

Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией снижает риск смерти на 27 % по сравнению с химиотерапией при применении в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического рака пищевода

07.10.2020 – Компания MSD впервые представила результаты регистрационного исследования 3 фазы KEYNOTE-590 по оценке эффективности пембролизумаба в комбинации с химиотерапией на основе препарата платины (цисплатин + 5-фторурацил) в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. По полученным данным, пембролизумаб в комбинации с химиотерапией достоверно улучшает общую выживаемость (ОВ), снижая риск смерти на 27 % [ОР = 0,73 [95 % ДИ; 0,62–0,86]; $p < 0,0001$] в общей популяции пациентов по сравнению с химиотерапией. Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией также достоверно улучшает выживаемость без прогрессирования (ВБП), снижая риск прогрессирования заболевания или смерти более чем на треть [ОР = 0,65 [95 % ДИ; 0,55–0,76]; $p < 0,0001$] в общей популяции пациентов. Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией является первым PD-1 ингибитором, который продемонстрировал преимущество по ОВ, ВБП и частоте объективных ответов вне зависимости от гистологического типа и уровня экспрессии PD-L1, по сравнению с химиотерапией - современным стандартом лечения данной категории пациентов.

«Рак пищевода – это агрессивное заболевание, которое ассоциируется с очень низкими показателями выживаемости, пациенты с впервые выявленным раком пищевода остро нуждаются в новых вариантах терапии», - сообщил доктор Кен Като (Ken Kato), руководитель отделения опухолей головы и шеи, национального онкологического центра, Токио, Япония. «Результаты исследования KEYNOTE-590, где пембролизумаб продемонстрировал снижение риска смерти на 27 % свидетельствуют о потенциале пембролизумаба для изменения современных стандартов терапии первой линии местнораспространенного и неоперабельного или метастатического рака пищевода или пищеводно-желудочного перехода. По данным исследования KEYNOTE-590, медиана общей выживаемости в группе пембролизумаба составила 12,4 месяцев, по сравнению с 9,8 месяцами в группе химиотерапии».

«Данные по эффективности пембролизумаба в комбинации с химиотерапией особенно впечатляют, учитывая, что улучшение общей выживаемости было отмечено во всех подгруппах, включая пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, аденокарциномой и раком пищеводно-

желудочного перехода вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1», - сообщил доктор Рой Байенс (Roy Baynes), первый вице-президент и руководитель глобальной программы клинических исследований, руководитель медицинской службы научно-исследовательского подразделения MSD. «Наша цель – продлить жизнь пациентов со злокачественными опухолями и полученные результаты пополняют увеличивающийся массив данных по выживаемости на терапии пембролизумабом при целом ряде злокачественных опухолей».

Компания MSD будет подавать эти данные в регуляторные органы по всему миру. Пембролизумаб в монотерапии одобрен в США, Китае и Японии в качестве терапии второй линии у пациентов с рецидивирующим местнораспространенным или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода с экспрессией PD-L1 в опухоли (CPS \geq 10). В рамках обширной программы клинических исследований компания MSD продолжает изучать пембролизумаб в лечении разных форм и стадий злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, включая рак желудка, гепатоцеллюлярный рак, рак пищевода, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак анального канала.

Дизайн исследования и дополнительные данные – KEYNOTE-590 (тезис доклада № LBA8)

KEYNOTE-590 – это рандомизированное, двойное слепое исследование 3 фазы (ClinicalTrials.gov, [NCT03189719](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03189719)) с участием 749 пациентов по оценке эффективности пембролизумаба в комбинации с химиотерапией в качестве терапии первой линии местнораспространенного или метастатического рака пищевода (включая плоскоклеточный рак и аденокарциному) или пищеводно-желудочного перехода I типа по Зиверту), по сравнению с плацебо в комбинации с химиотерапией (цисплатин + 5-ФУ). Первичные конечные точки включали ОБ у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода и экспрессией PD-L1 в опухоли (CPS \geq 10), а также ОБ и ВБП в группе пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, в общей популяции рандомизированных пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли (CPS \geq 10), а также в общей популяции рандомизированных пациентов. Вторичные конечные точки включали ЧОО (с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1) по оценке исследователей) в общей популяции пациентов, длительность ответа и безопасность. Анализ ОБ и ВБП проводился при помощи многоуровневой стратегии, сначала в группе пациентов с плоскоклеточным раком пищевода и экспрессией PD-L1 в опухоли (CPS \geq 10), при частичном уровне статистической значимости после успешного тестирования гипотезы, затем во всей популяции пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, затем у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли (CPS \geq 10), и наконец в общей популяции пациентов.

По данным первого промежуточного анализа при медиане наблюдения 10,8 месяцев, пембролизумаб в комбинации с химиотерапией продемонстрировал преимущество по ОБ по сравнению с химиотерапией: в общей популяции рандомизированных пациентов (OR = 0,73 [95 % ДИ; 0,62–0,86]; $p < 0,0001$); в группе пациентов с плоскоклеточным раком пищевода при экспрессии PD-L1 в опухоли (CPS \geq 10) (OR = 0,57 [95 % ДИ; 0,43–0,75]; $p < 0,0001$); в группе пациентов с плоскоклеточным раком пищевода (OR = 0,72 [95 % ДИ; 0,60–0,88]; $p = 0,0006$); а также у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли (CPS \geq 10) (OR = 0,62 [95 % ДИ; 0,49–0,78]; $p < 0,0001$). Среди всех рандомизированных пациентов в исследовании медиана ОБ в группе комбинации с пембролизумабом составила 12,4 месяцев (95 % ДИ; 10,5–14,0), по сравнению с 9,8 месяцами (95 % ДИ; 8,8–10,8) в группе химиотерапии. Среди пациентов с плоскоклеточным раком пищевода при экспрессии PD-L1 в опухоли (CPS \geq 10) медиана ОБ в группе комбинации с пембролизумабом составила 13,9 месяцев (95 % ДИ; 11,5–17,7), по сравнению с 8,8 месяцами (95 % ДИ; 7,8–10,5) в группе химиотерапии. Среди пациентов с плоскоклеточным раком пищевода медиана ОБ в группе комбинации с пембролизумабом составила 12,6 месяцев (95 % ДИ; 10,2–14,3), по сравнению с 9,8 месяцами (95 % ДИ; 8,6–11,1) в группе химиотерапии. Среди пациентов с экспрессии PD-L1 в опухоли (CPS \geq 10) медиана ОБ в группе комбинации с пембролизумабом составила 13,5 месяцев (95 % ДИ; 11,1–15,6), по сравнению с 9,4 месяцами (95 % ДИ; 8,0–10,7) в группе химиотерапии.

Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией демонстрирует преимущество по ВБП, по сравнению с химиотерапией, в общей популяции рандомизированных пациентов в исследовании (OR = 0,65 [95 % ДИ; 0,55–0,76]; $p < 0,0001$); в группе пациентов с плоскоклеточным раком пищевода (OR = 0,65 [95 % ДИ; 0,54–0,78]; $p < 0,0001$); а также в группе пациентов с

экспрессией PD-L1 в опухоли (CPS \geq 10) (OR = 0,51 [95 % ДИ; 0,41–0,65]; $p < 0,0001$). Среди всех рандомизированных пациентов в исследовании медиана ВБП в группе комбинации с пембролизумабом составила 6,3 месяц (95 % ДИ; 6,2–6,9), по сравнению с 5,8 месяцами (95 % ДИ; 5,0–6,6) в группе химиотерапии. Среди пациентов с плоскоклеточным раком пищевода медиана ВБП в группе комбинации с пембролизумабом составила 6,3 месяцев (95 % ДИ; 6,2–6,9), по сравнению с 5,8 месяцами (95 % ДИ; 5,0–6,1) в группе химиотерапии. Среди пациентов с экспрессией PD-L1 (CPS \geq 10) в опухоли медиана ВБП в группе комбинации с пембролизумабом составила 7,5 месяцев (95 % ДИ; 6,2–8,2), по сравнению с 5,5 месяцами (95 % ДИ; 4,3–6,0) в группе химиотерапии.

Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией демонстрирует преимущество по ЧОО в общей популяции рандомизированных пациентов, по сравнению с химиотерапией. В группе комбинации с пембролизумабом ЧОО составила 45,0 % (95 % ДИ; 39,9–50,2), по сравнению с 29,3 % (95 % ДИ; 24,7–34,1) в группе химиотерапии ($p < 0,0001$). Кроме того, медиана длительности ответа в группе комбинации с пембролизумабом составила 8,3 месяцев (диапазон, от 1,2 до 31,0+), по сравнению с 6,0 месяцами (диапазон, от 1,5+ до 25,0+) в группе химиотерапии.

Нежелательные явления, связанные с лечением, которые привели к прекращению терапии в группе комбинации с пембролизумабом, были отмечены у 19,5 % пациентов, по сравнению с 11,6% в группе химиотерапии. НЯ 3–5 степени тяжести, связанные с лечением, были отмечены у 71,9% пациентов в группе комбинации с пембролизумабом и у 67,6% пациентов в группе химиотерапии. В группе комбинации с пембролизумабом было отмечено девять летальных исходов, связанных с лечением, и пять летальных исходов в группе химиотерапии. Иммуноопосредованные нежелательные явления любой степени тяжести были отмечены у 25,7 % пациентов в группе комбинации с пембролизумабом и у 11,6% пациентов в группе химиотерапии.

О раке пищевода

Рак пищевода – это злокачественная опухоль, которая особенно трудно поддается лечению, развивается из слизистой оболочки (внутренний слой) пищевода и прорастает орган наружу. Рак пищевода включает два варианта: плоскоклеточный рак и аденокарциному. Рак пищевода занимает седьмое место по заболеваемости и шестое место в структуре смертности от злокачественных опухолей во всем мире. В 2018 году во всем мире было выявлено более 572 000 новых случаев рака пищевода и зарегистрировано около 509 000 летальных исходов от этого заболевания. По прогнозам, только в США в 2020 году будет зарегистрировано около 18 500 новых случаев рака пищевода и более 16 000 летальных исходов от этого заболевания.

О пембролизумабе

Пембролизумаб – это PD-1 ингибитор, который усиливает способность иммунной системы организма выявлять опухолевые клетки и бороться с ними. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, тем самым активируя Т-лимфоциты, которые могут воздействовать как на опухолевые, так и на здоровые клетки.

Компания MSD обладает крупнейшей в отрасли программой клинических исследований в области иммуноонкологии. В настоящее время пембролизумаб изучается в более, чем 1000 исследованиях, при самых различных злокачественных опухолях и режимах терапии. Целью программы клинического исследования пембролизумаба является изучение его влияния на разные виды опухолей, а также факторов, которые могут предсказать вероятность эффективности терапии пембролизумабом.

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 16 показаниям.

Рак головы и шеи – собирательное понятие, под которым понимают группу злокачественных опухолей, развивающихся в тканях гортани, глотки, носа или его пазух, полости рта или из тканей, которые их окружают. Самым распространенным вариантом опухолей головы и шеи является плоскоклеточный рак (ПРГШ). Ежегодно в России раком головы и шеи болеет более 24 тысяч человек (без учета рака щитовидной железы и рака кожи)¹ Из них более 7,5 тыс. пациентов с распространённым онкологическим процессом. Наиболее значимые факторы риска развития рака головы и шеи - курение табака и злоупотребление алкоголем. К другим факторам риска относится избыточное воздействие солнечного излучения,

¹ Каприн А.Д и соавт. - Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году - <http://www.oncology.ru/service/statistics/>

некоторые инфекции (вирус папилломы человека, вирус Эпштейн-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. Регистрация нового показания пембролизумаба в ПРГШ открывает доступ к инновационной терапии более чем 5 тыс. пациентов в России.

Рак эндометрия

Рак эндометрия является наиболее распространенным типом рака, который развивается в матке. В 2018 году было подсчитано, что во всем мире было зарегистрировано более 382 000 новых случаев заболевания и почти 90 000 смертей от рака тела матки (эти оценки включают как рак эндометрия, так и саркомы матки).

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 местно распространенным 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

- в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и 5-фторурацил (5-ФУ), в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ)
- 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.

Уротелиальный рак

- для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, 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 местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, 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 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) \geq 1) по данным валидированного теста. У пациентов 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

Гепатоцеллюлярный рак

- для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), 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.

RU-KEY-00634, 10.2020

Почечноклеточный рак

- в комбинации с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечноклеточным раком (ПКР)

Мелкоклеточный рак легкого

- для лечения пациентов с местно распространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого (МЛР), которые получали две или более линии терапии

Рак эндометрия

- в комбинации с ленватинибом для лечения пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

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

Более 125 лет компания MSD создает и производит лекарственные препараты и вакцины для профилактики и лечения опасных заболеваний в мире, реализуя свою миссию по спасению и улучшению жизни людей. MSD – это фирменное наименование компании Merck & Co. Inc., штаб-квартира которой находится в Кенилворте, штат Нью-Джерси, США. Мы реализуем и поддерживаем стратегии, программы и партнерские проекты, которые способствуют повышению доступа пациентов к нашим лекарственным препаратам. Сегодня MSD продолжает оставаться первопроходцем в исследованиях по профилактике и лечению заболеваний, которые угрожают жизни людей и животных, включая онкологические и инфекционные заболевания, такие как ВИЧ-инфекция и лихорадка Эбола. Мы стремимся быть ведущей мировой биофармацевтической компанией, ориентированной на научные достижения. Для получения дополнительной информации вы можете посетить наш сайт: www.msd.ru или связаться с нами в [Twitter](#), [Facebook](#), [Instagram](#), [YouTube](#) и [LinkedIn](#).

Контакты для СМИ:

Лилия Закирова | msd.russia@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.