

Переважа пембролізумабу у комбінації з хіміотерапією у раніше не лікованих пацієнток із місцево-рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним раком грудної залози

За результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази KEYNOTE-355

Можливості лікування тричі негативного раку грудної залози (РГЗ) обмежені через відсутність мішеней для терапевтичного втручання. Порівняно з іншими типами раку тричі негативний РГЗ характеризується агресивнішим перебігом, розвитком раннього рецидиву та гіршою виживаністю (R. Dent et al., 2009; F. Kassam et al., 2009). Цитотоксична терапія, яка включає таксани та препарати платини, залишається стандартом лікування таких пацієнток, проте на фоні хіміотерапії (ХТ) швидко розвивається резистентність (F. Kassam et al., 2009; M. Arnedos et al., 2012). Тому існує необхідність у вдосконаленні наявних терапевтичних опцій у цієї категорії хворих.

Взаємодія рецептора програмованої клітинної смерті (PD-1) та його ліганду (PD-L1) є основним шляхом, який використовується пухлинами для пригнічення активної імунної відповіді, опосередкованої Т-клітинами. Монотерапія анти-PD-1 моноклональним

антитілом пембролізумабом (Кітруда®, компанія МСД) демонструє високу протипухлинну активність та прийнятний профіль безпеки при різних типах раку, у тому числі тричі негативному метастатичному РГЗ. Водночас результати деяких клінічних досліджень

вказують на те, що поєднання ХТ з пембролізумабом є перспективною терапевтичною опцією у пацієнток з РГЗ без значного збільшення токсичності (R. Nanda et al., 2020; P. Schmid et al., 2020).

KEYNOTE-355 – рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази, у якому порівнювали ефективність і безпеку поєднаного використання пембролізумабу з ХТ і лише ХТ у пацієнток із місцево-рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним РГЗ, які раніше не отримували лікування. Критеріями включення у дослідження були вік ≥ 18 років, підтверджений тричі негативний РГЗ, щонайменше одне вимірюване ураження, надання нещодавно отриманого зразка місцево-рецидивуючого нерезектабельного або метастатичного ураження для визначення тричі негативного статусу РГЗ та статусу PD-L1 за допомогою імуногістохімічного дослідження; статус за ECOG 0-1; адекватна функція органів. У дослідженні також могли брати участь пацієнтки з метастатичним тричі негативним РГЗ *de novo*, а також пацієнтки, які звершили лікування з приводу РГЗ I-III стадії щонайменше 6 міс тому.

Методи

Дослідження складалося з двох етапів. Метою першого етапу було оцінити безпеку та переносимість поєднання пембролізумабу з різними варіантами ХТ. У рамках першого етапу 35 пацієнток були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 для отримання пембролізумабу по 200 мг через кожні 3 тижні та одного з трьох варіантів ХТ (наб-паклітаксел 100 мг/м² площі поверхні тіла у 1-й, 8, 15-й дні 28-денного циклу; паклітаксел 90 мг/м² у 1-й, 8, 15-й дні 28-денного циклу; гемцитабін 1000 мг/м² + карбоплатин у 1-й та 8-й дні 21-денного циклу).

У рамках другого етапу дослідження 847 пацієнток були рандомізовані у співвідношенні 2:1 у групи пембролізумаб + ХТ та плацебо + ХТ. Факторами стратифікації були тип ХТ під час дослідження (таксан або гемцитабін-карбоплатин), початкова експресія PD-L1 (комбінований позитивний бал – CPS ≥ 1 або CPS < 1) та наявність чи відсутність попереднього лікування хіміопрепаратом того самого класу в неоад'ювантному чи ад'ювантному режимі.

Первинною кінцевою точкою другого етапу дослідження була виживаність без прогресування (ВБП) на основі RECIST 1.1 та загальна виживаність у пацієнток із CPS ≥ 10 , ≥ 1 та ІТТ-популяції. Також були визначені вторинні кінцеві точки: частота об'єктивної відповіді, тривалість відповіді та рівень контролю захворювання на основі RECIST 1.1. Оцінка профілю безпеки також була включена до переліку вторинних кінцевих точок. Побічні явища (ПЯ) оцінювалися протягом усього дослідження та протягом 30 днів після припинення лікування (90 днів у разі тяжких ПЯ).

Результати

847 пацієнток з 209 медичних центрів 29 країн були рандомізовані у групи лікування пембролізумаб + ХТ (n=566) або плацебо + ХТ (n=281). Початкові характеристики учасниць були збалансованими в обох групах. У 211 (25%) із 847 хворих CPS становив < 1 , у 636 (75%) ≥ 1 , у 323 (38%) ≥ 10 . При другому проміжному аналізі даних медіана спостереження у групі

пембролізумаб + ХТ дорівнювала 25,9 міс, у групі плацебо + ХТ – 26,3 міс.

У пацієнток з CPS ≥ 10 (рис. А) медіана ВБП становила 9,7 міс у групі пембролізумаб + ХТ та 5,6 міс у групі плацебо + ХТ (відношення ризиків – ВР – прогресування або смерті 0,65; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,49-0,86; p=0,0012). Пембролізумаб демонстрував перевагу порівняно з плацебо щодо 6-місячної ВБП (65,0 та 46,9% відповідно) та 12-місячної ВБП (39,1 та 23,0% відповідно).

У пацієнток з CPS ≥ 1 (рис. Б) медіана ВБП складала 7,6 міс у групі пембролізумаб + ХТ та 5,6 міс у групі плацебо + ХТ (ВР 0,74; 95% ДІ 0,61-0,90; p=0,0014). Пембролізумаб демонстрував перевагу порівняно з плацебо щодо 6-місячної ВБП (56,4 та 46,6% відповідно) та 12-місячної ВБП (31,7 та 19,4% відповідно).

В ІТТ-популяції (рис. В) медіана ВБП дорівнювала 7,5 міс у групі пембролізумаб + ХТ та 5,6 міс у групі плацебо + ХТ (ВР 0,82; 95% ДІ 0,69-0,97). Пембролізумаб демонстрував перевагу порівняно з плацебо щодо 6-місячної ВБП (55,4 та 47,8% відповідно) та 12-місячної ВБП (29,8 та 20,9% відповідно).

У пацієнток з CPS < 1 медіана ВБП становила 6,3 міс у групі пембролізумаб + ХТ та 6,2 міс у групі плацебо + ХТ (ВР 1,08; 95% ДІ 0,77-1,53). Таким чином, ефективність пембролізумабу залежить від рівня експресії PD-L1: чим він вищий, тим кращим є результат лікування. Перевага схеми пембролізумаб + ХТ загалом була однаковою у підгрупах за варіантом ХТ (наб-паклітаксел, паклітаксел або гемцитабін-карбоплатин), періодом без захворювання (метастатична хвороба *de novo*; < 12 міс; ≥ 12 міс).

ПЯ будь-якого ступеня тяжкості, які автори пов'язували із досліджуваним лікуванням, виникли у 95% з 562 пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та у 95% з 281 пацієнток групи плацебо + ХТ. Найпоширенішими ПЯ були анемія (49 та 46% відповідно), нейтропенія (41 та 38% відповідно), нудота (39 та 41% відповідно). ПЯ 3 ступеня тяжкості та вище мали 68% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та 67% – групи плацебо + ХТ.

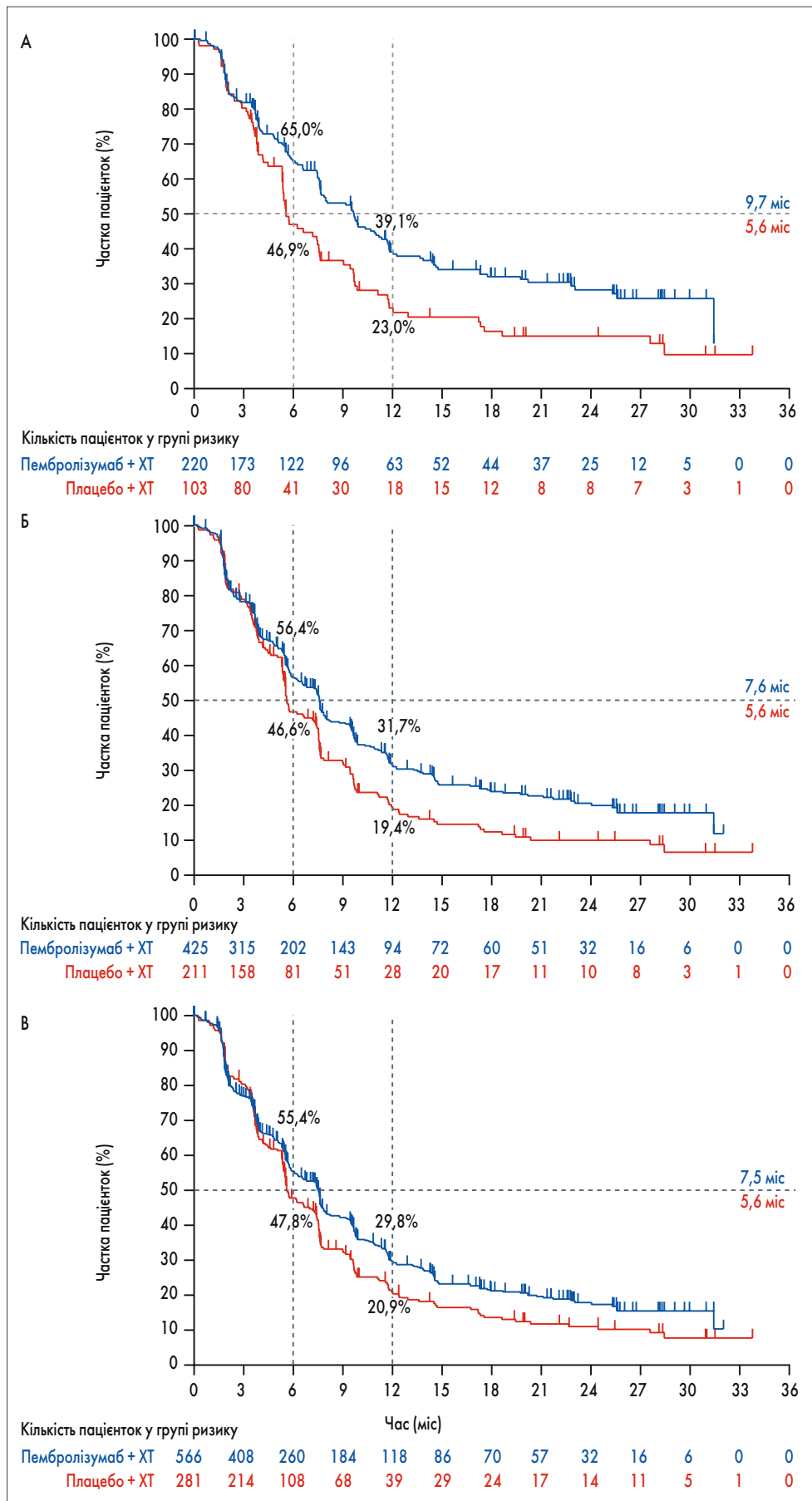
Імунно-опосередковані ПЯ розвинулися у 26% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та у 6% – плацебо + ХТ. Серед них ПЯ 3 ступеня тяжкості та вище були виявлені у 5% хворих, які отримували пембролізумаб + ХТ, та 0% – плацебо + ХТ. Інфузійні реакції виникли у 4% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та у 5% пацієнток групи плацебо + ХТ.

Висновки

Поєднане застосування пембролізумабу з ХТ у першій лінії терапії демонструє значну клінічну перевагу порівняно з лише ХТ у пацієнток із метастатичним тричі негативним РГЗ та експресією PD-L1 (CPS ≥ 10). У дослідженні спостерігалася чітка тенденція до підвищення ефективності схеми пембролізумаб + ХТ при збільшенні рівня експресії PD-L1. Безпека досліджуваних режимів відповідає відомим профілям кожного з режимів, і нових несприятливих подій не спостерігалось. Отримані дані свідчать на користь додавання пембролізумабу (Кітруда®, компанія МСД) до стандартних схем ХТ у першій лінії у пацієнток із місцево-рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним тричі негативним РГЗ.

Підготувала Ілона Цюпа

За матеріалами Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial.



КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01, наказ МОЗ України № 43 від 11.01.2022 р.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування.

КІТРУДА®. Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Противпоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування: імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіпофізизит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції: бульозний pemфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2% пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Ембріофетальна токсичність: препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Проконсультуйте жінку щодо потенційного ризику для плода. Проконсультуйте жінку репродуктивного віку щодо використання високоефективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози застосування у період вагітності або годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Діти.** Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з сНЛ, РМВСЛ, МСС, пухлиною з MSI-H та раком з ТМВ-Н. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгій/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. РП: UA/16209/01/01 Наказ МОЗ №43 від 11.01.2022. Термін дії РП: з 01.08.2017 по 01.08.2022.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я та пацієнтів, яким лікар призначив препарат компанії MSD Кітруда®. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. Ця інформація надана компанією MSD в якості професійної підтримки фахівцям сфери охорони здоров'я. Матеріал затверджений: лютий 2022. Матеріал дійсний до: лютий 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені. Може розповсюджуватися у необмеженій кількості копій. ТОВ «МСД Україна». Адреса: вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. www.msd.ua

