

Пембролизумаб в комбинации с ленватинибом обеспечивает клинически значимый ответ на терапию при неоперабельной гепатоцеллюлярной карциноме и распространенном почечноклеточном раке

28.05.2020 — Компании MSD и Eisai представили результаты двух исследований пембролизумаба в комбинации с ленватинибом – KEYNOTE-524/исследование 116 и KEYNOTE-146/исследование 111. Пембролизумаб в комбинации с ленватинибом обеспечивает клинически значимую частоту объективных ответов (ЧОО) у пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) без предшествующего системного лечения и у пациентов с метастатическим светлоклеточным почечноклеточным раком (ПКР) при прогрессировании на иммунотерапии.

«Продemonстрированная противоопухолевая активность комбинации пембролизумаба и ленватиниба подтверждает потенциал данного терапевтического режима при лечении пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и почечно-клеточным раком», - сообщил доктор **Джонатан Ченг [Jonathan Cheng]**, вице-президент научно-исследовательского подразделения MSD по клиническим исследованиям в онкологии. *«Исследования по комбинированному применению пембролизумаба и ленватиниба являются важной частью нашей программы клинических исследований в онкологии, и мы продолжаем исследование этой комбинации при различных типах злокачественных опухолей на разных стадиях».*

«Полученные данные по противоопухолевой активности комбинации препаратов вселяют в нас энтузиазм и уверенность относительно возможностей применения пембролизумаба в комбинации с ленватинибом благодаря непрерывно увеличивающейся доказательной базе при различных типах распространенных злокачественных опухолей», - сообщил доктор **Такаши Ова [Takashi Owa]**, руководитель отдела по открытию и разработке препаратов онкологической бизнес-группы в компании Eisai. *«Наши усилия по изучению данной комбинации подтверждают нашу приверженность поиску новых вариантов терапии злокачественных опухолей, трудно поддающихся лечению».*

Результаты исследований KEYNOTE-524/исследование 116 и KEYNOTE-146/исследование 111 были представлены во время виртуальной научной программы ежегодного конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2020 года.

Дизайн исследования и данные KEYNOTE-524/исследование 116 (тезис доклада № 4519)

KEYNOTE-524/исследование 116 (ClinicalTrials.gov, NCT03006926) – это открытое, не сравнительное исследование 1b фазы по оценке пембролизумаба в комбинации с ленватинибом у пациентов с неоперабельной ГЦК без предшествующего системного лечения (n = 100). Пациенты получали лечение пембролизумабом в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 недели в комбинации с ленватинибом в дозе 8 или 12 мг (на основании исходной массы тела < 60 килограмм или ≥ 60 килограмм, соответственно) перорально один раз в сутки. Первичные конечные точки включали

частоту объективного ответа (ЧОО) и длительность ответа на основании модифицированных критериев оценки ответа при солидных опухолях (mRECIST) и RECIST 1.1, согласно независимому пересмотру данных. Вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования (ВБП), время до прогрессирования (ВДП) и общую выживаемость (ОВ). На момент среза данных (31 октября 2019 года) и при медиане наблюдения 10,6 месяцев (95 % ДИ; 9,2–11,5), 37 пациентов продолжали лечение (пембролизумаб в комбинации с ленватинибом: n = 34; ленватиниб: n = 3) в рамках исследования, медиана продолжительности терапии в группе пембролизумаба в комбинации с ленватинибом составила 7,9 месяцев (диапазон: 0,2–31,1).

Согласно данным окончательного анализа первичных конечных точек, пембролизумаб в комбинации с ленватинибом демонстрирует ЧОО – 36 % (n = 36) (95 % ДИ; 26,6–46,2), с частотой полных ответов – 1 % (n = 1) и частичных ответов – 35 % (n = 35), медианой ДО – 12,6 месяцев (95 % ДИ; 6,9–не оценено), при использовании критериев RECIST 1.1 с независимым пересмотром данных. По результатам оценки с использованием критериев mRECIST и независимого пересмотра данных, пембролизумаб в комбинации с ленватинибом демонстрирует ЧОО – 46 % (n = 46) (95 % ДИ; 36,0–56,3) с частотой полных ответов – 11 % (n = 11) и частичных ответов – 35 % (n = 35), медианой ДО – 8,6 месяцев (95 % ДИ; 6,9–не оценено).

Дизайн исследования и данные по когорте пациентов с ПКР – KEYNOTE-146/исследование 111 (тезис доклада № 5008)

KEYNOTE-146/исследование 111 (ClinicalTrials.gov, NCT02501096) – это открытое не сравнительное исследование 1b/2 фазы по оценке ПЕМБРОЛИЗУМАБА в комбинации с ЛЕНВАТИНИБОМ у пациентов с некоторыми типами солидных злокачественных опухолей. Результаты исследования 2 фазы в когорте из 104 пациентов с метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком при прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа PD-1/PD-L1, оценка проводилась с использованием критериев RECIST 1.1. Пациенты получали лечение ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 недели в комбинации с ЛЕНВАТИНИБОМ в дозе 20 мг перорально один раз в сутки до развития неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания, максимально до 35 циклов (приблизительно два года). Первичной конечной точкой являлась ЧОО на 24 неделе с использованием иммуноопосредованных критериев RECIST (irRECIST) по оценке исследователя. Вторичные конечные точки включали ЧОО, ВБП, ОВ, безопасность и переносимость терапии.

Согласно результатам исследования 2 фазы на момент среза данных (9 апреля 2020 года), ПЕМБРОЛИЗУМАБ в комбинации с ЛЕНВАТИНИБОМ демонстрирует ЧОО – 51 % на неделе 24 (95 % ДИ; 41–61) с использованием irRECIST по оценке исследователя. По результатам оценки исследователя с использованием irRECIST, ЧОО составила 55 % (95 % ДИ; 45–65), с частотой частичных ответов – 55 %, стабилизаций заболевания – 36 % и прогрессирования заболевания – 5 % (5 % пациентов не могли быть оценены). Медиана ДО составила 12 месяцев (95 % ДИ; 9–18). Медиана ВБП составила 11,7 месяцев (95 % ДИ; 9,4–17,7), 12-месячная ВБП составила 45 % (95 % ДИ, 32–57). Медиана ОВ не была достигнута (НД) (95 % ДИ; 16,7–НД), и 12-месячная ОВ составила 77 % (95 % ДИ, 67–85).

По результатам оценки исследователя с использованием критериев RECIST 1.1, ЧОО составила 52 % (95 % ДИ; 42–62), с частотой частичных ответов – 52 %, стабилизаций заболевания – 38 % и прогрессирования заболевания – 6 % (5 % пациентов не могли быть оценены). Медиана ДО составила 12 месяцев (95 % ДИ; 9–18). Медиана ВБП составила 11,3 месяцев (95 % ДИ; 7,6–17,7), 12-месячная ВБП составила 44 % (95 % ДИ, 31–55).

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 или связаться с нами в [Twitter](https://twitter.com/msdrussia), [Facebook](https://facebook.com/msdrussia), [Instagram](https://instagram.com/msdrussia), [YouTube](https://youtube.com/msdrussia) и [LinkedIn](https://linkedin.com/company/msdrussia).

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.