

Репринт



Атезолизумаб в комбинации с химиотерапией или в монорежиме при метастатическом уротелиальном раке (IMvigor130): многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы

Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial

Matthew D Galsky, José Ángel Arranz Arija, Aristotelis Bamias, Ian D Davis, Maria De Santis, Eiji Kikuchi, Xavier Garcia-del-Muro, Ugo De Giorgi, Marina Mencinger, Kouji Izumi, Stefano Panni, Mahmut Gumus, Mustafa Özgüroğlu, Arash Rezazadeh Kalebasty, Se Hoon Park, Boris Alekseev, Fabio A Schutz, Jian-Ri Li, Dingwei Ye, Nicholas J Vogelzang, Sandrine Bernhard, Darren Tayama, Sanjeev Mariathasan, Almut Mecke, Ann Christine Thåström, Enrique Grande для исследовательской группы IMvigor130

Lancet 2020; **395**: 1547–57

Данный репринт статьи переведен и напечатан ООО «ГЛОБАЛ РЕПРИНТ СЕРВИС» с разрешения и под контролем Elsevier Sp. z o. o.

Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения Elsevier Sp. z o. o.

Дополнительная информация доступна на сайте: <http://health.elsevier.ru/>

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 назначить препарат следует ознакомиться с действующей инструкцией по применению.

Elsevier не несет ответственности за перевод. Несмотря на то что перевод был выполнен с надлежащей тщательностью, при оценке и использовании информации из настоящей публикации читатели всегда должны опираться на собственный опыт и знания, а также всегда проверять информацию по оригинальным источникам.

ООО «Глобал Репринт Сервис» не несет ответственности за использование информации из этой публикации и/или любые ошибки, пропуски или опечатки, возникшие вследствие небрежности или других причин, и за любые вызванные ими последствия.

Издание на русском языке. Бесплатное распространение репринта статьи на территории Российской Федерации осуществлено при поддержке компании АО «Рош-Москва», официального дистрибьютора «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария).

Менеджер по репринтам
Sandra Major
Тел.: +48 510 081 842
s.major@elsevier.com

The Lancet – еженедельный журнал, распространяющийся по подписке. За подробной информацией о том, как подписаться, пожалуйста, обращайтесь в наш отдел подписки.
Тел.: +44 (0) 1865 843077
Факс: +44 (0) 1865 843970
custserv@lancet.com

(Северная Америка)
Тел.: +1 (800) 462 6198
Факс: +1 (800) 327 9021
USLancetCS@elsevier.com

Издается Elsevier Sp. z o. o.



Отпечатано на бумаге, сертифицированной EU Ecolabel. EU Ecolabel FR/011/003

Этот репринт, включая обложку, на 100% состоит из бумаги, произведенной по бездревесной технологии из материалов вторичной переработки.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved. Этот журнал и включенные в него статьи охраняются авторским правом и Elsevier Ltd, при использовании материалов действуют следующие условия и ограничения. Торговая марка *The Lancet* принадлежит Elsevier Ltd.

Информация об издании. *The Lancet* (ISSN 0140-6736) еженедельно издается Elsevier (The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK). Почтовые расходы оплачены в Rahway, NJ, USA. ПОЧТОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ: уточнения в адресе присылайте *The Lancet* через Mercury International, 365 Blair Road, Avenel, NJ 07001, USA.

Фотокопирование. В соответствии с национальными законами об авторских правах разрешено единичное фотокопирование статьи для личного использования. Для любого другого вида копирования, включая множественное и систематическое копирование, копирование в рекламных целях или для продвижения товара, продажи, ознакомления, необходимо получить разрешение издателя и оплатить соответствующий сбор. Для образовательных учреждений установлены специальные цены на копирование материалов для некоммерческого использования. Соответствующее разрешение можно запросить непосредственно в Департаменте международного права издательства Elsevier,

The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK, тел.: +1 215 239 3804 или +44 (0)1865 843830, факс: +44 (0)1865 853333, e-mail: healthpermissions@elsevier.com.

В США пользователи могут получить разрешение и оплатить его с помощью Copyright Clearance Center Inc, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA; тел.: +1 (978) 7508400, факс: +1 (978) 646-8600. В других странах оплата производится через соответствующие агентства.

Производные продукты. Подписчики вправе воспроизвести содержание или подготовить список статей, включая абстракты, для использования внутри учреждений.

На перепродажу или распространение за пределами учреждения необходимо разрешение издателя. Таковое необходимо в отношении всех производных продуктов, включая компиляцию и перевод.

Хранение и использование в электронном виде. Для хранения или использования в электронном виде любого материала – статьи или ее части – из данного журнала необходимо разрешение издателя. За исключением случаев, описанных выше, никакая часть данной публикации не может воспроизводиться, храниться в поисковых системах или распространяться в любой форме и любыми

способами – электронными, механическими, с помощью фотокопирования, записи и другими, без предварительного письменного разрешения издателя.

Для получения разрешения направляйте запросы по указанному выше адресу, по почте, факсу, электронной почте в Департамент Elsevier, специализирующийся на авторских правах в области медицинских наук.

Уведомление. При оценке и использовании информации, методов, препаратов или результатов экспериментов, описанных в статье, врачи и исследователи должны всегда руководствоваться собственным опытом и знаниями. Elsevier не несет ответственности за любой ущерб и/или повреждения, нанесенные людям или имуществу некачественной продукцией, вследствие небрежности или любого использования методов, продуктов, инструкций или идей, содержащихся в данном материале. В связи с быстрым развитием медицины необходима, в частности, верификация диагноза и дозы препарата.

Мнения, высказанные на страницах журнала, не обязательно совпадают с мнением Международного экспертного совета или Elsevier Ltd.

The Lancet Clinic

www.thelancet.com/clinic

Best evidence for better clinical decisions

Whether you're a practising clinician, student, or junior doctor, this new online tool will help you make informed choices on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of a wide range of diseases.

Diseases covered are selected according to Global Burden of Disease data and clinical practice needs.

Disease overviews include Seminar and Reviews, Clinical Series and Commissions, Research, Case Reports, and Clinical Pictures.

The authors of newly commissioned Seminars will post regular summaries of important new evidence, ensuring you keep abreast of an evolving evidence base.

Discover more at www.thelancet.com/clinic

THE LANCET

The best science for better lives



Атезолизумаб в комбинации с химиотерапией или в монорежиме при метастатическом уротелиальном раке (IMvigor130): многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы

Matthew D. Galsky, José Ángel Arranz Arijá, Aristotelis Bamias, Ian D. Davis, Maria De Santis, Eiji Kikuchi*, Xavier Garcia-del-Muro, Ugo De Giorgi, Marina Mencinger, Kouji Izumi, Stefano Panni, Mahmut Gumus, Mustafa Özgüroğlu, Arash Rezazadeh Kalebasty, Se Hoon Park, Boris Alekseev, Fabio A. Schutz, Jian-Ri Li, Dingwei Ye, Nicholas J. Vogelzang, Sandrine Bernhard, Darren Tayama, Sanjeev Mariathasan, Almut Mecke, Ann Christine Thåström, Enriqué Grande для исследовательской группы IMvigor130[†]

Резюме

Обоснование Атезолизумаб способен индуцировать стойкий ответ при метастатическом уротелиальном раке. В настоящей статье представлены результаты исследования III фазы IMvigor130, посвященного сравнению атезолизумаба в комбинации с платиносодержащей химиотерапией или в монорежиме и плацебо в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в первой линии лечения метастатического уротелиального рака.

Методы В настоящее многоцентровое рандомизированное исследование III фазы были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавшие лечения; в исследовании принимал участие 221 исследовательский центр в 35 странах. Пациенты были распределены в случайном порядке в группы атезолизумаба в комбинации с платиносодержащей химиотерапией (группа А), монотерапии атезолизумабом (группа В) или плацебо в комбинации с платиносодержащей химиотерапией (группа С). Участникам проводили 21-дневные циклы терапии гемцитабином (внутривенно, в дозе 1000 мг/м² площади поверхности тела, в 1-й и 8-й дни каждого цикла) и либо карбоплатином (площадь под кривой 4,5 мг/мл в минуту, внутривенно), либо цисплатином (внутривенно, в дозе 70 мг/м² площади поверхности тела) в 1-й день каждого цикла в сочетании либо с атезолизумабом (1200 мг внутривенно в 1-й день каждого цикла), либо с плацебо. Пациенты группы В получали атезолизумаб 1200 мг внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Комбинированными первичными конечными точками эффективности в популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat) являлись выживаемость без прогрессирования по оценке исследователей в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST), версия 1.1, и общая выживаемость (группа А против группа С; группа В против группа С). Формальную оценку общей выживаемости в группе В против группа С выполняли только в том случае, если общая выживаемость в группе А превосходила аналогичный показатель группы С. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT02807636.

Результаты В период с 15 июля 2016 г. по 20 июля 2018 г. в исследование были включены 1213 пациентов. 451 (37%) участник был распределен в группу А, 362 (30%) человека – в группу В и 400 (33%) пациентов – в группу С. Медиана наблюдения за показателями выживаемости составила 11,8 месяца (межквартильный диапазон [МКД] 6,1–17,2) у всех пациентов. На момент окончательного анализа выживаемости без прогрессирования и промежуточного анализа общей выживаемости (31 мая 2019 г.) медиана выживаемости без прогрессирования в популяции intention-to-treat составила 8,2 месяца (95%-ный ДИ 6,5–8,3) в группе А и 6,3 месяца (6,2–7,0) в группе С (стратифицированное отношение рисков [ОР] 0,82; 95%-ный ДИ 0,70–0,96; односторонний $p = 0,007$). Медиана общей выживаемости составила 16,0 месяца (13,9–18,9) в группе А и 13,4 месяца (12,0–15,2) в группе С (0,83; 0,69–1,00; односторонний $p = 0,027$). Медиана общей выживаемости составила 15,7 месяца (13,1–17,8) в группе В и 13,1 месяца (11,7–15,1) в группе С (1,02; 0,83–1,24). Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения любым препаратом, были зарегистрированы у 156 (34%) пациентов в группе А, 22 (6%) пациентов в группе В и у 132 (34%) – в группе С. У 50 (11%) пациентов в группе А, 21 (6%) участника в группе В и у 27 (7%) пациентов в группе С нежелательные явления привели к прекращению терапии атезолизумабом или плацебо.

Выводы Добавление атезолизумаба к платиносодержащей химиотерапии в первой линии лечения способствует увеличению длительности периода выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим уротелиальным раком. Профиль безопасности комбинированной терапии соответствовал данным, полученным для каждого препарата в отдельности. Эти результаты свидетельствуют в поддержку применения атезолизумаба в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в качестве потенциального варианта первой линии терапии пациентов с метастатическим уротелиальным раком.

Финансирование F. Hoffmann-La Roche и Genetech.

© 2020 г. Elsevier Ltd. Все права защищены.

Lancet 2020; 395: 1547–57

См. комментарий на с. 1522 оригинального издания

*Место работы в настоящее время: Department of Urology, St Marianna University School of Medicine, Кавасаки, Япония

[†]Список членов группы представлен в приложении

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Tisch Cancer Institute, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США (проф. M D Galsky MD); Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Мадрид, Испания (J A A Arijá MD); National and Kapodistrian University of Athens, Афины, Греция (проф. A Bamias MD); Eastern Health, Monash University, Мельбурн, Виктория, Австралия (проф. I D Davis PhD); Charité University Hospital, Берлин, Германия (M De Santis MD); Department of Urology, Medical University, Вена, Австрия (M De Santis); Keio University School of Medicine, Токио, Япония (E Kikuchi MD); Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, University of Barcelona, Барселона, Испания (X Garcia-del-Muro MD); Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST), IRCCS, Мелдоло, Италия (U De Giorgi MD); Institute of Oncology Ljubljana, Любляна, Словения (M Mencinger MD); Kanazawa University Hospital, Канадзава, Япония (K Izumi MD); Istituti Ospitalieri Cremona, Кремона, Италия (S Panni MD); Istanbul Medeniyet University, Goztepe Research Hospital, Стамбул, Турция (проф. M Gumus MD); Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, Стамбул, Турция (проф. M Özgüroğlu MD); Norton

Cancer Institute, Луисвилль, Кентукки, США (A R Kalebasty MD); Sungkyunkwan University Samsung Medical Center, Сеул, Южная Корея (S H Park MD); P Herzen Oncology Research Institute, Москва, Россия (проф. В Alekseev MD); Beneficencia Portuguesa de São Paulo, Сан-Паулу, Бразилия (F A Schutz MD); Taichung Veterans General Hospital, Hungkuang University, Тайчун, Тайвань (J-R Li MD); Fudan University Shanghai Cancer Center, Шанхай, Китай (проф. D Ye MD); Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Лас-Вегас, Невада, США (проф. N J Vogelzang MD); Roche, Уэлвин-Гарден-Сити, Великобритания (S Bernhard PharmD); Genentech, Сан-Франциско, Калифорния, США (D Tayama MD, S Mariathasan PhD, A Thåström PhD); F. Hoffmann-La Roche, Базель, Швейцария (A Mecke PhD); и MD Anderson Cancer Center Madrid, Мадрид, Испания (E Grande MD)

Адрес для корреспонденции:
Dr Matthew D Galsky,
Icahn School of Medicine
at Mount Sinai, Tisch Cancer
Institute, New York,
NY 10029, USA

matthew.galsky@mssm.edu

Приложение доступно
онлайн

Исследование в контексте

Обзор литературы

Поиск по базе данных PubMed и материалам ведущих международных конгрессов в области онкологии и урологии включал статьи, опубликованные на английском языке в период с 1 июня 2011 г. по 1 июня 2016 г. и посвященные проблеме метастатического уротелиального рака. Поиск проводили с использованием следующих поисковых запросов по медицинскому предметному рубрикату (MeSH): «metastatic» («метастатический») И «bladder cancer» («рак мочевого пузыря»), «urothelial carcinoma» («уротелиальная карцинома»), «urothelial cancer» («уротелиальный рак»), «programmed cell death 1» («программируемая клеточная смерть-1»), «PD-1», «programmed cell death ligand 1» («лиганд программируемой клеточной смерти-1») и «PD-L1». Недостаточный объем положительных результатов рандомизированных исследований III фазы, обнаруженный в ходе поиска, свидетельствовал о насущной клинической необходимости в разработке эффективной терапии метастатического уротелиального рака, обладающей хорошей переносимостью. Комбинированная платиносодержащая химиотерапия является предпочтительным режимом первой линии лечения и резервным вариантом второй линии. Однако 40–50% пациентов с метастатическим уротелиальным раком цисплатин противопоказан в связи с неудовлетворительным соматическим статусом, наличием сопутствующих заболеваний или нарушением функции почек; этим пациентам обычно назначают схемы лечения на основе карбоплатина, характеризующиеся меньшей эффективностью. Хотя переносимость лечения за последние 30 лет улучшилась, его эффективность осталась прежней. Ингибиторы контрольных точек, воздействующие на лиганд рецептора программируемой клеточной смерти-1 (PD-L1) и рецептор программируемой клеточной смерти-1 (PD-1), представляют собой первые новые системные препараты для лечения метастатического уротелиального рака, применяемые в первой линии терапии как у пациентов с наличием противопоказаний к назначению цисплатина, так и у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне платиносодержащей химиотерапии.

Новизна исследования

Насколько известно авторам, исследование IMvigor130 – это первое рандомизированное исследование III фазы,

посвященное сравнению платиносодержащей химиотерапии в комбинации с ингибиторами PD-L1 или PD-1 или моно-терапии ингибиторами PD-L1 или PD-1 и стандартной платиносодержащей химиотерапии в комбинации с плацебо в качестве первой линии лечения метастатического уротелиального рака. Исследование IMvigor130 достигло своей комбинированной первичной конечной точки выживаемости без прогрессирования и продемонстрировало ее значительное улучшение при добавлении атезолизумаба к платиносодержащей химиотерапии по сравнению только с платиносодержащей химиотерапией. В промежуточном анализе показатель комбинированной первичной конечной точки общей выживаемости не пересек промежуточную границу эффективности. Профиль безопасности комбинации атезолизумаба и платиносодержащей химиотерапии соответствует данным предшествующих исследований и профилям безопасности каждого отдельного компонента этой схемы лечения.

Практическая значимость результатов исследования

Результаты исследования IMvigor130, самого масштабного, по сведениям авторов, исследования III фазы, посвященного изучению первой линии лечения метастатического уротелиального рака, включают как пациентов, которым проводили химиотерапию цисплатином, так и участников с наличием противопоказаний к этому препарату. Предварительные результаты исследования уже оказали влияние на клиническую практику; рекомендации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейского агентства по контролю за лекарственными средствами, основанные на данных незапланированного раннего анализа независимых комитетов мониторинга данных исследования IMvigor130, привели к пересмотру показаний к применению атезолизумаба в качестве препарата первой линии терапии метастатического уротелиального рака. Результаты исследования IMvigor130 свидетельствуют в поддержку клинической эффективности атезолизумаба в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в качестве режима первой линии лечения метастатического уротелиального рака.

Введение

Стандартом первой линии лечения метастатического уротелиального рака с 1980-х гг.¹ является химиотерапия на основе цисплатина, позволяющая достичь длительной ремиссии приблизительно у 10% пациентов. При улучшении переносимости лечения² дальнейших существенных улучшений эффективности зарегистрировано не было^{1,2}. Более того, примерно 50% пациентов с метастатическим уротелиальным раком имеют противопо-

казания к терапии на основе цисплатина в связи с неудовлетворительным соматическим статусом, наличием сопутствующих заболеваний или нарушением функции почек^{3,4}. Этим пациентам обычно назначают менее эффективные схемы лечения на основе карбоплатина⁴. Ингибиторы лиганда рецептора программируемой клеточной смерти-1 (PD-L1) и рецептора программируемой клеточной смерти-1 (PD-1), представляющие собой первые новые препараты для системного лечения

метастатического уротелиального рака, предназначены для проведения первой линии терапии у пациентов с противопоказаниями к назначению цисплатина, а также у пациентов с прогрессированием заболевания, развившимся несмотря на проведение платиносодержащей химиотерапии⁵⁻¹².

Привлекательность режимов лечения, включающих комбинацию платиносодержащей химиотерапии и ингибиторов PD-L1 и PD-1, обусловлена несколькими причинами. Платиносодержащая химиотерапия индуцирует иммуномодулирующие эффекты, что способствует усилению сочетанной блокады PD-L1 и PD-1^{13,14}. К преимуществам этой комбинации также относится отсутствие клинической перекрестной резистентности между этими классами препаратов, поскольку лечение за рамками первой линии терапии получают меньшинство пациентов^{15,16}.

Международное многоцентровое рандомизированное частично ослепленное исследование III фазы IMvigor130 было посвящено оценке эффективности атезолизумаба в монорежиме или в комбинации с платиносодержащей химиотерапией по сравнению с плацебо в комбинации с платиносодержащей химиотерапией у пациентов с метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавших лечения. Предварительные результаты уже оказали влияние на клиническую практику. По состоянию на июль 2018 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейское агентство по контролю за лекарственными средствами (European Medicines Agency, EMA) на основании незапланированной оценки независимым комитетом мониторинга данных (НКМД) результатов исследований IMvigor130 и KEYNOTE-361 пересмотрели инструкции по применению для монотерапии атезолизумабом и пембролизумабом в первой линии терапии и ограничили показания к назначению этих препаратов только случаями опухолей с экспрессией биомаркера PD-L1¹⁷⁻¹⁹. В настоящей статье опубликованы результаты первичного анализа выживаемости без прогрессирования (ВБП) и промежуточного анализа общей выживаемости (ОВ) по данным исследования IMvigor130.

Методы

Дизайн исследования и характеристика участников

В настоящем многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы принимал участие 221 центр в 35 странах (Австралия, Бельгия, Босния и Герцеговина, Бразилия, Канада, Чили, Китай, Чехия, Эстония, Финляндия, Грузия, Греция, Гонконг, Израиль, Италия, Япония, Южная Корея, Малайзия, Мексика, Нидерланды, Польша, Португалия, Румыния, Россия, Сербия, Сингапур, Словения, ЮАР, Испания, Тайвань, Таиланд, Турция, Украина, Великобритания и США). В исследование были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с местнораспрост-

раненным или метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавшие системную терапию по поводу метастатического заболевания (разрешалось проведение адъювантной или неoadъювантной терапии более чем за 12 месяцев до начала исследования), которым, по мнению исследователя, была показана платиносодержащая химиотерапия (цисплатин или карбоплатин с гемцитабином по выбору исследователя), с измеримым заболеванием в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), версия 1.1, и соматическим статусом по классификации Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≤ 2 балла.

Кроме того, обязательными являлись адекватные гематологические показатели и сохранная функция органов-мишеней. Скрининг и набор пациентов проводили в ведущих академических медицинских центрах и среди пациентов частнопрактикующих онкологов. В соответствии с протоколом возможность назначения цисплатина оценивали на основании критериев Гальского (Galsky)²⁰, однако окончательное решение о назначении цисплатина или карбоплатина оставалось на усмотрение исследователя. Для включения пациента в исследование также было необходимо наличие репрезентативного образца ткани опухоли, пригодного для проспективного централизованного тестирования экспрессии PD-L1 на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль (иммуногистохимический метод анализа SP142 PD-L1; Ventana Medical Systems; Туксон, Аризона, США). Дополнительные критерии включения представлены в приложении (с. 11).

Исследование проходило в соответствии с правилами проведения качественных клинических исследований (GCP) с соблюдением принципов Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен независимыми экспертными советами или этическими комитетами каждого исследовательского центра. С протоколом исследования можно ознакомиться в приложении (с. 27).

Рандомизация и ослепление

Рандомизацию пациентов в терапевтические группы (1:1:1) проводили со стратификацией методом перестановки блоков (фиксированный размер блока) посредством интерактивной голосовой или веб-системы ответа. Согласно распределению, в группе А пациенты получали атезолизумаб (в ослепленном режиме) и платиносодержащую терапию (в открытом режиме), в группе В – монотерапию атезолизумабом (в открытом режиме), в группе С – плацебо (в ослепленном режиме) и платиносодержащую химиотерапию (в открытом режиме). Решение о том, какой препарат для химиотерапии (цисплатин

	Группа А (n = 451)	Группа В (n = 362)	Группа С (n = 400)
Возраст, лет	69 (62–75)	67 (62–74)	67 (61–73)
Возрастная группа, лет			
< 65	153 (34%)	142 (39%)	153 (38%)
≥ 65	298 (66%)	220 (61%)	247 (62%)
Пол			
женский	113 (25%)	82 (23%)	102 (26%)
мужской	338 (75%)	280 (77%)	298 (75%)
Расовая принадлежность			
европеоиды	346 (77%)	260 (72%)	304 (76%)
негроиды или афроамериканцы	6 (1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
монголоиды	90 (20%)	94 (26%)	85 (21%)
американские индейцы или коренные жители Аляски	4 (1%)	2 (1%)	3 (1%)
коренные жители Гавайев или других островов Тихого океана	0	1 (< 1%)	0
множественная расовая принадлежность	0	1 (< 1%)	0
неизвестно	5 (1%)	3 (1%)	7 (2%)
Сведения об отношении к курению			
никогда не курили	150 (33%)	134 (37%)	157 (39%)
курят в настоящее время	76 (17%)	51 (14%)	69 (17%)
курили в прошлом	225 (50%)	177 (49%)	174 (44%)
Локализация первичной опухоли			
мочевой пузырь	312 (69%)	265 (73%)	293 (73%)
уретра	10 (2%)	6 (2%)	5 (1%)
почечная лоханка	64 (14%)	53 (15%)	58 (15%)
мочеточник	59 (13%)	36 (10%)	42 (11%)
другое	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
данные пропущены	4 (1%)	2 (1%)	1 (< 1%)
Статус заболевания			
местнораспространенное	51 (11%)*	43 (12%)	34 (9%)
метастатическое	401 (89%)*	319 (88%)	366 (92%)
Локализация метастатического поражения			
только лимфатические узлы	80 (18%)	70 (19%)	67 (17%)
висцеральные метастазы [†]	259 (57%)	201 (56%)	239 (60%)
печень	95 (21%)	85 (23%)	91 (23%)
Соматический статус по шкале ECOG			
0	182 (40%)	157 (43%)	173 (43%)
1	209 (46%)	174 (48%)	187 (47%)
2	60 (13%)	31 (9%)	40 (10%)
Уровень гемоглобина < 100 г/л [‡]	53 (12%)	38 (11%)	53 (13%)
Факторы риска Байорина [§]			
0	176 (39%)	151 (42%)	162 (41%)
1	169 (37%)	134 (37%)	149 (37%)
2	106 (24%)	77 (21%)	89 (22%)
Предшествующая адьювантная или неoadьювантная терапия	54 (12%)	43 (12%)	64 (16%)
Статус экспрессии лиганда рецептора программируемой смерти-1 на иммунных клетках			
IC2/3	108 (24%)	88 (24%)	91 (23%)
IC1	195 (43%)	160 (44%)	179 (45%)
IC0	148 (33%)	114 (31%)	130 (33%)

(Продолжение таблицы 1 – на следующей странице)

или карбоплатин) будут получать пациенты в группах А или С, исследователи принимали до рандомизации. Стратификацию рандомизации осуществляли на основании статуса экспрессии PD-L1 на иммунных клетках (IC0 [< 1%] *против* IC1 [≥ 1 и < 5%] *против* IC2/3 [≥ 5%]), оценки факторов риска Байорина, включая соматический статус по Карновскому < 80% *против* ≥ 80%, наличия висцеральных метастазов (отсутствие *против* 1 *против* 2 или пациенты с метастазами в печень), а также на основании компонентов платиносодержащей химиотерапии по выбору исследователя (цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + гемцитабин).

Процедуры

Пациенты получали 21-дневные циклы терапии гемцитабином (внутривенно, в дозе 1000 мг/м² площади поверхности тела в 1-й и 8-й день каждого цикла) и либо карбоплатин (площадь под кривой 4,5 мг/мл в минуту, внутривенно), либо цисплатин (внутривенно, в дозе 70 мг/м² площади поверхности тела) в 1-й день каждого цикла в сочетании либо с атезолизумабом (1200 мг внутривенно в 1-й день каждого цикла), либо с плацебо. В группе В пациенты получали атезолизумаб 1200 мг внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Пациентам разрешали продолжать монотерапию атезолизумабом после завершения химиотерапии в соответствии с рекомендациями, принятыми в конкретном лечебном учреждении (приложение, с. 11). Лечение продолжали до появления признаков прогрессирования заболевания (оцениваемого исследователем в соответствии с критериями RECIST 1.1) или неприемлемой токсичности. Снять ослепление с данных пациента разрешалось, если это было необходимо для купирования нежелательных явлений (НЯ), или в случае прекращения лечения после выявления прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST 1.1 для планирования следующей линии терапии, включающей ингибитор контрольных точек, или при планируемом включении пациента в очередное клиническое исследование, требовавшее предоставления сведений о распределении в терапевтическую группу в настоящем исследовании для подтверждения соответствия критериям включения. Снятие ослепления не означало прекращения участия в исследовании; наблюдение за пациентом продолжали с целью изучения длительности выживаемости.

Оценку состояния опухоли проводили при включении в исследование и далее 1 раз в 9 недель (1 раз в 12 недель по истечении 54 недель лечения) до появления признаков прогрессирования заболевания, оцениваемого исследователем в соответствии с RECIST 1.1, неприемлемой токсичности, летального исхода, окончания исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, какое событие наступило раньше.

Дополнительные сведения об исследовании, включая основные поправки к протоколу, доступны в приложении (с. 11–15).

Оцениваемые параметры

Комбинированными первичными конечными точками эффективности в популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat) являлись ВБП по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1 и ОВ (группа А против группа С и группа В против группа С), формальную оценку ОВ в группе В против С выполняли только в том случае, если ОВ в группе А превосходил аналогичный показатель группы С.

Дополнительной первичной конечной точкой являлась оценка безопасности, включающая частоту, характер и степень тяжести НЯ, а также НЯ, представляющие особый интерес в связи с их аутоиммунным характером. НЯ оценивали в соответствии с Общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений Национального института изучения рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.0.

Вторичные конечные точки включали частоту подтвержденных ответов по оценке исследователя (в соответствии с RECIST 1.1); длительность ответа; ВБП (в соответствии с RECIST 1.1) по централизованной ослепленной оценке независимого экспертного комитета (НЭК); ВБП по оценке исследователя отдельно (в соответствии с RECIST 1.1) в группе В (монотерапия атезолизумабом) по сравнению с группой С (плацебо + платиносодержащая химиотерапия); ОВ через 1 год; ВБП через 1 год; время до ухудшения общего состояния здоровья в соответствии с Анкетой оценки качества жизни, включающей 30 ключевых вопросов (Quality-of-Life Questionnaire Core 30; QLQ-C30), Европейской организации изучения и лечения рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC); а также время до ухудшения физической функции в соответствии с EORTC QLQ-C30. К вторичным конечным точкам, представленным в настоящей статье, относятся частота подтвержденного объективного ответа по оценке исследователя (в соответствии с RECIST 1.1) и длительность ответа. Данные об остальных конечных точках, а именно – ВБП (в соответствии с RECIST 1.1) по централизованной ослепленной оценке НЭК; ВБП по оценке исследователя (в соответствии с RECIST 1.1) для группы В (монотерапия атезолизумабом) по сравнению с группой С (плацебо + платиносодержащая химиотерапия); ОВ через 1 год; ВБП через 1 год; время до ухудшения общего состояния здоровья в соответствии с EORTC QLQ-C30; а также время до ухудшения физической функции в соответствии с EORTC QLQ-C30 будут представлены в других публикациях или в зависимости от обстоятельств в ходе дополнительного наблюдения в рамках исследования.

	Группа А (n = 451)	Группа В (n = 362)	Группа С (n = 400)
(Продолжение. Начало на предыдущей странице)			
Наличие противопоказаний к назначению цисплатина в соответствии с критерием Гальского ^а	263 (58%)	192 (53%)	222 (56%)
нарушение функции почек ^б	222 (49%)	172 (48%)	202 (51%)
потеря слуха на ≥ 25 дБ	16 (4%)	11 (3%)	8 (2%)
периферическая нейропатия > 2-й степени тяжести	6 (1%)	2 (1%)	3 (1%)
соматический статус по шкале ECOG 2 балла	60 (13%)	31 (9%)	40 (10%)
Химиотерапия по выбору исследователя ^{вв}			
карбоплатин	314 (70%)	227 (63%)	264 (66%)
цисплатин	137 (30%)	135 (37%)	136 (34%)
Данные представлены как медиана (МКД) или n (%). ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная объединенная онкологическая группа. ^а У 1 пациента в группе А был диагностирован местнораспространенный рак с метастатическим поражением. ^б Метаастазы в легкие, печень и кости. ^в n = 444 для группы А; n = 359 для группы В; n = 394 для группы С. ^г Фактор риска Байорина 0 = 0 баллов и отсутствие метастазов в печень, 1 = 1 балл и отсутствие метастазов в печень, 2 = 2 балла и наличие метастазов в печень. ^д В соответствии с протоколом, исключая функциональную классификацию Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association). ^е У 1 пациента в группе В клиренс креатинина не подлежал оценке в связи с отсутствием данных о массе тела. ^ж Под выбором препаратов платины исследователем подразумевают выбор, сделанный до рандомизации; пациенты, рандомизированные в группу В, не получали препаратов платины в качестве компонента первоначального дизайна исследования.			
Таблица 1. Исходные характеристики			

Статистический анализ

Дизайн настоящего исследования первоначально предполагал распределение пациентов, которым противопоказана химиотерапия на основе цисплатина, на две терапевтические группы (карбоплатин + гемцитабин в сочетании с атезолизумабом или без него; группа А и группа С; 2:1). Поправка к протоколу позволила добавить группу монотерапии атезолизумабом в открытом режиме (группа В; изменение рандомизации на 1:1:1; приложение, с. 15) и расширить критерии включения, позволяющие набрать в исследование пациентов, которым показано назначение химиотерапии на основе цисплатина. Поправка к протоколу была применена после 21 сентября 2016 г., хотя набор пациентов в то время продолжался. Результатом изменения дизайна стало наличие двух этапов исследования – пациенты, включенные в исследование до принятия поправки (1-й этап), и пациенты, включенные после принятия поправки (2-й этап). В окончательный анализ были включены пациенты обоих этапов. Для сравнения эффективности в группах А и С в популяцию intention-to-treat были включены все пациенты, рандомизированные в группы А или С на 1-м и 2-м этапах исследования, независимо от того, получали они лечение исследуемым препаратом или нет. Для сравнения эффективности в группах В и С в популяцию intention-to-treat были включены только пациенты, одновременно набранные в ходе 2-го этапа до принятия поправки к протоколу, ограничившей набор в группу В только пациентами с экспрессией PD-L1 IC2/3. Ошибка I типа (0,025; односторонний) была разделена между комбинированными первичными

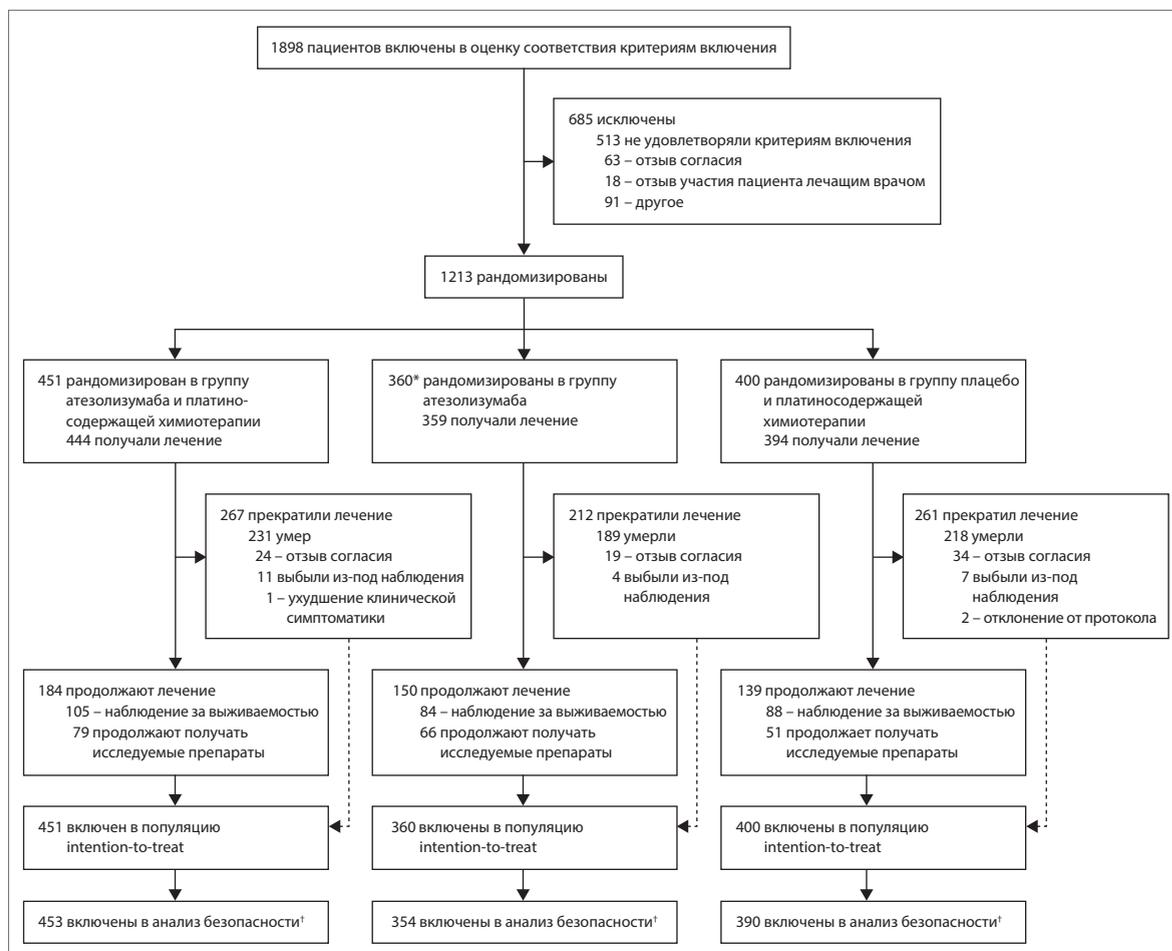


Рисунок 1. Профиль исследования.

* Два дополнительных пациента, включенных на основании версии 6 протокола, не были включены в популяцию intention-to-treat. [†] В анализе безопасности некоторые пациенты перешли из одной терапевтической группы в другую, так как они получали лечение, отличное от назначаемого в группе, в которую они были первоначально распределены, – либо по ошибке, либо в результате применения версии 6 протокола.

конечными точками ВБП и ОВ при сравнении групп А и С (приложение, с. 15). Формальные сравнения ОВ между группами В и С (популяция intention-to-treat и подгруппа PD-L1 IC2/3) выполняли в иерархическом порядке (приложение, с. 15) при условии статистической значимости различий ОВ между группами А и С.

Дизайн исследования предполагал набор примерно 1200 пациентов (приложение, с. 12). Методика расчетов размера выборки и мощности представлена в приложении (с. 12–13). Выбор времени проведения окончательного анализа ВБП в популяции intention-to-treat носил событийно-управляемый характер, а первый промежуточный анализ ОВ в популяции intention-to-treat был запланирован на это же время. Для сравнения ВБП и ОВ между группами использовали стратифицированный логарифмический ранговый критерий. Для объяснения возможного влияния этапа исследования сравнения групп А и С проводили методом обратной

нормальной комбинации (приложение, с. 14)²¹. Для расчета ВБП и ОВ, а также медианы времени от момента рандомизации до прогрессирования заболевания или летального исхода (для ВБП) и медианы времени от момента рандомизации до летального исхода (для ОВ) в каждой группе применяли методологию Каплана–Майера. Расчет отношений рисков (ОР) и 95%-ных доверительных интервалов (ДИ) для ВБП и ОВ проводили с использованием стратифицированной регрессии Кокса с учетом факторов стратификации, аналогичных используемым в стратифицированном логарифмическом ранговом тесте, и этапа включения. Популяция безопасности состояла из всех пациентов, получивших любой компонент исследуемой терапии в любом количестве. Оценку безопасности проводили в соответствии с полученным лечением. Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) осуществлял оценку безопасности и анализ данных исследования 1 раз в 6 месяцев.

Для оценки возможных противопоказаний к назначению цисплатина, предложенной спонсором, в соответствии с критериями Гальского (Galsky) использовали следующие параметры (эти сведения вводили в базу данных в каждом исследовательском центре): нарушение функции почек (по оценке на основании расчетного исходного клиренса креатинина [< 60 мл/мин по формуле Кокрофта–Голта] на момент скрининга пациента или на 1-й день 1-го цикла), потеря слуха и периферическая нейропатия (на основании данных анамнеза) и соматический статус по шкале ECOG (данные, полученные из отдельной формы оценки соматического статуса по шкале ECOG; таблица 1).

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SAS (версия 9.4 TS1M3). Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, регистрационный номер NCT02807636.

Роль источников финансирования

Авторы в сотрудничестве со спонсорами исследования – компаниями F. Hoffmann-La Roche и Genetech, разработали дизайн исследования, выполнили сбор, анализ и интерпретацию данных, написали статью. Все авторы подтверждают, что исследование проходило в соответствии с протоколом, и гарантируют точность и полноту данных. Все авторы обладали полным доступом ко всем данным исследования, участвовали в подготовке рукописи и одобрили ее окончательный вариант, предназначенный для публикации. Ответственный автор принял окончательное решение о предоставлении статьи к публикации.

Результаты

В период с 15 июля 2016 г. по 20 июля 2018 г. в исследование были набраны 1213 пациентов (популяция intention-to-treat). 451 (37%) пациент был рандомизирован в группу А, 362 (30%) участника – в группу В и 400 (33%) – в группу С (рисунок 1). Медиана длительности наблюдения за выживаемостью составила 11,8 месяца (межквартильный диапазон [МКД] 6,1–17,2) у всех пациентов. Большинство исходных характеристик во всех терапевтических группах были сопоставимы (таблица 1). Доля пациентов с противопоказаниями к цисплатину составила 58, 53 и 56% в группах А, В и С соответственно. Различия долей могут быть обусловлены первоначальным дизайном исследования IMvigor130, предполагавшим формирование двух групп (в общей сложности 129 человек) только из пациентов с наличием противопоказаний к цисплатину, рандомизированных в соотношении 2:1 в группу А против группа С. Позднее в протокол исследования была внесена поправка, позволившая включить в исследование всех пациентов, которым можно было назначить препараты

платины, в соотношении 1:1:1. Исходные характеристики субпопуляций групп В и С, включавших пациентов с экспрессией PD-L1 IC2/3, представлены в приложении (с. 18). 314 (70%) пациентов в группе А и 264 (66%) пациента в группе С получали карбоплатин. 75 (40%) пациентов, которым было возможно назначение цисплатина, в группе А и 70 (39%) пациентов в группе С получали карбоплатин в соответствии с выбором исследователя. Среди всех 535 пациентов, которым мог быть назначен цисплатин в соответствии с критериями Гальского (Galsky) на момент включения в исследование, 213 (40%) получали карбоплатин по решению исследователя; 86 (13%) из 677 пациентов с противопоказаниями к цисплатину тем не менее получали этот препарат по решению исследователя.

Число пациентов, продолжавших лечение исследуемыми препаратами на момент закрытия базы данных (31 мая 2019 г.), представлено на рисунке 1. Последующая противоопухолевая терапия была назначена 118 (26%) пациентам в группе А, 144 (40%) участникам группы В и 164 (41%) пациентам в группе С (приложение, с. 19, 20).

На момент закрытия базы данных 334 (74%) пациента в группе А и 326 (82%) пациентов в группе С имели прогрессирование заболевания или умерли. Медиана длительности ВВП в популяции intention-to-treat составила 8,2 месяца (95%-ный ДИ 6,5–8,3) в группе А и 6,3 месяца (6,2–7,0) в группе С (стратифицированное ОР 0,82, 95%-ный ДИ 0,70–0,96; односторонний $p = 0,007$; рисунок 2). В целом влияние лечения на ВВП было одинаковым во всех подгруппах (см. рисунок 2).

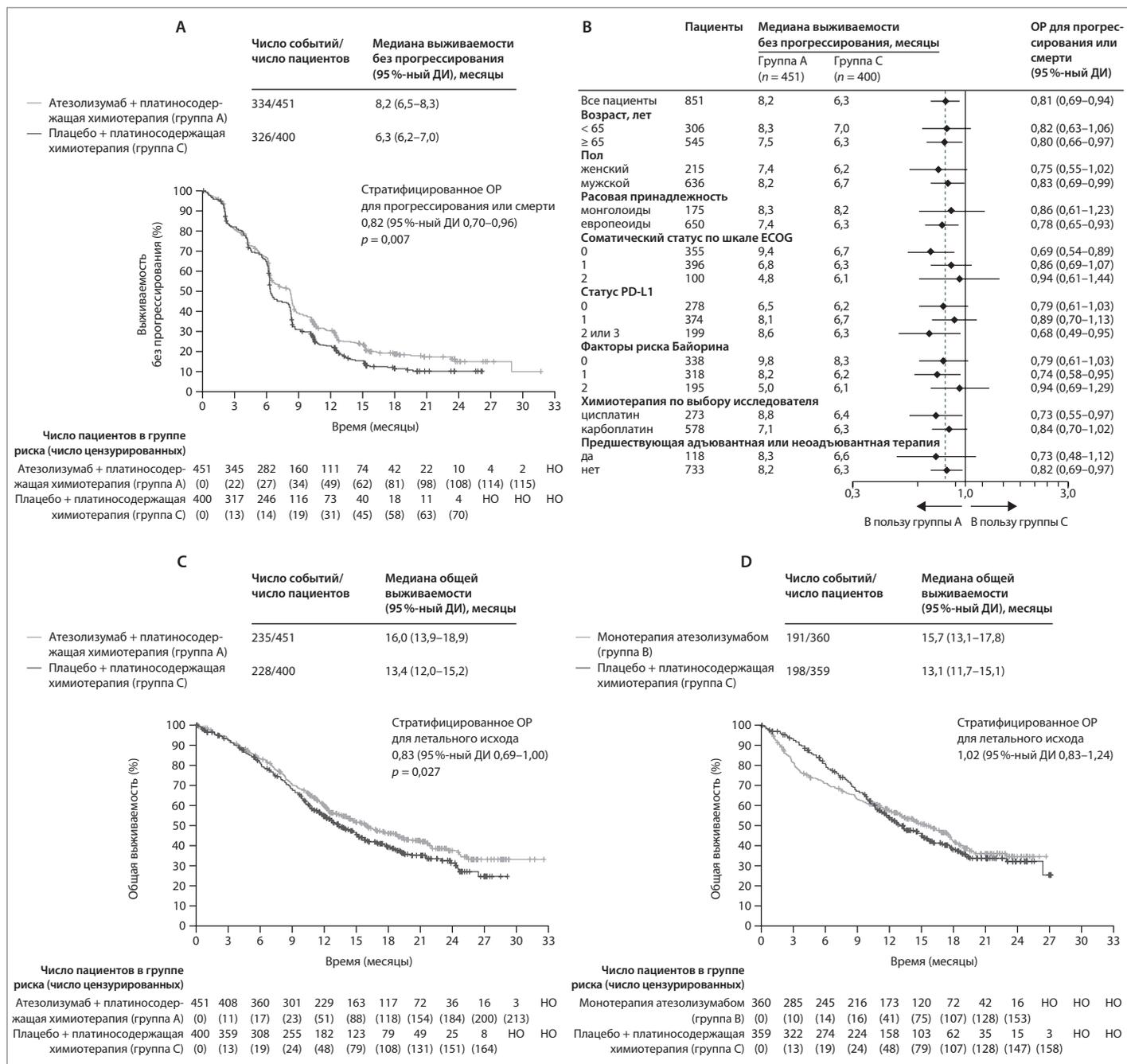
На момент закрытия базы данных и выполнения первого промежуточного анализа ОВ в популяции intention-to-treat 235 (52%) пациентов в группе А и 228 (57%) пациентов в группе С умерли. Медиана ОВ составила 16,0 месяца (95%-ный ДИ 13,9–18,9) в группе А и 13,4 месяца (12,0–15,2) в группе С (стратифицированное ОР 0,83, 95%-ный ДИ 0,69–1,00; односторонний $p = 0,027$; см. рисунок 2). Поскольку этот результат не пересекал установленную протоколом промежуточную границу эффективности для статистической значимости ($p = 0,007$), дальнейшего тестирования статистической гипотезы со сравнением групп В и С не проводили (приложение, с. 15). Показатели ОВ в ключевых подгруппах соответствовали данным о влиянии лечения в популяции intention-to-treat (приложение, с. 16, 17).

193 (53%) пациента в группе В и 198 (55%) пациентов в группе С (среди пациентов, вошедших в предварительно выделенную популяцию для сравнения групп В и С) умерли. Медиана ОВ составила 15,7 месяца (95%-ный ДИ 13,1–17,8) в группе В и 13,1 месяца (11,7–15,1) в группе С (стратифицированное ОР 1,02, 95%-ный ДИ 0,83–1,24; см. рисунок 2). В подгруппе PD-L1 IC2/3 группы В медиана ОВ не подлежала оценке (95%-ный ДИ 17,7 – не подлежит

оценке [НО]) против 17,8 месяца (10,0–НО) в группе С (стратифицированное ОР 0,68, 95 %-ный ДИ 0,43–1,08; см. рисунок 2). Медиана ОВ в подгруппе PD-L1 IC2/3 составила 13,5 месяца (95 %-ный ДИ 11,1–16,4) в группе В против 12,9 месяца (11,3–15,0) в группе С (нестратифицированное ОР 1,07, 95 %-ный ДИ 0,86–1,33; см. рисунок 2).

В популяции intention-to-treat 212 (47%) из 447 пациентов (95 %-ный ДИ 43–52) в группе А, 82 (23%) из 359

пациентов (19–28) в группе В и 174 (44%) из 397 пациентов (39–49) в группе С достигли объективного ответа по оценке исследователей (таблица 2). Полный ответ был зарегистрирован у 56 (13%) пациентов в группе А, 22 (6%) участников в группе В и у 27 (7%) пациентов в группе С (см. таблицу 2). У пациентов, достигших ответа, медиана длительности ответа составила 8,5 месяца (95 %-ный ДИ 7,2–10,4) в группе А, не подлежала оценке



(Продолжение рисунка 2 – на следующей странице)

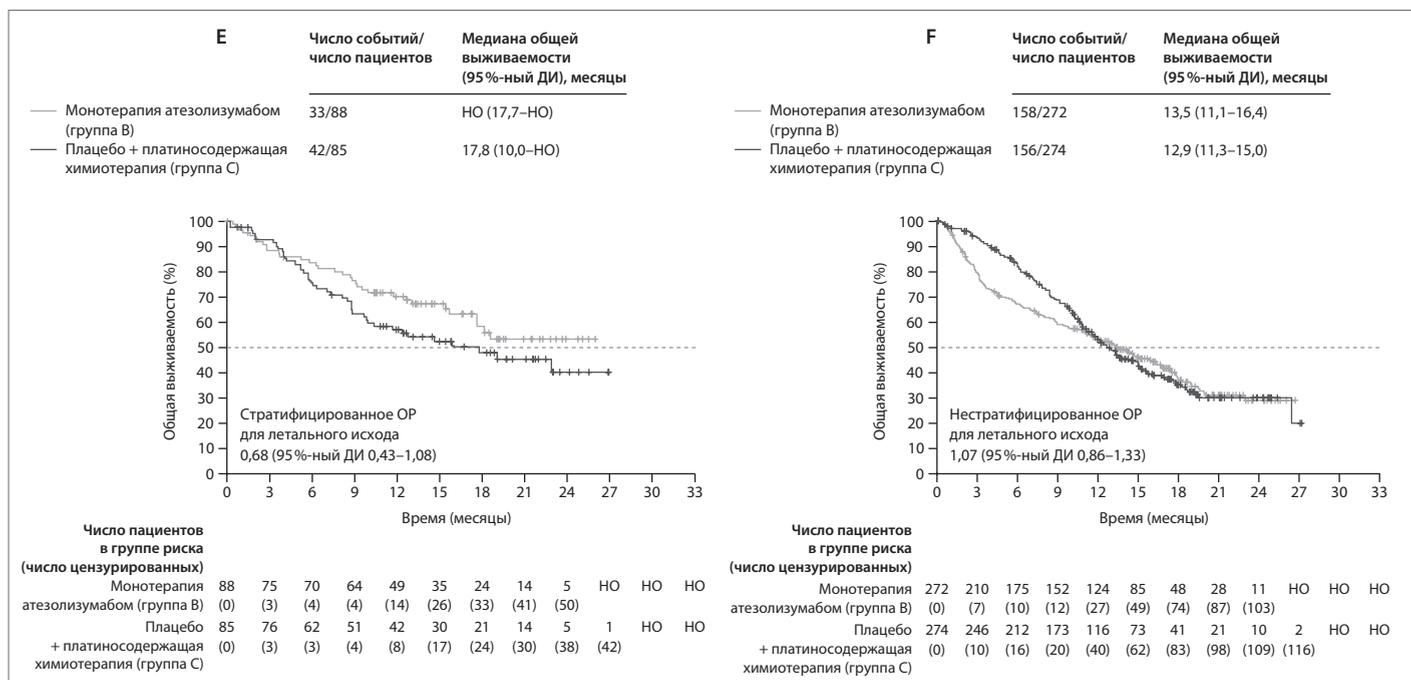


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость по оценке исследователей.

А. Расчетные величины выживаемости без прогрессирования для групп А и С по методу Каплана–Майера. В. Анализ выживаемости без прогрессирования в подгруппах в соответствии с исходными характеристиками. Фактор риска Байорина 0 = 0 баллов и отсутствие метастазов в печень, 1 = 1 балл и отсутствие метастазов в печень, 2 = 2 балла и наличие метастазов в печень. Соматический статус по шкале ECOG в диапазоне от 0 до 5, больший показатель соответствует большей степени инвалидизации. С. Расчетные величины общей выживаемости по методу Каплана–Майера для групп А и С. D. Расчетные величины общей выживаемости по методу Каплана–Майера для групп В и С. E. Расчетные величины общей выживаемости по методу Каплана–Майера для групп В и С у пациентов с экспрессией PD-L1 IC2/3. F. Расчетные величины общей выживаемости по методу Каплана–Майера для групп В и С у пациентов с экспрессией PD-L1 IC0/1. Штрихи на кривых Каплана–Майера соответствуют цензурированным данным. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная объединенная онкологическая группа; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной смерти-1; НО – не подлежит оценке; ОР – отношение рисков.

в группе В (15,9–НО) и 7,6 месяца (6,3–8,5) в группе С (см. таблицу 2). Данные об объективном ответе в подгруппе PD-L1 IC2/3 групп В и С представлены в приложении (с. 21).

Не предусмотренную протоколом иммунотерапию после прекращения исследуемого лечения получали 79 (20%) пациентов в группе С по сравнению с 21 (5%) пациентом в группе А. Доля пациентов, получивших не предусмотренную протоколом иммунотерапию, была ниже в группе В, в которой только 9 (2%) пациентов получили этот вид терапии после прекращения исследуемого лечения.

Популяция безопасности включала 453 пациента группы А, 354 пациента группы В и 390 пациентов группы С (таблица 3). Данные о медиане длительности лечения представлены в приложении (с. 22). Медиана числа доз платиносодержащей химиотерапии в группах А и С была сходной (приложение, с. 22).

НЯ, связанные с любым компонентом исследуемой терапии, были зарегистрированы у 434 (96%) пациентов в группе А, 211 (60%) участников группы В и у 373 (96%) больных группы С (см. таблицу 3). НЯ 3-й или 4-й степени тяжести, связанные с любым компонентом исследуемой терапии, наблюдались у 367 (81%) пациентов группы А, 54 (15%) участников группы В и 315 (81%) –

группы С (см. таблицу 3; приложение, с. 23). У пациентов, получающих химиотерапию, самыми распространенными НЯ 3-й или 4-й степени тяжести, связанными с терапией атезолизумабом или плацебо, являлись нейтропения, анемия, снижение числа тромбоцитов, снижение числа нейтрофилов и тромбоцитопения независимо от добавления атезолизумаба (приложение, с. 25). Данные о серьезных НЯ представлены в таблице 3. У 227 (50%) пациентов группы А, 132 (37%) участников группы В и у 135 (35%) больных группы С отмечались НЯ, представляющие особый интерес на фоне терапии атезолизумабом и свидетельствующие об их иммуноопосредованном характере (см. таблицу 3; приложение, с. 24). НЯ, представляющие особый интерес, потребовавшие терапии системными кортикостероидами, были отмечены у 55 (12%) пациентов в группе А, 29 (8%) – в группе В и у 22 (6%) – в группе С. НЯ 3-й или 4-й степени тяжести, представляющие особый интерес, были зарегистрированы у 34 (8%) пациентов в группе А, 29 (8%) участников в группе В и у 17 (4%) пациентов в группе С (см. таблицу 3; приложение, с. 24). Фатальные НЯ любого генеза развились у 29 (6%) пациентов в группе А, 28 (8%) – в группе В и у 20 (5%) – в группе С (см. таблицу 3). Сведения о НЯ, связанных, по мнению исследователей, с терапевтическим режимом,

	Группа А (n = 447)	Группа В (n = 359)	Группа С (n = 397)
Ответ			
Объективный подтвержденный ответ	212 (47%) [43–52]	82 (23%) [19–28]	174 (44%) [39–49]
полный ответ	56 (13%) [10–16]	22 (6%) [4–9]	27 (7%) [5–10]
частичный ответ	156 (35%) [30–40]	60 (17%) [13–21]	147 (37%) [32–42]
стабилизация заболевания	132 (30%) [25–34]	91 (25%) [21–30]	139 (35%) [30–40]
прогрессирование заболевания	54 (12%) [9–15]	134 (37%) [32–43]	53 (13%) [10–17]
Длительность ответа			
Пациенты с событием	132/212 (62%)	27/82 (33%)	122/174 (70%)
Длительность ответа, месяцы	8,5 (7,2–10,4)	НО (15,9–НО)	7,6 (6,3–8,5)
Данные представлены как n (%) [95 %-ный ДИ], n/N (%) или медиана (95 %-ный ДИ). НО – не подлежит оценке.			

Таблица 2. Частота ответа, длительность ответа и прогрессирование заболевания

	Группа А (n = 453)	Группа В (n = 354)	Группа С (n = 390)
Общее число летальных исходов	236 (52%)	190 (54%)	223 (57%)
Нежелательные явления независимо от взаимосвязи с лечением			
Нежелательные явления любой степени тяжести	451 (> 99%)	329 (93%)	386 (99%)
Нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести	383 (85%)	148 (42%)	334 (86%)
Нежелательные явления 5-й степени тяжести	29 (6%)	28 (8%)	20 (5%)
Нежелательные явления, обусловленные лечением	434 (96%)	211 (60%)	373 (96%)
Нежелательные явления, обусловленные лечением, 3-й или 4-й степени тяжести	367 (81%)	54 (15%)	315 (81%)
Нежелательные явления, обусловленные лечением, 5-й степени тяжести	9 (2%)	3 (1%)	4 (1%)
Серьезные нежелательные явления			
Независимо от взаимосвязи с лечением	234 (52%)	152 (43%)	191 (49%)
Серьезные нежелательные явления, обусловленные лечением	144 (32%)	44 (12%)	101 (26%)
Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения любым из препаратов	156 (34%)	22 (6%)	132 (34%)
Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения атезолизумабом или плацебо	50 (11%)	21 (6%)	27 (7%)
Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения цисплатином	53 (12%)	0	52 (13%)
Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения карбоплатином	90 (20%)	1 (< 1%)*	79 (20%)
Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения гемцитабином	117 (26%)	1 (< 1%)*	100 (26%)
Нежелательные явления, приведшие к снижению дозы или прерыванию лечения любым из препаратов	363 (80%)	112 (32%)	304 (78%)
Нежелательные явления, представляющие особый интерес, любой степени тяжести	227 (50%)	132 (37%)	135 (35%)
Нежелательные явления, представляющие особый интерес, 3-й или 4-й степени тяжести	34 (8%)	29 (8%)	17 (4%)
Нежелательные явления, представляющие особый интерес, 5-й степени тяжести	3 (1%)	2 (1%)	1 (< 1%)
Данные представлены как n (%). * Пациент был рандомизирован в группу А и получал атезолизумаб; в данный день у него была выявлена лихорадка, расцененная как нежелательное явление, что послужило причиной отмены гемцитабина и карбоплатина. Так как пациенту химиотерапия не проводилась, в анализе безопасности он был включен в группу В.			

Таблица 3. Сводные данные по безопасности

представлены в приложении (с. 25). Летальные исходы, связанные, по мнению исследователей, с терапией, были зарегистрированы у 9 (2%) пациентов в группе А, 3 (1%) пациентов в группе В и у 4 (1%) – в группе С (см. таблицу 3). В ходе исследования были зарегистрированы шесть фатальных НЯ, представляющих особый интерес (по одному случаю печеночной недостаточности в группах А и В, один случай интерстициального поражения легких в группе В, по одному случаю гепатита в группах А и С и один случай пневмонита в группе А; приложение, с. 24). НЯ, приведшие к прекращению лечения любым из препаратов, были отмечены у 156 (34%) пациентов в группе А, 22 (6%) участников в группе В и у 132 (34%) больных в группе С (см. таблицу 3). НЯ привели к прекращению лечения атезолизумабом или плацебо у 50 (11%) пациентов в группе А, 21 (6%) пациента в группе В и у 27 (7%) участников в группе С (см. таблицу 3).

Обсуждение

В настоящей статье представлены данные окончательного анализа ВВП и промежуточного анализа ОВ исследования IMvigor130 – первого исследования III фазы, посвященного оценке применения ингибитора PD-L1 в монотерапии или в комбинации с платиносодержащей химиотерапией по сравнению только с платиносодержащей химиотерапией у пациентов с метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавших лечения, и впервые включавшего как пациентов с противопоказаниями к цисплатину, так и тех, кому этот препарат мог быть назначен. Добавление атезолизумаба к платиносодержащей химиотерапии сопровождалось значительным увеличением ВВП. Также было зарегистрировано увеличение числа случаев достижения полного ответа почти в 2 раза, и хотя в промежуточном анализе установленный протоколом уровень статистической значимости для положительного эффекта в отношении ОВ не был достигнут, было отмечено численное увеличение медианы ОВ. Полученные данные носят предварительный характер; наблюдение за показателями выживаемости будет продолжено. Как и в предшествующих исследованиях комбинации атезолизумаба и химиотерапии^{22–24}, новых сигналов о НЯ зарегистрировано не было, а профиль безопасности комбинированной терапии соответствовал характеристикам каждого из компонентов изучаемого режима лечения и был схож с профилем безопасности платиносодержащей химиотерапии. Полученные данные свидетельствуют о преимуществах добавления атезолизумаба к стандартной платиносодержащей химиотерапии в первой линии лечения метастатического уротелиального рака.

В течение нескольких десятилетий золотым стандартом лечения метастатического уротелиального рака являлась химиотерапия на основе цисплатина. Однако

многим пациентам с противопоказаниями к цисплатину назначали менее эффективные схемы лечения на основе карбоплатина. Исследование IMvigor130 первоначально было спланировано исключительно для изучения эффектов от комбинирования атезолизумаба с химиотерапией на основе карбоплатина у пациентов с противопоказаниями к цисплатину. На основании обновленных данных по эффективности атезолизумаба в первой линии лечения метастатического уротелиального рака дизайн исследования был скорректирован с включением группы монотерапии атезолизумабом и расширением популяции пациентов за счет участников, которым цисплатин показан^{25,26}. В ключевых подгруппах пациентов при добавлении атезолизумаба к платиносодержащей химиотерапии было достигнуто увеличение ВБП, а данные промежуточного анализа ОВ носили обнадеживающий характер, хотя в подгруппе пациентов, получавших цисплатин, была отмечена большая величина эффекта по сравнению с участниками, получавшими карбоплатин. Однако 95 %-ные ДИ перекрывали общую величину эффекта во всех анализируемых подгруппах, а возможный дисбаланс исходных прогностических факторов затрудняет отдельную оценку эффекта химиотерапии на основе цисплатина по сравнению с химиотерапией на основе карбоплатина. Для лучшего понимания потенциальных взаимодействий платиносодержащих режимов и атезолизумаба, а также влияния на исходы лечения необходим более длительный период наблюдения за выживаемостью.

Настоящее исследование характеризуется некоторыми ограничениями. В терапевтических группах, в которых пациенты получали в том числе и платиносодержащую терапию, 145 (40 %) из 365 пациентов, которым мог быть назначен цисплатин, получали химиотерапию на основе карбоплатина, а 53 (11 %) из 485 пациентов с противопоказаниями к цисплатину тем не менее получали этот препарат. В повседневной практике при назначении цисплатина, вероятно, учитываются некоторые нюансы, не исчерпывающиеся установленными противопоказаниями к препарату. Более того, возможность назначения цисплатина изменяется со временем: у пациентов с метастатическим уротелиальным раком, имевших при первоначальной оценке показания к назначению химиотерапии на основе цисплатина, ко времени начала лечения могут возникнуть противопоказания к назначению этого препарата. Поскольку настоящее исследование относится к наиболее масштабным исследованиям первой линии лечения метастатического уротелиального рака, из соображений практической пользы с целью облегчения процедуры набора пациентов и улучшения обобщаемости результатов исследователям разрешалось самостоятельно принимать решение о назначении цисплатина или карбоплатина. В то время, когда разрабатывался дизайн исследования, нюансы применения цис-

платина или карбоплатина были всесторонне освещены в ретроспективном анализе пациентов, получавших лечение в крупных академических центрах; анализ показал, что около 26 % пациентов с показаниями к назначению цисплатина, получали химиотерапию на основе карбоплатина³. На момент выполнения анализа 79 (20 %) пациентов в группе плацебо получали последующую терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, хотя эта цифра почти определенно изменится при более длительном наблюдении. Однако, по данным более ранних исследований, проведение последующей терапии показано только подгруппе пациентов с метастатическим уротелиальным раком, что может, в частности, свидетельствовать о потенциальных преимуществах комбинированной терапии первой линии²⁷.

Монотерапия атезолизумабом в первой линии лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком, которым противопоказан цисплатин, получила одобрение FDA в 2017 г. по ускоренной процедуре на основании данных исследования II фазы с формированием одной группы. Незапланированная оценка НКМД ранних данных по выживаемости в исследовании IMvigor130 привела к появлению рекомендации о прекращении дальнейшего набора пациентов с низкой экспрессией PD-L1 (IC0/1) в группу монотерапии атезолизумабом²⁸. В связи с этими обстоятельствами, а также после получения аналогичных результатов изучения пембролизумаба в исследовании KEYNOTE-361 в июне 2018 г., FDA и EMA пересмотрели инструкции по применению обоих препаратов и ограничили показания к назначению ингибиторов PD-L1 и PD-1 в первой линии лечения метастатического уротелиального рака только подгруппой пациентов с наличием противопоказаний к цисплатину и с повышенной экспрессией PD-L1 или с наличием противопоказаний к проведению любой платиносодержащей химиотерапии (только в США).

В запланированном промежуточном анализе формального тестирования ОВ в группе монотерапии атезолизумабом по сравнению с группой платиносодержащей химиотерапии не проводили в связи с иерархическим характером процедуры тестирования. Кривые выживаемости в популяции intention-to-treat свидетельствовали в пользу платиносодержащей химиотерапии на ранних этапах исследования, но в пользу атезолизумаба на поздних этапах, и в конечном итоге пересекались в подгруппе PD-L1 IC0/1. Этот феномен не был столь очевиден в подгруппе PD-L1 IC2/3, в которой кривые выживаемости свидетельствовали в пользу атезолизумаба, что соответствовало данным повседневной практики применения атезолизумаба²⁹. На преимущества ингибиторов иммунных контрольных точек могли влиять другие клинические и биологические параметры помимо экспрессии PD-L1; в поддержку этого наблюдения

свидетельствует пересечение кривых выживаемости даже в подгруппе IC0/1. Медиана длительности ответа в группе монотерапии в популяции intention-to-treat пока не подлежит оценке при нижней границе 95%-ного ДИ 15,9 месяца. Хотя медиана длительности ответа в группе комбинированной терапии была короче по сравнению с аналогичным показателем в группе монотерапии атезолизумабом, этот феномен, вероятно, обусловлен тем, что на медиану в группе комбинированной терапии оказывали влияние главным образом пациенты, достигшие ответа на химиотерапию, в то время как все случаи достижения ответа в группе атезолизумаба носили вторичный характер по отношению к иммунотерапии, ассоциирующейся в целом с более длительным и стойким ответом. Кроме того, в группе монотерапии атезолизумабом частота НЯ 3-й или 4-й степени тяжести была существенно ниже по сравнению с группами платиносодержащей химиотерапии. Полученные результаты свидетельствуют о сложной кинетике ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек по сравнению с платиносодержащей химиотерапией, указывают на ограниченность подхода, акцентирующего внимание исключительно на ранних периодах наблюдения, и подтверждают роль монотерапии атезолизумабом в первой линии лечения у отдельных категорий пациентов с метастатическим уротелиальным раком, выбор которых может быть основан на оценке возможности назначения платиносодержащей химиотерапии, экспрессии PD-L1 и предпочтений пациента.

Таким образом, настоящее исследование III фазы, посвященное изучению терапии первой линии при метастатическом уротелиальном раке, показало, что добавление атезолизумаба к платиносодержащей химиотерапии ассоциируется со значительным увеличением медианы ВВП, вдохновляющими данными промежуточного анализа ОВ, увеличением частоты полного ответа при профиле безопасности, соответствующем таковому для отдельных компонентов терапии. Эффективность и безопасность монотерапии атезолизумабом в первой линии лечения метастатического уротелиального рака были отмечены в предшествующем исследовании II фазы, популяция которого была ограничена пациентами с наличием противопоказаний к цисплатину; в настоящем масштабном рандомизированном исследовании удалось воспроизвести эти результаты. Данные, полученные в исследовании IMvigor130, уже повлияли на клиническую практику, подготовив почву для использования различных терапевтических подходов в первой линии лечения метастатического уротелиального рака, усилили потенциальную роль монотерапии у отдельных категорий пациентов и в совокупности свидетельствовали в поддержку применения комбинации атезолизумаба и платиносодержащей химиотерапии в качестве потенциального варианта терапии.

Вклад авторов в работу над статьей

AB, SB, MDS, MDG, EG, AT, AM и NJV разработали концепцию и дизайн исследования. IDD, MDS, MDG и AM разработали методологию исследования. ARK выполнил поиск литературы. BA, AB, SB, IDD, MDG, XG-d-M, UDG, KI, J-RL, SM, MM, MO, SP, SHP, ARK, FAS, AT, NJV и DY провели сбор данных. BA, JAAA, SB, IDD, MDS, MDG, XG-d-M, UDG, EG, EK, J-RL, SM, AM, MM, MO, SP, SHP, ARK, FAS, AT, DY и DT выполнили анализ и интерпретацию данных. AM выполнил статистический анализ. JAAA, IDD, MDS, MDG, UDG, EG, MG, J-RL, AM, MM, MO, ARK, FAS, AT и NJV подготовили черновой вариант рукописи и участвовали в его редактировании. BA, JAAA, AB, SB, IDD, MDS, MDG, XG-d-M, UDG, EG, MG, KI, EK, SM, AM, MM, MO, SHP, FAS, AT, NJV, DY и DT принимали участие в редактировании содержания рукописи. IDD, MG и AT контролировали внесение правок, предложенных авторами. JAAA и MG обеспечивали административную, техническую и материальную поддержку. JAAA проводил отбор, набор и лечение пациентов. JAAA, AB и IDD входили в состав оргкомитета. Все авторы одобрили окончательную версию статьи, предназначенную для публикации, и согласились нести ответственность за все аспекты. Каждый автор подтвердил, что исследование было выполнено в соответствии с протоколом. Авторы ручаются за точность и полноту данных.

Сведения о конфликте интересов

Все авторы заявляют о получении редакционной поддержки от F. Hoffmann-La Roche. MDG получил персональные вознаграждения от BioMotiv, Janssen, Merck, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Astellas, Genentech, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, EMD Serono, AstraZeneca, Seattle Genetics, Aileron Therapeutics, Dracen, Inovio Pharmaceuticals и Dragonfly Therapeutics за рамками настоящей работы; гранты от Merck, Genentech, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca и Dendreon за рамками настоящей работы, а также является соучредителем Rappta Therapeutics за рамками настоящей работы. JAAA получил помощь третьей стороны от SOGUG в рамках сотрудничества при отборе и менеджменте административных требований для участия центров SOGUG в настоящем исследовании; вознаграждения за чтение лекций или консультационные услуги от Bristol-Myers Squibb, MSD, Roche, Astellas, Janssen Cilag, Pfizer, Novartis и Bayer за рамками настоящей работы; компенсацию расходов на поездки от Bristol-Myers Squibb, MSD, Roche и Janssen Cilag за рамками настоящей работы; финансирование исследований (от SOGUG) за рамками настоящей работы от Bristol-Myers Squibb, Novartis и Pierre Fabre, а также принимал участие в клинических исследованиях, финансируемых производителем, для Bristol-Myers Squibb, MSD, Roche, Astellas, Janssen Cilag, Pfizer и Novartis за рамками настоящей работы. AB получил персональные вознаграждения от Roche, Bristol-Myers Squibb, MSD, AstraZeneca и Pfizer за рамками настоящей работы; гранты от Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca и Pfizer за рамками настоящей работы, а также нефинансовую поддержку от Pfizer за рамками настоящей работы. IDD получил институциональную оплату за проведение исследования IMvigor130 и других клинических исследований от Roche во время проведения исследования; входил в состав международного оргкомитета (на безвозмездной основе), а также в местный экспертный совет Roche по проблемам рака органов мочеполовой системы в 2016 г. (на безвозмездной основе – все гонорары были выплачены Исследовательской группе

по проблемам уrogenитального рака и рака предстательной железы Австралии и Новой Зеландии [Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group]). UDG получил персональные вознаграждения от Pfizer, Janssen, Astellas, Sanofi, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Ipsen и Merck, а также компенсацию расходов на поездки от Bristol-Myers Squibb, Ipsen, Janssen, Pfizer и Roche. MDS получила гонорары за выполнение обязанностей эксперта и вознаграждения за чтение лекций от MSD, Roche, Merck, Pfizer и AstraZeneca во время проведения исследования; вознаграждения за проведение исследования от MSD и Roche в течение исследования; гонорары за выполнение обязанностей эксперта от Janssen, Astellas, Sanofi, Sandoz, Ipsen, Clovis, Bayer и Bristol-Myers Squibb за рамками настоящей работы; вознаграждения за чтение лекций от Janssen, Astellas и Sanofi за рамками настоящей работы, а также вознаграждения за проведение исследования от Janssen, Astellas, Clovis и Bayer за рамками настоящей работы. EK получил гонорары от Chugai в ходе проведения исследования; гранты от MSD, Nippon Kayaku, Astellas, Ono, Takeda, Taiho и AstraZeneca за рамками настоящей работы; гонорары от Kissei, Nippon Shinyaku и Pfizer за рамками настоящей работы, а также имел финансовые отношения с ASKA за рамками настоящей работы. XG-d-M получил вознаграждения за консультационные услуги от Pfizer, Ipsen, Bristol-Myers Squibb, Roche, Lilly, Pharmamar, EUSA и Eisai за рамками настоящей работы; вознаграждения за выполнение обязанностей спикера от Pfizer, Ipsen, Bristol-Myers Squibb, Pharmamar и Eisai за рамками настоящей работы, а также исследовательский грант от AstraZeneca. MM получила вознаграждения за выступления на национальных конференциях от Roche за рамками настоящей работы. KI получил гранты от Chugai в ходе проведения исследования; персональные вознаграждения за чтение лекций от Chugai, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Astellas, Ono, Yakult, Pfizer, Taiho, MSD и AstraZeneca за рамками настоящей работы; персональные вознаграждения за составление экспертных заключений от Bayer за рамками настоящей работы, а также гранты от MSD и AstraZeneca за рамками настоящей работы. MG получил институциональные и персональные вознаграждения за работу в качестве исследователя от Roche в ходе исследования; институциональные и персональные вознаграждения за работу в качестве эксперта от Roche, MSD и Lilly за рамками настоящей работы, а также вознаграждения за работу в качестве исследователя от MSD и Lilly за рамками настоящей работы. MO получил гонорары для себя и своего института за выступления и работу в качестве модератора на научных конференциях от Novartis, Roche, Janssen, Sanofi и Astellas; компенсацию расходов на поездки и размещение в гостиницах от Bristol-Myers Squibb и Janssen, а также входил в состав экспертных советов Janssen, Sanofi и Astellas. ARK получил персональные вознаграждения за участие в работе экспертных советов и бюро спикеров от Exelixis, AstraZeneca, Bayer, Pfizer, Novartis, Genentech, Roche, Bristol-Myers Squibb, EMD Sorono, Janssen, Astellas Medivation, Sanofi, Eisai, Amgen и Merck за рамками настоящей работы. BA получил гранты от Научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена в ходе проведения исследования; гранты от AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Astellas, MSD, Eisai и Roche за рамками настоящей работы; персональные вознаграждения от AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Astellas, MSD, Sanofi, Ferring, Ipsen, Eisai и Roche за рамками настоящей рабо-

ты, а также поддержку нефинансового характера от AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Astellas, MSD, Sanofi, Ferring и Roche за рамками настоящей работы. FAS получил персональные вознаграждения от Roche, MSD, Bristol-Myers Squibb и Janssen в ходе исследования, а также персональные вознаграждения от Janssen, Bayer, Astellas, Ipsen и Pfizer за рамками настоящей работы. J-RL получил гонорары за выполнение обязанностей приглашенного лектора или модератора от Roche, MSD, AstraZeneca, Astella, Pfizer, Ipsen, Johnson & Johnson, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Ono, Amgen и Bayer за рамками настоящей работы. NJV получил гранты для проведения клинического исследования и вознаграждения за работу в составе экспертного совета от Genentech, Roche, Pfizer, Merck, Eisai и Exelixis в течение исследования; персональные вознаграждения за юридические консультации и вознаграждения за консультационные услуги и работу в составе экспертного совета от Novartis в течение исследования; гранты для проведения клинического исследования от Calithera в течение исследования; вознаграждения за работу в составе экспертного совета от Caris в течение исследования, а также вознаграждения за участие в работе редакционного совета UpToDate в течение исследования. SB является сотрудником и держателем акций компании F. Hoffmann-La Roche. DT является сотрудником и держателем акций компании Roche, Genentech и держателем акций F. Hoffmann-La Roche. SM владеет патентом (US-8217149B2), содержащим описание процесса разработки атезолизумаба (антитела к PD-L1, состав и производство). AM является сотрудником и держателем акций без права голоса компании F. Hoffmann-La Roche. AT является сотрудником и держателем акций компании Genentech. EG получил вознаграждения за выполнение функций эксперта от Roche, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Ipsen, EUSA, MSD, Sanofi, Janssen, Astellas и Adacap в течение исследования; исследовательские гранты от Roche, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Ipsen, EUSA, Lexicon, MTEM Threshold и AstraZeneca в течение исследования, а также вознаграждения за чтение лекций от Pierre Fabre в течение исследования. SP, SHP и DY заявили об отсутствии каких-либо иных конфликтов интересов.

Совместное использование данных

Доступ к индивидуальным данным пациентов предоставляется квалифицированным исследователям через платформу для запроса данных клинических исследований. Подробные сведения о критериях компании Roche, которым должны удовлетворять исследования, доступны онлайн. Подробные сведения о глобальной политике компании Roche в области совместного использования клинической информации и правилах подачи запроса для осуществления доступа к данным клинического исследования доступны онлайн.

Благодарности

Исследование проходило при поддержке компаний F. Hoffmann-La Roche и Genentech, входящих в Roche Group. Авторы признательны пациентам – участникам исследования и исследователям из клинических центров (приложение, с. 2–10). Кроме того, авторы благодарят Himika Patel (Genentech) за вклад в проведение исследования. IDD получал поддержку от Национального совета по здоровью и медицинским исследованиям (National Health and Medical Research Council Practitioner Fellowship; APPI102604). Услуги стороннего медицинского писателя,

Платформа для подачи запросов о доступе к данным клинических исследований:
www.clinicalstudydatarequest.com

Критерии компании Roche, которым должны удовлетворять исследования:
<https://clinicalstudydatarequest.com/Study-Sponsors/Study-Sponsors-Roche.aspx>

Более подробные сведения о глобальной политике компании Roche в области совместного использования данных, а также о правилах подачи запроса для получения доступа к данным клинического исследования:
http://www.roche.com/research_and_development/who_we_are_how_we_work/clinical_trials/our_commitment_to_data_sharing.htm

Paige S. Davies (Health Interactions), при создании статьи были оплачены F. Hoffmann-La Roche.

Список литературы

- Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, 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**: 1066–73.
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, 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**: 4602–08.
- Bamias A, Tzannis K, Harshman LC, 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**: 361–69.
- Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2012; **23**: 406–10.
- Gartrell BA, He T, Sharma J, Sonpavde G. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2017; **35**: 678–86.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, 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**: 67–76.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, 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**: 1483–92.
- Powles T, Durón I, van der Heijden MS, 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**: 748–57.
- Rosenberg JE, 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**: 1909–20.
- Massard C, Gordon MS, 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**: 3119–25.
- 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**: 312–22.
- Apolo AB, Infante JR, 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**: 2117–24.
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; **39**: 1–10.
- Hato SV, Khong A, de Vries IJ, Lesterhuis WJ. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res* 2014; **20**: 2831–37.
- Palmer AC, Sorger PK. Combination cancer therapy can confer benefit via patient-to-patient variability without drug additivity or synergy. *Cell* 2017; **171**: 1678–91.
- Flannery K, Boyd M, Black-Shinn J, Robert N, Kamat AM. Outcomes in patients with metastatic bladder cancer in the USA: a retrospective electronic medical record study. *Future Oncol* 2019; **15**: 1323–34.
- Genentech. Tecentriq (atezolizumab). Highlights of prescribing information. https://www.gene.com/download/pdf/tecentriq_prescribing.pdf (accessed Jan 27, 2020).
- TECENTRIQ (atezolizumab) [summary of product characteristics]. Welwyn Garden City, UK: Roche Registration Limited; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf (accessed March 10, 2020).
- Merck. Keytruda (pembrolizumab). Highlights of prescribing information. https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf (accessed Jan 27, 2020).
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 211–14.
- Wassmer G. Planning and analyzing adaptive group sequential survival trials. *Biom J* 2006; **48**: 714–29.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; **378**: 2288–301.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; **379**: 2108–21.
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; **379**: 2220–29.
- Sonpavde G, Galsky MD, Vogelzang NJ. 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**: e441–42.
- Balar AV, 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**: 4523.
- Galsky MD, Pal SK, 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.
- Suzman DL, Agrawal S, Ning YM, 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**: 563–69.
- 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**: 12–20.

THE LANCET

Приложение

Настоящее приложение является частью оригинальной публикации и прошло экспертное рецензирование. Публикуется в виде, представленном авторами.

Приложение к статье: Galsky MD, Ariba JAA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; **395**: 1547–57.

Содержание

Полный перечень исследователей IMvigor130	16
Дополнительные материалы к разделу «Методы»	20
Рисунок S1. Изменения дизайна исследования	23
Рисунок S2. Контроль ошибки I типа	23
Рисунок S3. Анализ форест-плот ОВ в ключевых подгруппах (ITT группа А против группа С)	24
Рисунок S4. Анализ форест-плот ОВ в ключевых подгруппах (ITT группа В против группа С)	24
Таблица S1. Исходные характеристики подгруппы PD-L1 IC2/3 групп В и С	25
Таблица S2. Терапия, не предусмотренная протоколом (вторая и последующие линии)	26
Таблица S3. Частота подтвержденного объективного ответа по оценке исследователей подгруппы PD-L1 IC2/3 групп В и С	27
Таблица S4. Экспозиция и режим дозирования исследуемых препаратов	27
Таблица S5. Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести с разницей частоты $\geq 2\%$ в контрольной группе и любой из терапевтических групп	27
Таблица S6. Нежелательные явления на фоне терапии атезолизумабом, представляющие особый интерес	28
Таблица S7. Нежелательные явления, связанные с применением атезолизумаба/плацебо	28
Список литературы	28

Полный перечень исследователей IMvigor130

Страна	Имя исследователя
Австралия	I. Davis
Австралия	H. Gurney
Австралия	F. Parnis
Австралия	A. Suder
Австралия	A. Weickhardt
Австралия	T.H. Tan
Австралия	C. Hocking
Австралия	J. Shapiro
Австралия	S. Begbie
Австралия	A. Boyce
Австралия	R. Epstein
Австралия	T. Ferguson
Австралия	S. Wong
Аргентина	G. Lerzo
Аргентина	A. Lingua
Аргентина	M. Varela
Аргентина	R.D. Kowalyszyn
Аргентина	M.A. Flores
Аргентина	S. Ostoich
Аргентина	E. Ortiz
Аргентина	D. Kaen
Аргентина	G. Jankilevich
Аргентина	M. Richardet
Аргентина	M. Chacon
Аргентина	L. Lupinacci
Аргентина	G. Gatica
Бельгия	J. Van Den Brande
Бельгия	S. Rottey
Бельгия	M. Gizzi
Бельгия	B. Sautois
Бельгия	P. Debruyne
Бельгия	V. Renard
Бельгия	H. Dumez
Бельгия	M.-P. Graas
Болгария	V. Venkova
Болгария	G. Kurteva
Болгария	S. Karanikolov
Болгария	B. Baeva-Rabotilova
Болгария	K. Koynov
Босния и Герцеговина	T. Ceric
Босния и Герцеговина	S. Jungic
Бразилия	F.A. Franke
Бразилия	G. Girotto
Бразилия	A. Dettino

Страна	Имя исследователя
Бразилия	C. Gorini
Бразилия	F. Schutz
Бразилия	R. Pereira
Бразилия	D. Bastos
Бразилия	G. Borges
Бразилия	L. Antunes
Бразилия	A. Fay
Бразилия	A. Kann
Бразилия	B. Aragao
Бразилия	M. De Almeida Luz
Бразилия	M. Padoan
Бразилия	G. Martins
Бразилия	M.M. Queiroz
Бразилия	M. Schurmann
Великобритания	C. Ralph
Великобритания	A. Tran
Великобритания	D. Mazhar
Великобритания	R. Jones
Великобритания	S. Hussain
Великобритания	J. Joseph
Великобритания	S. Sundar
Великобритания	U. McGovern
Венгрия	T. Csoszi
Венгрия	P. Nyirady
Венгрия	L. Geczzi
Гватемала	H. Castro-Salguero
Гонконг	C.K. Cheng
Гонконг	H.C. Lam
Гонконг	D. Poon
Гонконг	S. Siu
Греция	A. Bamias
Греция	H. Kalofonos
Грузия	G. Adeishvili
Грузия	Z. Kvirikashvili
Грузия	A. Pertia
Израиль	E. Rosenbaum
Израиль	A. Peer
Израиль	A. Sella
Израиль	D. Keizman
Испания	P. Gajate Borau
Испания	R. Morales Barrera
Испания	D. Castellano
Испания	P. Maroto Rey
Испания	B. Mellado Gonzalez

Страна	Имя исследователя
Испания	J. Puente Vazquez
Испания	E. Gallardo Diaz
Испания	J.A. Arranz Arijá
Испания	J.L. Perez Gracia
Испания	X. Garcia del Muro
Испания	R. Girones Sarrio
Испания	M.D.C. Garcias de España
Испания	M.J. Mendez
Испания	S. Vazquez Estevez
Испания	B. Perez Valderrama
Испания	E. Nogueron Martinez
Испания	R. Collado Martin
Испания	A. Rodríguez Sánchez
Испания	A. Pinto Marin
Испания	A. Sanchez Hernandez
Испания	M. Domenech Santasusana
Испания	E. Martínez
Испания	E. Pujol
Испания	T. Abad Villar
Испания	A. Font Pous
Испания	M.D.C. Santander Lobera
Испания	I. Chirivella Gonzalez
Испания	M. Lopez-Brea Piqueras
Испания	F. Vazquez Mazon
Испания	I. Garcia Carbonero
Испания	G. Crespo Herrero
Испания	F.J. Alvarez Marquez
Испания	R. Luque Caro
Испания	E. Grande Pulido
Испания	E.M. Lazaro Quintela
Италия	U. De Giorgi
Италия	G. Carteni
Италия	R. Sabbatini
Италия	R. Passalacqua
Италия	U. Basso
Италия	C. Caserta
Италия	E. Cortesi
Италия	A. Necchi
Италия	P. Zucali
Италия	G. Fornarini
Италия	A. Hamzaj
Италия	F. Morelli
Италия	M. Airoidi
Канада	D. Robson
Канада	N. Alimohamed

Страна	Имя исследователя
Канада	A. Benjelloun
Канада	D. Finch
Канада	S. North
Канада	S. Mukherjee
Канада	P. Zalewski
Канада	S. Sridhar
Китай	D. Ye
Китай	Y. Tian
Китай	C. Wang
Китай	Z. Wang
Китай	F. Zhou
Китай	J. Huang
Китай	Q. Zou
Китай	W. Han
Китай	A. Zhou
Китай	J. Guo
Китай	X. Yao
Китай	J. Jin
Китай	J. Qi
Китай	Q. Ding
Китай	J. Guo
Китай	X. Zhang
Китай	Z. Ji
Китай	B. Shi
Китай	Z. Chen
Китай	H. Luo
Китай	M. Qiu
Китай	Z. Ye
Китай	L. Xie
Китай	N. Li
Китай	N. Xing
Китай	S. Zhu
Китай	C. Xu
Китай	X. He
Китай	Y. Niu
Китай	X. Yao
Китай	S. Xia
Китай	Z. Sun
Китай	H. Liao
Китай	H. Chen
Китай	D. He
Китай	W. Xue
Китай	C. Fu
Китай	J. Xiao
Китай	J. Xing

Страна	Имя исследователя
Корея	B.W. Kang
Корея	S.-J. Shin
Корея	K.H. Park
Корея	J.L. Lee
Корея	I. Park
Корея	S.H. Park
Корея	M. Kim
Коста-Рика	G. Jiménez
Коста-Рика	M. Juarez
Малайзия	M. Saad
Малайзия	M. Thiagarajan
Малайзия	M. Mellor Abdullah
Мексика	J.A. Rodríguez
Мексика	J.L. Martinez Rodriguez
Мексика	E. Sanchez
Мексика	N. Amaro
Мексика	A. Aragon
Мексика	A. Dominguez
Мексика	P. Perez
Мексика	M. Segura
Мексика	D. Suarez
Нидерланды	F. Van Den Berkmortel
Нидерланды	B.C. Kuenen
Нидерланды	J.L.L.M. Coenen
Нидерланды	R. de Wit
Нидерланды	D. Houtsma
Новая Зеландия	R. North
Новая Зеландия	R. Isaacs
Панама	O. Castillo-Fernandez
Польша	J. Zolnierek
Польша	R. Zdrojowy
Польша	M. Wojtukiewicz
Польша	P. Wysocki
Польша	P. Tomczak
Польша	W. Rogowski
Польша	E. Chmielowska
Польша	I. Skoneczna
Польша	E. Kalinka
Польша	W. Poborski
Польша	B. Karaszewska
Польша	G. Slomian
Польша	P. Potemski
Португалия	N. Sousa
Португалия	I. Fernandes
Португалия	C. Portela

Страна	Имя исследователя
Российская Федерация	V. Matveev
Российская Федерация	B. Alekseev
Российская Федерация	I. Bulavina
Российская Федерация	A. Semenov
Российская Федерация	S. Al-Shukri
Российская Федерация	A. Izmaylov
Российская Федерация	V. Atduev
Российская Федерация	S. Varlamov
Российская Федерация	R. Gafanov
Российская Федерация	D. Tevs
Российская Федерация	R. Zukov
Российская Федерация	A. Nosov
Румыния	M. Schenker
Румыния	D.L. Stanculeanu
Румыния	P. Nyirady
Румыния	D.M. Cernea
Румыния	A.A. Herzal
Румыния	C. Volovat
Румыния	C.M. Oprean
Сербия	A. Vuksanovic
Сербия	L. Popovic
Сербия	Z. Dzamic
Сербия	V. Stojanovic
Сингапур	R. Kanesvaran
Сингапур	A. Wong
Сингапур	M.H. Tay
Словения	M. Mencinger
США	M. Milowsky
США	M. Galsky
США	A. Rezazadeh Kalebasty
США	N. Vogelzang
США	J. Clement
США	A. Drakaki
США	S. Dyar
США	A. Morgans
США	M. Guarino
США	P. O'Donnell
США	J. Reeves
США	D. Wright
США	M. Zibelman
США	L. Gordan
США	D. Petrylak
США	R. Frank
США	S. Funt
США	C. Barsigian

Страна	Имя исследователя
США	R. Lerner
США	S. Dunder
США	J. Zhang
США	P. Singh
США	Z. Zhang
США	D. Chism
США	J. Bendell
США	J. Cetnar
США	J.T. Beck
США	M. Hashmi
США	T.J. Spillane
США	R. Patel
США	D. Landau
США	H. Hool
США	J. Aragon-Ching
США	V. Tjan-Wettstein
США	L. Seneviratne
США	R.A. Dichmann
США	B. Wilkerson
США	T. Cosgriff
США	S. Dakhil
Таиланд	P. Danchaivijitr
Таиланд	V. Sriuranpong
Таиланд	P. Chansriwong
Таиланд	C. Charoentum
Таиланд	Y. Runglodvatana
Тайвань	C.-K. Chuang
Тайвань	Y.-C. Tsai
Тайвань	J.-R. Li
Тайвань	S.-P. Yeh
Тайвань	Y.-L. Su
Тайвань	W.-P. Su
Тайвань	W.-J. Wu
Турция	M. Ozguroglu
Турция	H.M. Turk
Турция	M. Erman
Турция	M. Erman
Турция	A. Karaoglu
Турция	M.A.N. Sendur
Турция	H. Harputluoglu
Турция	A. Ozet
Турция	M. Bilici
Турция	M. Ozturk
Турция	B. Yilmaz
Турция	B. Aktas

Страна	Имя исследователя
Турция	M. Gumus
Турция	I. Cicin
Турция	C. Arslan
Украина	O. Lulko
Украина	I. Bondarenko
Украина	I. Antonyan
Финляндия	K. Peltola
Финляндия	J. Ruohola
Финляндия	T. Tammela
Финляндия	M. Jääskeläinen
Чехия	B. Melichar
Чехия	M. Babjuk
Чехия	A. Poprach
Чехия	M. Zemanova
Чили	P. Salman
Чили	R. Vasquez
Чили	C. Ibañez
Чили	M. Burotto
Чили	C. Salas
Чили	F. Orlandi
Эстония	K. Ojamaa
Эстония	H. Pokker
Южно-Африканская Республика	P. Ruff
Южно-Африканская Республика	S. Chan
Южно-Африканская Республика	L. Dreosti
Южно-Африканская Республика	J. Malan
Южно-Африканская Республика	M. Botha
Южно-Африканская Республика	S. Rodrigues
Южно-Африканская Республика	B. Henriette
Южно-Африканская Республика	P.W. van Zijl
Южно-Африканская Республика	M. Kruger
Япония	K. Hashine
Япония	K. Yoshimura
Япония	C. Ohyama
Япония	Y. Tomita
Япония	T. Takano
Япония	S. Nagamori
Япония	K. Suzuki
Япония	J. Yonese
Япония	N. Sassa
Япония	S. Tamada
Япония	R. Mizuno
Япония	T. Kimura
Япония	A. Matsubara
Япония	T. Yamaguchi

Дополнительные материалы к разделу «Методы»

Определения оцениваемых параметров и популяции

К критериям исключения относились поражение центральной нервной системы (ЦНС) в отсутствие лечения (разрешалось включение пациентов с бессимптомными метастазами в ЦНС, если они получали соответствующее лечение), наличие аутоиммунного заболевания в анамнезе, предшествующая терапия препаратами, воздействующими на иммунные контрольные точки, недавняя терапия системными иммуностимулирующими препаратами (в течение предшествующих 4 недель или интервала времени, равного 5 периодам полувыведения препарата, в зависимости от того, какое событие наступило раньше) и лечение системными кортикостероидами или иммуносупрессорами.

К нежелательным явлениям, представляющим особый интерес (НЯОИ), о которых требовалось сообщать незамедлительно, относились следующие состояния предположительно аутоиммунного характера: случаи потенциального лекарственного повреждения печени, включавшие повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сочетании либо с повышенным уровнем билирубина, либо с клиническими признаками желтухи согласно закону Хая; подозрение на заражение любым инфекционным агентом при введении исследуемого препарата (под инфекционным агентом подразумевали любой организм, вирус или инфекционную частицу [например, прион, вызывающий трансмиссивную губкообразную энцефалопатию, передающуюся посредством белковых частиц], патогенный или непатогенный [передача инфекционного агента могла быть заподозрена на основании клинических симптомов или изменений лабораторных показателей, указывающих на наличие инфекции у пациента, которому вводили лекарственный препарат; этот термин применим только при подозрении на контаминацию исследуемого препарата]), пневмонит, колит, эндокринопатии (сахарный диабет, панкреатит, надпочечниковая недостаточность, гипертиреоз и гипопаратиреоз), гепатит (включая уровень АСТ или АЛТ, более чем в 10 раз превышающий верхнюю границу нормальных значений), системная красная волчанка, неврологические заболевания (синдром Гийена–Барре, миастенический синдром или *myasthenia gravis*, менингоэнцефалит), случаи, позволяющие заподозрить гиперчувствительность к препарату, реакции на инфузию, высвобождение цитокинов, гриппоподобное состояние, синдром системного воспалительного ответа, системная активация иммунной системы, нефрит, токсическое поражение глаз (увеит, ретинит), миозит, миопатии (включая рабдомиолиз) и заболевания сердца ≥ 2 -й степени тяжести (фибрилляция предсердий, миокардит, перикардит).

Подробные сведения о дизайне исследования

Пациентам в группах комбинированной терапии, получавшим химиотерапию (группы А и С) и достигшим полного ответа, после подтверждения ответа проводили только два дополнительных цикла химиотерапии. Пациентам с частичным ответом или стабилизацией заболевания разрешалось прекратить химиотерапию после проведения шести циклов при наличии показаний в соответствии с рекомендациями, принятыми в лечебном учреждении.

Позднее, во время набора участников, на основании проспективного анализа данных выживаемости независимый комитет мониторинга данных (НКМД) рекомендовал закрыть группу монотерапии атезолизумабом с целью осуществления дальнейшего набора всех пациентов со статусом экспрессии PD-L1 IC0 или IC1 (на этот момент набор пациентов на 1-м этапе исследования был завершен). НКМД не рекомендовал изменять терапию у пациентов, уже рандомизированных в группу монотерапии атезолизумабом. Кроме того, НКМД рекомендовал продолжить набор пациентов со статусом экспрессии PD-L1 IC2/3 в каждую из трех групп и оставить группы А и С неизменными (открытыми для всех пациентов независимо от статуса PD-L1). Эта рекомендация была включена в версию 6 поправки к протоколу. Стратифицированная рандомизация во все три группы в соотношении 1:1:1 продолжалась независимо от статуса PD-L1. Статус PD-L1 всех новых пациентов, рандомизированных в группу В после одобрения версии 6, был открыт для исследователя и пациента на момент рандомизации; пациенты со статусом экспрессии PD-L1 IC2/3 получали монотерапию атезолизумабом; однако пациенты со статусом экспрессии PD-L1 IC0 или IC1 получали химиотерапию в комбинации с атезолизумабом, а не монотерапию атезолизумабом. Для пациентов, набранных в группу монотерапии атезолизумабом на момент принятия версии 6 поправки к протоколу, каких-либо изменений рекомендовано не было. При желании пациентов или врачей изменить схему лечения пациентов просили продолжить участие в исследовании с целью наблюдения за выживаемостью.

Как описано в основном тексте статьи, о наличии противопоказаний к назначению цисплатина судили в соответствии с критериями Гальского (Galsky)¹ на основании расчетного клиренса креатинина, а также анамнестических данных. Ранее представленные данные о невозможности назначения цисплатина² в настоящем исследовании основывались только на сведениях из истории болезни.

Подробные сведения о дизайне статистического анализа

Включение приблизительно 1200 пациентов было основано на следующих предположениях: число пациентов, запланированное для включения в исследование на 1-м этапе с рандомизацией в группы А и С в соотношении 2:1, составило

приблизительно 258. Число пациентов, запланированное для включения на 2-м этапе с рандомизацией в группы А, В и С в соотношении 1:1:1, составило приблизительно 942.

Такой размер выборки должен был выявить различия в ОВ между группами В и С (набранной одновременно с группой В). Окончательный анализ ОВ в группе В по сравнению с группой С будет выполнен после наступления летального исхода у 75 % пациентов. Ожидаемое число пациентов для сравнения групп В и С, то есть всех пациентов, рандомизированных одновременно в течение 2-го этапа исследования, составило приблизительно 628 человек. Окончательный анализ был запланирован после регистрации приблизительно 471 события ОВ в популяции intention-to-treat (ИТТ) в группах В и С (75 % из 628 пациентов) на основании следующих предположений:

- стратифицированный логарифмический ранговый тест с использованием только данных пациентов, полученных во время 2-го этапа;
- $\alpha = 0,015$ (односторонний);
- мощность – приблизительно 88 %;
- медиана ОВ в контрольной группе, равная 12 месяцам, и расчетная медиана ОВ в группе атезолизумаба, равная 16,4 месяца (увеличение на 4,4 месяца, что соответствует ОР, равному 0,73);
- на момент анализа ВБП должен быть выполнен один промежуточный анализ.

Статистическую мощность анализа ВБП и ОВ в группе А по сравнению с группой С, сочетавшего данные 1-го и 2-го этапов, рассчитывали с использованием симуляций.

Окончательный анализ ВБП был запланирован после регистрации приблизительно 667 событий ВБП в популяции ИТТ для сравнения групп А и С. Соблюдение этих условий обеспечило бы приблизительно 91 %-ную мощность для демонстрации различий ВБП на основании следующих предположений:

- стратифицированный логарифмический ранговый тест с использованием данных, полученных во время 1-го и 2-го этапов;
- $\alpha = 0,01$ (уровень значимости для комбинированной величины p , односторонний);
- медиана ВБП в контрольной группе составит 6,8 месяца и расчетная медиана ВБП в группе атезолизумаба – 9,1 месяца (увеличение на 2,3 месяца, что соответствует ОР, равному 0,75);
- отсутствие промежуточного анализа ВБП.

Окончательный анализ ОВ был запланирован после регистрации приблизительно 667 событий ОВ в популяции ИТТ в группах А и С. Соблюдение этих условий обеспечило бы приблизительно 99 %-ную мощность для демонстрации различий ВБП на основании следующих предположений:

- стратифицированный логарифмический ранговый тест с использованием комбинированных данных, полученных во время 1-го и 2-го этапов;
- $\alpha = 0,015$ (односторонний);
- медиана ОВ в контрольной группе составит 12 месяцев, расчетная медиана ОВ в группе атезолизумаба – 17,1 месяца (увеличение на 5,1 месяца, что соответствует ОР, равному 0,70);
- на момент анализа ВБП должен быть выполнен один промежуточный анализ.

Для анализа ВБП данные пациентов, которые были живы и не имели прогрессирования заболевания, были цензурированы на момент последней оценки состояния опухоли. Для анализа ОВ данные пациентов, которые не были представлены как умершие, были цензурированы на момент последнего контакта. При отсутствии доступной информации после исходного визита данные по ВБП и ОВ были цензурированы на дату рандомизации +1 день. Для построения 95 %-ного ДИ для медианы длительности ВБП и ОВ использовали метод Brookmeyer и Crowley. Сходную методику применяли для анализа длительности ответа. Эксплоративный анализ включал эффективность в подгруппах PD-L1 и в подгруппах, сформированных на основании демографических и исходных клинических характеристик и факторов стратификации. В анализе в подгруппах сводные данные ВБП и ОВ, включая ОР, рассчитанные с использованием регрессии Кокса и стратифицированные в зависимости от стадии включения, обрабатывали отдельно для каждого уровня категориальных переменных.

Анализ комбинированной первичной конечной точки ВВП был запланирован после регистрации приблизительно 667 событий в популяции ИТТ для сравнения групп А и С. 1-й этап: ВВП в группе А по сравнению с группой С в популяции ИТТ оценивали при $\alpha = 0,01$ (односторонний) и контролировали для учета двух комбинированных первичных конечных точек. 2-й этап: если при $\alpha = 0,01$ результаты сравнения ВВП в группах А и С носили статистически значимый характер, $\alpha = 0,01$ вновь использовали для следующего сравнения ОВ в группах А и С в популяции ИТТ, причем оценку ОВ в группе А по сравнению с группой С в популяции ИТТ проводили при $\alpha = 0,025$ (односторонний). Если результаты сравнения в группах А и С в популяции ИТТ не были статистически значимыми при $\alpha = 0,01$, этот уровень α повторно не использовали, а ОВ в группе А по сравнению с группой С в популяции ИТТ оценивали при $\alpha = 0,015$ (односторонний). 3-й этап: ОВ сравнивали в группах В и С популяции ИТТ с использованием иерархического подхода по следующей методике: если различия длительности ОВ между группами А и С в популяции ИТТ носили статистически значимый характер при достаточном уровне α , сравнение длительности ОВ в группах В и С популяции ИТТ проводили при том же уровне α . Если результаты сравнения ОВ в группах А и С популяции ИТТ не были статистически значимыми, формального сравнения ОВ в группах В и С популяции ИТТ не проводили. 4-й этап: если результаты сравнения на 3-м этапе были статистически значимыми при достаточном уровне α , сравнение ОВ в подгруппе PD-L1 IC2/3 между группами В и С выполняли при том же уровне α .

С целью учета возможного влияния стадии исследования на эффект лечения в группе А по сравнению с группой С использовали следующую методику: сначала тестировали нулевую гипотезу, предполагавшую отсутствие различий ВВП между двумя группами, для каждого из двух этапов по отдельности с расчетом односторонних величин p (p_1 и p_2 для 1-го и 2-го этапа соответственно). Расчет комбинированной величины p выполняли с использованием обратного нормального приближения¹ для комбинированного статистического теста:

$$z_{\text{этап1+2}} = w_1 \Phi^{-1}(1-p_1) + w_2 \Phi^{-1}(1-p_2).$$

В этой формуле w_1 и w_2 – заранее установленные взвешенные величины, где $w_1^2 + w_2^2 = 1$. Взвешенные величины были основаны на запланированном числе событий на момент анализа. Если d_1 и d_2 – запланированное число событий на 1-м и 2-м этапах соответственно, то:

$$w_1 = (d_1 / [d_1 + d_2])^{1/2}, w_2 = (1 - w_1^2)^{1/2}.$$

С использованием симуляций, основанных на предположениях протокола, запланированное число событий ВВП на момент окончательного анализа составило приблизительно 112 и 555 для 1-го и 2-го этапов соответственно (17 и 83 % соответственно из 667 событий в целом). Результирующие значения взвешенных величин, использованных в обратной нормальной комбинации p , составили:

$$w_1 = (112 / 667)^{1/2} = 0,410, w_2 = (1 - w_1^2)^{1/2} = 0,912.$$

Сходную методику применяли для расчета взвешенных величин для анализа ОВ в группах А и С популяции ИТТ: $w_1 = 0,420$, $w_2 = 0,908$.

См. также дополнительную ссылку 3.

Рисунок S1. Изменения дизайна исследования. Представлены подробные сведения о пересмотрах протокола. 1Л – первая линия терапии; ПП – первый пациент; ПослП – последний пациент.

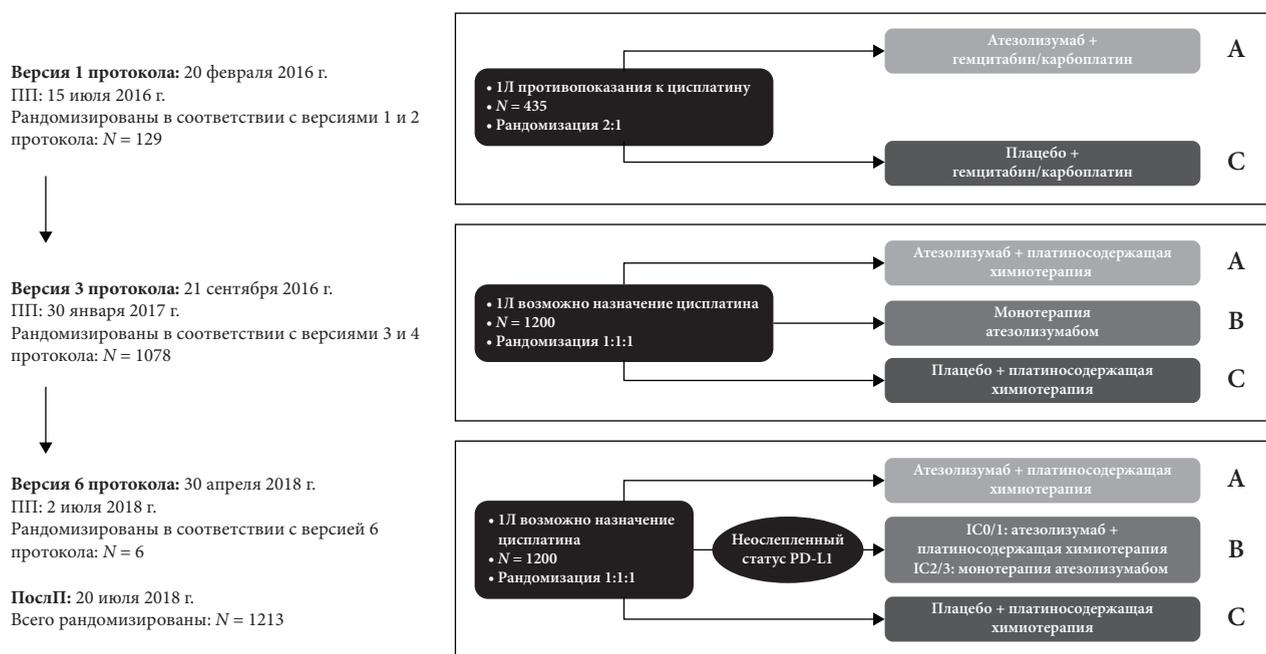


Рисунок S2. Контроль ошибки I типа. Описание контроля ошибки I типа для комбинированных первичных конечных точек ВВП и ОВ, с α -разделением, повторным использованием уровня α для последующего сравнения и процедурой иерархического статистического тестирования.

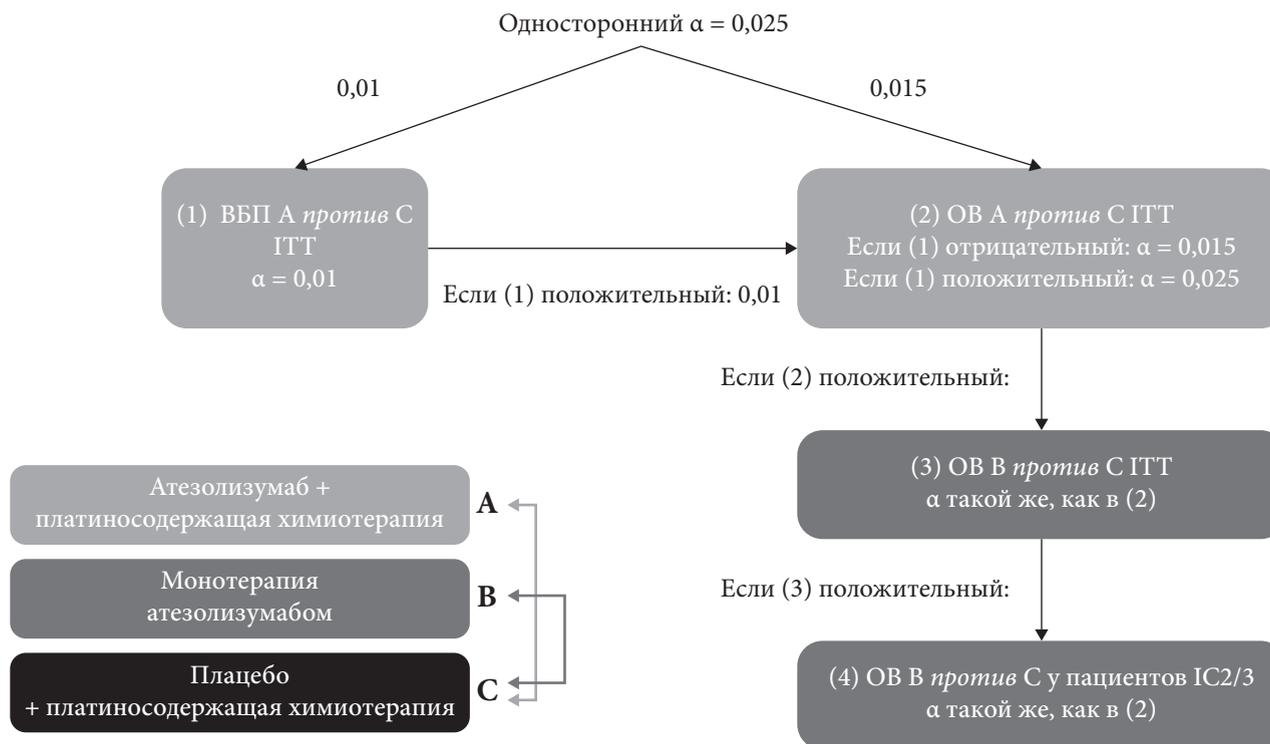
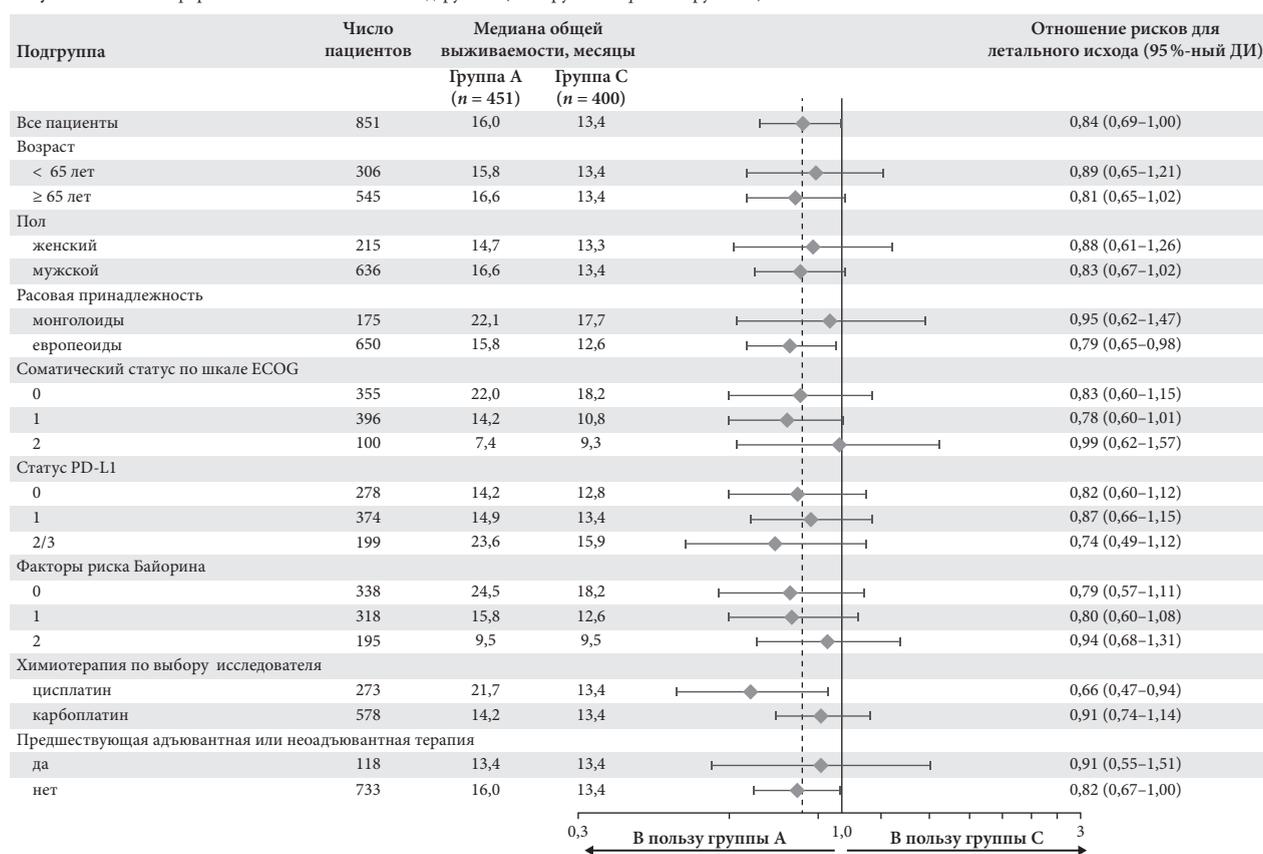
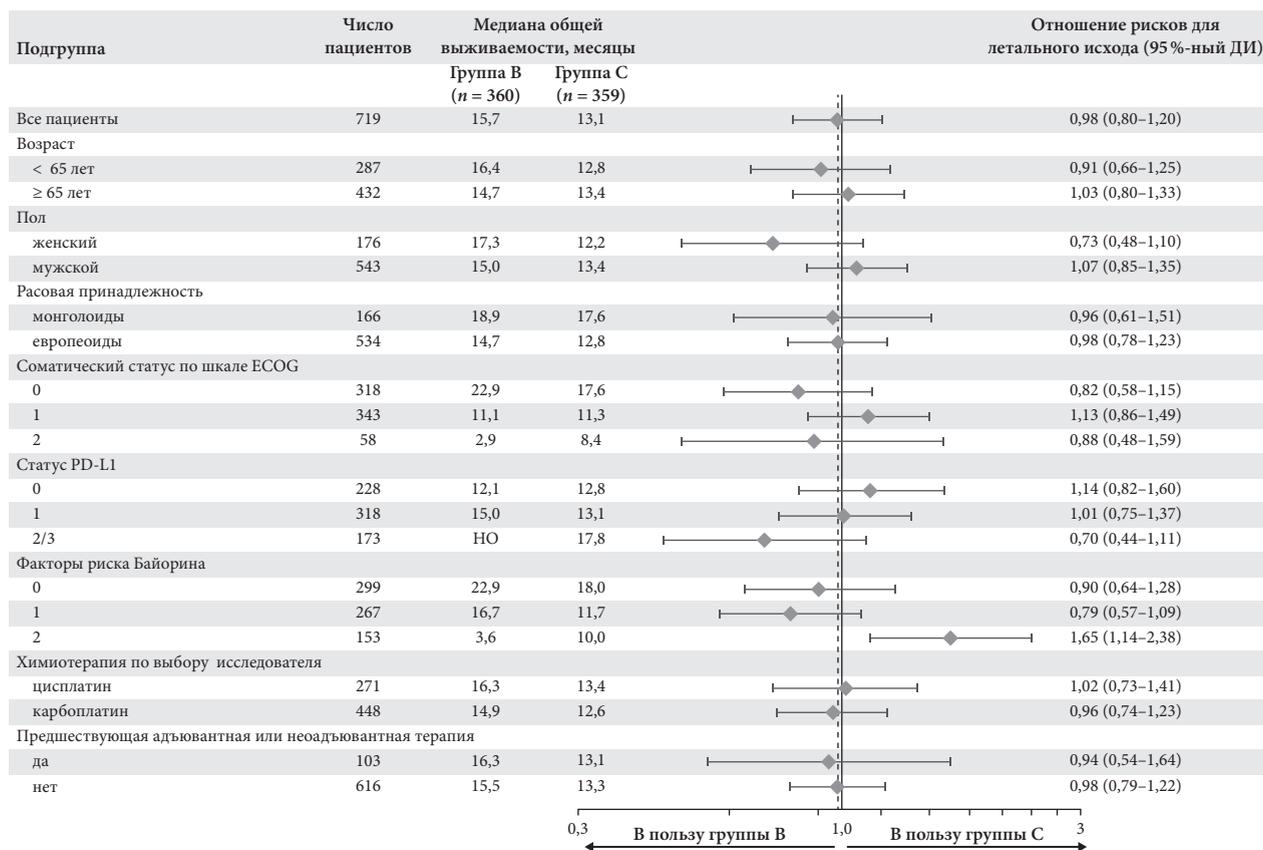


Рисунок S3. Анализ форест-плот ОВ в ключевых подгруппах (ИТТ группа А против группа С).



Отношения рисков рассчитывали на основании регрессии Кокса со стратификацией в соответствии со стадией на момент включения в исследование.

Рисунок S4. Анализ форест-плот ОВ в ключевых подгруппах (ИТТ группа В против группа С).



Отношения рисков рассчитывали на основании регрессии Кокса со стратификацией в соответствии со стадией на момент включения в исследование.

Таблица S1. Исходные характеристики подгруппы PD-L1 IC2/3 групп В и С		
Характеристика	Группа В (n = 88)	Группа С (n = 85)
Медиана возраста (диапазон), лет	69 (48–86)	67 (39–87)
Возрастная группа, n (%)		
< 65 лет	36 (41)	31 (36)
≥ 65 лет	52 (59)	54 (64)
Мужской пол, n (%)	71 (81)	56 (66)
Расовая принадлежность, n (%)		
европеоиды	64 (73)	72 (85)
негроиды или афроамериканцы	0	1 (1)
монголоиды	23 (26)	12 (14)
американские индейцы или коренные жители Аляски	1 (1)	0
Сведения об отношении к курению, n (%)		
никогда не курили	31 (35)	29 (34)
курят в настоящее время	11 (13)	18 (21)
курили в прошлом	46 (52)	38 (45)
Локализация первичной опухоли, n (%)		
мочевой пузырь	65 (74)	71 (84)
уретра	1 (1)	1 (1)
почечная лоханка	13 (15)	10 (12)
мочеточник	9 (10)	3 (4)
Статус заболевания, n (%)		
местнораспространенное	12 (14)	13 (15)
метастатическое	76 (86)	72 (85)
Локализация метастатического поражения		
только лимфатические узлы, n (%)	27 (31)	24 (28)
висцеральные метастазы, n (%) ^a	37 (42)	36 (42)
печень, n (%)	12 (14)	12 (14)
Соматический статус по шкале ECOG, n (%)		
0	35 (40)	44 (52)
1	42 (51)	34 (40)
2	8 (9)	7 (8)
Уровень гемоглобина < 100 г/л ^b	10 (11)	13 (15)
Факторы риска Байорина, n (%) ^c		
0	44 (50)	43 (51)
1	29 (33)	29 (34)
2	15 (17)	13 (15)
Предшествующая адъювантная или неоадъювантная терапия, n (%)	7 (8)	11 (13)
Невозможность назначения цисплатина в соответствии с критерием Гальского, n (%) ^d		
Нарушение функции почек ^e	44 (50)	40 (47)
Потеря слуха ≥ 25 дБ	5 (6)	3 (4)
Периферическая нейропатия ≥ 2-й степени тяжести	1 (1)	1 (1)
Соматический статус по шкале ECOG 2	8 (9)	7 (8)
Химиотерапия по выбору исследователя ^f		
карбоплатин	53 (60)	51 (60)
цисплатин	35 (40)	34 (40)

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная объединенная онкологическая группа; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной смерти-1.

^aМетастазы в легкие, печень и кости.

^bn = 87 для группы В.

^cФактор риска Байорина 0 = 0 баллов и отсутствие метастазов в печень, 1 = 1 балл и отсутствие метастазов в печень, 2 = 2 балла и наличие метастазов в печень.

^dВ соответствии с протоколом, исключая функциональную классификацию Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association). О нарушении функции почек судили на основании расчетного исходного клиренса креатинина (формула Кокрофта–Голта, < 60 мл/мин) на момент скрининга или в 1-й день 1-го цикла. Данные о потере слуха и периферической нейропатии получали из истории болезни. Показатель соматического статуса (СС) по шкале ECOG, равный 2, получали из отдельной формы оценки СС ECOG.

^eКроме того, клиренс креатинина не подлежал оценке у 1 пациента в группе В с отсутствующими данными об измерении массы тела.

^fВыбор исследователем платиносодержащей химиотерапии происходил до рандомизации; пациенты, рандомизированные в группу В, не получали платиносодержащей химиотерапии в соответствии с первоначальным дизайном исследования.

Таблица S2. Терапия, не предусмотренная протоколом (вторая и последующие линии) ^a			
	Группа А (n = 451)	Группа В (n = 362)	Группа С (n = 400)
Общее число пациентов, которым проводили ≥ 1 линию лечения, n (%)	118 (26)	144 (40)	164 (41)
Химиотерапия			
Паклитаксел	45 (10)	29 (8)	50 (13)
Гемцитабин	29 (6)	122 (34)	22 (6)
Карбоплатин	23 (5)	83 (23)	25 (6)
Винфлурин	21 (5)	9 (2)	12 (3)
Цисплатин	14 (3)	55 (15)	14 (4)
Доцетаксел	14 (3)	2 (< 1)	14 (4)
Метотрексат	7 (2)	7 (2)	9 (2)
Доксорубин	5 (1)	3 (< 1)	6 (2)
Пеметрексед	5 (1)	0	1 (< 1)
Винбластин	4 (< 1)	1 (< 1)	4 (1)
Гемцитабина гидрохлорид	3 (< 1)	10 (3)	4 (1)
Винбластина сульфат	2 (< 1)	5 (1)	3 (< 1)
Доксорубина гидрохлорид	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
Эпирубин	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
Тегафур/урацил	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Оксаплатин	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Паклитаксел альбумин	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Пеметрекседа динатриевая соль	1 (< 1)	0	1 (< 1)
RX-3117 (аналог цитидина)	1 (< 1)	0	0
Винкрестин	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Винфлурина тартрат	0	1 (< 1)	0
Циклофосфамид	0	0	1 (< 1)
Этопозид	0	0	1 (< 1)
Ифосфамид	0	0	1 (< 1)
Винорельбин	0	0	1 (< 1)
Иммунотерапия			
Пембролизумаб	11 (2)	6 (2)	34 (9)
Атезолизумаб	8 (2)	1 (< 1)	26 (7)
Ниволумаб	1 (< 1)	1 (< 1)	12 (3)
Дурвалумаб	1 (< 1)	0	5 (1)
GLS-010 (моноклональное антитело к PD-L1)	0	0	2 (< 1)
Тремелиумаб	0	1 (< 1)	0
Эмактузумаб	0	0	1 (< 1)
PF-0681591 (ингибитор PD-1)	0	0	1 (< 1)
Таргетная терапия			
Ибрутиниб	4 (< 1)	4 (1)	2 (< 1)
Энфортумаб ведотин	3 (< 1)	2 (< 1)	4 (1)
И-701 (моноклональное антитело к FGFR-3)	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
Рогаратиниб	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Афатиниб	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Рукапариб	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Ослепленный рамуцирумаб	1 (< 1)	0	0
Бригатиниб	1 (< 1)	0	0
Эрдафитиниб	1 (< 1)	0	0
Пазопаниба гидрохлорид	1 (< 1)	0	0
Рукапариб камсилат	1 (< 1)	0	0
Сацитузумаб говитекан	1 (< 1)	0	0
SRA737 (ингибитор CHK1)	1 (< 1)	0	0
Пемигатиниб	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Рамуцирумаб	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Олапариб	0	1 (< 1)	0
Анлотиниба гидрохлорид	0	0	1 (< 1)
Сапанисертиб	0	0	1 (< 1)
Таселисиб	0	0	1 (< 1)
Класс препаратов неизвестен			
Экспериментальный препарат	4 (< 1)	0	0

CHK1 – киназа контрольной точки-1; FGFR-3 – рецептор фактора роста фибробластов-3; PD-1 – рецептор программируемой клеточной смерти-1.

^aПри расчете частоты использования препарата многократное применение конкретного препарата у пациента считали за 1 раз. Таким же образом при расчете частоты применения препаратов определенного класса многократное применение препаратов этого класса у пациента считали за 1 раз.

Дата закрытия базы данных: 31 мая 2019 г.

	Группа В (n = 88)	Группа С (n = 84)
Подтвержденный объективный ответ, n (%) [95 %-ный ДИ]	34 (39) [28–50]	37 (44) [33–55]
Полный ответ, n (%) [95 %-ный ДИ]	8 (9) [4–17]	10 (12) [6–21]
Частичный ответ, n (%) [95 %-ный ДИ]	26 (30) [20–40]	27 (32) [22–43]
Стабилизация заболевания, n (%) [95 %-ный ДИ]	24 (27) [18–38]	32 (38) [28–49]
Прогрессирование заболевания, n (%) [95 %-ный ДИ]	22 (25) [16–35]	8 (10) [4–18]

	Группа А (n = 453)				Группа В (n = 354)	Группа С (n = 390)			
	Атезо (n = 453)	Карбо (n = 343)	Цис (n = 133)	Гем (n = 453)	Атезо (n = 354)	Плацебо (n = 390)	Карбо (n = 282)	Цис (n = 134)	Гем (n = 390)
Длительность лечения, медиана (диапазон), месяцы	6,1 (0–33)	3,5 (0–15)	3,4 (0–9)	3,7 (0–21)	2,7 (0–26)	6,0 (0–27)	3,5 (0–19)	3,5 (0–7)	3,8 (0–20)
Число доз, n (%)	9 (1–45)	6 (1–19)	5 (1–10)	10 (1–47)	4 (1–37)	9 (1–40)	5 (1–22)	6 (1–10)	11 (1–50)
Пропущенные дозы, n (%)									
Ни одной	256 (57)	237 (69)	102 (77)	154 (34)	307 (87)	250 (64)	215 (76)	110 (82)	143 (37)
≥ 1	197 (43)	106 (31)	31 (23)	299 (66)	47 (13)	140 (36)	67 (24)	24 (18)	247 (63)
≥ 2	84 (19)	26 (8)	11 (8)	239 (53)	18 (5)	55 (14)	17 (6)	8 (6)	173 (44)
≥ 3	37 (8)	8 (2)	3 (2)	144 (32)	7 (2)	23 (6)	8 (3)	2 (1)	105 (27)

Атезо – атезолизумаб; Гем – гемцитабин; Карбо – карбоплатин; Цис – цисплатин.

	Группа А (n = 453)	Группа В (n = 354)	Группа С (n = 390)
Нежелательное явление 3-й или 4-й степени, n (%)			
Анемия	180 (40)	16 (5)	148 (38)
Нейтропения	168 (37)	0	117 (30)
Снижение числа нейтрофилов	97 (21)	0	94 (24)
Снижение числа тромбоцитов	93 (21)	1 (< 1)	96 (25)
Тромбоцитопения	96 (21)	1 (< 1)	69 (18)
Инфекции мочевыводящих путей	36 (8)	23 (6)	37 (9)
Снижение числа лейкоцитов	36 (8)	0	37 (9)
Слабость	34 (8)	10 (3)	21 (5)
Лейкопения	29 (6)	0	33 (8)
Утомляемость	22 (5)	6 (2)	28 (7)
Артериальная гипертензия	25 (6)	5 (1)	10 (3)
Фебрильная нейтропения	20 (4)	0	10 (3)
Тошнота	9 (2)	1 (< 1)	14 (4)
Рвота	11 (2)	1 (< 1)	11 (3)

	Группа А (n = 453)	Группа В (n = 354)	Группа С (n = 390)
НЯОИ любой степени тяжести, n (%)	227 (50)	132 (37)	135 (35)
НЯОИ 3-й или 4-й степени тяжести	34 (8)	29 (8)	17 (4)
НЯОИ 5-й степени тяжести	3 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
НЯОИ, n (%)			
Сыпь	137 (30)	45 (13)	74 (19)
Гепатит (диагноз и отклонения лабораторных показателей) ^b	82 (18)	50 (14)	49 (13)
Гепатит (отклонения лабораторных показателей)	79 (17)	46 (13)	44 (11)
Гепатит (диагноз)	6 (1)	6 (2)	8 (2)
Гипотиреоз	48 (11)	36 (10)	15 (4)
Гипертиреоз	31 (7)	17 (5)	7 (2)
Пневмонит	12 (3)	12 (3)	6 (2)
Реакции, связанные с инфузией	6 (1)	5 (1)	3 (< 1)
Панкреатит	3 (< 1)	6 (2)	2 (< 1)
Надпочечниковая недостаточность	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
Аутоиммунная гемолитическая анемия	4 (< 1)	0	1 (< 1)
Иммуноопосредованный миозит	3 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Миозит (миозит + рабдомиолиз)	3 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Нефрит	3 (< 1)	2 (< 1)	0
Колит	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
Сахарный диабет	4 (< 1)	0	0
Энцефалит	2 (< 1)	2 (< 1)	0
Гипофизит	3 (< 1)	1 (< 1)	0
Менингоэнцефалит	2 (< 1)	0	0
Тяжелые кожные реакции	2 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
<i>Myasthenia gravis</i>	2 (< 1)	0	0
Токсическое воспаление глаз	0	1 (< 1)	0
Васкулит	0	1 (< 1)	0

НЯОИ – нежелательное явление, представляющее особый интерес.

^aНа основании категории медицинского понятия, а не необходимости назначения системных кортикостероидов; НЯОИ, потребовавшие назначения системных кортикостероидов: атезо + плт. гем (12%), плацебо + плт/гем (6%), атезо (8%).

^bНекоторые пациенты были подсчитаны в обеих категориях.

Число пациентов с указанным событием, n (%)	Группа А (n = 453)		Группа В (n = 354)		Группа С (n = 390)	
	Все степени тяжести	3-я или 4-я степень тяжести	Все степени тяжести	3-я или 4-я степень тяжести	Все степени тяжести	3-я или 4-я степень тяжести
Всего пациентов с ≥ 1 нежелательным явлением, n (%)	345 (76)	164 (36)	211 (60)	57 (16)	251 (64)	113 (29)
Слабость	67 (15)	9 (2)	40 (11)	2 (< 1)	56 (14)	3 (< 1)
Утомляемость	70 (15)	16 (4)	28 (8)	4 (1)	41 (11)	7 (2)
Тошнота	77 (17)	4 (< 1)	20 (6)	0	53 (14)	2 (< 1)
Зуд	59 (13)	1 (< 1)	30 (8)	0	18 (5)	0
Сыпь	57 (13)	0	18 (5)	2 (< 1)	23 (6)	0
Снижение числа тромбоцитов	58 (13)	35 (8)	3 (< 1)	1 (< 1)	46 (12)	23 (6)
Снижение числа нейтрофилов	37 (8)	24 (5)	0	0	43 (11)	25 (6)
Снижение числа лейкоцитов	24 (5)	13 (3)	1 (< 1)	0	23 (6)	13 (3)
Анемия	85 (19)	37 (8)	18 (5)	2 (< 1)	63 (16)	29 (7)
Нейтропения	58 (13)	38 (8)	1 (< 1)	0	27 (7)	17 (4)
Тромбоцитопения	53 (12)	18 (4)	7 (2)	1 (< 1)	21 (5)	14 (4)
Снижение аппетита	67 (15)	3 (< 1)	29 (8)	2 (< 1)	42 (11)	1 (< 1)

Включает нежелательные явления любой степени тяжести, связанные с назначением атезолизумаба или плацебо, зарегистрированные у $\geq 10\%$ пациентов в любой из терапевтических групп, и нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести, связанные с лечением и зарегистрированные у $\geq 2\%$ пациентов в любой из групп (с соответствующей частотой нежелательных явлений любой степени тяжести).

Список литературы

- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011; 12: 211–4.
- Grande E, et al. Oral presentation at the European Society for Medical Oncology meeting. Barcelona, Spain; 27 September-1 October 2019 [abstract LBA14].
- Wassmer G. Planning and analyzing adaptive group sequential survival trials. *Biom J* 2006; 48: 714–29.