Тецентрик® у першій лінії лікування PD-L1-позитивного недрібноклітинного раку легені: дані дослідження IMpower110

Щороку в світі рак легені вперше діагностують у 1,59 млн осіб, а 1,81 млн людей помирають від нього (A. Jemal et al., 2011). Найпоширенішим типом цього злоякісного новоутворення є недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), частка якого серед усіх випадків захворювання становить близько 80% (L. Crino et al., 2010; S. Novello et al., 2016; N. Zhao et al., 2014). На жаль, через відсутність ранніх симптомів НДРЛ все ще переважно виявляють на стадіях з метастазуванням, особливо при периферичній локалізації пухлини (L. Crino et al., 2010). Що ж стосується підходів до лікування метастатичного НДРЛ, то нещодавно вони зазнали дійсно революційних змін завдяки появі в арсеналі онкологів інноваційних імунотерапевтичних протипухлинних препаратів, зокрема – інгібіторів контрольних точок імунної відповіді, які продемонстрували свою ефективність та посіли гідне місце в алгоритмах ведення пацієнтів із цією патологією. Так, поява інгібіторів ліганду білка програмованої клітинної смерті-1 (PD-L1), експресія якого пухлинними клітинами вважається несприятливим прогностичним біомаркером, докорінно змінила погляди на прогноз у пацієнтів із поширеним НДРЛ.

На сьогодні застосування інгібіторів PD-L1 – як у монотерапії, так і в поєднанні з хіміотерапією (± бевацизумаб) – стало новим стандартом першої лінії лікування пацієнтів з прогресуючим НДРЛ без мутацій гена, що кодує рецептор епідермального фактора росту (EGFR), або транслокацій гена кінази анапластичної лімфоми (ALK). Одним із сучасних перспективних інгібіторів PD-L1 є атезолізумаб – препарат моноклональних антитіл, які зв'язуються з PD-L1 і блокують його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1, внаслідок чого активується протипухлинна імунна відповідь.

Дослідження II фази (BIRCH та POPLAR), а також III фази (OAK) продемонстрували покращення загальної виживаності (ЗВ) на тлі застосування атезолізумабу у режимі монотерапії (у різних лініях лікування) у пацієнтів з НДРЛ з високим рівнем експресії PD-L1, визначеної за допомогою імуногістохімічного аналізу (S. Peters et al., 2017; L. Fehrenbacher et al., 2016; A. Rittmeyer et al., 2016). Наразі ж особливий інтерес викликають результати глобального рандомізованого відкритого дослідження III фази IMpower110. У ньому оцінюється ефективність і безпека застосування атезолізумабу порівняно з хіміотерапією (ХТ) на основі препаратів платини у попередньо відібраних за статусом експресії PD-L1 пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним і плоскоклітинним НДРЛ, які не мали мутацій у генах *EGFR/ALK* («дикий» тип пухлин) і раніше не отримували ХТ. У жовтні цього року на сторінках авторитетного видання The New England Journal of Medicine були надруковані результати проміжного аналізу оцінки ЗВ у пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні (R.S. Herbst et al., 2020).

Загалом до дослідження IMpower110 у 144 клінічних центрах 19 країн світу було включено 572 пацієнти віком ≥18 років із неплоскоклітинним або плоскоклітинним НДРЛ IV стадії, які раніше не отримували ХТ, мали вимірювані прояви захворювання згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST 1.1) та оцінку загального функціонального стану онкологічного хворого за шкалою ECOG 0-1 бал. Критерієм включення до дослідження також була наявність визначеної методом імуногістохімічного аналізу експресії PD-L1 на поверхні щонайменше 1% пухлинних клітин або імуноцитів, що інфільтрують пухлину. Імуногістохімічний аналіз виконувався центральною лабораторією з використанням збережених раніше архівних зразків пухлинної тканини або зразків, взятих при біопсії на момент скринінгу. Початково включені до дослідження пацієнти з сенсибілізуючими мутаціями гена *EGFR* або транслокацією гена *ALK* (n=18), які попередньо отримували таргетну терапію, згодом після коригування протоколу були виключені з аналізу ефективності, оскільки з'явилися дані про те, що вони можуть не мати переваг від монотерапії інгібіторами контрольних точок імунної відповіді. Отже, популяція пацієнтів з пухлинами «дикого» типу (відсутність мутацій генів *EGFR* та *ALK*) становила 554 пацієнти (по 277 пацієнтів у кожній групі). З них у 107 (38,6%) пацієнтів у групі атезолізумабу та 98 (35,4%) у групі ХТ була виявлена висока експресія PD-L1; 166 (59,9%) хворих у групі атезолізумабу та 162 (58,5%) пацієнти в групі ХТ мали високу або середню експресію PD-L1.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання атезолізумабу у дозі 1200 мг внутрішньовенно (n=285) або ХТ на основі препаратів платини (n=287; 4 або 6 циклів) 1 раз на 3 тижні. У групі ХТ пацієнтам з неплоскоклітинним НДРЛ вводили цисплатин (75 мг/м^2 площі поверхні тіла) або карбоплатин (AUC6) + пеметрексед у дозі 500 мг/м^2 внутрішньовенно. Хворі на плоскоклітинний НДРЛ отримували цисплатин у дозі 75 мг/м^2 + гемцитабін у дозі 1250 мг/м^2 або карбоплатин (AUC5) + гемцитабін 1000 мг/м^2 внутрішньовенно. Пацієнтам, які отримували клінічну користь від терапії атезолізумабом, дозволялося продовжувати її після прогресування захворювання. Перехід у групу атезолізумабу пацієнтів з іншої групи не допускався.

Як первинна кінцева точка у відібраній за PD-L1-статусом популяції (з якої були виключені пацієнти з мутаціями гена *EGFR* або транслокаціями *ALK*) виступала ЗВ. Вторинні кінцеві точки включали виживаність без прогресування (ВБП), оцінену дослідниками згідно з критеріями RECIST (версія 1.1); частота досягнення відповіді на лікування та її тривалість; а також ЗВ й оцінена дослідниками ВБП у заздалегідь визначених підгрупах залежно від рівня експресії PD-L1 та мутаційного пухлинного навантаження.

Як засвідчив аналіз отриманих результатів, у підгрупі пацієнтів з пухлинами «дикого» типу, які мали найвищу експресію PD-L1, медіана ЗВ виявилася достовірно довшою – на 7,1 міс – на тлі лікування атезолізумабом порівняно з ХТ (20,2 проти 13,1 міс; стратифіковане відношення ризиків – ВР – для настання смерті 0,59; 95% довірчий інтервал – ДІ — 0,40-0,89; P=0,01; рис. А).

Результати оцінки ЗВ у пацієнтів з пухлинами «дикого» типу (без мутацій EGFR та ALK), які мали високу або середню експресію PD-L1, не перетнули заздалегідь визначену альфа-межу (медіана – 18,2 міс у групі атезолізумабу та 14,9 міс у групі ХТ; стратифіковане ВР для настання смерті – 0,72; 95% ДІ 0,52-0,99; P=0,04; рис. Б). Таким чином, згідно з планом статистичного аналізу, ЗВ у пацієнтів, які мали будь-який рівень експресії PD-L1, формально не оцінювалася. Медіана ЗВ у цих пацієнтів складала 17,5 міс на тлі терапії атезолізумабом та 14,1 міс на тлі ХТ (стратифіковане ВР для настання смерті – 0,83; 95% ДІ 0,65-1,07).

На момент припинення збору даних у 146 із 205 (71,2%) пацієнтів з пухлинами «дикого» типу, які мали високу експресію PD-L1, відзначалося прогресування захворювання або було зафіксовано настання смерті. ВБП складала 8,1 міс у групі атезолізумабу та 5,0 міс у групі ХТ (стратифіковане ВР для прогресування захворювання або смерті – 0,63; 95% ДІ 0,45-0,88). У пацієнтів, які мали високу або середню експресію PD-L1, ВБП склала 7,2 міс у групі атезолізумабу та 5,5 міс у групі ХТ (стратифіковане ВР для прогресування захворювання або смерті – 0,67; 95% ДІ 0,52-0,88).

Також у дослідженні було проаналізовано частоту досягнення відповіді на лікування та її тривалість. Серед пацієнтів з пухлинами «дикого» типу та високим рівнем експресії PD-L1 частка осіб, у яких дослідники підтвердили відповідь на лікування, у групі атезолізумабу становила 38,3%, а у групі ХТ – 28,6%. На момент припинення збору даних підтверджена відповідь на лікування зберігалася у 68,3% пацієнтів у групі атезолізумабу та лише у 35,7% пацієнтів у групі ХТ. При високій або середній експресії PD-L1 підтверджена відповідь на лікування була констатована у 30,7% пацієнтів у групі атезолізумабу та у 32,1% пацієнтів у групі ХТ; при цьому підтверджена відповідь зберігалася у 70,6% пацієнтів у групі атезолізумабу та лише у 34,6% пацієнтів у групі ХТ. При аналізі узагальнених даних пацієнтів з будь-яким рівнем експресії PD-L1 підтверджену дослідниками відповідь на лікування мали 29,2% хворих у групі атезолізумабу та 31,8% осіб у групі ХТ; при цьому вона також зберігалася у 70,4% пацієнтів у групі атезолізумабу та тільки у 33% пацієнтів у групі ХТ.

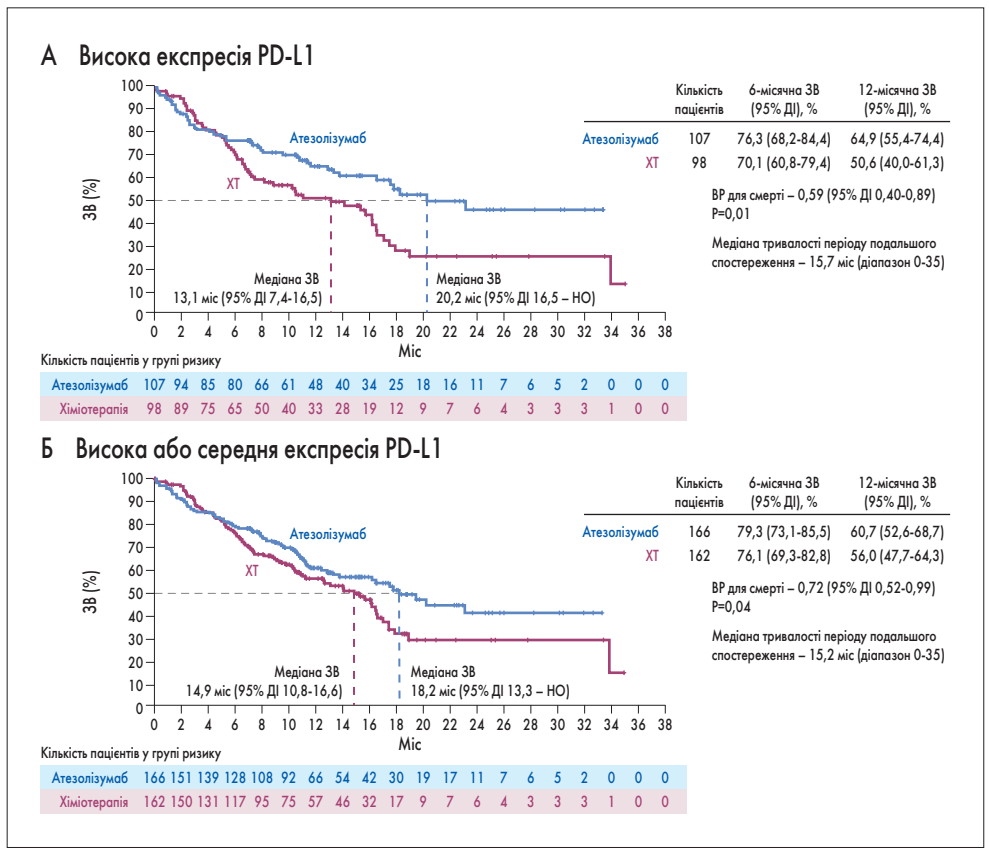
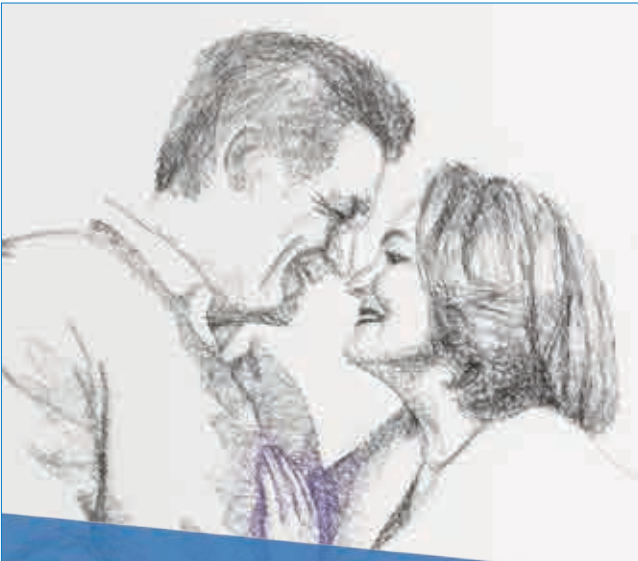


Рис. ЗВ у групах атезолізумабу та хіміотерапії
Оцінка ЗВ за методом Каплана – Меєра у пацієнтів із пухлинами «дикого» типу (без мутацій *EGFR* або транслокацій *ALK*).
А – висока експресія PD-L1 – експресія PD-L1 на поверхні як мінімум 50% клітин пухлини або щонайменше 10% імуноцитів, що інфільтрують пухлину. **Б** – висока або середня експресія PD-L1 – експресія PD-L1 на поверхні як мінімум 5% клітин пухлини або імуноцитів, що інфільтрують пухлину. НО – не оцінено

Таким чином, порівняно із комбінованою ХТ на основі препаратів платини лікування атезолізумабом сприяло достовірному збільшенню ЗВ у пацієнтів з НДРЛ та високим рівнем експресії PD-L1 незалежно від гістологічного типу пухлини. Дослідження IMpower110 триває, і через певний час будуть представлені дані фінального аналізу ЗВ. На сьогодні у пацієнтів з пухлинами «дикого» типу (без мутацій *EGFR* та *ALK*), що отримували атезолізумаб, результати оцінки ЗВ відповідно до рівня експресії PD-L1 аналогічні таким у дослідженні III фази KEYNOTE-042, у якому порівнювали застосування пембролізумабу та ХТ. В обох дослідженнях найбільшу користь від лікування імунотерапевтичними препаратами отримували саме пацієнти з високим рівнем експресії PD-L1.

Підготувала ***Інга Боброва***

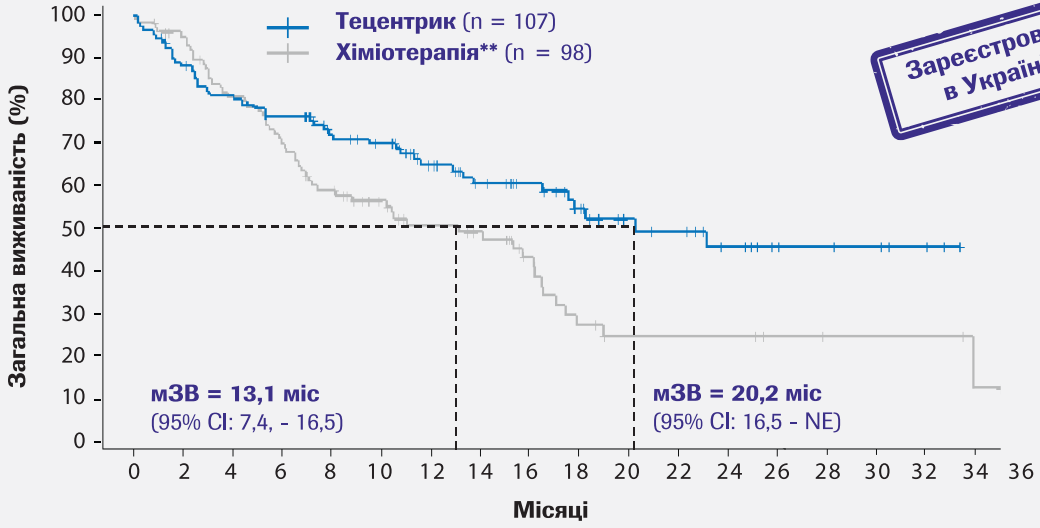


Roche

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

- **Перша лінія лікування метастатичного недрібноклітинного раку легені[1]**
- **У пацієнтів з високою експресією PD-L1*, [1]**
- **Застосування препарату Тецентрик у монорежимі[1]**

Загальна виживаність в групі атезолізумабу та в групі хіміотерапії** у пацієнтів із мНДКРЛ з високим рівнем PD-1 експресії*, [1]



Зареєстровано в Україні![2]

Тецентрик®. Склад: Діюча речовина: atezolizumab; 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. Механізм дії. Атезолізумаб є моноклональним антитілом, що блокує ліганд 1 програмованої смерті клітин (PD-L1) та блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1, наслідком чого є усунення опосередкованого PD-L1/PD-1 пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитілозалежної клітинної цитотоксичності. **Показання. Уротеліальна карцинома:** Лікування дорослих пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою: яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія та у яких пухлина експресує PD-L1 (PD-L1-пофарбовані імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають ≥ 5% площі пухлини) або яким не підходить жодна платиновмісна хіміотерапія незалежно від рівня експресії PD-L1пухлиною, або у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії або протягом 12 місяців після неоад'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії. **Недрібноклітинний рак легень:** Лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини ≥ 50 % або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають ≥ 10 % площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування першої лінії у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДКРЛ без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування першої лінії у комбінації з паклітакселом, зв'язаним з білком, та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДКРЛ без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування дорослих пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини. У пацієнтів з EGFR- або ALK-геномними пухлинними абераціями до отримання препарату Тецентрик® повинно спостерігатися прогресування захворювання на фоні терапії, що схвалена для НДКРЛ з такими абераціями. **Дрібноклітинний рак легені:** Лікування першої лінії у комбінації з карбоплатином та етопозидом дорослих пацієнтів з дрібноклітинним раком легені на поширеній стадії (ПС-ДКРЛ). **Гепатоцелюлярна карцинома:** Лікування у комбінації з бевацизумабом пацієнтів із неоперабельною або метастатичною гепатоцелюлярною карциномою, які не отримували попередню системну терапію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Рекомендоване дозування** при уротеліальній карциномі, НДКРЛ: 840 мг кожні 2 тижні, або 1200 мг кожні 3 тижні, або 1680 мг кожні 4 тижні. Рекомендована доза препарату Тецентрик® при НДКРЛ становить 1200 мг кожні 3 тижні внутрішньовенно при застосуванні в комбінації з бевацизумабом, паклітаксеклом та карбоплатином. Після завершення 4–6 циклів лікування паклітакселом та карбоплатином та у разі припинення застосування бевацизумабу рекомендована доза становить: 840 мг кожні 2 тижні або1200 мг кожні 3 тижні або 1680 мг кожні 4 тижні. Рекомендована доза препарату Тецентрик® при ДКРЛ становить 1200 мг кожні тижні. Після завершення 4 циклів лікування карбоплатином та етопозидом рекомендована доза препарату Тецентрик® становить: 840 мг кожні 2 тижні або1200 мг кожні 3 тижні або 1680 мг кожні 4 тижні При ГЦК рекомендоване дозування препарату Тецентрик® становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії , із наступним введенням бевацизумабу в дозі 15 мг/кг у той же день, кожні 3 тижні до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. **Побічні реакції.** Для пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® як монотерапію, найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) пацієнтів були слабкість/астенія (48%), зниження апетиту (25%), нудота (24%), кашель (22%) та задишка (22%) та інші. У пацієнтів з НДКРЛ та ДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик® у комбінації з іншими протипухлинними засобами, найбільш поширеними побічними реакціями (≥20%) пацієнтів були слабкість/астенія (49%), нудота (38%), алопеція (35%), запор (29%), діарея (28%) та зниження апетиту (27%) та інші. При ГЦК найбільш поширеними побічними реакціями, що призвели до відміни препарату Тецентрик® були кровотеча (1,2 %), підвищення рівня трансаміназ або білірубіну (1,2 %); інфузійні реакції/синдром вивільнення цитокінів (0,9 %), аутоімунний гепатит (0,6 %) та інші. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія. Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо лікарського засобу Тецентрик® міститься у інструкції для медичного застосування, що затверджена наказом МОЗ України від 20.03.2017 № 295, реєстраційне посвідчення №UA/15872/01/01. Зміни внесені Наказом МОЗ України від 9.09.2020 № 2069

*PD-L1-забарвлені пухлинні клітини ≥ 50 % або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають ≥ 10 % площі пухлини
**хіміотерапія на основі препаратів платини до складу якої входили карбоплатин або цисплатин у комбінації з пеметрекседом або гемцитабіном

1. Roy S. Herbst, M.D., et. al, N Engl J Med 2020;383:1328-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1917346
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тецентрик®, затверджена наказом МОЗ України від 20.03.2017 № 295 реєстраційне посвідчення №UA/15872/01/01. Зміни внесені Наказом МОЗ України від 9.09.2020 № 2069

Матеріал підготовлено за сприянням ТОВ «Рош Україна»
Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників
ТОВ «Рош Україна», м.Київ, 04070, вул. П.Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304. www.roche.ua

Повідомити про побічні явища під час лікування лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на якість лікарського засобу ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com.
Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я

M-UA-00000136

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб