Persbericht

Perscontact:

Marleen Vanheel
Communications Projects Manager, MSD
marleen_vanheel@merck.com
GSM: 0475 63 64 16

Eerste studie ter evaluatie van DNA mismatch-repair als genetische gids voor behandeling met immunotherapie met pembrolizumab van MSD, voorgesteld op de Jaarlijkse Vergadering 2015 van ASCO en gepubliceerd in *New England Journal of Medicine*

De eerste bevindingen tonen dat DNA mismatch-repair-deficiënte colorectale en andere tumoren zeer goed reageren op checkpoint blokkade met anti-PD-1-behandeling

MSD is van plan om fase 2 registrationele studie met pembrolizumab (KEYNOTE-164) op te starten om MMR-deficiëntie te evalueren bij colorectale kanker

Brussel, 3 juni 2015 – MSD, bekend onder de naam Merck (NYSE:MRK) in de Verenigde Staten en Canada, heeft op het ASCO congres 2015 te Chigago (29/5-2/6/2015), resultaten bekend gemaakt van de eerste studie ter evaluatie van de voordelen met immunotherapie in DNA mismatch-repair (MMR) deficiënte tumoren. MMR deficiëntie is een goed gekende vorm van genetische instabiliteit bij vele kankers, gekenmerkt door functieverlies van de MMR signalisatie route. Bij bovengenoemde fase 2 studie, geleid door wetenschappers van Johns Hopkins Kimmel Cancer Center, werd de anti-PD-1-behandeling, pembrolizumab, geëvalueerd bij 48 evalueerbare zwaar voorbehandelde patiënten met gevorderde colorectale kanker en andere solide tumoren. In de colorectale groep met MMR-deficiënte tumoren werd er een objectieve responsrate (ORR) van 62 procent waargenomen (n=8/13). Er werden daarentegen geen responsen waargenomen in de colorectale kankergroep met MMR-proficiënte tumoren (n=0/25). Op het moment van de analyse werden de mediane progressievrije overleving (PFS) en de mediane totale overleving (OS) niet bereikt in de groep met MMR-deficiënte colorectale kanker. Deze gegevens, die aan bod kwamen in het persprogramma van de American Society Clinical Oncology (ASCO) en gepubliceerd in het *New England Journal of Medicine* werden zaterdag 30 mei mondeling gepresenteerd door Dr. Dung Le op ASCO 2015 in Chicago (Samenvatting #LBA100).

Op basis van de bemoedigende resultaten van deze vroege studie zal MSD een fase 2 registratie studie (KEYNOTE-164) opstarten ter evaluatie van de doeltreffendheid en veiligheid van pembrolizumab, gebaseerd op de mismatch-repairstatus bij plaatselijk gevorderde niet-resecteerbare of gemetastaseerde (stadium IV) colorectale kankers. Naar verwachting zal de recrutering van patiënten voor deze studie halverwege 2015 beginnen.

"Hoewel het nog vroeg is, suggereren deze resultaten evidentie dat deficiëntie vanDNA mismatch-repair een belangrijke manier kan zijn om tumoren te identificeren die reageren op checkpoint blokkade," zei Dr. Roger Dansey, therapeutic area head and senior vice president, oncology late-stage development, Merck Research Laboratories. "DNA mismatch-repair deficiëntie is een gekende biomarker bij veel soorten kanker en deze resultaten effenen het pad voor onderzoek met pembrolizumab bij colorectale kanker en andere tumortypes met deze mogelijk betekenisvolle klinische tool. We kijken ernaar uit deze fase 2 registratie studie met pembrolizumab op te starten bij patiënten met colorectale kanker om deze genomische biomarker verder te verkennen."

Resultaten van DNA mismatch-repair fase 2 studie met pembrolizumab

De fase 2 studie heeft de klinische activiteit geëvalueerd van pembrolizumab als monotherapie (10 mg/kg om de twee weken) bij patiënten met reeds behandelde, progressief gemetastaseerde ziekte met of zonder MMR-deficiëntie. Er werden drie groepen geëvalueerd: MMR-deficiënte colorectale kanker (n=13), MMR-proficiënte colorectale kanker (n=25), en MMR-deficiënte andere kankers (n=10). Mismatch-repairstatus was beoordeeld met een standaardmethode op basis van polymerase-kettingreactie (PCR) voor de detectie van microsatelliet-instabiliteit. De primaire eindpunten van de studie waren immuungerelateerde PFS-rate beoordeeld op 20 weken en ORR; secundaire eindpunten omvatten OS, PFS (gemeten per RECIST v.1.1), en ziektecontrole rate. De gegevens, voorgesteld op ASCO 2015 waren gebaseerd op een analyse die uitgevoerd was tot 8 mei 2015.

In de groep met MMR-deficiënte colorectale kanker bedroeg de ORR 62 procent en de ziektecontrole rate (disease controle rate, DCR) 92 procent. Er werden geen responsen waargenomen in de colorectale kankergroep met MMR-proficiënte tumoren en de DCR bedroeg er 16 procent. In de groep met MMR-deficiënte andere kankers bedroeg ORR 60 procent en was DCR 70 procent. De mediane PFS en OS werden niet bereikt in de MMR-deficiënte colorectale kankergroep. Daartegenover bedroeg de PFS in de MMR-proficiënte colorectale kankergroep 2,3 maanden en was de OS 7,6 maanden. De mediane duur van opvolging voor alle patiënten was 5,9 maanden (0,9 tot 16,6); 8,3 maanden (2,2 tot 16,6) in de MMR-deficiënte

colorectale groep; 4,9 maanden (0,9 tot 15,6) in de MMR-proficiënte colorectale groep; en 7,1 maanden (2,4 tot 16,4) in de groep met MMR-deficiënte andere kankers. Van de responders werd er bij geen enkele patiënt in de MMR-deficiënte colorectale kankergroep progressie op het ogenblik van de analyse vastgesteld, terwijl in de groep met MMR-deficiënte andere kankers één patiënt progresseerde op het ogenblik van de analyse.

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen in de studie waren over het algemeen consistent met eerder gemelde veiligheidsgegevens voor pembrolizumab (n=41). De meest voorkomende behandelingsgerelateerde bijwerkingen (kwamen voor bij meer dan of gelijk aan 10% van de patiënten) waren: uitslag/pruritus (17%), pancreatitis (15%), en thyroïditis/hypothyroïdie (10%). Bij 2 procent van de patiënten (n=1) traden er behandelingsgerelateerde bijwerkingen graad 3-4 op.

Over DNA mismatch-repair en microsatelliet-instabiliteit

DNA mismatch-repair (MMR) is een proces dat het lichaam gebruikt om genetisch foute verbindingen die tijdens DNA-replicatie ontstaan (mismatch), te herkennen en te herstellen. Door een gestoord MMR-systeem kunnen deze mismatch-mutaties blijven bestaan. De gemiddelde tumor heeft tientallen mutaties; maar tumoren met DNA MMR-deficiëntie hebben er duizenden, vooral in regio's met repetitieve DNA sequenties, bekend als microsatellieten. Tumoren waarvan men ontdekt heeft dat ze mutaties hebben in bepaalde microsatellieten, wat microsatelliet-instabiliteit (MSI) wordt genoemd, worden beschouwd als DNA MMR-deficiënt. Men verwijst naar deze tumoren als “MSI-hoog.” In het algemeen is DNA MMR-deficiëntie aanwezig bij ongeveer 15-20 procent van ziekte in stadium II, 10 procent van ziekte in stadium III en ongeveer 5 procent of minder van ziekte in stadium IV. Bij colorectale kankers wordt MMR-deficiëntie aangetroffen bij ongeveer 15-20 procent van de niet-erfelijke colorectale kankers en bij de meeste erfelijke colorectale kankers geassocieerd met Lynch Syndroom.

Meer over colorectale kanker[1,2]

Colorectale kanker begint ofwel in de dikke darm ofwel in het rectum. Men kan ook afzonderlijk verwijzen naar dikke-darmkanker en rectale kanker. In 2012 werden er in de wereld naar schatting 1.361.000 nieuwe gevallen van colorectale kanker gediagnosticeerd. Naar schatting 694.000 mensen zijn overleden. Colorectale kanker is wereldwijd de derde meest voorkomende kanker die men tegenkomt bij mannen en de tweede meest voorkomende bij vrouwen. In het algemeen bedraagt het risico over het hele leven op ontwikkeling van colorectale kanker ongeveer 1 op 20. De overlevingsrates van vijf jaar voor gevorderde of

gemetastaseerde dikke-darmkanker of rectale kanker (stadium IV) worden respectievelijk op 11 en 12 procent geschat.

Meer over pembrolizumab

Pembrolizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat de interactie tussen PD-1 en zijn liganden, PD-L1 en PD-L2, blokkeert. Door binding aan de PD-1-receptor en blokkering van de interactie met de receptorliganden, zorgt pembrolizumab voor de PD-1-signaalgemedieerde remming van de immuunrespons, waaronder ook de antitumor-immuunresponsen.

MSD leidt een breed en snelgroeiend klinisch ontwikkelingsprogramma voor pembrolizumab met meer dan 100 klinische studies - voor meer dan 30 tumortypes en met meer dan 16.000 patiënten - zowel als monotherapie als in combinatie met andere behandelingen.

Onze focus op kanker

Ons doel is baanbrekende wetenschap te vertalen in innovatieve oncologische geneesmiddelen om mensen met kanker overal ter wereld te helpen. Bij MSD Oncology is mensen helpen in hun strijd tegen kanker onze passie, en is het ondersteunen van toegankelijkheid van onze kankergeneesmiddelen voor ons een engagement. Onze focus is gericht op onderzoek in de immuno-oncologie, en wij versnellen elke stap op deze weg – van het laboratorium tot het ziekenhuis – om mogelijk nieuwe hoop te bieden aan mensen met kanker.

Over MSD

MSD is een wereldleider op vlak van gezondheidszorg en heeft de sterke wil om de gezondheid en het welzijn van mens en dier te verbeteren. MSD levert daartoe innovatieve geneesmiddelen op voorschrift, vaccins, biologische behandelingen en diergeneeskundige producten. Wij werken nauw samen met onze klanten in meer dan 140 landen om patiënten de best mogelijke, medische oplossingen aan te bieden. We zetten ons in om de toegang tot de gezondheidszorg te vergroten door een verreikend beleid, programma's en samenwerkingsverband.

In de VS en Canada is MSD bekend onder de naam Merck, met het hoofdkantoor gevestigd in Kenilworth, New Jersey, V.S.
In België en het Groot Hertogdom Luxemburg is MSD één van de belangrijkste spelers op het vlak van medische innovatie met een breed scala aan activiteiten: onderzoek, productie en commercialisering.
Voor meer informatie, bezoek www.msd-belgium.be of www.msd.com.

Toekomstgerichte verklaring

Dit persbericht bevat 'toekomstgerichte verklaringen' binnen de betekenis van de veilige-havenbepalingen van de Amerikaanse Private Securities Litigation Reform Act van 1995. Deze verklaringen zijn gebaseerd op de huidige overtuigingen en verwachtingen van het management van MSD en houden belangrijke risico's en onzekerheden in. Met betrekking tot producten in het ontwikkelingstraject kan niet worden gegarandeerd dat de noodzakelijke reglementaire goedkeuring voor de producten zal worden verleend of dat de producten commercieel succes zullen oogsten. Als de onderliggende veronderstellingen onjuist blijken te zijn of als er zich risico's of onzekerheden voordoen, kunnen de feitelijke resultaten wezenlijk afwijken van diegene vooropgesteld in de toekomstgerichte verklaringen.

Tot de risico's en onzekerheden behoren, zonder beperking, algemene omstandigheden binnen de bedrijfstak en de concurrentie, algemene economische factoren met inbegrip van schommelingen van rentevoeten en wisselkoersen, de gevolgen van regulering van de farmaceutische industrie en de gezondheidszorgwetgeving in de Verenigde Staten en op internationaal vlak, mondiale trends i.v.m. de beheersing van de gezondheidszorgkosten, technologische vooruitgang, nieuwe producten en octrooien van concurrenten, uitdagingen inherent aan de ontwikkeling van nieuwe producten waaronder het verkrijgen van de goedkeuring van overheidsinstanties, het vermogen van MSD om toekomstige marktomstandigheden nauwkeurig te voorspellen, problemen of vertragingen bij de productie, financiële instabiliteit van internationale economieën en soeverein risico, afhankelijkheid van de doeltreffendheid van de octrooien van Merck en andere vormen van bescherming voor innovatieve producten, en blootstelling aan procesvoering, waaronder procesvoering over octrooien, en/of maatregelen van de regelgevende instanties.

MSD heeft geen enkele verplichting om toekomstgerichte verklaringen in het openbaar bij te werken, ongeacht of dit het gevolg is van nieuwe informatie, toekomstige voorvallen of andere oorzaken. Bijkomende factoren die ertoe kunnen leiden dat de resultaten wezenlijk verschillen van wat beschreven wordt in de toekomstgerichte verklaringen, staan in het

Jaarrapport 2014 van MSD/Merck op Formulier 10-K en andere dossiers van het bedrijf bij de Securities and Exchange Commission (SEC) (Amerikaanse toezichthouder van de effectenbeurzen), die beschikbaar zijn op de website van de SEC (www.sec.gov).

---

[1] American Cancer Society. Colorectal Cancer. Available at: http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003096-pdf.pdf

[2] World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx