

Пембролизумаб увеличивает уровень патоморфологического полного ответа у пациенток с тройным негативным раком молочной железы (ТНPMЖ) при применении в комбинации с химиотерапией в неoadъювантном режиме

30.09.2019 – Компания MSD представила результаты исследования KEYNOTE-522, в котором пембролизумаб применялся в неoadъювантном/адъювантном режиме у пациенток с ранними стадиями тройного негативного рака молочной железой (ТНPMЖ). В данном исследовании пациентки получали терапию пембролизумабом в комбинации с химиотерапией (ХТ) с последующей адъювантной монотерапией пембролизумабом или неoadъювантную ХТ с последующим адъювантным применением плацебо. Это первое исследование терапии PD-1-ингибитором в неoadъювантном/адъювантном режиме при лечении ТНPMЖ.

В неoadъювантной фазе применение пембролизумаба в комбинации с ХТ у пациенток с ранними стадиями ТНPMЖ обеспечивает статистически значимое увеличение уровня патоморфологического полного ответа (пПО) по сравнению с химиотерапией - на 13,6% (с 51,2 % до 64,8 %). Патоморфологический полный ответ определялся как отсутствие инвазивного остаточного рака в молочной железе и лимфатических узлах (ypT0/Tis ypN0). Пембролизумаб в комбинации с ХТ обеспечивает увеличение частоты пПО независимо от уровня экспрессии PD-L1. Пембролизумаб в комбинации с ХТ также снижает риск прогрессирования в неoadъювантной фазе и рецидивирования в адъювантной фазе на 37 %. Профиль безопасности пембролизумаба в исследовании KEYNOTE-522 не отличается от наблюдаемого в предыдущих исследованиях.

«В этом инновационном исследовании впервые использовалась комбинированная неoadъювантная и адъювантная терапия пембролизумабом у пациенток с ранними стадиями ТНPMЖ», — сказал д-р Роджер М. Перлмуттер (Dr. Roger M. Perlmutter), президент MRL (научно-исследовательского подразделения MSD). «Представленные результаты являются весьма обнадеживающими и потенциально могут изменить подходы к лечению пациенток с тройным негативным раком молочной железы».

«Как онколог, специализирующийся на лечении ТНPMЖ, я весьма впечатлен значительным повышением уровня пПО при применении пембролизумаба в комбинации с химиотерапией в условиях неoadъювантного режима лечения и положительной тенденцией бессобытийной выживаемости, которые были продемонстрированы в этом исследовании», — сказал д-р Питер Шмид (Dr. Peter Schmid), руководитель Центра экспериментальной медицины рака Института рака Бартса. «Существует значительная потребность в новых схемах лечения, которые позволят увеличить пПО в данной популяции пациенток».

Как сообщалось ранее, FDA присвоило пембролизумабу в комбинации с химиотерапией статус «прорывной терапии» при применении в неoadъювантном режиме у пациенток с ранними стадиями ТНPMЖ с высокой степенью риска. Данный статус был присвоен на основании результатов исследований KEYNOTE-173 и I-SPY2, которые продемонстрировали противоопухолевую активность пембролизумаба в комбинации с химиотерапией при применении в качестве неoadъювантной терапии у пациенток с ТНPMЖ.

«Результаты исследования KEYNOTE-522 выглядят весьма впечатляюще для пациенток с ТНPMЖ, которые особенно нуждаются в новых терапевтических опциях», — сказал Хейли Динерман (Hayley Dinerman), исполнительный директор Фонда тройного негативного рака молочной железы. «Мы рады видеть, что исследования в области терапии ТНPMЖ фокусируются на более ранних стадиях этого агрессивного заболевания».

Компания MSD планирует направить результаты исследования KEYNOTE-522 регуляторным органам. Компания продолжает работу над широкой программой клинических исследований пембролизумаба при раке молочной железы.

Дизайн исследования и дополнительные данные исследования KEYNOTE-522 (абстракт№ LBA8)

KEYNOTE 522 — это рандомизированное двойное слепое исследование 3 фазы ([ClinicalTrials.gov, исследование 03036488](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/03036488)). Двойные первичные конечные точки - пПО и БРВ - были оценены на основе заранее определенного группового последовательного подхода. Вторичные конечные точки включают в себя: пПО при использовании альтернативных определений (ypT0 ypN0, то есть, отсутствие инвазивного или неинвазивного остаточного рака в молочных железах и лимфатических узлах, а также ypT0/Tis, то есть, отсутствие инвазивного остаточного рака в молочных железах во время радикальной операции); общая выживаемость (ОВ); пПО, БРВ и ОВ у пациенток с экспрессией PD-L1, оцениваемой комбинированным показателем (CPS) ≥ 1 ; и безопасность. В исследование было включено 1174 пациенток, которые были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения одного из вариантов терапии:

- Режим лечения пембролизумабом: пембролизумаб (каждые 3 недели) в комбинации с паклитакселом (еженедельно) и карбоплатином (еженедельно или каждые 3 недели) на протяжении четырех циклов, с последующей терапией пембролизумабом в комбинации с химиотерапией циклофосфамидом + доксорубицин или эпирубицин (каждые 3 недели) на протяжении четырех циклов перед хирургическим вмешательством в неoadъювантном режиме лечения и последующей терапией пембролизумабом (каждые 3 недели) на протяжении девяти циклов в режиме адъювантной монотерапией после хирургического вмешательства (n = 784);

- Режим лечения химиотерапия/плацебо: плацебо (каждые 3 недели) в комбинации с паклитакселом (еженедельно) и карбоплатином (еженедельно или каждые 3 недели) на протяжении четырех циклов с последующим применением плацебо в комбинации с циклофосфамидом + доксорубицин или эпирубицин (каждые 3 недели) на протяжении четырех циклов, с последующим применением плацебо (каждые 3 недели) на протяжении девяти циклов в адъювантном режиме после хирургического вмешательства (n = 390).

Для вторичных конечных точек пПО при использовании альтернативных определений, показатель пПО, определяемый как урT0 урN0, составил 59,9 % против 45,3 %, а показатель пПО, определяемый как урT0/Tis, составил 68,6 % против 53,7 % для неoadъювантной терапии пембролизумабом в комбинации с химиотерапией (n = 401) по сравнению с неoadъювантной химиотерапией (n = 201).

При подгрупповом анализе пПО в зависимости от уровня экспрессии PD-L1, увеличение эффективности при добавлении пембролизумаба к неoadъювантной химиотерапии наблюдалось независимо от экспрессии PD-L1. В подгруппе пациенток с экспрессией PD-L1 (CPS) ≥ 1 показатель уровня пПО составил 68,9 % при применении пембролизумаба в комбинации с химиотерапией (n = 334) по сравнению с 54,9 % при неoadъювантной химиотерапии (n = 164). В подгруппе PD-L1 с CPS < 1 показатель уровня пПО составил 45,3 % для режима лечения пембролизумаб/химиотерапия (n = 64) по сравнению с 30,3 % для неoadъювантной химиотерапии (n = 33).

Во время неoadъювантной фазы нежелательные явления, связанные с лечением (НЯ) любой степени тяжести возникли у 99,0 % пациенток, получавших пембролизумаб и химиотерапию (n = 781), и у 99,7 % пациенток, получавших химиотерапию (n = 389). НЯ 3-5 степени тяжести возникли у 76,8 % пациенток, получавших пембролизумаб и химиотерапию, и у 72,2 % пациенток, получавших химиотерапию. Наиболее распространенными НЯ 3-5-й степени (развившимися у ≥ 10 % пациенток) были нейтропения (34,6 %), снижение количества нейтрофилов (18,7 %), анемия (18,2 %) и фебрильная нейтропения (17,7 %) для режима лечения пембролизумаб/химиотерапия, и нейтропения (33,2 %), снижение количества нейтрофилов (23,1 %) и анемия (14,9 %) для лечения только химиотерапией. НЯ, приведшие к прекращению любой из схем лечения, возникли у 23,3 % пациенток, получавших пембролизумаб и химиотерапию, и у 12,3 % пациенток, получавших химиотерапию. НЯ, приведшие к смерти, возникли у двух пациенток, получавших пембролизумаб и химиотерапию, и у одной пациентки, получавшей химиотерапию.

Во время адъювантной фазы НЯ любой степени тяжести возникли у 48,1 % пациенток, получавших пембролизумаб (n = 547), и у 43,0 % пациенток, получавших плацебо (n = 314). НЯ 3-5 степени тяжести возникли у 5,7 % пациенток, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии, и у 1,9 % пациенток, получавших плацебо. НЯ не развивались у ≥ 10 % пациентов. НЯ, приведшие к прекращению лечения, возникли у 3,3 % пациенток, получавших пембролизумаб в качестве

монотерапии, и у 1,3 % пациенток, получавших плацебо. НЯ, приведшие к смерти, не возникли ни у одной из пациенток, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии.

Иммуноопосредованные нежелательные явления и инфузионные реакции любой степени тяжести в течение комбинированной неоадъювантной и адъювантной фазы развились у 42,3 % пациенток при лечении пембролизумабом и у 21,3 % пациенток при лечении химиотерапией/плацебо. Наиболее распространенными из этих явлений (развившимися у ≥ 10 % пациенток) были инфузионные реакции (17,7 %) и гипотиреоз (14,9 %) в режиме лечения пембролизумабом и инфузионные реакции (11,6 %) в режиме лечения химиотерапией/плацебо. Иммуноопосредованные нежелательные явления привели к смерти одной пациентки, получавшей лечение пембролизумабом.

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ)

ТНРМЖ представляет собой агрессивный тип рака молочной железы, который характеризуется высокой частотой рецидивов в течение первых пяти лет после установления диагноза. В то время как при некоторых видах рака молочной железы может наблюдаться экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона или эпидермального фактора роста 2 (HER2), при ТНРМЖ результаты оценки экспрессии всех трех рецепторов являются отрицательными. Как следствие, ТНРМЖ не отвечает на терапию, нацеленную на эти мишени, что затрудняет лечение. Примерно у 15-20 % больных раком молочной железы диагностируется ТНРМЖ.

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 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 по 14 показаниям.

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

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-ой линии терапии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным 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-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого;

- в качестве монотерапии 1-ой линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 \geq 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 \geq 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 (кЛХ)

- для лечения взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии.

Уротелиальная карцинома

- для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS \geq 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 местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины

Рак желудка

- для лечения пациентов с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно желудочного перехода с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS \geq 1) по данным валидированного теста. У больных должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения двух 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 (ГЦК), которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Рак шейки матки

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

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 | Тел.: +7 915 032 05 84 | +7 495 916 71 00
msd.russia@merck.com

ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе 11, к 1
Бизнес-центр «Демидов»
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.