

Комбінація атезоліумабу та наб-паклітакселу в 1-й лінії терапії при PD-L1-позитивному метастатичному потрійному негативному раку грудної залози

Рак грудної залози (РГЗ) – найпоширеніше злоякісне новоутворення у жінок, щорічно в світі виявляють більше 2 млн випадків цього захворювання. Потрійний негативний РГЗ (ПН-РГЗ) становить приблизно 15% всіх випадків РГЗ і порівняно з іншими формами РГЗ частіше зустрічається у жінок віком до 50 років. ПН-РГЗ характеризується відсутністю експресії та/або ампліфікації рецепторів естрогенів, прогестерону й ампліфікації HER2. У пацієнток з метастатичним ПН-РГЗ зазвичай спостерігають швидке прогресування та гірші показники загальної виживаності порівняно з іншими підтипами РГЗ.

У жовтні 2018 р. на конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) були представлені результати дослідження III фази IMpassion130, у якому вивчали ефективність застосування комбінації атезоліумабу (Тецентрик®) з хіміотерапією (наб-паклітаксел) у 1-й лінії терапії при неоперабельному місцевопоширеному або метастатичному ПН-РГЗ. У дослідження було включено 902 пацієнтки, рандомізовані 1:1 для лікування атезоліумабом і наб-паклітакселом або плацебо та наб-паклітакселом. Комбінована кінцева точка включала виживаність без прогресування (ВБП) і загальну виживаність (ЗВ) в усіх рандомізованих пацієнток (популяція ІТТ) і підгрупі з PD-L1-позитивним статусом. Вторинні кінцеві точки включали частоту об'єктивної відповіді, тривалість відповіді, час до погіршення загального стану та якість життя.

Комбінація атезоліумабу і ХТ забезпечила значне зниження ризику прогресування захворювання або смерті порівняно з ХТ без атезоліумабу в ІТТ-популяції (медіана ВБП 7,2 vs 5,5 міс відповідно; відносний ризик – ВР – 0,80; $p=0,0025$) і в пацієнток з PD-L1-позитивним статусом (медіана ВБП 7,5 і 5,0 міс; ВР 0,62; $p<0,0001$). Медіана ЗВ в ІТТ-популяції становила 21,3 міс у групі атезоліумабу та наб-паклітакселу та 17,6 міс у групі плацебо та наб-паклітакселу (ВР 0,84; $p=0,08$), у пацієнток з PD-L1-позитивними пухлинами – 25,0 та 15,5 міс відповідно (ВР 0,62; рис.).

На підставі результатів дослідження IMpassion130 Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у березні 2019 р. надало атезоліумабу в комбінації з наб-паклітакселом право на прискорене схвалення для застосування у 1-й лінії терапії дорослих пацієнтів з нерезектабельним місцевопоширеним або метастатичним ПН-РГЗ та експресією PD-L1, визначеною за допомогою тесту VENDANA PD-L1 (SP142).

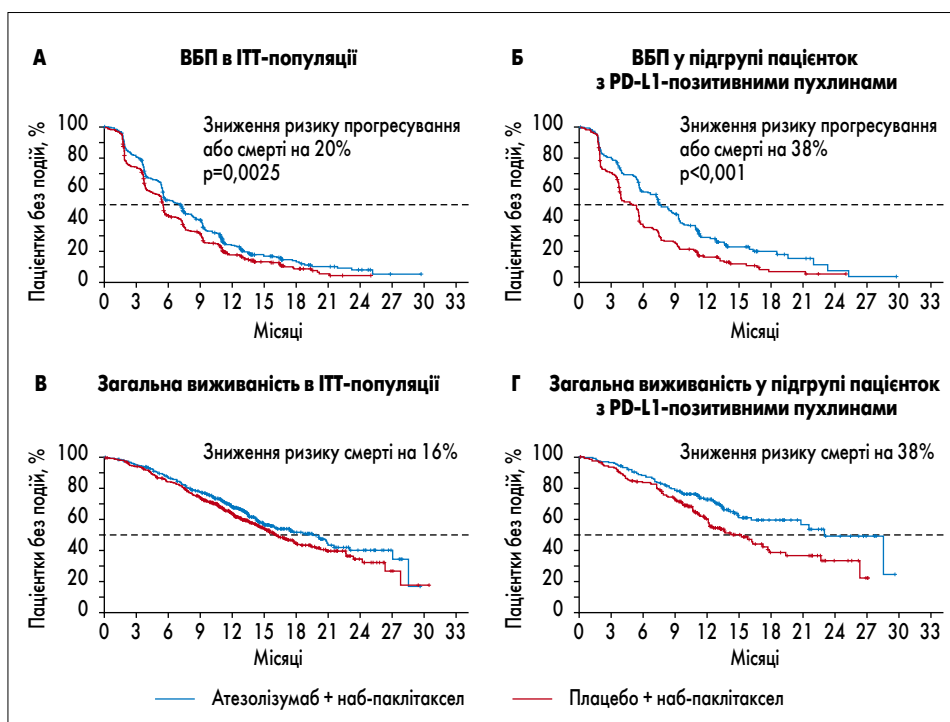


Рис. Дослідження IMpassion130: показники ВБП та ЗВ в ІТТ-популяції та у підгрупі пацієнток з PD-L1-позитивними пухлинами

Докладніше з результатами дослідження IMpassion130 можна ознайомитися у статті, опублікованій у The New England Journal of Medicine (Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 29; 379 (22): 2108-2121).

Підготував Олексій Терещенко

Дослідження TRIBE-2: пошук оптимальної стратегії 1-ї та 2-ї ліній терапії при метастатичному колоректальному раку

Перша лінія терапії є ключовою відправною точкою для кожного пацієнта з метастатичним колоректальним раком (мКРР). Стратегічна важливість вибору схеми 1-ї лінії терапії полягає у необхідності зменшення вираженості симптомів, досягнення контролю та запобігання прогресуванню хвороби. Крім того, 1-ша лінія терапії надає унікальний шанс вилікування певної частки пацієнтів, а також дозволяє розширити вибір методів подальшого лікування, як системних, так і хірургічних і локорегіонарних.

Нещодавно було встановлено, що інтенсивність хіміотерапії можна модулювати: традиційні дуплети на основі оксаліплатину або іринотекану можна послабити до монотерапії фторпіримідином або підсилити до потрійної схеми FOLFOXIRI (5-фторурацил, оксаліплатин, іринотекан). Крім того, у дослідженні TRIBE було продемонстровано ефективність додавання антиангіогенного препарату бевацизумабу до схеми FOLFOXIRI у 1-й лінії системної терапії пацієнтів з мКРР.

У жовтні минулого року на конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) були представлені результати дослідження III фази TRIBE-2, метою якого було оцінити користь початкового застосування потрійної схеми FOLFOXIRI порівняно з тими самими препаратами, призначеними послідовно (FOLFOX → FOLFIRI), у комбінації з постійною антиангіогенною терапією.

Основними критеріями включення були верифікований діагноз аденокарциноми, нерезектабельний мКРР без попереднього лікування метастазів, вік 18-75 років, функціональний статус ECOG ≤2 (або 0 у пацієнтів віком від 71 до 75 років), відсутність попередньої ад'ювантної терапії оксаліплатином, а також адекватна функція кісткового мозку, печінки та нирок.

Пацієнтів ($n=779$) рандомізували на дві групи:

- група А (стандартна терапія): 1-ша лінія – схема FOLFOX + бевацизумаб, після прогресування (2-га лінія) – FOLFIRI + бевацизумаб;

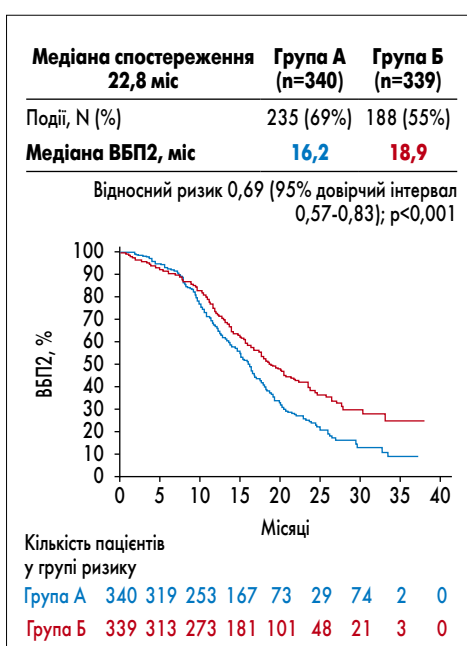


Рис. 1. Первинна кінцева точка: ВБП2 (смерть після рандомізації або прогресування захворювання на тлі будь-якої терапії, призначеної після першого прогресування)

- група Б (експериментальна стратегія): 1-ша лінія – схема FOLFOXIRI + бевацизумаб, після прогресування (2-га лінія) – знову FOLFOXIRI + бевацизумаб.

Усі схеми призначали до 8 циклів з подальшою підтримувальною терапією 5-фторурацилом та бевацизумабом до прогресування захворювання, розвитку

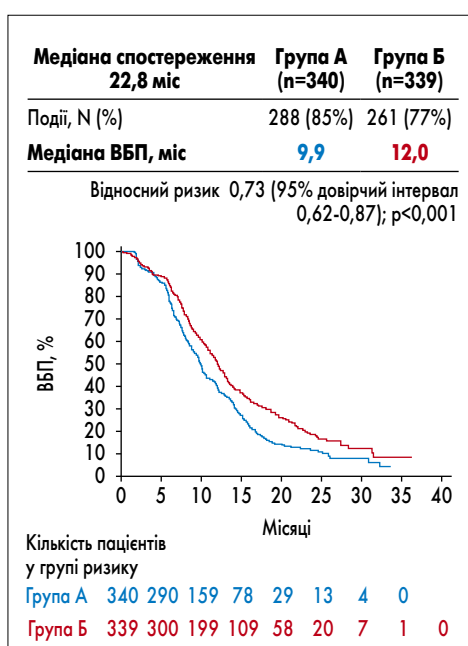


Рис. 2. Вторинна кінцева точка: ВБП (смерть або прогресування після рандомізації)

неприйнятної токсичності або відкликання згоди пацієнта.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування 2 (ВБП2) – час від рандомізації до однієї з двох подій: а) смерті; б) прогресування захворювання на тлі будь-якої терапії, призначеної після першого прогресування. Додатково оцінювали загальну ВБП після 1-ї та 2-ї ліній

терапії, загальну виживаність, частоту відповіді та інші показники.

Було виявлено значне подовження медіани ВБП2 у групі Б порівняно з групою А – 18,9 vs 16,2 міс, що відповідало зниженню ризику смерті або прогресування захворювання на 31% ($p<0,001$; рис. 1). Крім того, застосування схеми FOLFOXIRI + бевацизумабу у 1-й лінії з подальшим призначенням цієї ж схеми у 2-й лінії терапії порівняно з послідовним призначенням FOLFOX + бевацизумабу → FOLFIRI + бевацизумабу забезпечувало вищу частоту відповіді (61 vs 50%; $p=0,005$) і тривалішу ВБП (12,0 vs 9,8 міс; зниження ризику прогресування або смерті на 27%; $p<0,001$; рис. 2).

У групі Б спостерігалася вища частота діареї (17%), нейтропенії (50%) та фебрильної нейтропенії (17%). Після прогресування захворювання терапія була продовжена у 85% хворих групи А та 74% – групи Б.

Результати щодо загальної виживаності будуть представлені пізніше (цього року), оскільки на момент аналізу було зареєстровано лише 40% подій від запланованих.

Таким чином, у дослідженні TRIBE-2 було доведено доцільність застосування схеми FOLFOXIRI + бевацизумабу в обох лініях терапії порівняно з послідовним призначенням тих самих препаратів у пацієнтів з нерезектабельним мКРР. Важливо, що 1-ша лінія терапії за схемою FOLFOXIRI + бевацизумабу не має негативного впливу на можливість проведення 2-ї лінії терапії та її ефективність.

Cremonlini C. et al. TRIBE2: A Phase III, Randomized Strategy Study by GONO in the 1st and 2nd-Line Treatment of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients (pts). Ann Oncol. 2018; 29 (Suppl 8): Abstract LBA20.

Підготував Олексій Терещенко