



Успешное применение комбинации иммунотерапии атезолизумабом и химиотерапии в первой линии при мелкоклеточном раке легкого

С.С. Сидорова, Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Е.А. Рыбкина,
Д.А. Богомолов, И.Д. Климова, Е.С. Тюменцева, С.П. Сидоров

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s_kopinina@mail.ru

Для цитирования: Сидорова С.С., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М. и др. Успешное применение комбинации иммунотерапии атезолизумабом и химиотерапии в первой линии при мелкоклеточном раке легкого // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-30-34

В статье представлен случай успешного применения комбинации атезолизумаба с этопозидом и карбоплатином в первой линии терапии мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ), осложненного синдромом сдавления верхней полой вены. Несмотря на то что МКРЛ – одно из самых прогностически неблагоприятных злокачественных новообразований, за последние десятилетия терапия МКРЛ не претерпела каких-либо изменений и включала в себя только цитостатики. В настоящее время в лекарственной терапии опухолей различных видов, в том числе МКРЛ, активно применяется иммунотерапия. Впервые за много лет удалось достичь достоверного увеличения медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования благодаря добавлению ингибитора PD-L1-антитела к стандартной химиотерапии МКРЛ.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, атезолизумаб, этопозид, карбоплатин

Введение

По заболеваемости рак легкого занимает первое место среди других злокачественных новообразований у мужчин в России, а по смертности – первое место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире. В 2018 г. раком легкого заболели 51 573 человека, в Сибирском федеральном округе – 7378 человек. В Иркутской области выявлено 1113 новых случаев заболевания раком легкого. В подавляющем большинстве случаев заболевание диагностировано на III–IV стадии. Практически половина пациентов умерли в течение первого года [1, 2]. Рак легкого – собирательное понятие, объединяющее различные по

происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные опухоли. К наиболее злокачественно протекающим опухолям с коротким анамнезом, быстрым течением и тенденцией к раннему метастазированию относится мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ) [3].

Несмотря на то что МКРЛ считается опухолью, высокочувствительной к химиотерапии, и у многих пациентов достигается объективный ответ, лечение цитостатиками не может удовлетворить онкологов всего мира в эпоху расцвета таргетной терапии и революционной иммунотерапии опухолей. В про-

тивоопухолевой лекарственной терапии опухолей, несомненно, произошел прорыв. Тем не менее за последние 20 лет не было найдено и зарегистрировано ни одного эффективного таргетного препарата для лечения МКРЛ [4].

МКРЛ – опухоль с высоким уровнем соматических мутаций, в том числе в системе репарации ДНК. Именно появление нео-антигенов в опухоли в результате этих мутаций свидетельствует о том, что МКРЛ – опухоль с большим иммуногенным потенциалом. Для различных опухолей доказано, что мутационная нагрузка служит предиктором эффективности иммунотерапии. Это и заставляет задуматься об эффек-



тивности иммунотерапии в отношении МКРЛ [4–8].

В последнее время проводится много клинических исследований эффективности различных ингибиторов контрольных точек при МКРЛ. Одним из таких исследований является рандомизированное двойное слепое исследование I/III фазы IMpower133. В исследовании участвовали 403 пациента с распространенным МКРЛ, ранее не получавших химиотерапии. Пациентам одной группы назначали этопозид + карбоплатин + плацебо, пациентам другой – этопозид + карбоплатин + атезолизумаб. Атезолизумаб 1200 мг вводили внутривенно каждые три недели сначала вместе с каждым курсом химиотерапии, затем в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования заболевания. В результате достоверное увеличение как выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости (ОВ) достигнуто на фоне применения атезолизумаба [9].

IMpower133 – первое исследование III фазы за последние три десятилетия, показавшее достоверное увеличение ОВ у больных диссеминированным МКРЛ [9]. На основании полученных результатов комбинация атезолизумаба, этопозиды и карбоплатина стала новым стандартом первой линии терапии распространенного МКРЛ и официально разрешена к применению в России [3, 4, 9].

Клинический случай

Пациентка Л. 57 лет обратилась в Иркутский областной онкологический диспансер в апреле 2019 г. с жалобами на общую слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, малопродуктивный кашель, дискомфорт в грудной клетке, отечность лица и шеи, осиплость голоса. Выраженность указанных симптомов постепенно увеличивалась в течение полугода. При осмотре пациентки обращали на себя внимание отечность и цианоз лица и шеи, варикозно-расширенные вены передней грудной клетки и шеи. Состояние по шкале ECOG – 1 балл, индекс Карновского – 80%. По данным дополни-

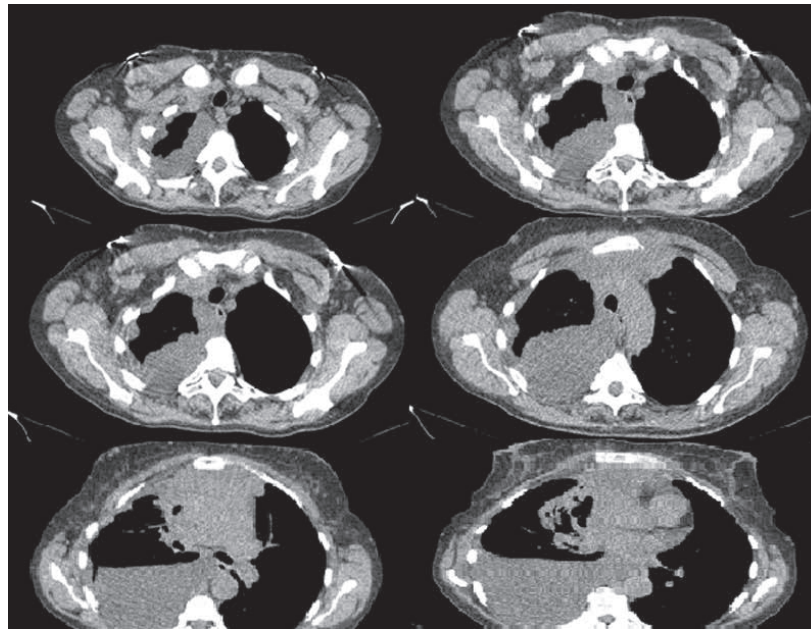


Рис. 1. В переднем средостении новообразование с четкими бугристыми контурами, выражено неоднородной структуры, с жидкостными компонентами по периферии, размером 226 × 160 × 235 мм

тельных методов исследования, в переднем средостении выявлено новообразование с четкими бугристыми контурами, выражено неоднородной структуры, с жидкостными компонентами по периферии, размером 226 × 160 × 235 мм, с инвазией в мягкие ткани грудной клетки, сосудистые структуры, перикард, сердце, плевру (рис. 1). Эндоскопически в правом верхнедолевом бронхе обнаружена опухоль с распространением на карину бифуркации трахеи, морфологически представляющая собой злокачественную мелкокруглоклеточную опухоль. Правосторонний парез гортани. Кроме того, обнаружены множественные очаговые образования правого легкого. Гидроперикард. На основании данных комплексного обследования установлен диагноз: рак верхней доли правого легкого, T4N3M1, IV стадия. Канцероматоз медиастинальной плевры, метастазы в легких. Синдром сдавления верхней полой вены.

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России, консилиумом врачей Иркутского областного онкологического диспансера составлен план лечения: противоопухолевая лекарственная терапия. Проведено четы-

ре цикла терапии по схеме: этопозид 100 мг/м² в 1–3-й дни + карбоплатин АУС 5 в 1-й день + атезолизумаб 1200 мг в 1-й день. Цикл – 21 день. Уже после первого введения препаратов клинически купировано сдавление верхней полой вены. На фоне терапии осложнений 3–4-й степени СТСАЕ не отмечалось, только после первого цикла терапии зафиксирована нейтропения 2-й степени СТСАЕ: протекала бессимптомно, купирована самостоятельно.

На фоне лечения достигнут частичный ответ. По данным контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) – картина с положительной динамикой за счет уменьшения общих размеров образования в корне легкого и вдоль костальной плевры, восстановление просвета среднедолевого бронха справа. Инфильтрация переднего средостения на всем протяжении, уменьшение размеров мягкотканного компонента на 40% (согласно критериям irRecist) (рис. 2). Далее назначена поддерживающая терапия атезолизумабом 1200 мг каждые три недели, которая продолжается в настоящее время. Завершено 20 циклов терапии. На фоне лечения сохраняется стабилизация опухоле-

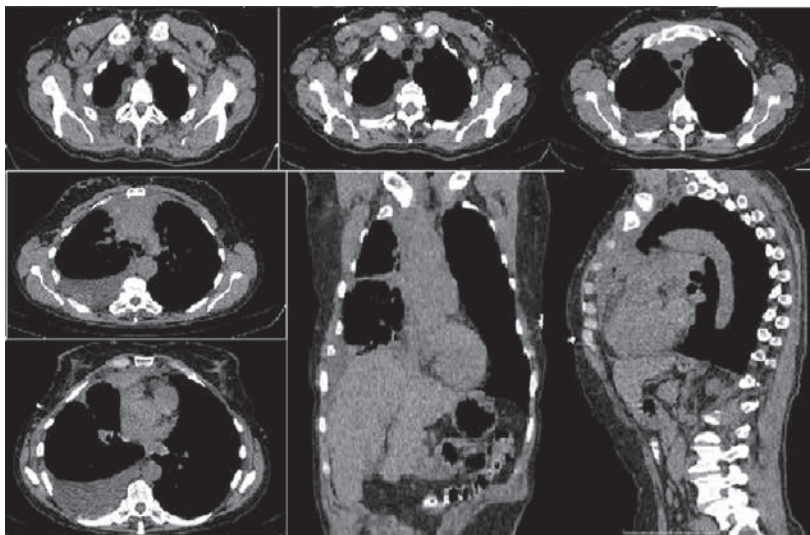


Рис. 2. МСКТ: картина с положительной динамикой за счет уменьшения общих размеров образования в корне легкого и вдоль костальной плевры

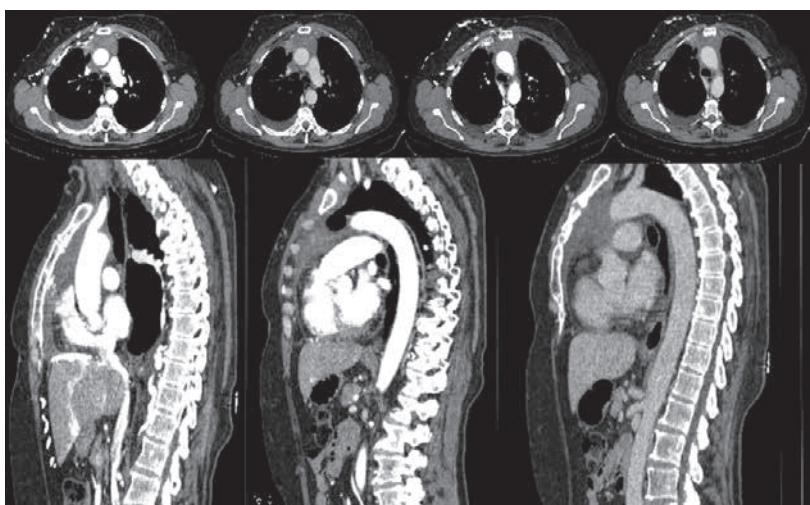


Рис. 3. Контрольная МСКТ: после 18 циклов стойко сохраняющийся ответ на лечение

вого процесса. Контрольная МСКТ ОГК после 18 циклов продемонстрировала стойко сохраняющийся ответ на лечение (рис. 3). При этом качество жизни пациентки удовлетворительное, что в конечном итоге и является основной целью терапии.

Дискуссия

МКРЛ – особая форма рака легкого, характеризующаяся быстрым ростом первичной опухоли, ранним метастазированием, высокой чувствительностью к химиотерапии. Нередко МКРЛ осложняется развитием синдрома сдавления верхней полой вены стремительно растущей опухолью или увеличенными меди-

астинальными лимфоузлами. Кроме того, МКРЛ может сопровождаться паранеопластическими синдромами, в частности миастеническим синдромом Ламберта – Итона [10]. Клинические особенности МКРЛ обусловлены высокой мутационной нагрузкой (в том числе в системе репарации ДНК), высоким иммунным потенциалом. Это может приводить к активации иммунной системы против опухоли, что обеспечивает лучший прогноз [4].

На прогноз больных МКРЛ также влияет состав популяции инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. Количество эффекторных CD4+ Т-лимфоцитов, продуцирующих

интерлейкин 17, который в свою очередь обладает прямым антипролиферативным эффектом и способностью вызывать апоптоз, у пациентов с локализованным МКРЛ и длительным безрецидивным периодом больше, чем у пациентов с распространенным МКРЛ и прогрессированием заболевания соответственно [4, 11].

Наконец, известно, что экспрессия PD-L1 свидетельствует об активации Т-клеточного иммунного ответа и ассоциируется с лучшим прогнозом у больных МКРЛ [11]. Таким образом, подтверждается возможность применения моноклональных антител, блокирующих взаимодействие рецепторов PD-1 на Т-лимфоцитах иммунной системы и лигандов PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке, то есть ингибиторов контрольных точек.

Одно из первых исследований – рандомизированное исследование II фазы по оценке сравнительной эффективности ипилимумаба (моноклональное антитело к рецептору CTLA-4, блокирующему активацию цитотоксических Т-лимфоцитов при взаимодействии с опухолевой клеткой) в комбинации с паклитакселом и карбоплатином и комбинации паклитаксела и карбоплатина с плацебо у больных диссеминированным МКРЛ. В данном исследовании ВВП в группе ипилимумаба составила 6,4 месяца, что достоверно выше, чем в контрольной группе, – 5,3 месяца (отношение рисков 0,64; $p = 0,03$). Однако прирост показателя ОВ не достиг статистической достоверности: в группе ипилимумаба и химиотерапии – 12,9 месяца, в группе химиотерапии – 9,9 месяца [12].

Еще одна попытка оценить эффективность и переносимость ипилимумаба в комбинации с эпопозидом и препаратами платины у больных диссеминированным МКРЛ была предпринята в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы CA184-156. Медиана ВВП составила 4,6 месяца в группе ипилимумаба и 4,4 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 4,4–4,6) в группе плацебо. Медиана ОВ достигла 11 месяцев в группе ипилимумаба и 10,9 месяца (95% ДИ 10–11,5) в группе плацебо. Раз-



личия статистически не достоверны – исследование оказалось негативным [13].

В многоцентровом открытом исследовании I/II фазы CheckMate032 сравнивали эффективность и переносимость ниволумаба в монотерапии (в дозе 3 мг/кг) и ниволумаба в комбинации с ипилимумабом в различных дозовых режимах (1 + 3 и 3 + 1 мг/кг соответственно) у больных распространенным МКРЛ с прогрессированием после не менее одной платиносодержащей химиотерапии. Несмотря на небольшое количество объективных ответов (в группе монотерапии ниволумабом объективный ответ составил лишь 10% (10/98)) в группах комбинированной терапии – 23 и 19%, эффект от лечения оказался длительным [14]. На основании результатов данного исследования ниволумаб в монорежиме или комбинации с ипилимумабом был внесен в рекомендации NCCN у больных рецидивным МКРЛ, получивших не менее одной линии платиносодержащей химиотерапии. В 2018 г. ниволумаб был одобрен для применения и в России в качестве третьей линии терапии больных диссеминированным МКРЛ.

Еще одной возможной точкой приложения ниволумаба и ипилимумаба является поддерживающая иммунотерапия у пациентов с локализованным МКРЛ без прогрессирования после завершения химиолучевой терапии. В настоящее время возможность применения этих препаратов оценивается в исследовании II фазы STIMULI [15]. Атезолизумаб – моноклональное антитело к рецептору PD-L1. Препарат продемонстрировал активность у больных МКРЛ с прогрессированием после проведенной химиотерапии в исследовании Ia стадии (NCT01375842), в котором принимали участие пациенты с различными солидными опухолями [16]. В исследование было включено 17 больных распространенным МКРЛ, при этом 65% из них получили не менее трех линий химиотерапии. В соответствии с критериями RECIST, объективный ответ составил 6%, а в соответствии с критериями irRecist (критерии,

специально разработанные для иммунотерапии) – 24%. Медиана ВБП достигла 1,5 месяца, а медиана ОВ – 5,9 месяца.

В рандомизированном исследовании II фазы IFCT-1603 атезолизумаб не показал эффективности во второй линии терапии по сравнению с химиотерапией топотеканом или реиндукцией этопозида и карбоплатина в зависимости от показаний. Медиана ВБП составила 1,4 месяца в группе атезолизумаба и 4,2 месяца в группе химиотерапии, причем различия были статистически достоверны ($p=0,004$) [17].

Наконец, проведено исследование эффективности атезолизумаба в комбинации с химиотерапией у больных, ранее не получавших лечения. В рандомизированное двойное слепое исследование I/III фазы IMpower133 было включено 403 пациента с распространенным МКРЛ, не получавших химиотерапии. Пациентам одной группы назначали этопозид + карбоплатин + плацебо, пациентам другой – этопозид + карбоплатин + атезолизумаб. Атезолизумаб 1200 мг вводили внутривенно каждые три недели сначала вместе с каждым курсом химиотерапии, затем в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования заболевания. Достоверное увеличение и ВБП, и ОВ было получено при первом промежуточном анализе [9]. После медианы наблюдения 13,9 месяца медиана ОВ в группе атезолизумаба составила 12,3 месяца (95% ДИ 10,8–15,9), а в группе плацебо – 10,3 месяца (95% ДИ 9,3–11,3; $p=0,0069$). ВБП достигла 5,2 месяца (95% ДИ 4,4–5,6) в группе атезолизумаба и 4,3 месяца (95% ДИ 4,2–4,5) в группе плацебо ($p=0,017$).

Одногодичная ВБП группе атезолизумаба в два раза превысила таковую в группе плацебо – 12,6 против 5,4%. И хотя частота объективных ответов в группах атезолизумаба и плацебо в целом была сопоставима – 60,2 vs 64,4%, доля продолжающихся ответов была значительно выше в группе атезолизумаба – 14,9 против 5,4%. При межгрупповом анализе установлено, что преимущество в ОВ в группе атезолизумаба в комбинации с хи-

миотерапией не зависит от пола, возраста (≥ 65 или < 65 лет), состояния ECOG (0 или 1 балл) и наличия метастазов в печени. Увеличение ОВ в группе атезолизумаба оказалось недостоверным только у больных с метастатическим поражением головного мозга, несмотря на проведенное лечение (облучение всего головного мозга или стереотаксическая лучевая терапия). Токсичность терапии не отличалась от таковой химиотерапии и атезолизумаба. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени были нейтропения (23%), анемия (14%) и тромбоцитопения (10%). Иммуноопосредованные нежелательные явления (сыпь (19%), гипотиреозидизм (13%) и гепатит (7%)) зарегистрированы у 40% больных группы атезолизумаба и 25% больных группы плацебо [4, 9].

Таким образом, IMpower133 – первое исследование III фазы за последние три десятилетия, показавшее достоверное увеличение ОВ у больных диссеминированным МКРЛ. Комбинация этопозида, карбоплатина и атезолизумаба – новый стандарт первой линии терапии распространенного МКРЛ. Данная схема лечения недавно официально разрешена для применения в России и на практике показывает высокую эффективность у пациентов с МКРЛ даже при таких прогностически неблагоприятных состояниях, как синдром сдавления верхней полой вены.

Выводы

МКРЛ – одна из самых высокозлокачественных опухолей, склонных к раннему метастазированию и поэтому выявляемых обычно уже в диссеминированной форме. Впервые за последние 20 лет в лечении МКРЛ зарегистрирована новая эффективная комбинация атезолизумаба, этопозида и карбоплатина, ставшая новым стандартом первой линии терапии МКРЛ. В настоящее время проводятся клинические исследования различных ингибиторов контрольных точек, определяются новые точки и место приложения препаратов для увеличения эффективности терапии МКРЛ. ☺



Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Рак легкого. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России.
4. Кузьминов А.Е., Лактионов К.К., Егорова А.В. и др. Иммуноterapia мелкоклеточного рака легкого // Медицинский совет. 2019. № 10. С. 22–27.
5. Weiss G.J., Byron S.A., Aldrich J. et al. A prospective pilot study of genome-wide exome and transcriptome profiling in patients with small cell lung cancer progressing after first-line therapy // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 6. P. e0179170.
6. Peifer M., Fernández-Cuesta L., Sos M.L. et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer // Nat. Genet. 2012. Vol. 44. № 10. P. 1104–1110.
7. Efremova M., Finotello F., Rieder D., Trajanoski Z. Neoantigens generated by individual mutations and their role in cancer immunity and immunotherapy // Front. Immunol. 2017. Vol. 8. ID 1679.
8. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L. et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers // Mol. Cancer Ther. 2017. Vol. 6. № 11. P. 2598–2608.
9. Horn L., Mansfeld A.S., Szczesna A. et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 23. P. 2220–2229.
10. Maddison P., Newsom-Davis J., Mills K.R., Souhami R.L. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma // Lancet. 1999. Vol. 353. № 9147. P. 117–118.
11. Young M.R. Th17 cells in protection from tumor or promotion of tumor progression // J. Clin. Cell. Immunol. 2016. Vol. 7. № 3. P. 431.
12. Reck M., Bondarenko I., Luft A. et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial // Ann. Oncol. 2013. Vol. 24. № 1. P. 75–83.
13. Von Pawel J., Kim S.-W., Spigel D.R. et al. CA184–156: Randomized, multicenter, double-blind, phase III trial comparing the efficacy of ipilimumab (Ipi) plus etoposide/platinum (EP) versus placebo plus EP in patients (Pts) with newly diagnosed extensive-stage disease small cell lung cancer (ED-SCLC) // J. Clin. Oncol. 2013.
14. Antonia S.J., Lopez-Martin J.A., Bendell J. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 7. P. 883–895.
15. De Ruyscher D., Pujol J.L., Popat S. et al. STIMULI: a randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after standard of care chemoradiotherapy conducted by ETOP and IFCT // Ann. Oncol. 2016.
16. Sequist L.V., Chiang A., Gilbert J. et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers results from a phase Ia atezolizumab (atezo) trial in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) // Ann. Oncol. 2016.
17. Pujol J.L., Greillier L., Audigier Valette C. et al. A randomized non-comparative phase II study of anti-PD-L1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: results from the IFCT-1603 trial // Ann. Oncol. 2018.

The Successful Use of Combination of Immunotherapy with Atezolizumab and Chemotherapy in the First-Line in Small Cell Lung Cancer

S.S. Sidorova, D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, Ye.A. Rybkina, D.A. Bogomolov, I.D. Klimova, Ye.S. Tyumentseva, S.P. Sidorov

Irkutsk Regional Oncological Dispensary

Contact person: Svetlana S. Sidorova, s_koninina@mail.ru

The article presents the case of successful use of the combination of atezolizumab with etoposide and carboplatin in the first-line treatment of small cell lung cancer (SCLC) complicated by superior vena cava compression syndrome. Despite the fact that SCLC is one of the most prognostically unfavorable malignancies, over the past decades, SCLC therapy has not undergone any changes and included only cytostatics. Currently, immunotherapy is actively being used in the drug therapy of various types of tumors, including SCLC. For the first time in many years, the significant increase in the median overall survival and progression-free survival was achieved due to the addition of a PD-L1-antibody inhibitor to the standard SCLC chemotherapy.

Key words: small cell lung cancer, atezolizumab, etoposide

Первый PD-L1 ингибитор, зарегистрированный в России^{1,2}



ТЕЦЕНТРИК®
атезолизумаб
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ®

ПОКАЗАНИЯ:

- Комбинированная терапия метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов
- Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов
- Комбинированная терапия неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы в комбинации с бевацизумабом у пациентов без предшествующей системной терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Комбинированная терапия в первой линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака в комбинации с платиносодержащей химиотерапией независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия в первой линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака при невозможности лечения цисплатином с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$
- Монотерапия в первой линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия во второй линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака при прогрессии в течение 12 месяцев после неоадьювантной или адьювантной химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациентов
- Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией в комбинации с препаратами Котеллик® и Зелбораф® независимо от уровня экспрессии PD-L1

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тецентрик®.

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В клиническом исследовании (КИ) IMpower133 комбинированная терапия атезолизумабом, карбоплатином и этопозидом привела к объективному ответу у 60% пациентов. Медиана длительности ответа составила 4,2 месяца. В КИ IMpower150 комбинированная терапия атезолизумабом, бевацизумабом, карбоплатином и паклитакселом привела к объективному ответу у 56% пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, среди них объективный ответ наблюдался у 61% в подгруппе пациентов с метастазами в печени и 71% в подгруппе пациентов с мутацией EGFR. Медиана длительности ответа составила 10,7 месяца, 11,1 месяца и 9 месяцев в подгруппах пациентов с метастазами в печени, с мутацией EGFR и без мутаций, соответственно. В КИ OAK монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 14% пациентов независимо от экспрессии PD-L1. Медиана длительности ответа составила 23,9 месяца. В КИ IMpower110 монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 38% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMpression130 комбинированная терапия атезолизумабом и наб-паклитакселом в первой линии терапии PD-L1-положительных пациентов с нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) позволила достичь объективного ответа у 58,9% пациентов (против 42,6% в группе плацебо + наб-паклитаксел). Медиана длительности ответа составила 8,5 месяцев в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел и 5,5 месяцев в группе сравнения. В КИ IMvigor210 монотерапия атезолизумабом привела к полному ответу у 13% в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунокомпетентных клетках в когорте 1, и у 7% в когорте 2 в общей популяции. Медиана длительности ответа в когорте 2 КИ IMvigor210 составила 24,8 месяца, а в когорте 1 медиана длительности ответа еще не достигнута. В КИ IMvigor130 комбинация атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией привела к объективному ответу у 47% пациентов с местнораспространенным и метастатическим уротелиальным раком, увеличив частоту полных ответов до 13%, по сравнению с 7% в группе стандартной платиносодержащей терапии. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммунохимиотерапии составила 8,5 месяцев. Также в исследовании IMvigor130 монотерапия атезолизумабом позволила достичь контроля над заболеванием у 66% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMbrave150 комбинированная терапия атезолизумабом и бевацизумабом привела к объективному ответу у 27,3% пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMspire150 комбинированная терапия атезолизумабом, вемурафенибом и кобиметинибом привела к объективному ответу у 66,3% пациентов с нерезектабельной местнораспространенной или метастатической меланомой. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммуно- и таргетной терапии составила 21 месяц.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик® (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Показания к применению. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых пациентов*; с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1; у пациентов с прогрессирующим заболеванием в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 месяцев после неоадьювантной или адьювантной химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. *Комбинированная терапия уротелиального рака у взрослых пациентов*; в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в первой линии терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. *Комбинированная терапия метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1*; в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию; в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов*; с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 10\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, в первой линии терапии; после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. *Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов*; распространенный мелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. *Комбинированная терапия неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых пациентов*; в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли. *Комбинированная терапия гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых пациентов*; в комбинации с бевацизумабом у пациентов без предшествующей системной терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. *Комбинированная терапия неоперабельной меланомы у взрослых пациентов*; с BRAF V600 мутацией в комбинации с препаратами Котеллик® и Зелбораф® независимо от уровня экспрессии PD-L1. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. Регистрационное удостоверение: ПП-004652. Полная информация о препарате Тецентрик® (концентрат для приготовления раствора для инфузий) представлена в инструкции по медицинскому применению. О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

MR-00001167 Октябрь 2020

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru



реклама