

## Пембролизумаб эффективнее химиотерапии у пациентов с колоректальным раком с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H)

**Пембролизумаб – первый PD-1 ингибитор, продемонстрировавший значительное снижение риска прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с химиотерапией, в исследовании 3 фазы при применении в 1 линии терапии у пациентов с колоректальным раком с MSI-H**

**28.05.2020** - Компания MSD впервые представила результаты исследования KEYNOTE-177, в котором пембролизумаб применялся в качестве первой линии терапии у пациентов с неоперабельным или метастатическим колоректальным раком с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушениями в системе репарации ДНК (dMMR). В исследовании показано, что монотерапия пембролизумабом снижала риск прогрессирования заболевания или смерти на 40 % (ОР = 0,60 [95 % ДИ; 0,45–0,80;  $p = 0,0002$ ]) и обеспечивала медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) 16,5 месяцев, по сравнению с 8,2 месяцами при применении химиотерапии (по выбору исследователя: mFOLFOX6 или FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом или цетуксимабом), которая является стандартом терапии у таких пациентов. Исследование будет продолжено для оценки общей выживаемости (ОВ) – второй первичной конечной точки. Результаты исследования KEYNOTE-177 были представлены на пленарном заседании ежегодного онкологического конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2020 года (тезис доклада № LBA4).

*«На протяжении многих лет стандартом терапии пациентов колоректальным раком с MSI-H в первой линии оставалась комбинация mFOLFOX6 с бевацизумабом. В исследовании KEYNOTE-177 монотерапия PD-1 ингибитором впервые продемонстрировала статистически достоверное и клинически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования по сравнению с химиотерапией у данной группы пациентов», - сообщил доктор Рой Байенс [Roy Baynes], первый вице-президент и руководитель глобальной программы клинических исследований, руководитель медицинской службы научно-исследовательского подразделения MSD. «В лечении пациентов с колоректальным раком с MSI-H существует значительная потребность в новых вариантах терапии первой линии, которые могут обеспечить улучшение отдаленных результатов. Мы признательны организационному комитету ASCO 2020 за возможность представить на пленарном заседании результаты, меняющие*

клиническую практику.

*Пембролизумаб в монотерапии достоверно снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 40 %, по сравнению со стандартной химиотерапией, при меньшем количестве нежелательных явлений, связанных с лечением, у пациентов с метастатическим колоректальным раком с MSI-H. У пациентов, ответивших на лечение пембролизумабом, эффект сохранялся более двух лет», - сообщил профессор Тьерри Андрэ [Thierry Andre], химиотерапевт университета Сорбонны и заведующий химиотерапевтическим отделением больницы Сент-Антуана, Парижского управления медицинской помощи. «Согласно результатам исследования KEYNOTE-177, пембролизумаб в монотерапии может стать новым стандартом терапии первой линии пациентов с метастатическим колоректальным раком с MSI-H».*

В мае 2017 года пембролизумаб стал первым противоопухолевым препаратом, который был одобрен FDA для лечения пациентов с любым типом злокачественных опухолей с MSI-H или dMMR после предшествующей системной терапии.

#### **Дизайн исследования и дополнительные данные исследования KEYNOTE-177 (тезис доклада № LBA4)**

KEYNOTE-177 – это рандомизированное, открытое клиническое исследование 3 фазы по оценке монотерапии пембролизумабом по сравнению со стандартной химиотерапией в качестве терапии первой линии метастатического колоректального рака с MSI-H или dMMR (ClinicalTrials.gov, [NCT02563002](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02563002)). Двойные первичные конечные точки включали ВБП и ОВ. В исследование включено 307 пациентов, которые были рандомизированы для лечения пембролизумабом (200 мг внутривенно в день 1 каждого трехнедельного цикла до 35 циклов) или одним из режимов химиотерапии по выбору исследователя: mFOLFOX6; mFOLFOX6 + бевацизумаб (5 мг/кг в/в в день 1 каждого двухнедельного цикла); mFOLFOX6 + цетуксимаб (400 мг/м<sup>2</sup> в/в, затем 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно во время каждого двухнедельного цикла); FOLFIRI; FOLFIRI + бевацизумаб (5 мг/кг в/в в день 1 каждого двухнедельного цикла); или FOLFIRI + цетуксимаб (400 мг/м<sup>2</sup> в/в, затем 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно во время каждого двухнедельного цикла).

По данным исследования, пембролизумаб продемонстрировал статистически достоверное и клинически значимое улучшение ВБП (OR = 0,60 [95 % ДИ; 0,45–0,80; p = 0,0002]), при медиане ВБП 16,5 месяцев, по сравнению с 8,2 месяцами при химиотерапии. В группе лечения пембролизумабом двухгодичная ВБП составила 48 %, по сравнению с 19 % в группе химиотерапии. В группе пембролизумаба ЧОО составила 43,8 %, по сравнению с 33,1 % в группе химиотерапии, с частотой полных ответов 11,1 % и 3,9 %, соответственно; частичные ответы были отмечены у 32,7 % и 29,2 % пациентов, соответственно. В группе пембролизумаба медиана длительности ответа не была достигнута (диапазон, от 2,3+ до 41,4+ месяцев), по сравнению с 10,6 месяцами в группе химиотерапии (диапазон, от 2,8 до 37,5+). Кроме того, в группе лечения пембролизумабом у 83% пациентов были отмечены длительные ответы на лечение продолжительностью, по меньшей мере, два года, по сравнению с 35 % в группе химиотерапии. 59% пациентов из этого исследования, которым назначено лечение, получили последующую анти-PD-1/PD-L1 терапию после прекращения лечения в группе химиотерапии.

Профиль безопасности пембролизумаба демонстрирует низкую частоту нежелательных явлений (НЯ)  $\geq 3$  степени тяжести, связанных с лечением, по сравнению с химиотерапией (22 % против 66 %, соответственно), при этом новых НЯ отмечено не было. Иммуноопосредованные НЯ и инфузионные реакции были отмечены у 31% пациентов в группе лечения пембролизумабом, и у 13 % пациентов в группе химиотерапии. Наиболее распространенными иммуноопосредованными НЯ в группе лечения пембролизумабом были гипотиреоз (12 %) и колит (7 %), а в группе химиотерапии – инфузионные реакции (8 %).

### **О высоком уровне микросателлитной нестабильности (MSI-H)**

Определение микросателлитной нестабильности (или MSI) Национального института рака – это изменение ДНК, которое происходит в определенных клетках (например, опухолевых), при которых количество микросателлитных повторов (короткие повторы участков ДНК) отличается от количества повторов при наследовании ДНК. Причиной MSI может быть нарушение способности исправления ошибок во время копирования ДНК в клетке. Это нарушение также обозначается, как дефицит репарации ошибок репликации (dMMR). Примерно в 5–15 % случаев колоректального рака, при исследовании опухоли, выявляется MSI-H или dMMR.

### **О колоректальном раке**

Колоректальный рак – злокачественная опухоль толстой или прямой кишки и обозначается, как рак толстой и прямой кишки в зависимости от локализации. Колоректальный рак зачастую развивается на месте полипов на внутренней оболочке толстой или прямой кишки, которые со временем могут трансформироваться в опухоль. Колоректальный рак занимает третье место по заболеваемости и является второй самой частой причиной смерти, обусловленной злокачественными опухолями, во всем мире. В 2018 году в мире было выявлено около 850 000 новых случаев колоректального рака и более 880 000 летальных исходов от этого заболевания. Согласно расчетам, в 2020 году в Соединенных Штатах Америки будет выявлено около 105 000 новых случаев колоректального рака и более 43 000 случаев рака прямой кишки, что приведет к более 53 000 летальных исходов от этого заболевания. Показатели 5-летней выживаемости пациентов с распространенным / метастатическим колоректальным раком (IV стадии) составляют 14 % и 15 % для рака толстой и прямой кишки, соответственно.

### **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 14 показаниям.

### **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**

- 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 местно распространенной 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 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 (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.

#### **Почечно-клеточный 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

### **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](http://www.msd.ru) или связаться с нами в [Twitter](#), [Facebook](#), [Instagram](#), [YouTube](#) и [LinkedIn](#).

**Контакты для СМИ:** Лилия Закирова | [msd.russia@merck.com](mailto: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](http://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.*

