

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

ТОМ 16

№

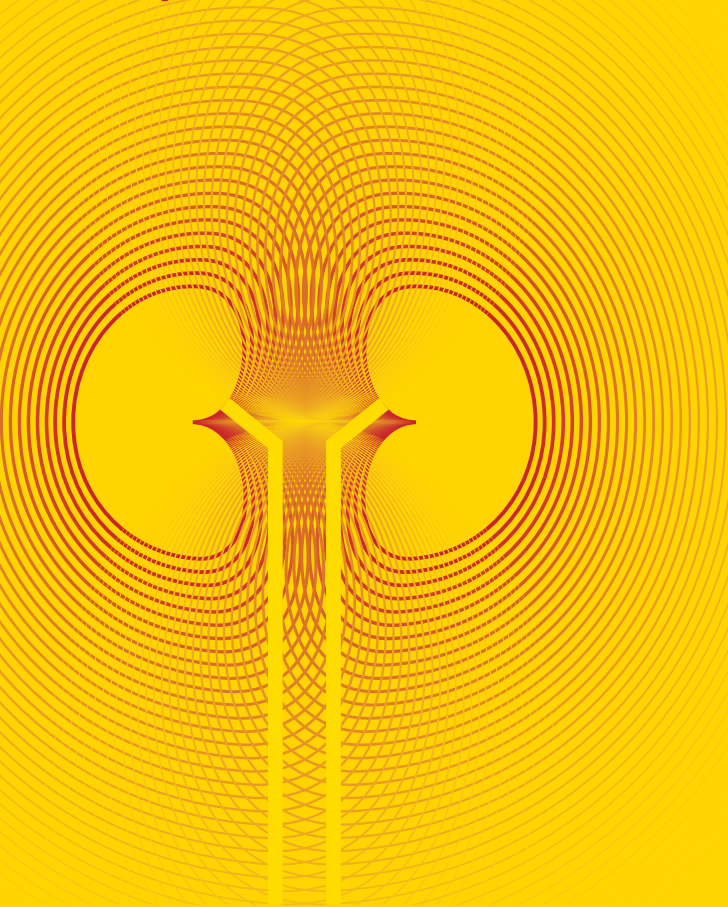
2

ОНКОУРОЛОГИЯ

2020

CANCER UROLOGY

**Новые возможности терапии
распространенного
уротелиального рака:
комбинация атезолизумаба
с химиотерапией**



ОНКОУРОЛОГИЯ

Данный материал предназначен для медицинских работников
Информация, размещенная в настоящем материале, содержит сведения о незарегистрированных в РФ лекарственных средствах/показаниях, носит исключительно научный характер и не является рекламой.

Новые возможности терапии распространенного уротелиального рака: комбинация атезолизумаба с химиотерапией

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
кафедра онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Введение. Ингибитор PD-L1 атезолизумаб показал эффективность в лечении распространенных форм уротелиального рака как в 1-й линии при невозможности назначения цисплатина (при наличии экспрессии PD-L1 ≥ 5 % на иммунокомпетентных клетках) и любой платиносодержащей химиотерапии (независимо от экспрессии PD-L1), так и при прогрессировании заболевания на фоне химиотерапии, а также у пациентов с быстрым прогрессированием заболевания в течение 12 мес после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии. В статье приведены результаты исследования III фазы IMvigor130, в котором сравнивали комбинацию атезолизумаба и химиотерапии на основе платины с химиотерапией и с монотерапией атезолизумабом в 1-й линии лечения больных распространенным уротелиальным раком.

Материалы и методы. В рамках многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, в котором принял участие 221 центр в 35 странах, ранее не леченным пациентам в возрасте 18 лет и старше с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком были случайным образом назначены атезолизумаб + химиотерапия на основе платины (группа А), атезолизумаб в монотерапии (группа В), плацебо + химиотерапия на основе платины (группа С). Пациенты получали 21-дневные циклы гемцитабина (1000 мг/м² площади поверхности тела, внутривенно в 1-й и 8-й дни каждого цикла) + либо карбоплатин (площадь под кривой 4,5 мг/мл/мин, внутривенно), либо цисплатин (70 мг/м², внутривенно) в 1-й день каждого цикла с атезолизумабом (1200 мг, внутривенно, в 1-й день каждого цикла) или с плацебо. Пациенты группы В получали 1200 мг атезолизумаба, вводимого внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Первичными конечными точками эффективности лечения были оцененные непосредственно исследователями согласно критериям оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (RECIST 1.1) выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) (группа А против группы С), а также ОВ (группа В против группы С) с необходимостью проверки в центральной лаборатории, если ОВ была выше в группе А, чем в группе С. Испытание зарегистрировано на ресурсе ClinicalTrials.gov – NCT02807636.

Результаты. В период с 15 июля 2016 г. по 20 июля 2018 г. в исследование были включены 1213 пациентов. Случайным образом 451 (37 %) пациент распределен в группу А, 362 (30 %) – в группу В, 400 (33 %) – в группу С. Медиана наблюдения составила 11,8 мес (интерквартильный размах 6,1–17,2) для всех больных. Во время окончательного анализа ВБП и промежуточного анализа ОВ (31 мая 2019 г.) медиана ВБП в популяции больных, продолжающих лечение, составила 8,2 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,5–8,3) в группе А и 6,3 мес (95 % ДИ 6,2–7,0) в группе С (стратифицированное отношение рисков 0,82; 95 % ДИ 0,70–0,96; $p = 0,007$). Медиана ОВ составила 16,0 мес (95 % ДИ 13,9–18,9) в группе А и 13,4 мес (95 % ДИ 12,0–15,2) в группе С (0,03; 95 % ДИ 0,69–1,00; $p = 0,027$). Медиана ОВ составила 15,7 мес (95 % ДИ 13,1–17,8) в группе В и 13,1 мес (95 % ДИ 11,7–15,1) в группе С (1,02; 95 % ДИ 0,83–1,24). Нежелательные явления, которые привели к отмене какого-либо из препаратов, зарегистрированы у 156 (34 %) пациентов в группе А, у 22 (6 %) в группе В, у 132 (34 %) в группе С. Нежелательные явления, которые привели к прекращению приема атезолизумаба или плацебо, наблюдались у 50 (11 %) пациентов в группе А, у 21 (6 %) в группе В, у 27 (7 %) в группе С.

Заключение. Добавление атезолизумаба к химиотерапии на основе платины в качестве терапии распространенного уротелиального рака в 1-й линии увеличивает ВБП пациентов с метастатическим уротелиальным раком. Профиль безопасности комбинации соответствовал описанному ранее для отдельных препаратов. Полученные результаты демонстрируют возможность применения атезолизумаба в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в качестве перспективного варианта лечения пациентов с распространенным уротелиальным раком в 1-й линии.

Ключевые слова: уротелиальный рак, ингибиторы иммунных контрольных точек, химиотерапия, атезолизумаб

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Новые возможности терапии распространенного уротелиального рака: комбинация атезолизумаба с химиотерапией. Онкоурология 2020;16(2):104–17.

New treatment options for advanced urothelial cancer: a combination of atezolizumab with chemotherapy

B. Ya. Alekseev, I. M. Shevchuk

National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
Department of Oncology, Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production;
11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Background. Atezolizumab can induce sustained responses in metastatic urothelial carcinoma. We report the results of IMvigor130, a phase III trial that compared atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy versus placebo plus platinum-based chemotherapy in first-line metastatic urothelial carcinoma.

Materials and methods. In this multicentre, phase III, randomised trial, untreated patients aged 18 years or older with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma, from 221 sites in 35 countries, were randomly assigned to receive atezolizumab plus platinum-based chemotherapy (group A), atezolizumab monotherapy (group B), or placebo plus platinum-based chemotherapy (group C). Patients received 21-day cycles of gemcitabine (1000 mg/m² body surface area, administered intravenously on days 1 and 8 of each cycle), plus either carboplatin (area under the curve of 4.5 mg/mL per min administered intravenously) or cisplatin (70 mg/m² body surface area administered intravenously) on day 1 of each cycle with either atezolizumab (1200 mg administered intravenously on day 1 of each cycle) or placebo. Group B patients received 1200 mg atezolizumab, administered intravenously on day 1 of each 21-day cycle. The co-primary efficacy endpoints for the intention-to-treat population were investigator-assessed Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1 progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) (group A vs group C) and OS (group B vs group C), which was to be formally tested only if OS was positive for group A versus group C. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT02807636.

Results. Between July 15, 2016, and July 20, 2018, were enrolled 1213 patients. 451 (37 %) were randomly assigned to group A, 362 (30 %) to group B, and 400 (33 %) to group C. Median follow-up for survival was 11.8 months (interquartile range 6.1–17.2 months) for all patients. At the time of final PFS analysis and interim OS analysis (May 31, 2019), median PFS in the intention-to-treat population was 8.2 months (95 % confidence interval (CI) 6.5–8.3) in group A and 6.3 months (95 % CI 6.2–7.0) in group C (stratified hazard ratio 0.82; 95 % CI 0.70–0.96; one-sided $p = 0.007$). Median OS was 16.0 months (95 % CI 13.9–18.9) in group A and 13.4 months (95 % CI 12.0–15.2) in group C (0.83; 95 % CI 0.69–1.00; one-sided $p = 0.027$). Median OS was 15.7 months (95 % CI 13.1–17.8) for group B and 13.1 months (95 % CI 11.7–15.1) for group C (1.02; 95 % CI 0.83–1.24). Adverse events that led to withdrawal of any agent occurred in 156 (34 %) patients in group A, 22 (6 %) patients in group B, and 132 (34 %) patients in group C. 50 (11 %) patients in group A, 21 (6 %) patients in group B, and 27 (7 %) patients in group C had adverse events that led to discontinuation of atezolizumab or placebo.

Conclusion. Addition of atezolizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment prolonged PFS in patients with metastatic urothelial carcinoma. The safety profile of the combination was consistent with that observed with the individual agents. These results support the use of atezolizumab plus platinum-based chemotherapy as a potential first-line treatment option for metastatic urothelial carcinoma.

Key words: urothelial carcinoma, checkpoint inhibitors, chemotherapy, atezolizumab

For citation: Alekseev B. Ya., Shevchuk I. M. New treatment options for advanced urothelial cancer: a combination of atezolizumab with chemotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):104–17. (In Russ.).

Введение

Химиотерапия (ХТ) на основе цисплатина стала стандартом 1-й линии лечения метастатического уротелиального рака в 1980-х годах, когда была показана возможность достижения длительных ремиссий примерно у 10 % пациентов [1]. Несмотря на это, как продемонстрировали результаты многочисленных исследований, эффективность цитостатической ХТ у больных уротелиальным раком оставалась невысокой [1, 2]. Кроме этого, около 50 % пациентов с метастатическим уротелиальным раком имеют противопоказания к применению цисплатина из-за плохого соматического статуса, сопутствующих заболеваний или нарушения функции почек [3, 4]. Эти пациенты, как правило, получают менее эффективные схемы на основе карбоплатина [4].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета являются первым новым классом препаратов, показавшим большую эффективность в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим уротелиальным раком

с противопоказанием к применению цисплатина и во 2-й линии у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне ХТ на основе платины [5–12]. Комбинированные схемы, сочетающие ХТ на основе платины и ингибиторы PD-L1 и PD-1, привлекательны по нескольким причинам. Платиносодержащие агенты могут вызывать иммуномодулирующие эффекты, тем самым усиливая эффекты от сопутствующей блокады PD-L1 и PD-1 [13, 14]. Данная комбинация также может быть полезной ввиду отсутствия клинической перекрестной резистентности между этими терапевтическими классами, поскольку доступность ингибиторов контрольных точек иммунитета после терапии 1-й линии минимальна [15, 16].

IMvigor130 – глобальное, многоцентровое, рандомизированное исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность атезолизумаба в монорежиме или в сочетании с ХТ на основе платины по сравнению с комбинацией плацебо и ХТ на основе платины в 1-й линии лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Исследование проводили в 221 центре в 35 странах. В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавших системную терапию по поводу метастатической болезни (адьювантная или неоадьювантная терапия были разрешены, если окончились более 12 мес назад). На выбор исследователя больные получали ХТ на основе платины (цисплатин или карбоплатин с гемцитабином) и должны были иметь измеряемые очаги опухолевого поражения в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (RECIST1.1), соматический статус, соответствующий ECOG 2 или менее, а также адекватные гематологические и биохимические показатели.

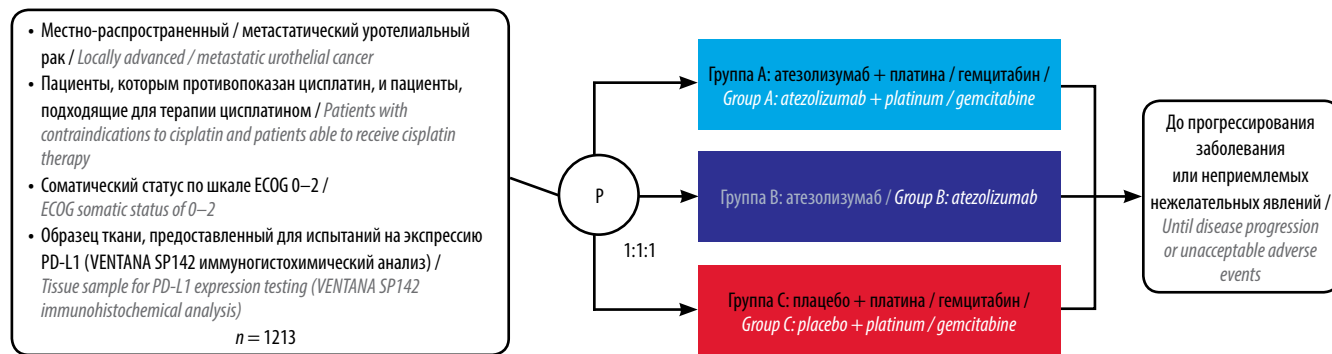
Согласно протоколу противопоказания к назначению цисплатина определяли по критериям Гальского [17], хотя окончательное решение об использовании цисплатина или карбоплатина было на усмотрение исследователя: почечная недостаточность (определяется по расчетному исходному клиренсу креатинина (по формуле Кокрофта–Голта <60 мл/мин) при скрининге пациента или в 1-й день 1-го цикла), снижение слуха, периферическая нейропатия (информация из истории болезни) и соматический статус ECOG 2 и меньше.

Для включения больного в исследование также необходимо было наличие репрезентативного образца опухоли для проспективной оценки экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках в центральной лаборатории (рис. 1).

Рандомизация и заслепление. Больные были рандомизированы случайным образом (1:1:1) на 3 группы:

атезолизумаб + ХТ на основе платины (группа А), атезолизумаб в монотерапии (группа В), плацебо + ХТ (группа С). До рандомизации исследователи уточнили, какой химиопрепарат (цисплатин или карбоплатин) пациенты будут получать, если он будет распределен случайным образом в группу А или группу С. Рандомизация была стратифицирована по уровню экспрессии PD-L1 на иммунных клетках (IC0 (<1 %) против IC1 (≥1 и <5 %) против IC2/3 (≥5 %)), оценке факторов риска Байорина, включая индекс Карновского <80 % против ≥80 %, наличию висцеральных метастазов (0 против 1 против 2 и/или пациенты с метастазами в печень) и выбору исследователя в отношении химиотерапевтического агента (цисплатин или карбоплатин) (см. рис. 1).

Методы. Пациенты получали 21-дневные циклы гемцитабина (1000 мг/м² поверхности тела, внутривенно в 1-й и 8-й дни каждого цикла), а также карбоплатина (площадь под кривой 4,5 мг/мл/мин, внутривенно) или цисплатина (70 мг/м², внутривенно) в 1-й день каждого цикла с атезолизумабом (1200 мг, внутривенно в 1-й день каждого цикла) или с плацебо. Пациенты группы В получали 1200 мг атезолизумаба внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Пациентам разрешалось продолжить терапию атезолизумабом в качестве монотерапии после завершения ХТ. Лечение проводили до регистрации прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST 1.1 или до неприемлемой токсичности, в случае развития которой было разрешено расслепление для менеджмента нежелательных явлений (НЯ). При регистрации прогрессирования заболевания, если больным была рекомендована 2-я линия лекарственной терапии с применением ингибиторов контрольных точек или планировалось



Комбинированная первичная конечная точка: ВВП и ОВ по оценке исследователя (группа А против группы С в ИТТ-популяции) и ОВ (группа В против группы С в ИТТ-популяции) / Combined primary endpoint: PFS and OS assessed by the researcher (group A versus group C in the ITT population) and OS (group B versus group C in ITT population)

Ключевые вторичные конечные точки эффективности: ЧОО и длительность ответа, ВВП и ОВ по оценке исследователя (группа В против группы С; подгруппа PD-L1 IC2/3) / Key secondary efficacy endpoints: ORR and response duration, PFS and OS as assessed by the researcher (group B versus group C; subgroup PD-L1 IC2/3)

Факторы стратификации: статус PD-L1 (IC0 против IC1 против IC2/3); оценка факторов риска Байорина, в том числе индекс Карновского <80 % против ≥80 % и наличие висцеральных метастазов (0 против 1 против 2 или пациенты с метастазами в печень); выбор химиотерапии исследователем на основе препаратов платины (гемцитабин + карбоплатин или гемцитабин + цисплатин) / Stratification factors: PD-L1 status (IC0 vs IC1 vs IC2/3); assessing Bajorin risk factors, including the Karnowski index <80 % versus ≥80 % and the presence of visceral metastases (0 versus 1 versus 2 or patients with liver metastases); researcher choosing platinum-based chemotherapy (gemcitabine + carboplatin or gemcitabine + cisplatin)

Рис. 1. Дизайн исследования. ВВП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ЧОО – частота объективного ответа

Fig. 1. Study design. PFS – progression-free survival; OS – overall survival; ORR – objective response rate

участие пациента в последующем клиническом исследовании, также разрешалось расщепление исследования. Тем не менее эти больные находились под наблюдением в отношении оценки показателей общей выживаемости (ОВ).

Контрольные обследования выполняли перед началом терапии и каждые 9 нед проводимого лечения (каждые 12 нед после 54 нед лечения) до прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST 1.1 или до развития неприемлемой токсичности, смерти, прекращения исследования, отзыва согласия.

Первичными конечными точками эффективности лечения были оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ (согласно критериям RECIST 1.1) (группа А против группы С), а также ОВ (группа В против группы С).

Дополнительным первичным результатом стала оценка безопасности, включая частоту, характер и тяжесть НЯ или развитие побочных эффектов, представляющих особый интерес и связанных с аутоиммунными явлениями. Вторичными конечными точками были частота объективного ответа (согласно критериям RECIST 1.1); длительность ответа; ВБП по оценке центрального радиологического комитета (согласно критериям RECIST 1.1), ВБП по оценке исследователя (согласно критериям RECIST 1.1), специфичные для группы В (монотерапия атезолизумабом) по сравнению с группой С (пациенты, получавшие плацебо + платиносодержащую ХТ); ОВ в течение 1 года; ВБП в течение 1 года; время до ухудшения качества жизни пациентов, оцененное с помощью опросников QLQ-C30 по версии Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) (см. рис. 1).

Статистический анализ. Исследование первоначально планировалось с разделением пациентов на 2 группы терапии (карбоплатин + гемцитабин с атезолизумабом или без него – группы А и С).

Поправка к протоколу (для пациентов с противопоказанием к цисплатину) добавила открытую группу монотерапии атезолизумабом (группа В), которая изменила рандомизацию до 1:1:1. Были расширены критерии отбора, чтобы также включить пациентов, подходящих для цисплатинсодержащей терапии. Это изменение протокола было реализовано после 21 сентября 2016 г., когда набор продолжался. В настоящее время исследование состоит из 2 этапов: пациенты, включенные в исследование до поправки (этап 1), и пациенты, набранные после (этап 2). В окончательный анализ включены обе группы больных. Показатели ВБП и ОВ сравнивали между пробными группами с использованием стратифицированного логарифмического критерия.

Результаты

В период с 15 июля 2016 г. по 20 июля 2018 г. в исследование были включены 1213 пациентов. Случайным

образом 451 (37 %) больной распределен в группу А, 362 (30 %) в группу В и 400 (33 %) в группу С (рис. 2).

Медиана наблюдения составила 11,8 (6,1–17,2) мес для всех пациентов. Большинство исходных характеристик были одинаковыми в группах (табл. 1). Доля пациентов, имеющих противопоказания для назначения цисплатина, в группе А, В и С составила 58, 53 и 56 % соответственно. Карбоплатин получали 314 (70 %) пациентов в группе А и 264 (66 %) в группе С. Среди пациентов, подходящих для лечения цисплатином, получали карбоплатин по выбору исследователя 75 (40 %) больных в группе А, 70 (39 %) в группе С. Среди всех 535 пациентов в группах с отсутствием противопоказаний для назначения цисплатина в соответствии с критериями Гальского выбор исследователя был в пользу карбоплатина у 213 (40 %) пациентов, а 86 (13 %) из 677 больных был назначен цисплатин, несмотря на наличие противопоказаний. Число пациентов, получающих лечение в рамках настоящего протокола на момент анализа данных (31 мая 2019 г.), показано на рис. 2.

Последующую противоопухолевую терапию получили 118 (26 %) пациентов в группе А, 144 (40 %) в группе В, 164 (41 %) в группе С. Имели прогрессирование заболевания или умерли на момент анализа данных 334 (74 %) пациента в группе А и 326 (82 %) в группе С. Медиана ВБП составила 8,2 мес (95 % доверительный интервал ДИ 6,5–8,3) в группе А и 6,3 мес (95 % ДИ 6,2–7,0) в группе С (стратифицированное отношение рисков (ОР) 0,82; 95 % ДИ 0,70–0,96; $p = 0,007$) (рис. 3).

На момент промежуточного анализа 235 (52 %) пациентов в группе А и 228 (57 %) в группе С умерли. Медиана ОВ составила 16,0 мес (95 % ДИ 13,9–18,9) в группе А и 13,4 мес (95 % ДИ 12,0–15,2) в группе С (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,69–1,00; $p = 0,027$) (рис. 4).

Умерли 191 (53 %) пациент в группе В и 198 (55 %) в группе С. Медиана ОВ составила 15,7 мес (95 % ДИ 13,1–17,8) в группе В и 13,1 мес (95 % ДИ 11,7–15,1) в группе С (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,83–1,24) (рис. 5).

Медиана ОВ не была достигнута (95 % ДИ 17,7 – не достигнута) для подгруппы PD-L1 IC2/3 в группе В против 17,8 мес (95 % ДИ 10,0 – не достигнута) в группе С (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,43–1,08). Медиана ОВ для подгруппы PD-L1 IC0/1 составила 13,5 мес (95 % ДИ 11,1–16,4) в группе В против 12,9 мес (95 % ДИ 11,3–15,0) в группе С (ОР 1,07; 95 % ДИ 0,86–1,33) (рис. 6).

Частота объективного ответа составила 47 % (95 % ДИ 43–52) в группе А, 23 % (95 % ДИ 19–28) в группе В и 44 % (95 % ДИ 39–49) в группе С. Полная регрессия была зарегистрирована у 56 (13 %) пациентов в группе А, у 22 (6 %) в группе В, у 27 (7 %) в группе С. Длительность ответа составила 8,5 мес (95 % ДИ 7,2–10,4) в группе А, не была достигнута в группе В (15,9 – не достигнута) и 7,6 мес (95 % ДИ 6,3–8,5)

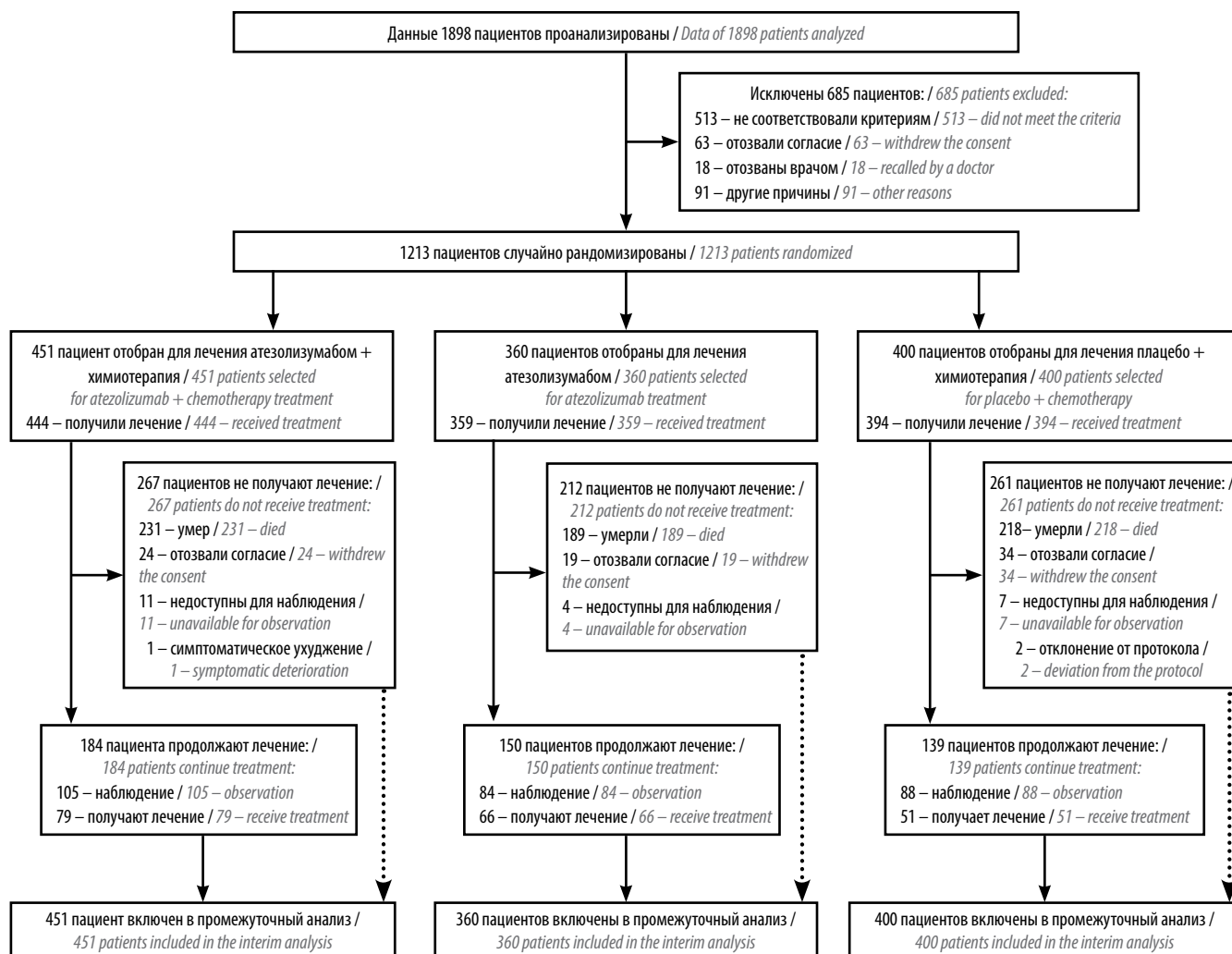


Рис. 2. Число пациентов в исследовании IMvigor130

Fig. 2. Number of patients in the IMvigor130 study

Таблица 1. Характеристики пациентов (1989 пациентов, данные которых доступны для анализа)

Table 1. Patients' characteristics (data of 1989 patients available for the analysis)

Характеристика Characteristic	Группа А (n = 451) Group A (n = 451)	Группа В (n = 362) Group B (n = 362)	Группа С (n = 400) Group C (n = 400)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	69 (62–75)	67 (62–74)	67 (61–73)
Возрастная группа, n (%): Age group, n (%):			
<65 лет under 65	153 (34)	142 (39)	153 (38)
≥65 лет over 65	298 (66)	220 (61)	247 (62)
Пол, n (%): Gender, n (%):			
женский female	113 (25)	82 (23)	102 (26)
мужской male	338 (75)	280 (77)	298 (75)

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Характеристика Characteristic	Группа А (n = 451) Group A (n = 451)	Группа В (n = 362) Group B (n = 362)	Группа С (n = 400) Group C (n = 400)
Раса/национальность, n (%): Race/nationality, n (%):			
европеоидная caucasian	346 (77)	260 (72)	304 (76)
европеоидная или негроидная caucasian or negroid	6 (1)	1 (<1)	1 (<1)
монголоидная mongoloid	90 (20)	94 (26)	85 (21)
американские индейцы и жители аляски native americans and alaskans	4 (1)	2 (1)	3 (1)
гавайцы hawaiians	0	1 (<1)	0
многорасовые multiracial	0	1 (<1)	0
неизвестно unknown	5 (1)	3 (1)	7 (2)
Табакочурение, n (%): Tobacco smoking, n (%):			
никогда never	150 (33)	134 (37)	157 (39)
текущий current	76 (17)	51 (14)	69 (17)
бывший former	225 (50)	177 (49)	174 (44)
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor localization, n (%):			
мочевой пузырь bladder	312 (69)	265 (73)	293 (73)
уретра urethra	10 (2)	6 (2)	5 (1)
почечная лоханка renal pelvis	64 (14)	53 (15)	58 (15)
мочеточник ureter	59 (13)	36 (10)	42 (11)
другое other	2 (<1)	0	1 (<1)
отсутствует absent	4 (1)	2 (1)	1 (<1)
Опухолевый процесс, n (%): Tumor, n (%):			
местно-распространенный locally prevalent	51 (11)*	43 (12)	34 (9)
метастатический metastatic	401 (89)*	319 (88)	366 (92)
Локализация метастазов, n (%): Metastases localization, n (%):			
только лимфатические узлы lymph nodes only	80 (18)	70 (19)	67 (17)
висцеральные метастазы visceral metastases	259 (57)	201 (56)	239 (60)
печень liver	95 (21)	85 (23)	91 (23)
Соматический статус по шкале ECOG, n (%): ECOG somatic status, n (%):			
0	182 (40)	157 (43)	173 (43)
1	209 (46)	174 (48)	187 (47)
2	60 (13)	31 (9)	40 (10)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Группа А (n = 451) Group A (n = 451)	Группа В (n = 362) Group B (n = 362)	Группа С (n = 400) Group C (n = 400)
Уровень гемоглобина <100 г/л, n (%) Hemoglobin level <100 g/l, n (%)	53 (12)	38 (11)	53 (13)
Факторы риска Байорина, n (%): Bajorin risk factors, n (%):			
0	176 (39)	151 (42)	162 (41)
1	169 (37)	134 (37)	149 (37)
2	106 (24)	77 (21)	89 (22)
Периоперационная химиотерапия, n (%): Perioperative chemotherapy, n (%):	54 (12)	43 (12)	64 (16)
Экспрессия PD-L1, n (%): PD-L1 expression, n (%):			
IC2/3	108 (24)	88 (24)	91 (23)
IC1	195 (43)	160 (44)	179 (45)
IC0	148 (33)	114 (31)	130 (33)
Противопоказания к цисплатину, n (%): Contraindications to cisplatin, n (%):	263 (58)	192 (53)	222 (56)
почечная недостаточность renal failure	222 (49)	172 (48)	202 (51)
потеря слуха ≥25 dB hearing loss ≥25 dB	16 (4)	11 (3)	8 (2)
периферическая нейропатия grade ≥2 peripheral neuropathy grade ≥2	6 (1)	2 (1)	3 (1)
соматический статус по шкале ECOG 2 ECOG somatic status equal 2	60 (13)	31 (9)	40 (10)
Выбор исследователя, n (%): Researcher's choice, n (%):			
карбоплатин carboplatin	314 (70)	227 (63)	264 (66)
цисплатин cisplatin	137 (30)	135 (37)	136 (34)

*У 1 больного из группы А определялся местно-распространенный опухолевый процесс с отдаленными метастазами.
*One patient from group A had locally advanced tumor with distant metastases.

в группе С (табл. 2, рис. 7). В группе С 79 (20 %) пациентов получали иммунотерапию в качестве терапии 2-й линии после завершения участия в настоящем исследовании по сравнению с 21 (5 %) и 9 (2 %) пациентами в группах А и В.

Оценку безопасности провели у 453 пациентов в группе А, у 354 в группе В, у 390 в группе С (табл. 3). Любые НЯ, связанные с применением исследуемых препаратов, зарегистрированы у 434 (96 %) пациентов в группе А, у 211 (60 %) в группе В, у 373 (96 %) в группе С. НЯ III или IV степени токсичности отмечены у 367 (81 %) пациентов в группе А, у 54 (15 %) в группе В, у 315 (81 %) в группе С (см. табл. 3).

Среди НЯ III и IV степеней токсичности чаще наблюдались нейтропения, анемия, тромбоцитопения, независимо от применения атезолизумаба. Серьезные НЯ приведены в табл. 3. НЯ, представляющие особый интерес в отношении атезолизумаба и имевшие,

возможно, аутоиммунный генез развившейся реакции, имели 227 (50 %) пациентов в группе А, 132 (37 %) в группе В, 135 (35 %) в группе С. НЯ, представляющие особый интерес, требующие использования системных кортикостероидов, зарегистрированы у 55 (12 %) пациентов в группе А, у 29 (8 %) в группе В, у 22 (6 %) в группе С. НЯ III или IV степени токсичности, представляющие особый интерес, наблюдались в 34 (8 %) случаях в группе А, в 29 (8 %) в группе В, в 17 (4 %) в группе С. Фатальные НЯ зафиксированы у 29 (6 %) больных в группе А, у 28 (8 %) в группе В, у 20 (5 %) в группе С (см. табл. 3).

Смерть пациентов от развившихся НЯ зарегистрирована в 9 (2 %) случаях в группе А, в 3 (1 %) в группе В, в 4 (1 %) в группе С. НЯ, приведшие к смерти, зафиксированы у 6 больных (по 1 случаю печеночной недостаточности в группах А и В, 1 случай интерстициальной болезни легких в группе В, по 1 случаю гепатита

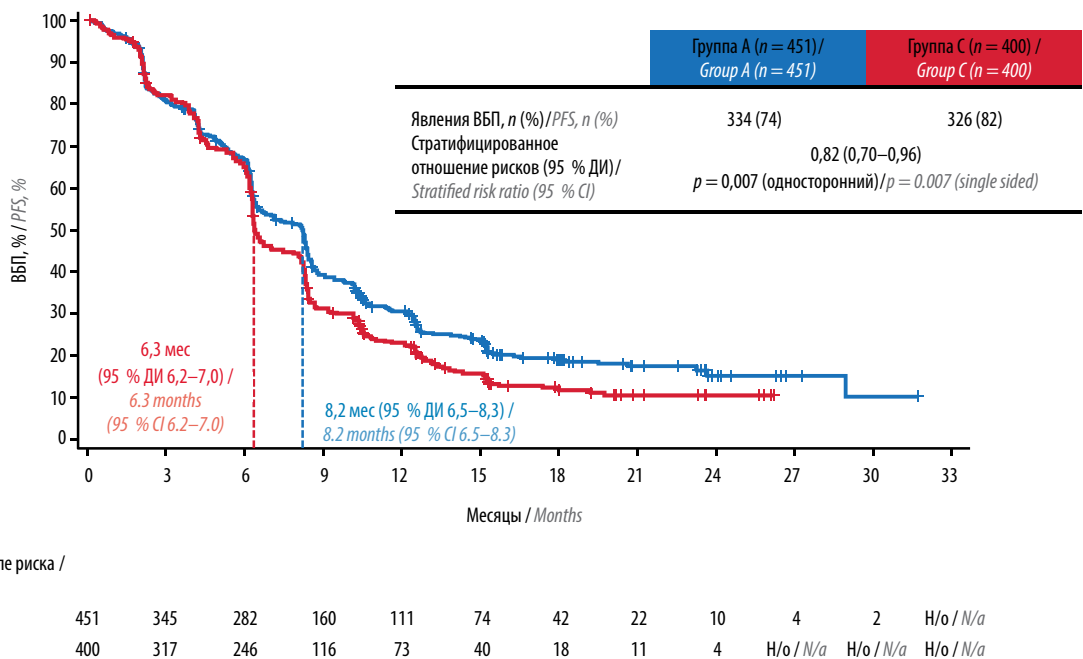


Рис. 3. Итоговая выживаемость без прогрессирования (ВБП) (группа А против группы С). Дата прекращения сбора данных 31 мая 2019 г.; медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). ДИ – доверительный интервал; н/о – не поддается оценке

Fig. 3. Final progression-free survival (PFS) (group A vs. group C). Data collection terminated on May 31, 2019; median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). CI – confidence interval; n/a – not assessable

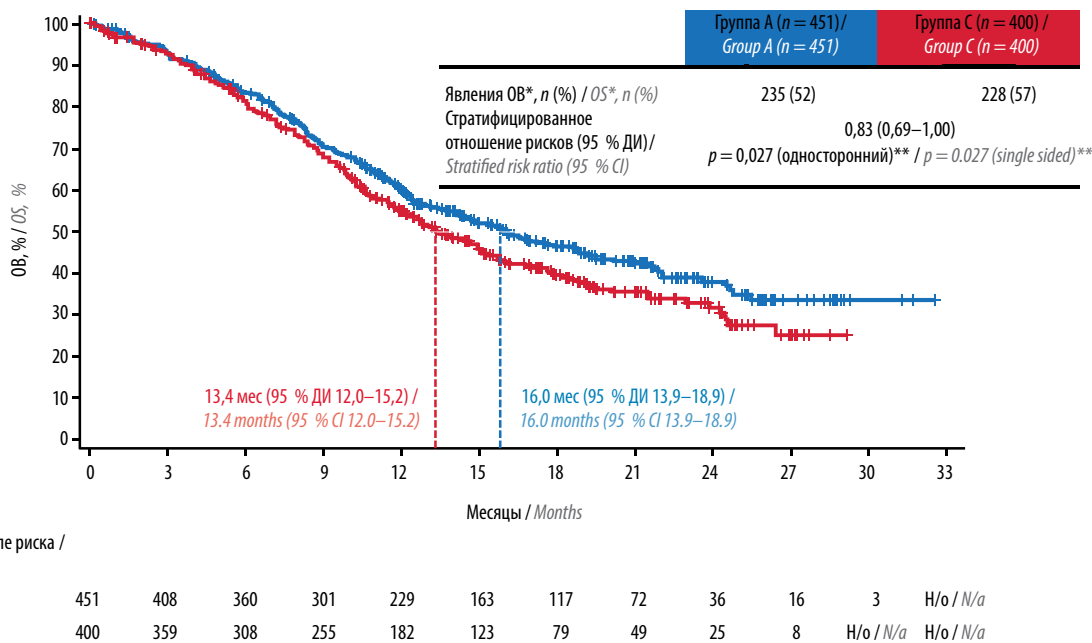
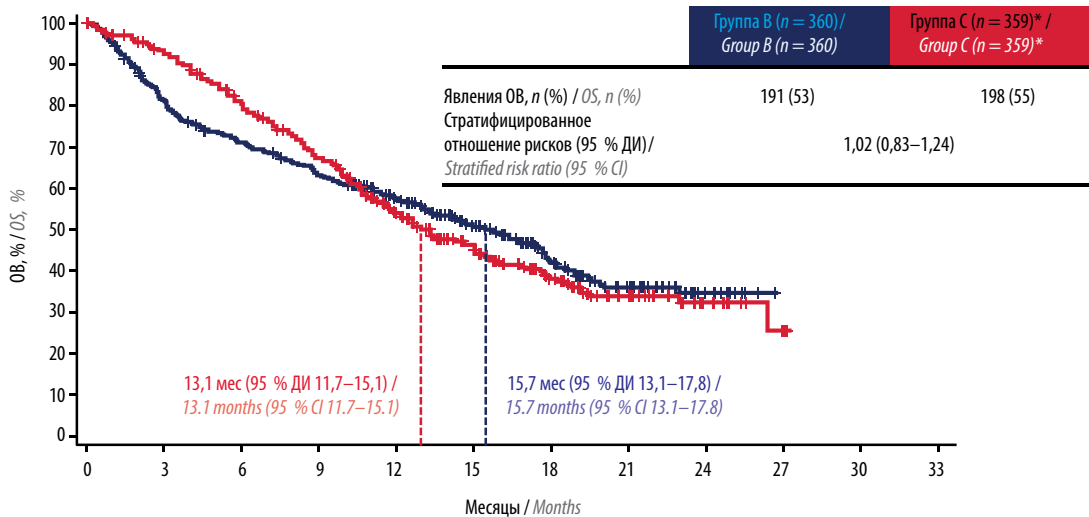


Рис. 4. Промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) (группа А против группы С). Дата прекращения сбора данных 31 мая 2019 г.; медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). *5 % пациентов из группы А и 20 % пациентов из группы С перешли на иммунотерапию, не предусмотренную протоколом. **Не пересекли промежуточную границу эффективности в 0,007 по затратной альфа-функции О’Брайена–Флеминга. ДИ – доверительный интервал; н/о – не поддается оценке

Fig. 4. Interim analysis of overall survival (OS) (group A vs. group C). Data collection terminated on May 31, 2019; median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). *5 % of patients from group A and 20 % of patients from group C switched to immunotherapy not included in the protocol. **Didn’t cross 0.007 O’Brien–Fleming alpha spending function boundary. CI – confidence interval; n/a – not assessable



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Группа В / Group B	360	285	245	216	173	120	72	42	16	H/o / N/a	H/o / N/a	H/o / N/a
Группа С / Group C	359	322	274	224	158	103	62	35	15	3	H/o / N/a	H/o / N/a

Рис. 5. Промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) на фоне монотерапии (группа В против группы С). Дата прекращения сбора данных 31 мая 2019 г.; медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). *Сравниваются только пациенты, параллельно включенные в группу В. ДИ – доверительный интервал; н/о – не поддается оценке

Fig. 5. Interim analysis of overall survival (OS) when using monotherapy (group B vs. group C). Data collection terminated on May 31, 2019; median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). *Only patients concurrently included in group B are compared. CI – confidence interval; n/a – not assessable

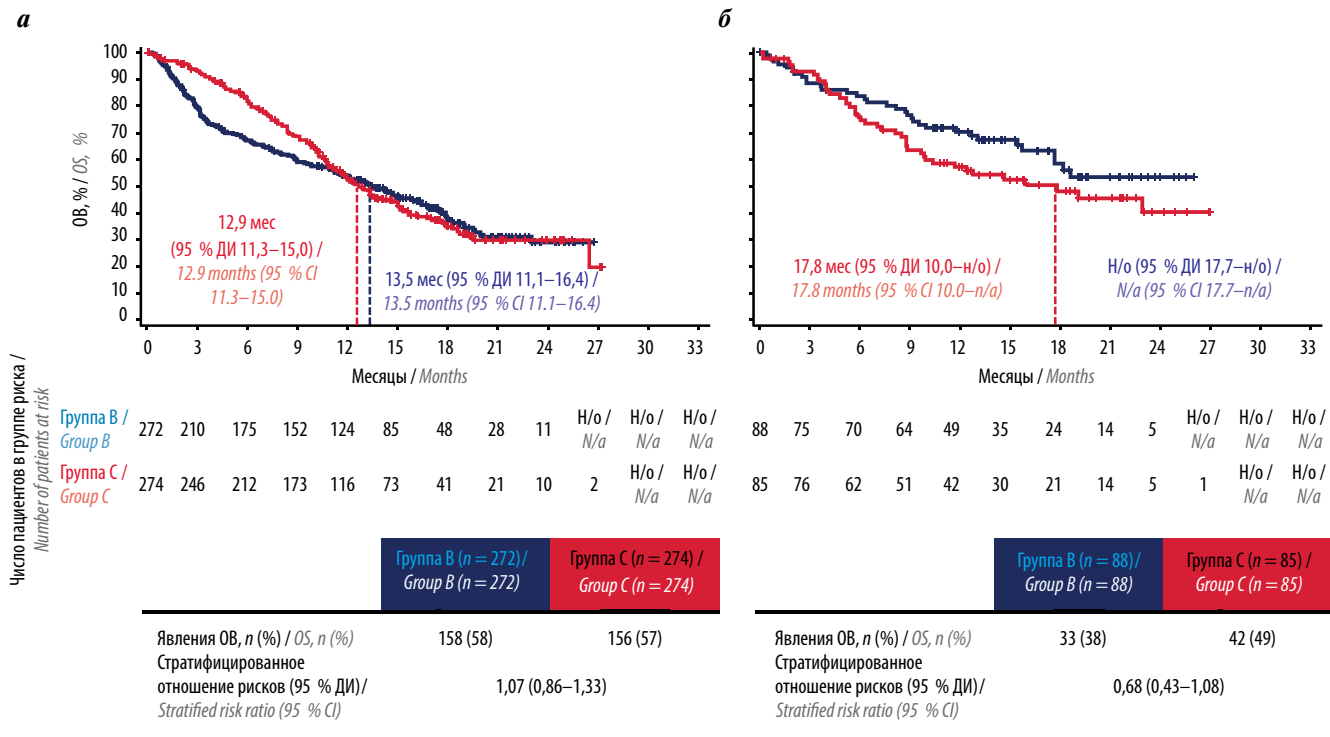


Рис. 6. Промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) (группа В против группы С) в зависимости от экспрессии PD-L1: а – IC0/1; б – IC2/3. Дата прекращения сбора данных 31 мая 2019 г.; медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). ДИ – доверительный интервал; н/о – не поддается оценке

Fig. 6. Interim analysis of overall survival (OS) (group B versus group C) depending on PD-L1 expression: a – IC0/1; б – IC2/3. Data collection terminated on May 31, 2019; median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). CI – confidence interval; n/a – not assessable

Таблица 2. Частота объективного ответа, длительность ответа

Table 2. Objective response rate, response duration

Характеристика Characteristic	Группа А (n = 447) Group A (n = 447)	Группа В (n = 359) Group B (n = 359)	Группа С (n = 397) Group C (n = 397)
Объективный ответ, n (%): Objective response, n (%):	212 (47)	82 (23)	174 (44)
полная ремиссия complete remission	56 (13)	22 (6)	27 (7)
частичная ремиссия partial remission	156 (35)	60 (17)	147 (37)
стабилизация stabilization	132 (30)	91 (25)	139 (35)
прогрессирование progression	54 (12)	134 (37)	53 (13)
Медиана длительности ремиссии (диапазон), мес Median remission duration (range), months	8,5 (7,2–10,4)	НД (15,9–НД) NR (15,9–NR)	7,6 (6,3–8,5)

Примечание. НД – не достигнута.
Note. NR – not reached.

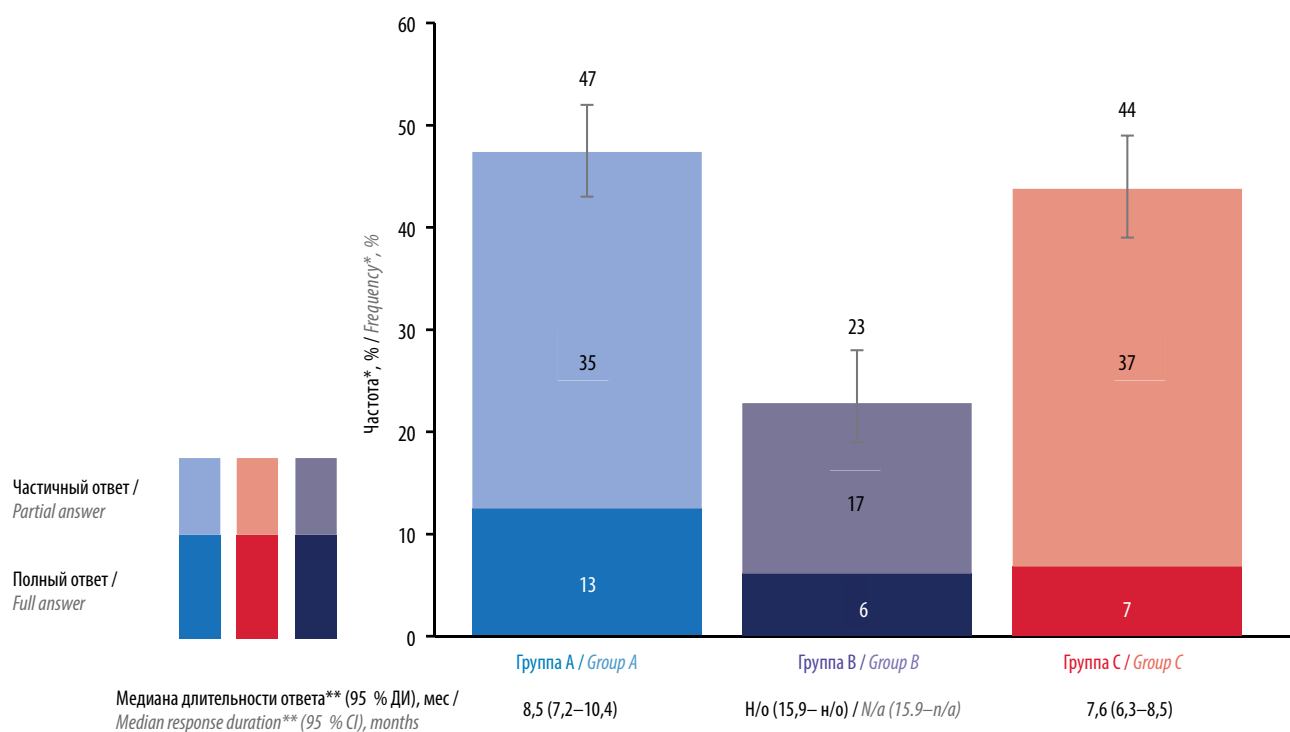


Рис. 7. Подтвержденные частота объективного ответа и длительность ответа. Дата прекращения сбора данных 31 мая 2019 г.; медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). *Пациенты, у которых оценивали объективный ответ: n = 447 в группе А, n = 397 в группе С, n = 359 в группе В. **n = 212 в группе А, n = 174 в группе С, n = 82 в группе В. ДИ – доверительный интервал; н/о – не поддается оценке

Fig. 7. Confirmed objective response rate and response duration. Data collection terminated on May 31, 2019; median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). *Patients whose objective response was evaluated: n = 447 in group A, n = 397 in group C, n = 359 in group B. **n = 212 in group A, n = 174 in group C, n = 82 in group B. CI – confidence interval; n/a – not assessable

в группах А и С, 1 случай пневмонита в группе А). НЯ, приведшие к отмене лекарственной терапии, встретились у 156 (34 %) пациентов в группе А, у 22 (6 %) в группе В, у 132 (34 %) в группе С. Побочные эффекты, которые привели к прекращению применения атезолизумаба или плацебо, имели 50 (11 %) пациентов

в группе А, 21 (6 %) в группе В, 27 (7 %) в группе С (см. табл. 3).

Обсуждение

В исследовании IMvigor130 к настоящему времени проведен окончательный анализ ВВП и промежуточный

Таблица 3. Информация о безопасности, n (%)

Table 3. Data on safety, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Группа А (n = 453) Group A (n = 453)	Группа В (n = 354) Group B (n = 354)	Группа С (n = 390) Group C (n = 390)
Смерть Death	236 (52)	190 (54)	223 (57)
Всего Total	451 (>99)	329 (93)	386 (99)
III–IV степени тяжести Grade III–IV	383 (85)	148 (42)	334 (86)
V степени тяжести Grade V	29 (6)	28 (8)	20 (5)
Серьезные: Serious:			
всего total	234 (52)	152 (43)	191 (49)
связанные с лечением related to treatment	144 (32)	44 (12)	101 (26)
Приведшие к отмене лечения: Leading to treatment withdrawal with:	156 (34)	22 (6)	132 (34)
атезолизумабом/плацебо atesolizumab/placebo	50 (11)	21 (6)	27 (7)
цисплатином cisplatin	53 (12)	0	52 (13)
карбоплатином carboplatin	90 (20)	1 (<1)*	79 (20)
гемцитабином gemcitabine	117 (26)	1 (<1)*	100 (26)
Приведшие к снижению дозы или прерыванию лечения Leading to dose reduction or treatment interruption	63 (80)	112 (32)	304 (78)
Представляющие особый интерес: Of particular interest:			
всего total	227 (50)	132 (37)	135 (35)
III–IV степени тяжести III–IV grade	34 (8)	29 (8)	17 (4)
V степени тяжести V grade	3 (1)	2 (1)	1 (<1)

*Один пациент был случайным образом рандомизирован в группу А и получил атезолизумаб, но в день начала химиотерапии у него отмечена гипертермия, и гемцитабин с карбоплатином были отменены. Поскольку химиотерапию больному не проводили, этот пациент был включен в группу В для анализа безопасности.

*One patient was randomized to group A and received atesolizumab, the day chemotherapy started, he had hyperthermia which led to gemcitabine and carboplatin withdrawal. Since the patient did not receive chemotherapy, he was included in group B for safety analysis.

анализ ОВ комбинации атезолизумаба с ХТ в 1-й линии лечения больных распространенным уротелиальным раком. Это первое исследование, в котором изучался комбинированный режим терапии с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета, а также первое исследование, включавшее как пациентов с возможностью лечения цисплатином, так и больных, которым цисплатин противопоказан. Добавление атезолизумаба к ХТ на основе платины привело к значительному увеличению ВБП. Также было отмечено

увеличение частоты полных ремиссий почти в 2 раза. Кроме этого, несмотря на то, что планируемый уровень статистически значимого различия пока не достигнут, у пациентов группы комбинированной терапии было продемонстрировано преимущество по показателю ОВ. Безусловно, данные по ОВ предварительные и требуется дальнейшее наблюдение для их подтверждения. Согласно имеющимся данным и результатам предыдущих исследований применения атезолизумаба с ХТ [18–20] сообщений о новых побочных эффектах

не поступало. Профиль безопасности комбинации соответствовал таковому для каждого терапевтического агента в отдельности. Эти данные подтверждают преимущество от добавления атезолизумаба к стандартной ХТ на основе платины в 1-й линии терапии метастатического уротелиального рака.

В течение нескольких десятилетий «золотым стандартом» лечения больных метастатическим уротелиальным раком оставалась ХТ на основе цисплатина. Тем не менее многие пациенты имеют противопоказания для применения этого агента и получают менее эффективные схемы на основе карбоплатина. Изначально и в исследование IMvigor130 планировалось включить только пациентов с возможностью применения карбоплатина и противопоказанием к цисплатину.

На основании обновленных данных об эффективности атезолизумаба в 1-й линии терапии при метастатическом уротелиальном раке дизайн исследования был изменен. Появилась отдельная группа больных, применяющих атезолизумаб в монорежиме, и расширена популяция пациентов, получающих ХТ, за счет больных, подходящих для цисплатинсодержащей терапии [21, 22]. Были показаны увеличение показателя ВБП и тенденция к увеличению ОВ при добавлении атезолизумаба к ХТ на основе препаратов платины в ключевых подгруппах пациентов, хотя большая эффективность комбинации наблюдалась в подгруппе пациентов, получавших цисплатин, по сравнению с теми, кто принимал карбоплатин.

Безусловно, для лучшего понимания потенциального взаимодействия атезолизумаба с химиотерапевтическими агентами необходимы более длительные сроки наблюдения.

Тем не менее в исследовании существуют потенциальные ограничения. В группе лечения с использованием ХТ на основе платины 145 (40 %) из 365 пациентов с возможностью применения цисплатина получили карбоплатин, и 53 (11 %) из 485 больных с наличием противопоказаний к цисплатину получили этот препарат. Нюансы реального использования цисплатина, вероятно, выходят за рамки установленных критериев неприемлемости цисплатина. Кроме этого, возможность применения цисплатина является динамичной и пациенты, получающие препарат в начале лечения, могут иметь противопоказания впоследствии. На основании ретроспективного анализа данных крупных онкологических центров около 26 % больных, не имеющих противопоказаний к цисплатину, получают карбоплатин [3]. Результаты предыдущих исследований показывают, что возможности пациентов с метастатическим уротелиальным раком получить 2-ю линию лекарственного лечения ограничены [23], что делает подход с применением комбинированной терапии в 1-й линии еще более актуальным.

На основании исследования II фазы при положительной экспрессии PD-L1 монотерапия атезолизумабом в 2017 г. получила ускоренное одобрение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для 1-й линии лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком, имеющих противопоказания к назначению цисплатина. В результате предварительного анализа данных IDMC о выживаемости в исследовании IMvigor130 дальнейший набор пациентов с низкой экспрессией опухоли PD-L1 (IC0/1) в группу монотерапии атезолизумабом был прекращен [24]. Вследствие этого после получения аналогичных результатов при применении пембролизумаба в исследовании KEYNOTE-361 в июне 2018 г. FDA и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) определили применение ингибиторов PD-L1 и PD-1 при метастатическом уротелиальном раке в 1-й линии больным с наличием противопоказаний к назначению цисплатина и высокой экспрессией PD-L1.

В запланированном промежуточном анализе сравнение ОВ пациентов, случайным образом отобранных для монотерапии атезолизумабом, и больных, получающих ХТ на основе платины, формально не проводилось. Кривые выживаемости в начале исследования указывали на преимущество ХТ, затем атезолизумаба и в конечном итоге вновь оказались пересекающимися в подгруппе PD-L1 IC0/1. Эта закономерность не была прослежена в подгруппе PD-L1 IC2/3, поскольку кривые выживаемости в пользу атезолизумаба оказались аналогичны реальным результатам, полученным в исследовании IMvigor210 [25]. Другие клинические и биологические параметры, помимо экспрессии PD-L1, могут влиять на пользу от блокады иммунных контрольных точек; это наблюдение подкрепляется пересечением кривых выживания даже в подгруппе IC0/1. Медиана продолжительности ответа в группе монотерапии в настоящий момент не достигнута с нижним пределом 95 % ДИ 15,9 мес. Средняя продолжительность ответа в группе комбинированного лечения была меньше по сравнению с таковой у пациентов, получавших только атезолизумаб. Этот факт, вероятно, объясняется тем, что на медиану длительности ответа в группе комбинированного лечения преимущественно влияли пациенты, имеющие ответ на ХТ, тогда как ремиссии в группе атезолизумаба были обусловлены иммунотерапией, которая обычно характеризуется более длительными ответами. Кроме этого, у пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом, наблюдалось значительно меньше НЯ III или IV степени тяжести по сравнению с пациентами, получавшими ХТ. Эти результаты подчеркивают особенности комплексного ответа на монотерапию атезолизумабом по сравнению с ХТ на основе платины, определяют ограничения, основанные исключительно на ранних периодах

наблюдения за ОВ и подтверждают эффективность монотерапии атезолизумабом в 1-й линии у ряда пациентов с метастатической уротелиальной карциномой.

Заключение

Таким образом, результаты исследования IMvigor130 показали, что добавление атезолизумаба к ХТ на основе платины ассоциировано со значительным увеличением ВБП, тенденцией к увеличению ОВ, увеличенной почти вдвое частоте полных ответов на фоне приемлемого профиля токсичности. Эффективность и безопасность мо-

нотерапии атезолизумабом в 1-й линии при метастатической уротелиальной карциноме, наблюдавшиеся в предыдущем исследовании II фазы у больных с противопоказанием к применению ХТ на основе платины, были пересмотрены в этом крупном рандомизированном исследовании. По-видимому, обнадеживающие результаты IMvigor130 окажут влияние на существующую парадигму лечения пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком в реальной клинической практике, дополнив новой эффективной опцией иммунотерапии и ХТ в комбинации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Loehrer P.J. Sr, Einhorn L.H., Elson P.J. et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1066–73. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.7.1066.
- Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757.
- Bamias A., Tzannis K., Harshman L.C. et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). *Ann Oncol* 2018;29(2):361–9. DOI: 10.1093/annonc/mdx692.
- Galsky M.D., Chen G.J., Oh W.K. et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23(2):406–10. DOI: 10.1093/annonc/mdr156.
- Gartrell B.A., He T., Sharma J., Sonpavde G. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2017;35(12):678–86. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.021.
- Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2.
- Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2.
- Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
- Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
- Massard C., Gordon M.S., Sharma S. et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761.
- Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
- Apolo A.B., Infante J.R., Balmanoukian A. et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2117–24. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6795.
- Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancerimmunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- Hato S.V., Khong A., de Vries I.J., Lesterhuis W.J. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res* 2014;20(11):281–37. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3141.
- Palmer A.C., Sorger P.K. Combination cancer therapy can confer benefit via patient-to-patient variability without drug additivity or synergy. *Cell* 2017;171(7):1678–91. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.009.
- Flannery K., Boyd M., Black-Shinn J. et al. Outcomes in patients with metastatic bladder cancer in the USA: a retrospective electronic medical record study. *Future Oncol* 2019;15(12):1323–34. DOI: 10.2217/fon-2018-0654.
- Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011;12(3):211–4. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70275-8.
- Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F. et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378(24):2288–301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.
- Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(22):2108–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615.
- Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064.
- Sonpavde G., Galsky M.D., Vogelzang N.J. First-line systemic therapy trials for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: should we stop separating cisplatin-eligible and -ineligible patients? *J Clin Oncol* 2010;28(25):e441–2. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.1047.
- Balar A.V., Dreicer R., Loriot Y. et al. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC): long-term efficacy from

- phase 2 study IMvigor210. J Clin Oncol 2018;36(15_suppl):4523.
DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4523.
23. Galsky M.D., Pal S.K., Mortazavi A. et al. Randomized double-blind phase 2 study of maintenance pembrolizumab *versus* placebo after first-line chemotherapy in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC): HCRN GU14-182. J Clin Oncol 2019;37:4504.
24. Suzman D.L., Agrawal S., Ning Y.M. et al. FDA approval summary: atezolizumab or pembrolizumab for the treatment of patients with advanced urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy. Oncologist 2019;24(4):563–9.
DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0084.
25. Vander Velde N., Guerin A., Ionescu-Ittu R. et al. Comparative effectiveness of non-cisplatin first-line therapies for metastatic urothelial carcinoma: phase 2 IMvigor210 study *versus* US patients treated in the Veterans Health Administration. Eur Urol Oncol 2019;2(1):12–20.
DOI: 10.1016/j.euo.2018.07.003.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

И.М. Шевчук: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;

I.M. Shevchuk: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.05.2020. **Принята к публикации:** 23.06.2020.

Article submitted: 22.05.2020. **Accepted for publication:** 23.06.2020.

Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как подписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт».



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 ≥ 5 % на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения цисплатином; при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD–L1; у пациентов с прогрессированием заболевания в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии. Комбинированная терапия метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов: 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: после предшествующей химиотерапии. Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов: распространенный мелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии. Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациентов: в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD–L1 ≥ 1 % на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли.

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® у детей и подростков <18 лет не изучались).

С осторожностью. Нарушение функции печени средней или тяжелой степеней 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.

Способ применения и дозы. Препарат Тецентрик® необходимо вводить только в виде внутривенной (в/в) инфузии. Первую дозу необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут. Рекомендуемая доза препарата Тецентрик® при применении в качестве монотерапии или комбинированной терапии составляет: 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. Комбинированная терапия препаратом Тецентрик®.

Начальная доза: препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше в виде в/в инфузии с последовательным введением: бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов (при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии) или наб-паклитаксела и карбоплатина, каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов. Тецентрик® с наб-паклитакселом и карбоплатином применяются в день 1 каждого 21-дневного цикла, наб-паклитаксел дополнительно применяется в день 8 и день 15 (при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии) или карбоплатина и затем этопозида в виде в/в инфузии в первый день цикла, далее этопозид применяется в виде в/в инфузии на 2 и 3 дни цикла каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (при распространенном мелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии).

Поддерживающая доза (следует за начальной дозой): препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше в виде в/в инфузии каждые 3 недели без сопутствующего применения химиотерапии или с последующим введением бевацизумаба каждые 3 недели (при начальной терапии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином). При тройном негативном раке молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом (экспрессия PD–L1 ≥ 1 %) препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше, в виде в/в инфузии. Наб-паклитаксел применяется в дозе 100 мг/м² в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла.

Побочное действие. Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Тецентрик®, возникали у ≥ 10 % пациентов: инфекция мочевыводящего тракта, инфекция легкого, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, гипотиреоз, снижение аппетита, гипомagneмия, периферическая нейропатия, головокружение, одышка, кашель, диарея, тошнота, рвота, запор, сыпь, зуд, артралгия, боль в спине, боль в мышцах и костях, повышенная утомляемость, астения, лихорадка, головная боль, гипертензия, алоpecia. Описание отдельных нежелательных реакций (возникли у ≥ 1 % пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®). Развитие иммуноопосредованного пневмонита наблюдалось у 2,7 % пациентов, иммуноопосредованного гепатита у 2,0 % пациентов, иммуноопосредованного колита у 1,1 % пациентов, иммуноопосредованного гипотиреоза у 5,2 % пациентов.

Дополнительная информация. Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать высокоэффективные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик® и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата. Препарат Тецентрик® не следует применять во время беременности. Поскольку возможность отрицательного воздействия препарата Тецентрик® на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик®.

Регистрационное удостоверение: ЛП-004652 от 31.03.2020 г.

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

АО «Рош-Москва»

Официальный дистрибьютор «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)

107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, дом 2, помещение 1, этаж 1, комната 42, МФК «Галерея Неглинная»

Тел.: +7 (495) 229-29-99

www.roche.ru

M-RU-00000233 июль 2020