выше, чем в группе сунитиниба (OR = 0,53 [95% ДИ, 0,38–0,74]; $p < 0,0001$). Рассчитанная 12-месячная общая выживаемость составила 89,9% (95% ДИ, 86,4–92,4) в группе комбинированной терапии по сравнению с 78,3% (95% ДИ, 73,8–82,1) в группе сунитиниба; 18-месячная ОВ составила 82,3% (95% ДИ, 77,2–86,3) и 72,1% (95% ДИ, 66,3–77,0), соответственно. Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. Выживаемость без прогрессирования в группе комбинированной терапии также была значительно выше, чем в группе сунитиниба (OR = 0,69 [95% ДИ, 0,57–0,84]; $p = 0,0001$). 12-месячная ВБП составила 59,6% в группе комбинированной терапии и 46,2% в группе сунитиниба; 18-месячная ВБП составила 41,1% в группе комбинированной терапии и 32,9% в группе сунитиниба. Медиана ВБП составила 15,1 месяца (95% ДИ, 12,6–17,7) в группе комбинированной терапии пембролизумабом и акситинибом по сравнению с 11,1 месяца (95% ДИ, 8,7–12,5) в группе сунитиниба.

Анализ ОВ в разных подгруппах пациентов продемонстрировал согласованность результатов в каждой из категорий риска IMDC (низкий, средний и высокий) (OR = 0,64 [95% ДИ, 0,24–1,68]; OR = 0,53 [95% ДИ, 0,35–0,82] и OR = 0,43 [95% ДИ, 0,23–0,81] соответственно) и отсутствие зависимости от экспрессии PD-L1 (комбинированный показатель позитивности PD-L1 [CPS < 1] [OR = 0,59 (ДИ 95%, 0,34–1,03)] и CPS PD-L1 ≥ 1] [OR = 0,54 (95% ДИ, 0,35–0,84)]). Результаты оценки ВБП также были сопоставимы по этим же категориям риска IMDC (OR = 0,81 [95% ДИ, 0,53–1,24]; OR = 0,70 [95% ДИ, 0,54–0,91]; и OR = 0,58 [95% ДИ, 0,35–0,94], соответственно), а также для опухолей с CPS PD-L1 < 1 (OR = 0,87 [95% ДИ, 0,62–1,23]) и CPS PD-L1 ≥ 1 (OR = 0,62 [95% ДИ, 0,47–0,80]).

Нежелательные явления, связанные с терапией (НЯ), 3–5 степени тяжести были отмечены у 62,9% из 429 пациентов, получавших лечение, в группе пембролизумаба и у 58,1% из 425 пациентов, получавших лечение, в группе сунитиниба. НЯ, приведшие к прекращению какой-либо терапии, имели место у 25,9% пациентов в группе комбинированной терапии пембролизумабом и у 10,1% пациентов в группе сунитиниба; у 8,2% пациентов была прекращена терапия и пембролизумабом, и акситинибом. Наиболее частыми НЯ 3–5 степени (отмеченными у $\geq 10\%$ пациентов) были гипертензия (22,1%) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (13,3%) в группе комбинированной терапии пембролизумабом и акситинибом и гипертензия (19,3%) в группе сунитиниба.

Иммуноопосредованные нежелательные явления и инфузионные реакции любой степени тяжести были отмечены у 51,3% пациентов в группе комбинированной терапии и у 36,2% пациентов в группе сунитиниба. Наиболее частыми иммуноопосредованными нежелательными явлениями (отмеченными у $\geq 10\%$ пациентов) были гипотиреоз (35,4%) и гипертиреоз (12,8%) в группе комбинированной терапии и гипотиреоз (31,5%) в группе сунитиниба. Случаи смерти, связанные с лечением, были отмечены у четырех пациентов в группе комбинированной терапии (миастения, миокардит, некротический фасциит, пневмонит [по 1 случаю каждый]) и у семи пациентов в группе сунитиниба (острый инфаркт миокарда, остановка сердца, фульминантный гепатит, желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние, прогрессирование злокачественного новообразования, пневмония [по 1 случаю каждый]).

О почечно-клеточном раке (ПКР)

Почечно-клеточный рак (ПКР) является наиболее распространенным типом рака почки; приблизительно в 9 из 10 случаев рака почек выявляют почечно-клеточный рак. ПКР встречается у мужчин примерно в два раза чаще, чем у женщин. Факторы риска включают в себя курение, ожирение, воздействие определенных веществ на рабочем месте и высокое кровяное давление. За 2018 год во всем мире было диагностировано приблизительно 403 000 случаев рака почки, и около 175 000 человек умерли от этого заболевания.

О пембролизумабе

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 России в ноябре 2016 года. В настоящее время препарат одобрен к применению по девяти показаниям для лечения пациентов:

- с неоперабельной или метастатической меланомой
- с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$) в качестве первой линии терапии
- с неплоскоклеточным НМРЛ в комбинации с химиотерапией препаратами платины и пеметрекседом в первой линии терапии
- с распространенным НМРЛ в качестве терапии второй линии при экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками ($\geq 1\%$) и прогрессированием заболевания во время или после терапии препаратами платины
- с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком ГиШ с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины
- с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии
- с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которым невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин.

- с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины
- с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 (CPS \geq 1%) по данным валидированного теста при прогрессировании на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии^{II}.

Пембролизумаб был впервые зарегистрирован в 2014 году в США для терапии пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой, у которых выявлено прогрессирование заболевания после предшествующей терапии. Позже препарат был одобрен для терапии пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой, ранее не получавших лечения; для терапии пациентов с метастатическим раком легкого с гиперэкспрессией PD-L1; рецидивирующих метастатических опухолей головы и шеи; лимфомы Ходжкина; распространенного колоректального рака; рака мочевого пузыря.

Об иммуноонкологии

Последние открытия в области иммуноонкологии открывают для пациентов со злокачественными новообразованиями новые возможности в лечении их заболеваний и увеличении 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 точки иммунного контроля, в норме отвечающие за регулирование работы иммунной системы.

О компании MSD

На протяжении более 125 лет MSD является одной из ведущих международных компаний в области здравоохранения. MSD – это фирменное наименование компании Merck & Co. Inc., штаб-квартира которой находится в Кенилворте, штат Нью-Джерси, США.

Мы создаем, разрабатываем и производим инновационные рецептурные лекарственные препараты, включая биологические лекарственные средства и вакцины, которые помогают сохранять и улучшать здоровье людей. В портфеле MSD представлены лекарственные препараты для профилактики и лечения онкологических заболеваний, сахарного диабета, гепатита С, ВИЧ-инфекций, аутоиммунных воспалительных и респираторных заболеваний, болезней системы кровообращения и других нозологий.

Мы реализуем и поддерживаем программы и партнерские проекты, которые способствуют повышению качества медицинской помощи.

В России компания MSD работает с 1991 года, концентрируя внимание на обеспечении доступности инновационных лекарств и вакцин, партнерстве с локальными производителями и ведущими медицинскими учреждениями, а также поддержке медицинского образования. Мы применяем богатый международный опыт, чтобы внести вклад в развитие здравоохранения и фармацевтической промышленности России.

Подробную информацию о компании вы можете найти на сайте www.msd.ru

Контакты для СМИ:

Лилия Закирова | lilia.zakirova@merck.com | Тел.: +7 915 032 05 84

ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе 11, к 1

Бизнес-центр «Демидов»

Тел.: +7 495 916 7100

Факс: +7 495 916 7094

www.msd.ru

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

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.