

J. Cortes, H.S. Rugo, D.W. Cescon et al. for the KEYNOTE-355 Investigators

Місцево-рецидивуючий нерезектабельний або метастатичний потрійний негативний рак грудної залози: ефективність пембролізумабу у комбінації з хіміотерапією у раніше не лікованих пацієнток

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

Потрійний негативний рак грудної залози (РГЗ) – найагресивніший підтип РГЗ, який характеризується відсутністю експресії рецепторів до естрогену (ER-), прогестерону (PR-) та ампліфікації людського епідермального фактора росту (HER2-), що обмежує можливість застосування ендокринних і таргетних анти-HER2 препаратів у цих хворих. Стандартом лікування при ньому вважається цитотоксична терапія. У проміжному аналізі даних рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази KEYNOTE-355 додавання пембролізумабу до хіміотерапії асоціювалося зі збільшенням частоти загальної виживаності порівняно з застосуванням лише хіміотерапії у пацієнток із метастатичним потрійним негативним РГЗ.

Монотерапія анти-PD-1 моноклональним антитілом пембролізумабом забезпечувала тривалу протипухлинну активність у першій лінії лікування потрійного негативного PD-L1 позитивного метастатичного РГЗ. При цьому ефективність пембролізумабу зростала у разі підвищення експресії PD-L1. Результати проміжного аналізу даних, отриманих у дослідженні III фази KEYNOTE-355, свідчать, що поєднання пембролізумабу з ХТ у першій лінії терапії демонструє значну клінічну перевагу порівняно з лише ХТ у пацієнток із метастатичним

потрійним негативним РГЗ та експресією PD-L1 (комбінований позитивний бал – CPS ≥ 10). Нижче представлені результати остаточного аналізу даних дослідження KEYNOTE-355 із оцінкою загальної виживаності (ЗВ) пацієнток, які отримували пембролізумаб (Кітруда®, компанія «МСД») + ХТ проти плацебо + ХТ.

Методи

У рамках цього етапу дослідження 847 пацієнток були рандомізовані у співвідношенні 2:1 у групи пембролізумаб (200 мг через кожні

3 тижні) + ХТ (однин із трьох варіантів: 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) та плацебо + ХТ. Факторами стратифікації були тип ХТ під час дослідження (таксан або гемцитабін-карбоплатин), початкова експресія PD-L1 (CPS ≥ 1 чи CPS < 1) та наявність або відсутність попереднього лікування хіміопрепаратом того самого класу в неoad'ювантному чи ад'ювантному режимі.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП) за RECIST 1.1 та ЗВ у пацієнток із CPS ≥ 10 , ≥ 1 та ІТТ-популяції. Вторинними кінцевими точками були частота об'єктивної відповіді, тривалість відповіді та рівень контролю захворювання (повна відповідь + часткова відповідь + стабілізація впродовж ≥ 24 тижнів) за RECIST 1.1, а також оцінка профілю безпеки. Безпеку аналізували серед усіх пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу пембролізумабу, плацебо або ХТ. Побічні явища (ПЯ) оцінювали впродовж усього дослідження та протягом 30 днів після припинення лікування (90 днів у разі тяжких ПЯ).

Результати

847 пацієнток із 209 медичних центрів 29 країн із січня 2017-го по червень 2018 року були рандомізовані у групи лікування пембролізумаб + ХТ (n=566) або плацебо + ХТ (n=281). Початкові характеристики учасниць були зіставними в обох групах, а у підгрупах CPS ≥ 1 (636 пацієнток; 75,1%) та CPS ≥ 10 (323 пацієнтки; 38,1%) – подібними до таких у ІТТ-популяції. Медіана спостереження у групі пембролізумаб + ХТ дорівнювала 26,4 міс, у групі плацебо + ХТ – 23,1 міс.

У підгрупі CPS ≥ 10 медіана ЗВ становила 23,0 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 19,0-26,3) у групі пембролізумаб + ХТ та 16,1 міс (95% ДІ 12,6-18,8) у групі плацебо + ХТ (відношення ризиків – ВР – прогресування або смерті 0,73; 95% ДІ 0,55-0,95; p=0,0185; рис. А). Вісімнадцятимісячна ЗВ у групі пембролізумаб + ХТ дорівнювала 58,3% (95% ДІ 51,4-64,5), у групі плацебо + ХТ – 44,7% (95% ДІ 34,9-53,9).

У підгрупі CPS ≥ 1 медіана ЗВ становила 17,6 міс (95% ДІ 15,5-19,5) у групі пембролізумаб + ХТ та 16,1 міс (95% ДІ 12,8-17,4) у групі плацебо + ХТ (ВР 0,86; 95% ДІ 0,72-1,04; p=0,1125; рис. Б). Вісімнадцятимісячна ЗВ у групі пембролізумаб + ХТ сягала 48,4% (95% ДІ 34,5 – 53,0), у групі плацебо + ХТ – 41,4% (95% ДІ 34,7-48,0).

В ІТТ-популяції медіана ЗВ становила 17,2 міс (95% ДІ 15,3-19,0) у групі пембролізумаб + ХТ та 15,5 міс (95% ДІ 13,9-17,2) у групі плацебо + ХТ (ВР 0,89; 95% ДІ 0,76-1,05; рис. В). Вісімнадцятимісячна ЗВ у групі пембролізумаб + ХТ становила 47,8% (95% ДІ 43,6-51,9) проти 41,8% (95% ДІ 36,0-47,5) у групі плацебо + ХТ.

Ефективність пембролізумабу залежала від рівня експресії PD-L1: кращі результати лікування демонстрували пацієнтки із вищим рівнем PD-L1. При цьому ЗВ була зіставною у пацієнток із CPS ≥ 10 та CPS ≥ 20 .

При оцінюванні додаткових порогових значень CPS було встановлено, що ЗВ у групах пембролізумаб + ХТ та плацебо + ХТ є зіставною у пацієнток із CPS ≤ 1 (ВР 0,97; 95% ДІ

0,72-1,32) та CPS 1-9 (ВР 1,09; 95% ДІ 0,85-1,40). Ефективність додавання пембролізумабу до ХТ була однаковою у пацієнток із CPS 10-19 (ВР 0,71; 95% ДІ 0,46-1,09) та CPS ≥ 20 (ВР 0,72; 95% ДІ 0,51-1,01).

Результати оцінювання медіани ВБП і частоти об'єктивної відповіді були зіставні з отриманими при другому проміжному аналізі (J. Cortes et al., 2020) та залишалися кращими за додавання пембролізумабу.

Медіана ВБП у підгрупі CPS ≥ 10 становила 9,7 міс у групі пембролізумаб + ХТ та 5,6 міс у групі плацебо + ХТ (ВР 0,66; 95% ДІ 0,50-0,88), у підгрупі CPS ≥ 1 – 7,6 та 5,6 міс відповідно (ВР 0,75; 95% ДІ 0,62-0,91), в ІТТ-популяції – 7,5 та 5,6 міс відповідно (ВР 0,82; 95% ДІ 0,69-0,97).

Об'єктивна відповідь у підгрупі CPS ≥ 10 була досягнута у 116 (52,7%) із 220 пацієнток у групі пембролізумаб + ХТ та у 42 (40,8%) зі 103 учасниць у групі плацебо + ХТ, у підгрупі CPS ≥ 1 – у 191 (44,9%) із 425 пацієнток та у 82 (38,9%) із 211 хворих відповідно, в ІТТ-популяції – у 231 (40,8%) з 566 пацієнток та у 104 (37,0%) із 281 пацієнтки відповідно.

Додавання пембролізумабу до ХТ сприяло досягненню довшої відповіді на лікування. Зокрема, у підгрупі CPS ≥ 10 тривалість відповіді склала 12,8 міс у групі пембролізумаб + ХТ проти 7,3 міс у групі плацебо + ХТ.

ПЯ будь-якого ступеня тяжкості, які, на думку авторів дослідження, були пов'язані із призначенням лікуванням, виникли у 96,3% із 562 учасниць групи пембролізумаб + ХТ та у 95,0% з 281 пацієнтки групи плацебо + ХТ. Найпоширенішими ПЯ були анемія (49,1 та 45,9% відповідно), нейтропенія (41,1 та 38,1% відповідно), нудота (39,3 та 41,3% відповідно). ПЯ 3 ступеня тяжкості та вище мали 68,1% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та 66,9% – плацебо + ХТ.

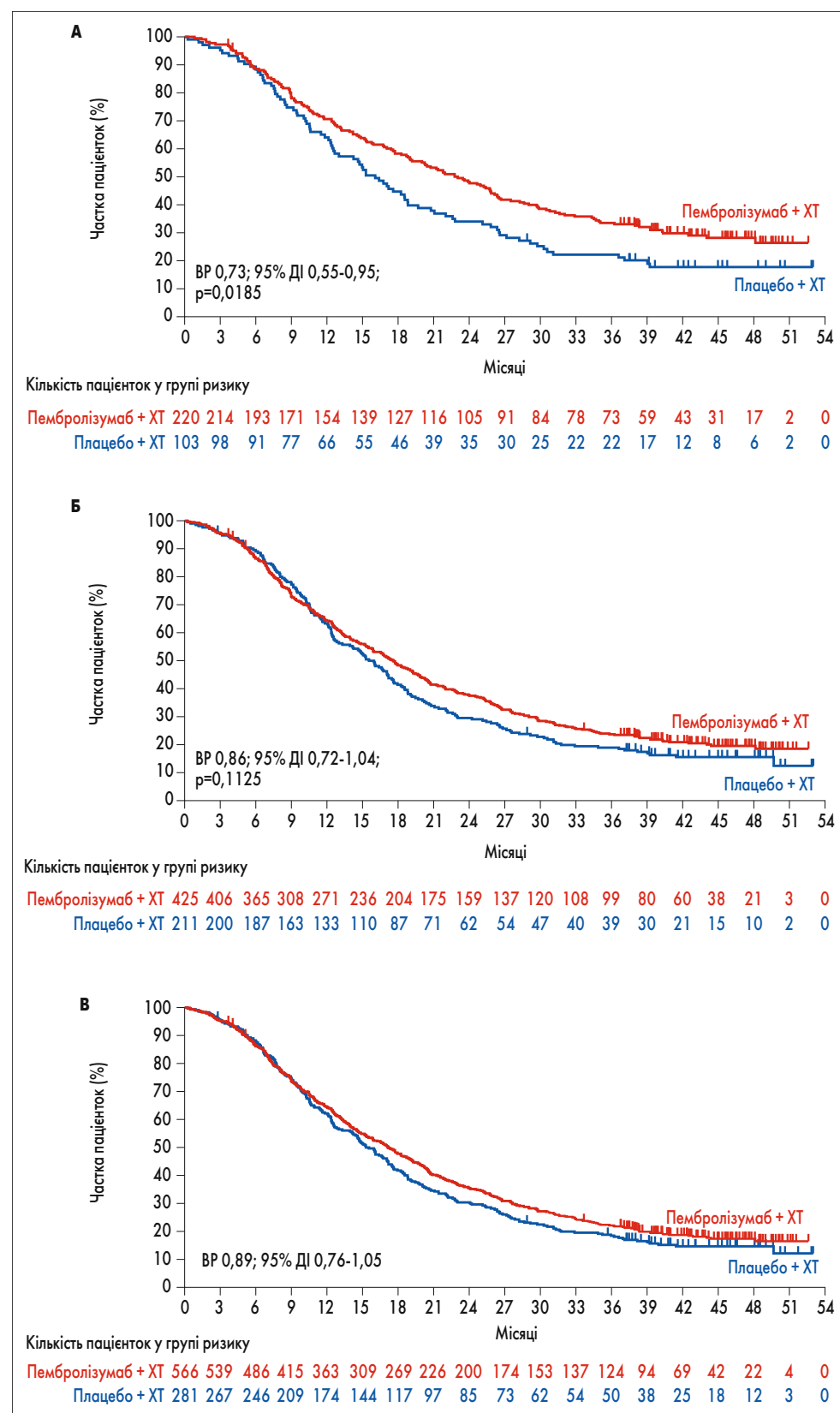
Імунно-опосередковані ПЯ розвинулися у 26,5% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та у 6,4% – плацебо + ХТ. Серед них ПЯ 3-4 ступеня тяжкості були виявлені у 5,3% хворих, які отримували пембролізумаб + ХТ, та не спостерігались у групі плацебо + ХТ. Імунно-опосередковані ПЯ не були причиною смерті жодної пацієнтки у дослідженні. Найпоширенішими імунно-опосередкованими ПЯ були гіпотиреозидизм, що зустрічався у 15,8% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та у 3,2% – плацебо + ХТ, та гіпертиреозидизм, частота якого склала 4,3 та 1,1% у групах пембролізумаб + ХТ та плацебо + ХТ відповідно.

Висновки

Результати остаточного аналізу даних дослідження KEYNOTE-355 продемонстрували, що поєднане застосування пембролізумабу з ХТ у першій лінії терапії демонструє значне збільшення ЗВ порівняно з лише ХТ у пацієнток із метастатичним потрійним негативним РГЗ та експресією PD-L1 (CPS ≥ 10). Профіль безпеки пембролізумабу у поєднанні з ХТ був зіставним із таким у попередніх проміжних аналізах, що свідчить про відсутність кумулятивної токсичності. Безпека досліджуваних режимів відповідала відомим профілям кожного з режимів, і нових несприятливих подій не спостерігалось. Отже, 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 потрійним негативним РГЗ.

За матеріалами Cortes J., Rugo H.S., Cescon D.W. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022; 387: 217-26. Doi: 10.1056/NEJMoa2202809.

Підготувала **Ольга Гуйванюк**



КЛЮЧ ДО ТРИВАЛІШОГО ЖИТТЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ з мТНРГЗ*:

48,2% пацієнтів з мТНРГЗ* (PD-L1 CPS $\geq$ 10),
які приймали **КІТРУДУ** у поєднанні з хіміотерапією,
мали тривалість **ЖИТТЯ ПОНАД 2 РОКИ**¹

*місцево-рецидивуючий нерезектабельний або метастатичний тричі негативний рак грудної залози.

Посилання: 1. Ruco HS, Cortes J, Cescon, et al. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind, phase 3 study of first-line pembrolizumab+chemotherapy versus placebo+chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer. Presented at ESMO 2021.

Компанія МСД 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. **Протипоказання.** 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, гіпофізит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігоїд. **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 cHL, PMBCL, MCL, пухлиною з MSI-H та раком з TMB-H. 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., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. Реєстраційне посвідчення: UA/16209/01/01Наказ МОЗ №1142 від 02.07.2022. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 02.07.2022 по 02.07.2027.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я.

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 МСД, 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 МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com.

Матеріал затверджений: вересень 2022. Матеріал дійсний до: вересень 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна. Всі права захищені.

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

UA-KEY-00271