

**Компании MSD и Eisai представили первые данные двух исследований по оценке пембролизумаба в комбинации с ленватинибом в терапии семи типов злокачественных опухолей**

**Согласно данным исследования 2 фазы LEAP-004, каждый пятый пациент отвечает на терапию пембролизумабом в комбинации с ленватинибом при лечении нерезектабельной или метастатической меланомы при прогрессировании после анти-PD-1/PD-L1 терапии**

**07.10.2020** – Компании MSD и Eisai сообщили новые данные двух исследований по оценке пембролизумаба (MSD) в комбинации с ленватинибом (Eisai). Согласно новым данным исследования 2 фазы LEAP-004, применение комбинации пембролизумаба и ленватиниба обеспечивает частоту объективных ответов (ЧОО) – 21,4 % (95 % ДИ; 13,9–30,5) при лечении нерезектабельной или метастатической меланомы при прогрессировании после анти-PD-1/PD-L1 терапии. По данным исследования 2 фазы LEAP-005, пембролизумаб в комбинации с ленватинибом демонстрирует ЧОО в диапазоне от 9,7 % до 32,3 % (95 % ДИ; 2,0–51,4) при лечении тройного негативного рака молочной железы (ТНПМЖ), рака яичников, рака желудка, колоректального рака (при отсутствии высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) / дефицита репарации ошибок репликации (dMMR)), мультиформной глиобластомы и рака желчных протоков после предшествующего лечения.

*«Развитие клинической программы пембролизумаба и ленватиниба открывает новые возможности для терапии ряда агрессивных форм злокачественных опухолей и расширяет наши познания о возможностях комбинированной иммунотерапии», - сообщил доктор **Скот Еббингхаус (Scot Ebbinghaus)**, вице-президент отдела клинических исследований, научно-исследовательского подразделения MSD. «Представленные клинические данные отражают значительный прогресс, достигнутый в изучении возможностей комбинации пембролизумаба и ленватиниба, в особенности в лечении пациентов с метастатической меланомой при прогрессировании после анти-PD-1/PD-L1 терапии».*

*«Мы вдохновлены полученными данными, в настоящее время потенциал пембролизумаба в комбинации с ленватинибом изучается в 19 клинических исследованиях при лечении 13 типов злокачественных опухолей», - сообщил доктор **Такаши Ова [Takashi Owa]**, руководитель отдела по открытию и разработке препаратов онкологической бизнес-группы в компании Eisai. «Эти данные помогут нам не только узнать больше о комбинации, но также будут способствовать удовлетворению существующих потребностей пациентов с различными онкологическими заболеваниями».*

## Дизайн и данные исследования LEAP-004 (тезис доклада № LBA44)

Исследование LEAP-004 ([ClinicalTrials.gov, NCT03776136](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03776136)) – это открытое несравнительное исследование 2 фазы по оценке пембролизумаба в комбинации с ленватинибом в лечении пациентов с неоперабельной или диссеминированной меланомой при прогрессировании после анти-PD-1/PD-L1 терапии в течение 12 недель. Пациенты получали лечение ленватинибом в дозе 20 мг перорально один раз в сутки до неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания в комбинации с пембролизумабом в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 недели до неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания, всего до 35 циклов терапии (приблизительно 2 года). Первичной конечной точкой была выбрана ЧОО (с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1) при помощи заслепленного независимого центрального пересмотра данных). Вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования (ВБП) и длительность ответа (ДО) (оценка с использованием критериев RECIST 1.1 при помощи заслепленного независимого центрального пересмотра данных), общую выживаемость (ОВ) и безопасность.

На момент оценки данных (10.06.2020) в исследование было включено 103 пациента, которые получили лечение по протоколу. При медиане наблюдения 12 месяцев (диапазон, от 8,7 до 15,6) пембролизумаб в комбинации с ленватинибом продемонстрировал общую ЧОО (согласно центральному независимому заслепленному пересмотру данных) – 21,4 % (n = 22) (95 % ДИ; 13,9–30,5) с частотой полных ответов – 1,9 % (n = 2) и частичных ответов – 19,4 % (n = 20). Во всей исследуемой популяции пациентов медиана длительности ответа составила 6,3 месяцев (диапазон, от 2,1+ до 11,1+), при этом 72,6 % (95 % ДИ; от 46,2 до 87,6) ответов длительностью, по меньшей мере, 6 месяцев. Медиана ВБП составила 4,2 месяца (диапазон, от 3,5 до 6,3), у 73,8 % пациентов отмечено прогрессирование заболевания или летальный исход, а 9-месячная ВБП составила 26,2 % (95 % ДИ; 17,4–35,9). Медиана ОВ составила 13,9 месяцев (диапазон, от 10,8 до НД [не достигнуто]), летальный исход отмечен у 44,7 % пациентов, а 9-месячная ОВ составила 65,4 % (95 % ДИ; 55,2–73,8).

Согласно эксплоративному анализу, среди 29 пациентов с прогрессированием заболевания после анти-PD-1/L1 терапии в комбинации с анти-CTLA4 ЧОО (согласно центральному независимому заслепленному пересмотру данных) составила 31,0 % (95 % ДИ; 15,3–50,8), с частотой полных ответов – 3,4 % (n = 1) и частичных ответов – 27,6 % (n = 8) и частотой контроля заболевания (согласно центральному независимому заслепленному пересмотру данных) – 62,1 % (95 % ДИ; 42,3–79,3). Во всей исследуемой популяции пациентов частота контроля заболевания (согласно центральному независимому заслепленному пересмотру данных) составила 65,0 % (95 % ДИ; 55,0–74,2).

Нежелательные явления, связанные с лечением, которые привели к прекращению терапии пембролизумабом и/или ленватинибом, были отмечены у 7,8 % пациентов. НЯ 3–5 степени тяжести, связанные с лечением, были отмечены у 44,7 % (3 степени тяжести – 39,8 %; 4 степени тяжести – 3,9 %; 5 степени тяжести – 1,0 %) и серьезные НЯ, связанные с лечением, были отмечены у 18,4 % пациентов. Наиболее частыми НЯ, связанными с лечением, любой степени тяжести ( $\geq 30$  % всей популяции пациентов) были гипертензия (56,3 %), диарея (35,9 %), тошнота (34,0 %), гипотиреоз (33,0 %) и снижение аппетита (31,1 %).

## Дизайн и данные исследования LEAP-005 (тезис доклада № LBA41)

LEAP-005 ([ClinicalTrials.gov, NCT03797326](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03797326)) – это открытое несравнительное исследование 2 фазы по оценке пембролизумаба в комбинации с ленватинибом в лечении пациентов с солидными злокачественными опухолями после предшествующей терапии. В исследовании принимали участие когорты пациентов с ТНПМЖ, раком яичников, раком желудка, колоректальным раком (не-MSI-H/pMMR), мультиформной глиобластомой, раком желчных протоков. Пациенты получали лечение ленватинибом в дозе 20 мг перорально один раз в сутки до неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания в комбинации с пембролизумабом в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 недели до неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания, всего до 35 циклов терапии (приблизительно 2 года). Первичные конечные точки включали ЧОО (с использованием критериев RECIST 1.1 при помощи центрального независимого заслепленного пересмотра данных, также использовалась оценка ответа (только для мультиформной глиобластомы) с использованием нейроонкологических критериев (RANO) при помощи центрального независимого заслепленного пересмотра данных), и безопасность. Вторичные конечные точки включали частоту контроля заболевания (с использованием критериев RECIST 1.1 или RANO (только для мультиформной глиобластомы) при помощи центрального независимого заслепленного пересмотра данных), длительность ответа (с использованием критериев RECIST 1.1 или RANO (только для мультиформной глиобластомы) при помощи центрального независимого заслепленного пересмотра данных), ВБП (с использованием критериев RECIST 1.1 или RANO (только для мультиформной глиобластомы) при помощи центрального независимого заслепленного пересмотра данных) и ОВ.

На момент среза данных (10.04.2020) в исследование было включено 187 пациентов, которые получили лечение. Частота подтвержденных объективных ответов при лечении шести типов опухолей, а также дополнительные данные по эффективности и безопасности при медиане наблюдения 8,6 месяцев (диапазон, от 1,9 до 13,1) следующие:

	2/3 линии терапии, ТНRMЖ (n = 31)	4 линия терапии, рак яичников (n = 31)	3 линия терапии, рак желудка (n = 31)	3 линия терапии, колоректальн ый рак (n = 32)	2 линия терапии, рак желчных протоков (n = 31)	2 линия терапии, мультиформная глиобластома (n = 31)
ЧОО, % (95 % ДИ)	29,0 (14,2–48,0)	32,3 (16,7–51,4)	9,7 (2,0–25,8)	21,9 (9,3–40,0)	9,7 (2,0–25,8)	16,1 (5,5–33,7)
Частота контроля заболевания, % (95 % ДИ)	58,1 (39,1–75,5)	74,2 (55,4–88,1)	48,4 (30,2–66,9)	46,9 (29,1–65,3)	67,7 (48,6–83,3)	58,1 (39,1–75,5)
Медиана длительности ответа (диапазон), месяцы	НД (от 0,0 до 8,4+)	НД (от 1,5+ до 7,9+)	НД (от 2,1+ до 2,3+)	НД (от 2,1+ до 10,4+)	5,3 (от 2,1+ до 6,2)	3,2 (от 2,5 до 4,9+)
НЯ ≥ 3 степени тяжести, связанные с лечением, % (n)	55 (17)	68 (21)	42 (13)	50 (16)	48 (15)	35 (11)
Летальный исход вследствие НЯ, связанных с лечением, % (n)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	0 (0)	3 (1)
Прекратили лечение вследствие НЯ, связанных с лечением, % (n)	10 (3)	13 (4)	6 (2)	9 (3)	6 (2)	6 (2)
+, отсутствие прогрессирования заболевания (ПЗ) при последнем обследовании; ЧКЗ, частота контроля заболевания (частота наилучших подтвержденных ответов: полные / частичные ответы; стабилизации заболевания); ДО, длительность ответа; НД, не достигнуто						

Наиболее частыми НЯ, связанными с лечением, любой степени тяжести (≥ 20 % всей популяции пациентов) были гипертензия (39,0 %), утомляемость (29,4 %), диарея (26,7 %), снижение аппетита (25,1 %), гипотиреоз (27,8 %) и тошнота (21,9 %). Исследование продолжается, в каждую когорту будет дополнительно включено около 100 пациентов.

## 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)<sup>1</sup> Из них более 7,5 тыс. пациентов с распространенным 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, 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)

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

- 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.

#### **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](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.*