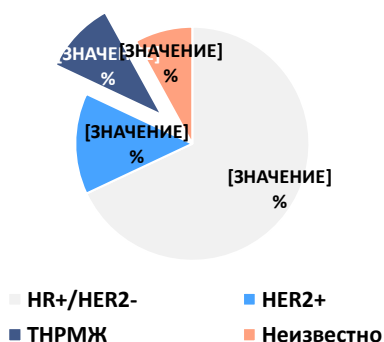


## Персонализированный подход к лечению пациенток с тройным негативным раком молочной железы

Вахабова Юлия Вячеславовна, к.н.м., ведущий клинический онколог  
Европейский Медицинский центр, г. Москва

### ТНРМЖ составляет 10-15% всех случаев РМЖ<sup>1</sup>

Распределение случаев РМЖ по подтипам в США (2013-2017)<sup>2</sup>

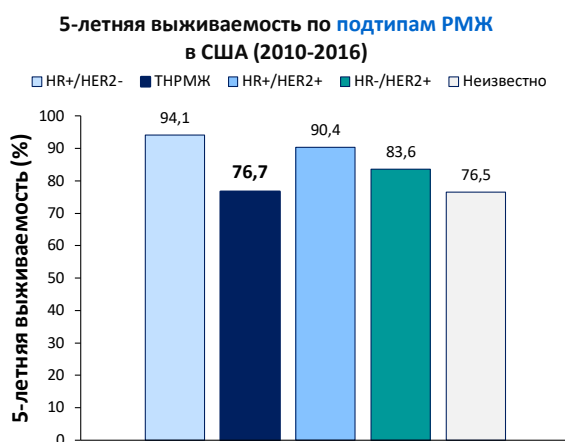


Число новых стандартизированных по возрасту случаев РМЖ на 100 000 женского населения в США (2013-2017)<sup>2</sup>

Подтип	Новые случаи
HR+/HER2-	87.0
<b>ТНРМЖ</b>	<b>13.0</b>
HR+/HER2+	13.3
HR-/HER2+	5.5
Неизвестно	9.7
<b>Всего</b>	<b>128.5</b>

1. Aysola H, et al. Hereditary Genet. 2013;2013(suppl\_2):001. 2. National Cancer Institute SEER Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>. Accessed 30 June 2020.

## Выживаемость пациенток с ТНРМЖ ниже, чем пациенток с другими подтипами РМЖ<sup>1</sup>



**5-летняя выживаемость при ТНРМЖ по распространенности процесса**

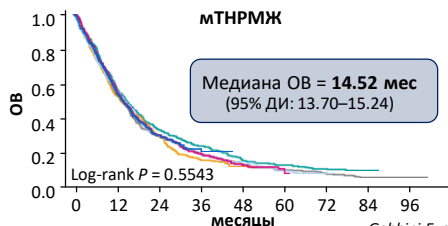
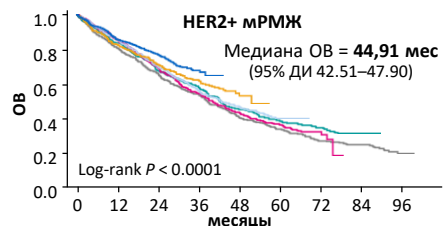
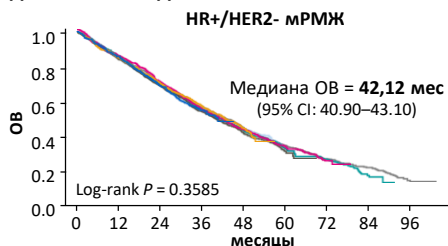
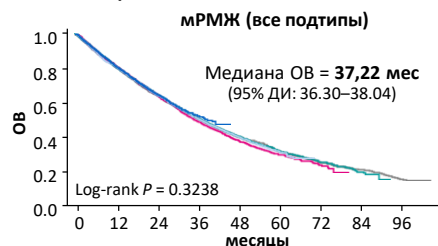


1. National Cancer Institute SEER Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>. Accessed 30 June 2020.

## В отличие от других подтипов мРМЖ, в терапии мТНРМЖ долгое время не было значительных изменений

Данные реальной клинической практики:

ОВ пациенток с мРМЖ в зависимости от года на момент диагностики

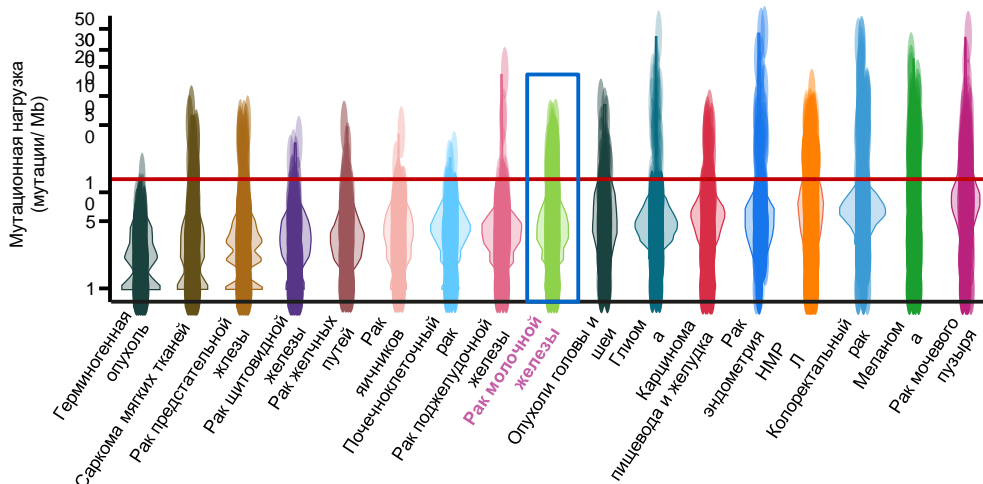


**Время диагностики:**

- ≤ 2008
- 2009
- 2010
- 2011
- 2012
- ≥ 2013

Gobbini E, et al. Eur J Cancer. 2018;96:17-24.

## Мутационная нагрузка (соматические мутации) при различных видах опухолей



Zehir et al. Nat Med 2017; 23(6):703-713

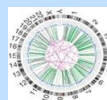
Красная линия указывает на пороговое значение для образцов с высокой мутационной нагрузкой (13.8 мутаций/Мб)

## ТНРМЖ обладает большей иммуногенностью по сравнению с другими подтипами РМЖ

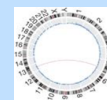
По сравнению с другими подтипами РМЖ, у пациенток с ТНРМЖ:

Выше мутационная нагрузка (большие различия в мутациях и биологии даже в пределах одного подтипа)<sup>1-3</sup>

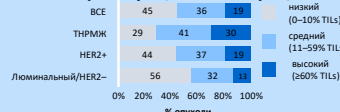
ТНРМЖ



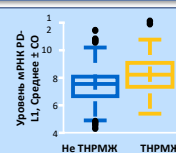
ER+



Выше уровень опухолевой инфильтрации Т-лимфоцитами<sup>4-6</sup>



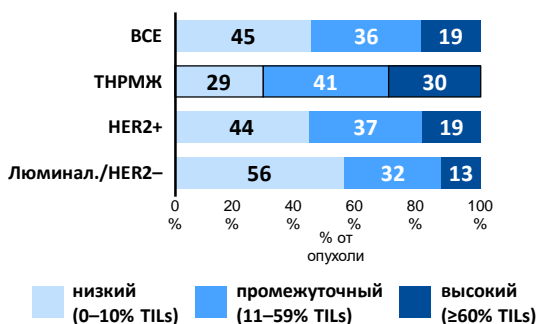
Выше экспрессия PD-L1<sup>7-9</sup>



1. Wang, et al. Nature 2014; 2. Stephens, et al. Nature 2009; 3. Banerji, et al. Nature 2012; 4. Lehmann, et al. J Clin Invest 2011; 5. Cimino-Matthews, et al. Hum Pathol 2013; 6. Loi, et al. Ann Oncol 2014; 7. Chen and Mellman. Immunity 2013; 8. Mittendorf, et al. Cancer Immunol Res 2014; 9. Nanda et al. J Clin Oncol 2016

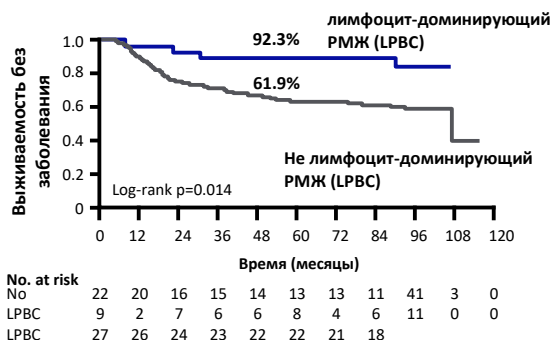
## Для ТНРМЖ характерен самый высокий уровень Т-клеточной инфильтрации среди всех подтипов РМЖ

Уровень инфильтрации TILs при различных подтипах РМЖ<sup>1</sup>



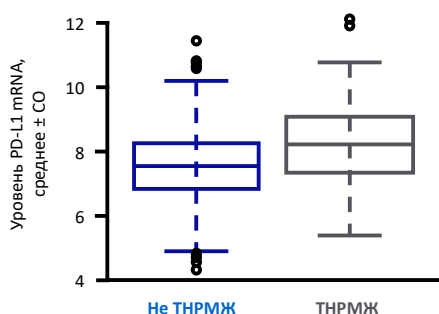
1. Denkert et al. SABCS 2016; 2. Loi et al. J Clin Oncol 2013

Взаимосвязь между уровнем инфильтрации TILs и прогнозом при ТНРМЖ<sup>2</sup>



## Уровень PD-L1 экспрессии при ТНРМЖ

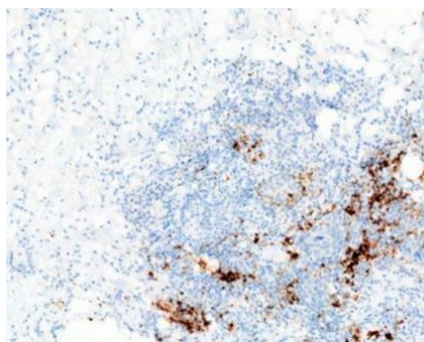
Экспрессия PD-L1 выше в ТНРМЖ, чем в других подтипах РМЖ<sup>1,°</sup>



Более высокий уровень экспрессии PD-L1 мРНК в образцах опухолей пациентов с ТНРМЖ (n=120), чем у пациентов с не ТНРМЖ (n=716)<sup>2,\*</sup>

Nanda et al. J Clin Oncol 2016; Mittendorf et al. Cancer Immunol Res 2014  
\*данные из The Cancer Genome Atlas (TCGA)

PD-L1 окрашивание в ТНРМЖ<sup>2</sup>



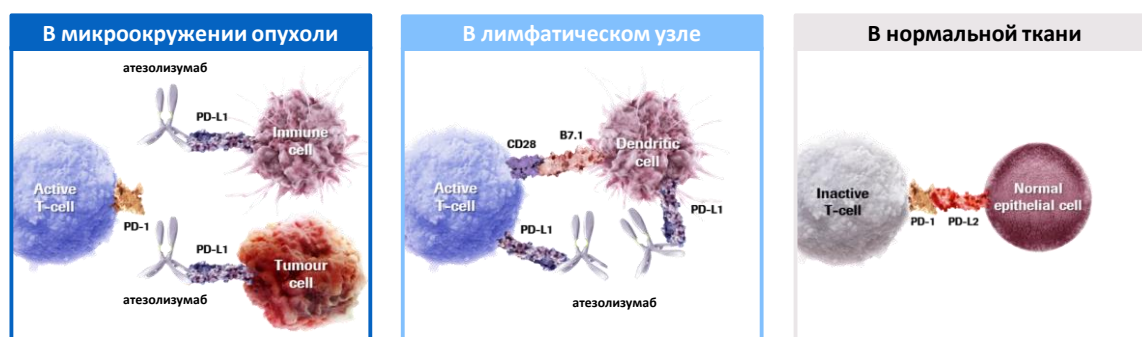
<sup>°</sup>Уровень экспрессии PD-L1 может отличаться между исследованиями в зависимости от различных факторов, включая тип клеток, взятый в анализ (клетки опухоли и/или опухоль-инфильтрирующие лимфоциты), % окрашенных клеток, который принят в исследовании за позитивное значение PD-L1, а также вариабельность в чувствительности антител, используемых в ИГХ<sup>1</sup>

## PD-L1 оказывает супрессирующее действие на противоопухолевый иммунный ответ, действуя на нескольких уровнях<sup>1</sup>



Chen DS, Mellman I. Immunity. 2013; 39:1-10.

## Атезолизумаб связывает рецептор PD-L1, что способствует восстановлению противоопухолевого иммунного ответа<sup>1-10</sup>



**Мишень:** связывает PD-L1 на поверхности опухолевых и опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток для реактивации Т-лимфоцитов

**Действие:** осуществляет двойную блокаду за счет ингибирования взаимодействия PD-L1 с PD-1 и B7.1, что способствует стимуляции супрессированных Т-клеток (через PD-1) и усилению праймирования Т-лимфоцитов в лимфатическом узле (через B7.1)

**Селективность:** сохраняет взаимодействие PD-L2/PD-1, помогая минимизировать аутоиммунные реакции в нормальных тканях

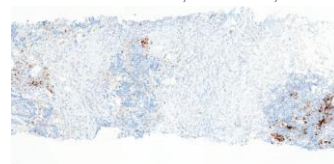
1. Chen DS, et al. Clin Cancer Res. 2012;18:6580-6587. 2. Herbst RS, et al. Nature. 2014;515:563-567. 3. Powles T, et al. Nature. 2014;515:558-562. 4. Park JJ, et al. Blood. 2010;116:1291-1298. 5. Paterson AM, et al. J Immunol. 2011;187:1097-1105. 6. Yang J, et al. J Immunol. 2011;186:1512-1520. 7. Latchman Y, et al. Nat Immunol. 2001;2:261-268. 8. Brown JA, et al. J Immunol. 2003;170:1257-1266. 9. Matsumoto K, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2008;365:170-175. 10. Akbari O, et al. Mucosal Immunol. 2010;3:81-91.

## В исследовании IMpassion130 для определения PD-L1 статуса применяли тест VENTANA SP142

21 января 2020 – тест VENTANA PD-L1 SP142 получил статус регистрации на территории РФ

Регистрационное удостоверение № РЗН 2020/9554 от 21.01.2020. Приказ от 21.01.2020 № 407

VENTANA SP142, PD-L1+, IC≥1%

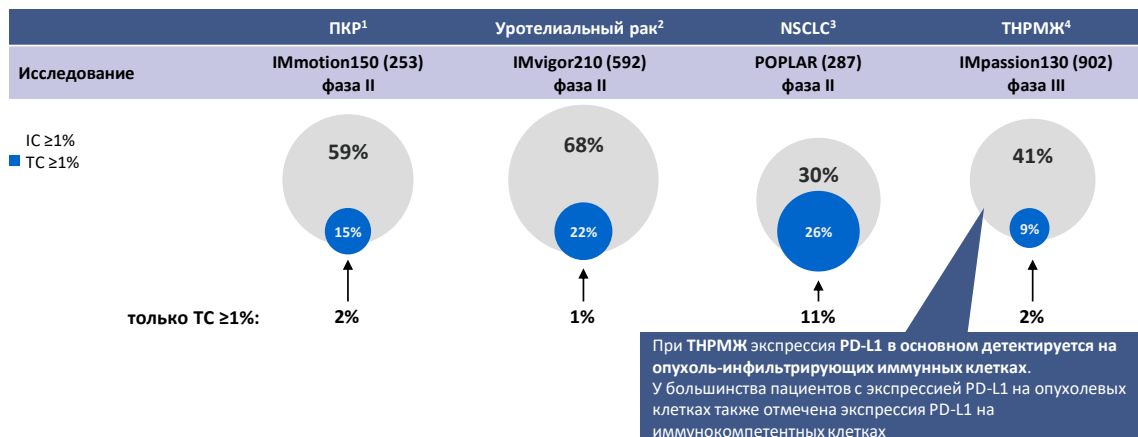


- Клон SP142 был создан специально для определения PD-L1 экспрессии на иммунных клетках

Schmid P, et al. N Engl J Med. 2018;379:2108-2121; Schmid P, et al. Lancet Oncol. 2020;21(1):44-59; Регистрационное удостоверение № РЗН 2020/9554 от 21.01.2020. Приказ от 21.01.2020 № 407.

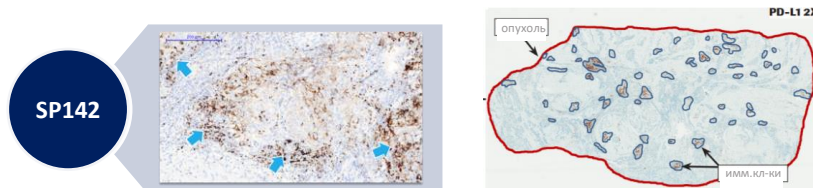
## Уровень экспрессии PD-L1 на иммунных и опухолевых клетках отличается в различных видах опухолей

PD-L1 SP142 ИГХ: представленность PD-L1 на иммунных (IC) и опухолевых (TC) клетках среди различных видах опухолей



McDermott, et al. Nat Med 2018; 2. Rosenberg, et al. Lancet 2016; Fehrenbacher, et al. Lancet 2016; 4. Emens, et al. SABCS 2018 (Abstract GS1-04)

## Тест PD-L1 SP142: методика окрашивания



- Тест SP142 позволяет увеличить визуальную контрастность иммунных клеток при окрашивании.
- PD-L1 на иммунных клетках оценивают как % площади опухоли, которая занята окрашенными иммунными клетками любой интенсивности.
- Принимаются в расчет все окрашенные иммунные клетки независимо от их типа или локализации.

1. Регистрационное удостоверение № РЗН 2020/9554 от 21.01.2020. Приказ от 21.01.2020 № 407 2.Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas. Abstract GS1-04. 3. 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.

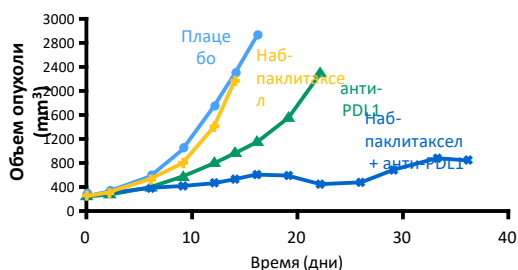
## Наб-паклитаксел vs таксаны в 1 линии терапии мРМЖ: мета-анализ (n = 1554)

- Достоверное преимущество наб-паклитаксела vs таксаны в 1 линии мРМЖ в отношении ЧОО, ЧКЗ и ВБП
- Достоверное преимущество наб-паклитаксела vs доцетаксел в 1 линии мРМЖ в отношении ОВ

Эффективность	Подгруппы	N исследований	ОШ/ОР (95% ДИ)	p-значение	I <sup>2</sup> (%)
ЧОО	наб-паклитаксел vs sb-паклитаксел	2	2.39 (1.69–3.37)	<0.001	0
	наб-паклитаксел I vs доцетаксел	2	1.38 (0.90–2.11)	0.14	0
ЧКЗ	наб-паклитаксел vs sb-паклитаксел	1	1.89 (1.07–3.35)	0.03	—
	наб-паклитаксел vs доцетаксел	2	2.48 (1.39–4.44)	0.002	0
ВБП	наб-паклитаксел vs sb-паклитаксел	2	0.75 (0.62–0.90)	0.002	0
	наб-паклитаксел vs доцетаксел	2	0.80 (0.32–1.98)	0.63	88
ОВ	наб-паклитаксел vs sb-паклитаксел	2	0.94 (0.78–1.13)	0.53	0
	наб-паклитаксел vs доцетаксел	2	0.73 (0.54–0.99)	0.04	0

Lee H. et al. *Sci Rep* 10, 530 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57380-0>

## Синергическое действие наб-паклитаксела и анти-PD-L1 продемонстрировано в доклинических исследованиях (мышинная модельная система МС38)



Доклинические исследования показали наличие синергического эффекта при комбинации наб-паклитаксела и анти-PDL1 антитела<sup>1</sup>

Применение платина-содержащих препаратов и таксанов приводило к увеличению количества CD8+ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в модельных иммунокомпетентных мышах<sup>3</sup>  
Эти цитотоксические CD8+ лимфоциты впоследствии могут оказывать противоопухолевое действие<sup>2</sup>

1. Adams, et al. SABCS 2015, (Abstract P2-11-06); 2. Jeong Kim. SABCS 2015, (Abstract P2-12-06)

## Применение стероидов до начала иммунотерапии может влиять на эффективность лечения

### ESMO IMMUNO-ONCOLOGY Annual Congress

Association of systemic corticosteroids with overall survival in patients receiving cancer immunotherapy for advanced melanoma, non-small cell lung cancer or urothelial cancer in routine clinical practice

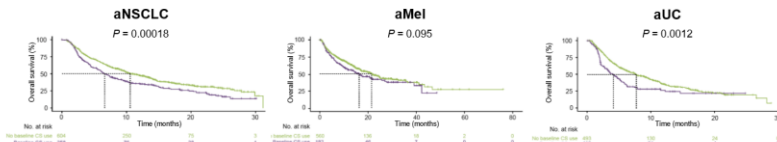
Alexandra Drakaki,<sup>1\*</sup> Patricia Luhn,<sup>2\*</sup> Heather Wakelee,<sup>3</sup> Prasad K. Chittani,<sup>4</sup> Matthew Konec,<sup>5</sup> Jagan Srin,<sup>6</sup> Vinod Deshpande,<sup>7</sup> Tam Hoang,<sup>8</sup> Virginia McNally,<sup>9</sup> Stephen Y. Chu,<sup>2</sup> Ralf Gutzmer<sup>10</sup>  
<sup>1</sup>Shars final authorship.

<sup>1</sup>University of California, Los Angeles Medical School, Los Angeles, CA; <sup>2</sup>Novartis, Inc., South San Francisco, CA; <sup>3</sup>Stanford University, Department of Medicine, Stanford, CA; <sup>4</sup>Novartis Research, Redwood, NJ; <sup>5</sup>Novartis La Roche, Ltd, Basel, Switzerland; <sup>6</sup>Novartis Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom; <sup>7</sup>Novartis Medical School, Basel, Germany

применение стероидов до начала иммунотерапии ухудшало ОВ пациентов

### Association of Baseline CS Use with OS

#### OS by baseline CS use (univariate analysis)



#### Median OS (univariate analysis)

	Median OS (95% CI), months		
	aNSCLC	aMel	aUC
No baseline CS use	10.6 (9.7, 13.1)	21.5 (17.2, 25.1)	7.7 (6.4, 9.3)
Baseline CS use	6.6 (5.7, 8.2)	16.4 (11.5, 25.6)	4.1 (3.1, 5.3)

#### Multivariable analysis<sup>a</sup>

	Multivariable Cox model, HR (95% CI)		
	aNSCLC	aMel	aUC
No baseline CS use	Reference	Reference	Reference
Baseline CS use	1.34 (1.12, 1.61)	1.24 (0.97, 1.57)	1.44 (1.12, 1.87)

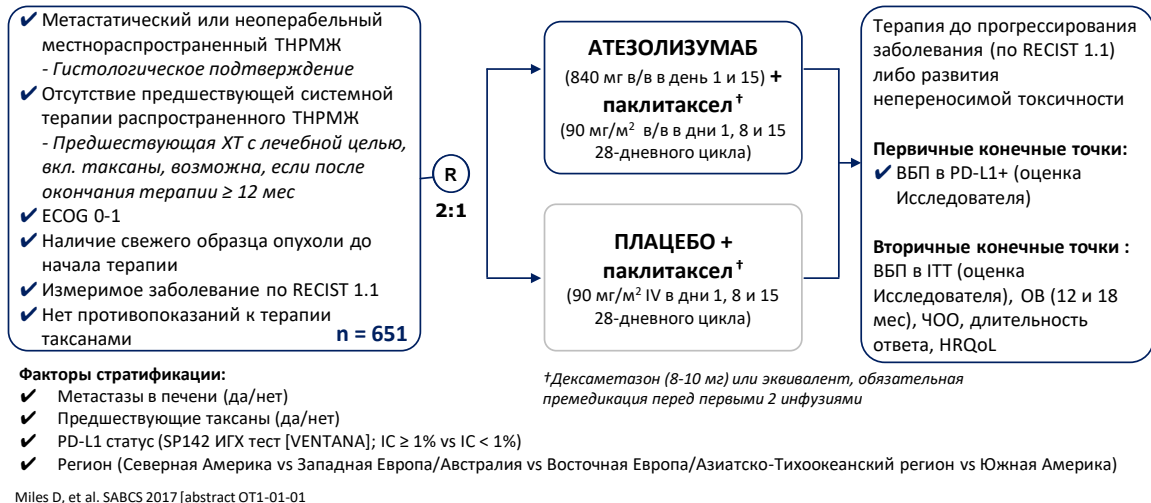
<sup>a</sup> Adjusted for key prognostic factors: age at GT start, stage at diagnosis, race/ethnicity, sex, ECOG PS at GT start, treatment sequence, brain metastases, smoking status (aNSCLC, aUC), histology (aNSCLC), grade (aUC) and prior steroid use.

Presented by Dr. Patricia Luhn  
http://doi.org/10.1093/annonc/mdz014



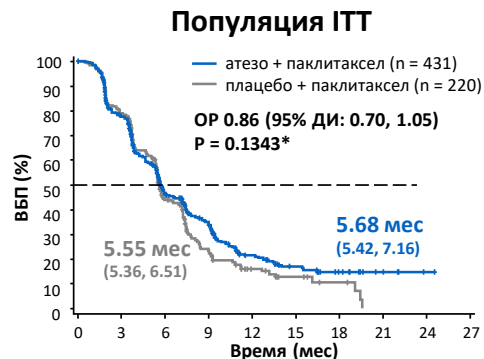
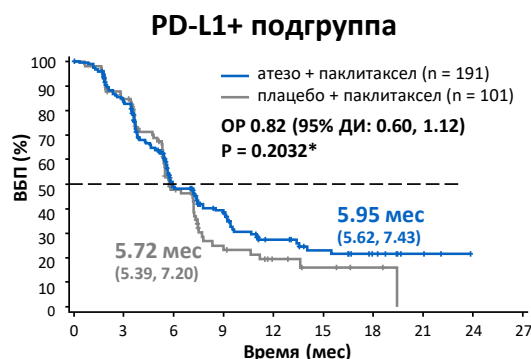
## Исследование IMpassion131<sup>1,2</sup>

Рандомизированное международное двойное-слепое исследование III фазы



## Исследование IMpassion131 не достигло первичной конечной точки – увеличения ВБП в группе атезолизумаб + паклитаксел у пациентов с PD-L1+ ТНРМЖ первичный анализ данных

VIRTUAL ESMO congress 2020



\*статистически не достоверно

Miles DW et al. ESMO 2020. Abstract LBA15

\*формально не оценено в силу заложенного в аналитический план исследования иерархического анализа

Дата сбора данных: 15 ноября 2019.

## Исследование IMpassion131: анализ ОВ

VIRTUAL 2020 ESMO congress

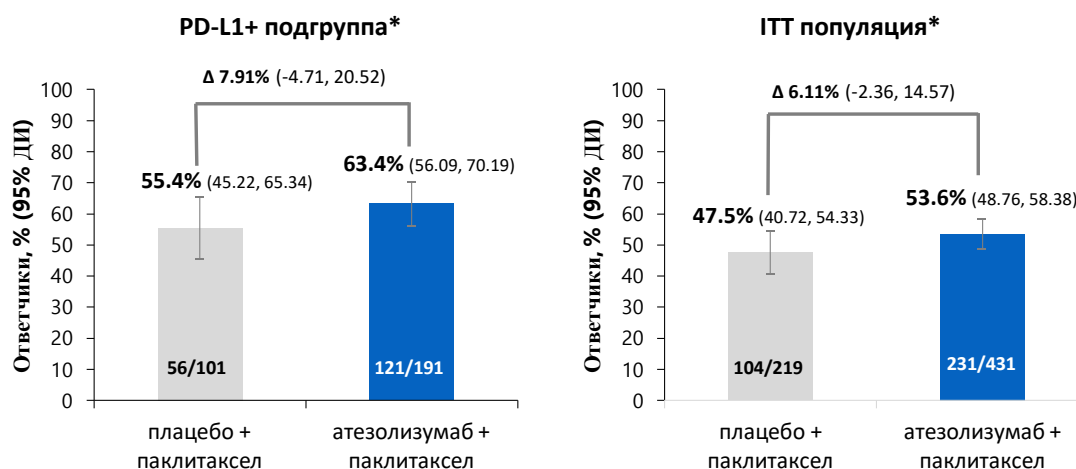
	PD-L1 подгруппа		ITT популяция	
	Атезолизумаб + паклитаксел	Плацебо + паклитаксел	Атезолизумаб + паклитаксел	Плацебо + паклитаксел
<b>Первый промежуточный анализ ОВ (15 ноября 2019)</b>				
События, n (%)	45 (24)	15 (15)	126 (29)	52 (24)
Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	NE (22,1 – NE)	NE (19,1 – NE)	18,1 (15,9 – NE)	22,8 (19,1 – NE)
<b>ОР (95% ДИ)</b>	<b>1,55 (0,86 – 2,80)</b>		1,31 (0,94 – 1,82)	
<b>Обновленный промежуточный анализ ОВ (19 августа 2020)</b>				
События, n (%)	82 (43)	38 (38)	207 (48)	97 (44)
Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	22,1 (19,2 – 30,5)	28,3 (19,1-NE)	19,2 (16,8 – 22,5)	22,8 (17,1 – 28,3)
<b>ОР (95% ДИ)</b>	<b>1,12 (0,76 – 1,65)</b>		1,11 (0,87-1,42)	
2-летняя ОВ, % (95% ДИ)	49 (40-58)	51 (38-65)	42 (36-48)	45 (36-54)

\* данные по ОВ незрелые

Miles DW et al. ESMO 2020. Abstract LBA15

## Исследование IMpassion131: наилучший ответ по оценке Исследователя

VIRTUAL 2020 ESMO congress

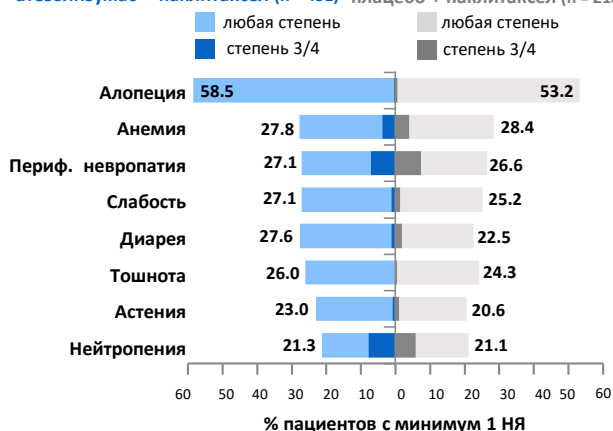

 \*формально не оценено в силу заложенного в аналитический план исследования иерархического анализа  
 Дата сбора данных: 15 ноября 2019.

Miles DW et al. ESMO 2020. Abstract LBA15

## Исследование IMpassion131: наиболее частые ( $\geq 20\%$ ) НЯ<sup>1</sup>

VIRTUAL 2020 ESMO congress

атезолизумаб + паклитаксел (n = 431) плацебо + паклитаксел (n = 218)


 НЯ любой степени с  $\geq 5\%$  большей частотой в группе атезолизумаба vs плацебо

НЯ	АТЕЗО + паклитаксел n = 431	плацебо + паклитаксел n = 218
Алопеция	252 (58.5%)	116 (53.2%)
Диарея	119 (27.6%)	49 (22.5%)
Тошнота	67 (15.5%)	22 (10.1%)
Снижение аппетита	63 (14.6%)	19 (8.7%)
Артралгия	50 (11.6%)	14 (6.4%)
Гипотиреоз	44 (10.2%)	5 (2.3%)
Гипертиреоз	22 (5.1%)	0

НЯ 3-4 степени тяжести с различием в частоте представленности между группами сравнения 2% отмечено не было

Miles DW et al. ESMO 2020. Abstract LBA15

## Исследование IMpassion131: НЯ особого интереса

VIRTUAL 2020 ESMO congress

	атезол + паклитаксел (n = 431)		плацебо + паклитаксел (n = 218)	
	Любая ст.	Степень 3/4	Любая ст.	Степень 3/4
Сыпь	137 (31.8%)	4 (0.9%)	67 (30.7%)	2 (0.9%)
Гепатит				
Диагноз и лаб. показатели	112 (26.0%)	21 (4.9%)	50 (22.9%)	5 (2.3%)
Диагноз	7 (1.6%)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Лаб. показатели	106 (24.6%)	19 (4.4%)	49 (22.5%)	5 (2.3%)
Гипотиреоз	55 (12.8%)	0	9 (4.1%)	0
Гипертиреоз	22 (5.1%)	0	0	0
Надпочечниковая недостаточность	2 (0.5%)	0	0	0
Пневмонит	16 (3.7%)	3 (0.7%)	2 (0.9%)	0
Панкреатит	6 (1.4%)	6 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Колит	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Синдром Гийена-Барре	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
Сахарный диабет	4 (0.9%)	3 (0.7%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Миозит	2 (0.5%)*	0	0	0
Гипофизит	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Нефрит	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
Менингит	1 (0.2%)	0	0	0
Инфузионные реакции	14 (3.2%)	2 (0.5%)	8 (3.7%)	0
Воспаление глаз	4 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
Тяжелые кожные реакции	1 (0.2%)	0	3 (1.4%)	0
Миастения	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

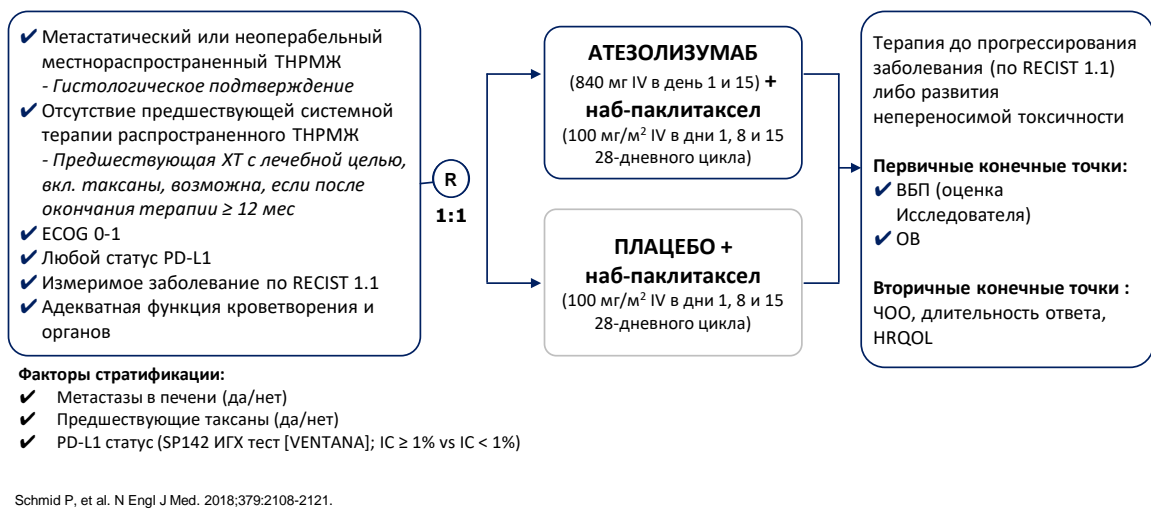
Случаев рабдомиолиза, энцефалита, васкулита, миокардита, гемолитической анемии или гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза отмечено не было

\*включая 1 летальный случай полимиозита, связанный с атезолизумабом

Miles DW et al. ESMO 2020. Abstract LBA15

## Исследование IMpassion130

Рандомизированное международное двойное-слепое исследование III фазы

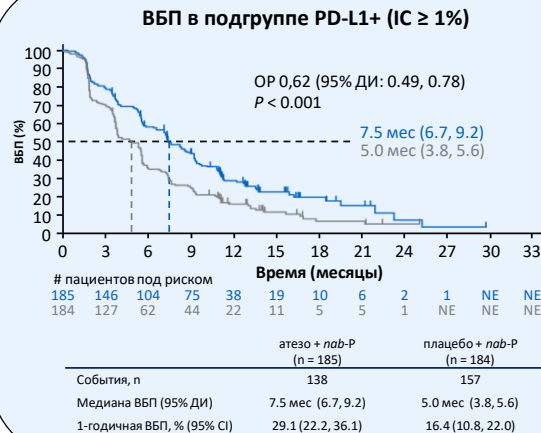
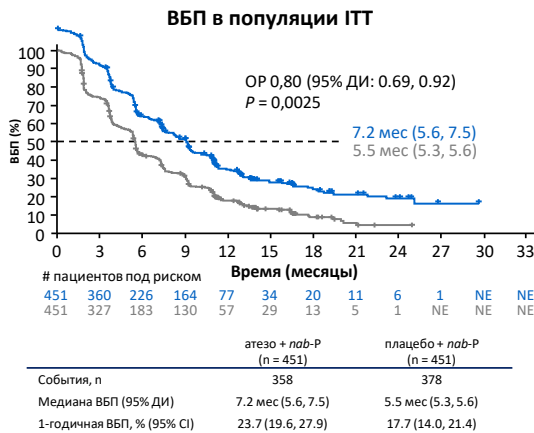


## Исследование IMpassion130

Исходные характеристики пациентов и заболевания	ИТТ популяция		PD-L1+ (IC $\geq 1\%$ ) подгруппа	
	АТЕЗО + наб-пакли (N = 451)	пл + наб-пакли (N = 451)	АТЕЗО + наб-пакли (N = 185)	пл + наб-пакли (N = 184)
Средний возраст (диапазон), годы	55 (20-82)	56 (26-86)	53 (26-82)	53 (28-85)
Женщины, n (%)	99,3	99,8	99,5	100
Раса, %				
Белые	68,3	66,7	67,6	70,1
Азиаты	18,8	16,9	20,5	15,2
Чернокожие/афро-американцы	5,8	7,3	4,9	7,6
Другая/Составная	7,1	9,1	7,0	7,1
ECOG, %				
0	56,9	60,0	57,8	60,9
1	42,9	39,8	41,6	39,1
Метастатическое заболевание, %	89,8	90,7	87,6	86,9
Число сайтов метастазирования, %				
0-3	73,8	75,9	80,5	76,5
$\geq 4$	26,2	24,1	19,5	23,5
Сайты метастазирования				
Печень, %	27,9	26,2	23,8	21,2
Кости, %	32,2	31,3	29,2	26,6
Гол. мозг, %	6,7	6,9	8,1	6,0
Легкие, %	50,1	53,7	46,5	53,3
Только л/узлы, %	7,3	5,1	9,7	7,1
Предшествующая терапия, %				
Нео(адьювантная)	63	63,4	67,6	63,6
Таксаны/ Антрациклины	51,2/ 53,9	51,0/ 53,7	51,9/ 58,9	51,1/ 54,9
<b>PD-L1+ (IC <math>\geq 1\%</math>), %</b>	<b>41,0</b>	<b>40,8</b>	-	-

Schmid P, et al. N Engl J Med. 2018;379:2108-2121.

# Исследование IMpassion130: преимущество в ВБП в группе атезолизумаб+наб-паклитаксел

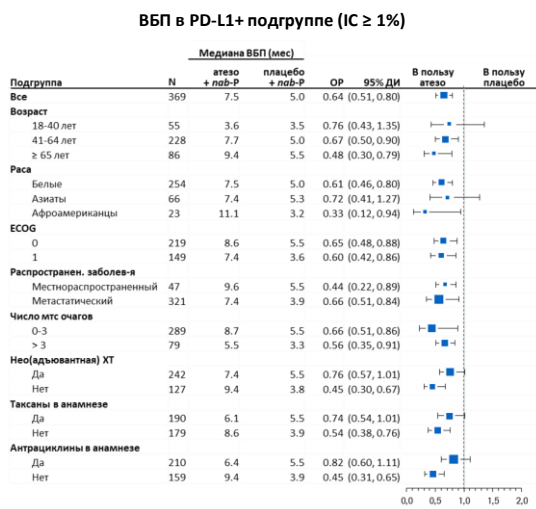
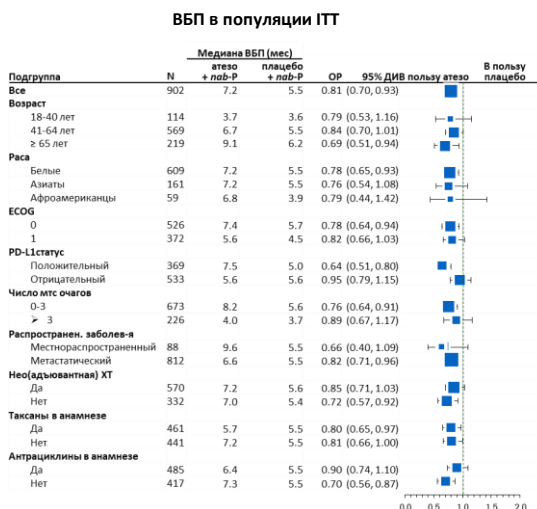


Медиана периода наблюдения: 12.9 мес<sup>†</sup>

<sup>†</sup>Представлены данные запланированного промежуточного анализа ВБП (срез данных 17 апреля 2018). Post-hoc анализ ВБП (срез данных: 2 января 2019) с периодом наблюдения 18 мес: в подгруппе PD-L1+ IC ≥ 1% медиана ВБП в группе атезолизумаба составила 7.5 мес (95% ДИ: 6.7, 9.2) и 5.3 мес (95% ДИ: 3.8, 5.6) в группе placebo (ОР 0.63 [95% ДИ: 0.50, 0.80]; P < 0.0001).<sup>‡</sup>

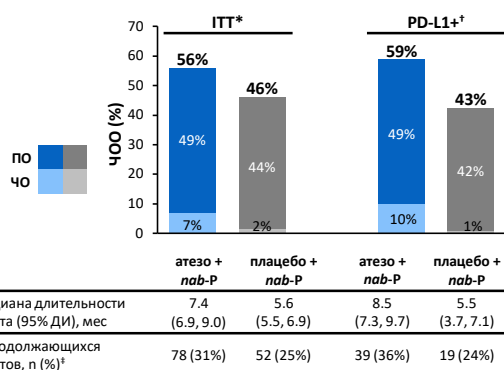
1. Schmid P, et al. N Engl J Med. 2018;379:2108-2121. 2. Schmid P, et al. Lancet Oncol. 2020;21(1):44-59.

## Преимущество комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел vs наб-паклитаксел у PD-L1+ пациенток было отмечено во всех подгруппах



Schmid P, et al. N Engl J Med. 2018;379:2108-2121

## Исследование IMpassion130: комбинация атезолизумаб+наб-паклитаксел позволяет в 10 раз увеличить частоту полного ответа

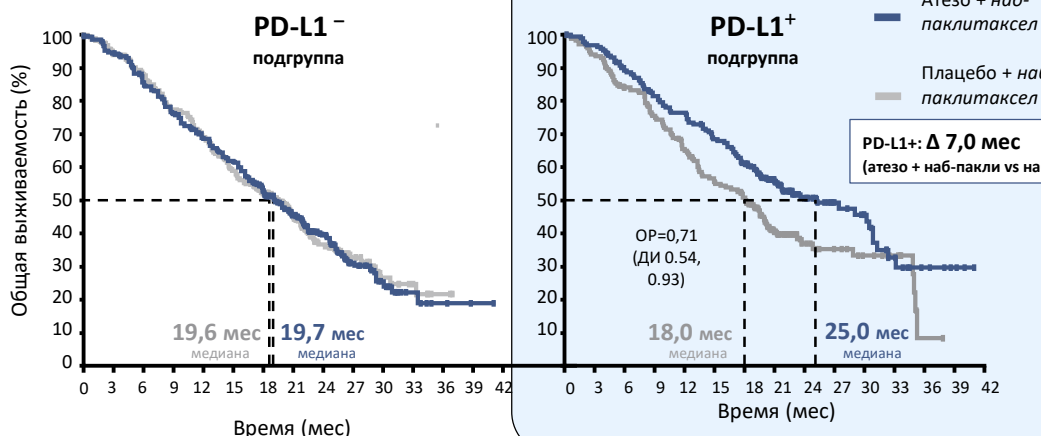


- В группе атезо + наб-паклитаксел была отмечена **большая частота и длительность ответов\*\***
- Частота полных ответов (ПО) выше в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел
  - ITT популяция: 7% vs 2%
  - Подгруппа PD-L1+: 10% vs 1%

Срез данных от 17 апреля 2018. Частота ответа оценена у: \*450 пациентов в группе атезо + наб-П и 449 в группе плацебо + наб-П arm; † в группе атезо + наб-П и 183 в группе плацебо + наб-П arm. ‡отсутствие прогрессирования или смерти. \*\* Разница не была статистически достоверной на основании принятого уровня  $\alpha = 0.1\%$  (ITT: P = 0.0021; PD-L1+: P = 0.0016)

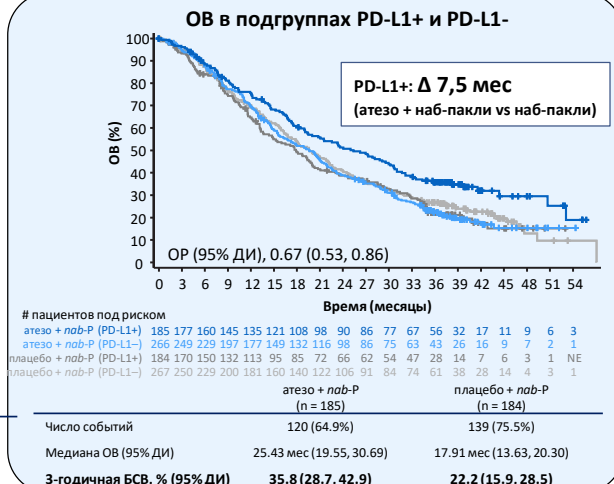
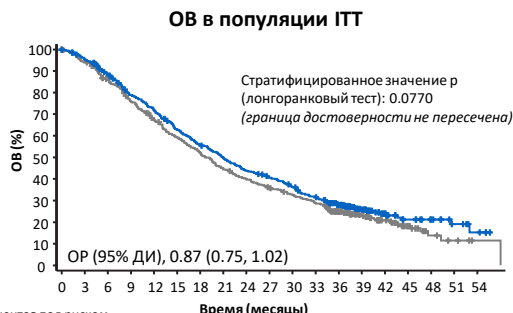
1. Schmid P, et al. N Engl J Med. 2018;379:2108-2121. 2. Schmid P, et al. Lancet Oncol. 2020;21(1):44-59.

## IMpassion130: максимальное преимущество комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел наблюдалось в PD-L1+ подгруппе



\*Формально не протестирована в силу заложенного в аналитический план исследования иерархического анализа. Дата среза данных: 2 января 2019. Медиана периода наблюдения - 18.0 мес Schmid P, et al. ASCO 2019 (Abstract 1003).

## Данные финального анализа ОВ подтвердили клинически значимое преимущество комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел



# пациентов под риском

Время (месяцы)	атезо + наб-Р (n = 451)	платцебо + наб-Р (n = 451)
0	451	451
3	426	426
6	389	389
9	342	342
12	312	312
15	270	270
18	240	240
21	214	214
24	188	188
27	172	172
30	152	152
33	130	130
36	99	99
39	58	58
42	33	33
45	20	20
48	16	16
51	8	8
54	4	4

# пациентов под риском

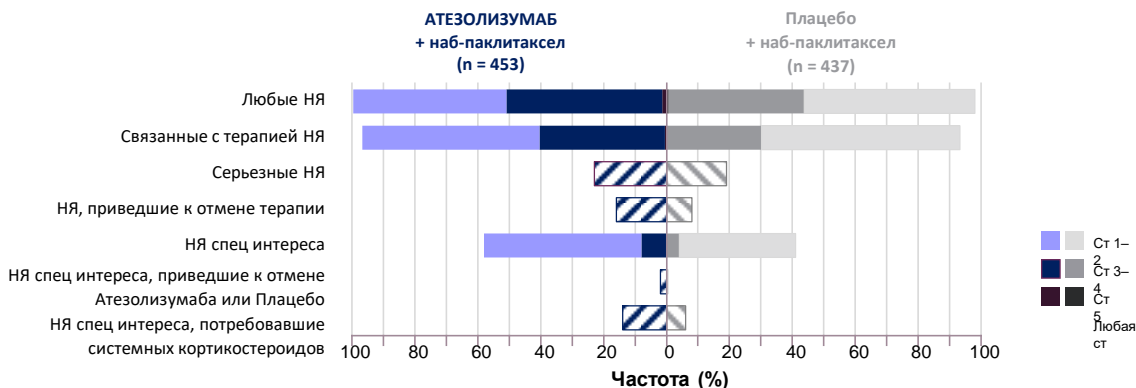
Время (месяцы)	атезо + наб-Р (PD-L1+) (n = 185)	платцебо + наб-Р (PD-L1+) (n = 184)
0	185	184
3	177	177
6	160	160
9	145	145
12	135	135
15	121	121
18	108	108
21	98	98
24	90	90
27	86	86
30	77	77
33	67	67
36	56	56
39	32	32
42	17	17
45	11	11
48	9	9
51	6	6
54	3	3

	атезо + наб-Р (n = 451)	платцебо + наб-Р (n = 451)
Число событий	322 (71.4%)	344 (76.3%)
Медиана ОВ (95% ДИ)	21.03 мес (19.02, 23.36)	18.73 мес (16.85, 20.76)
3-годичная БСВ, % (95% ДИ)	28.1 (23.8, 32.4)	24.9 (20.8, 29.0)

	атезо + наб-Р (n = 185)	платцебо + наб-Р (n = 184)
Число событий	120 (64.9%)	139 (75.5%)
Медиана ОВ (95% ДИ)	25.43 мес (19.55, 30.69)	17.91 мес (13.63, 20.30)
3-годичная БСВ, % (95% ДИ)	35.8 (28.7, 42.9)	22.2 (15.9, 28.5)

\*Формально не протестирована в силу заложенного в аналитический план исследования иерархического анализа. Дата среза данных: 14 апреля 2020. Медиана периода наблюдения 19.71 мес в группе атезолизумаба и 17.97 мес в группе платцебо  
Emens LA et al. ESMO 2020. Abstract LBA16

## Исследование IMpassion130: профиль безопасности комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел



Schmid P, et al. Lancet Oncol. 2020;21(1):44-59.

## Исследование IMpassion130: профиль безопасности комбинации атезолизумаб+наб-паклитаксел

		АТЕЗО + наб-пакли (N = 453)	пл + наб-пакли (N = 437)
НЯ вне зависимости от причины	Любые НЯ	99%	98%
	НЯ 3-4- степени	49%	43%
	НЯ 5 степени	1%	1%
	СНЯ	23%	19%
	НЯ, приведшие к отмене любого из препаратов	16%	8%
	НЯ, приведшие к отмене атезолизумаба или плацебо	7%	1%
	НЯ, приведшие к отмене наб-паклитаксела	16%	8%
НЯ, связанные с терапией	Любые НЯ	97%	94%
	НЯ 3-4 степени	40%	30%
	НЯ 5 степени	<1%	<1%
	СНЯ	13%	7%
НЯ особого интереса (НЯОИ)	Любые НЯ	58%	42%
	НЯ 3-4- степени	8%	4%
	НЯ 5 степени	<1%	<1%
	НЯ, приведшие к отмене любого из препаратов	2%	<1%
	Глюкокортикоиды в течение 30 дн от развития НЯОИ	14%	6%

Schmid P, et al. Lancet Oncol. 2020;21(1):44-59.

## Нежелательные явления, представляющие особый интерес, указывающие на потенциальную иммуноопосредованную этиологию

НЯОИ, n (%) <sup>a</sup>	ТЕЦЕНТРИК + наб-паклитаксел (n = 452)		Плацебо + Наб-паклитаксел (n = 438)	
	Любой степени тяжести	Степени 3-4	Любой степени тяжести	Степени 3-4
Все	259 (57)	34 (8)	183 (42)	19 (4)
Важные НЯОИ				
Гепатит (все)	69 (15)	23 (5)	62 (14)	13 (3)
Гепатит (диагноз)	10 (2)	6 (1)	7 (2)	1 (< 1)
Гепатит (отклонения лабораторных показателей)	62 (14)	17 (4)	58 (13)	12 (3)
Гипотиреоз	78 (17)	0	19 (4)	0
Гипертиреоз	20 (4)	1 (< 1)	6 (1)	0
Пневмонит	14 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)	0
Менингоэнцефалит	5 (1)	0	2 (< 1)	0
Колит	5 (1)	1 (< 1)	3 (1)	1 (< 1)
Недостаточность надпочечников	4 (1)	1 (< 1)	0	0
Панкреатит	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Сахарный диабет	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
Нефрит	1 (< 1)	0	0	0
Другие НЯОИ				
Сыпь	154 (34)	4 (1)	114 (26)	2 (< 1)
Инфузионные реакции	5 (1)	0	5 (1)	0

Дата завершения сбора данных: 17 апреля 2018 г. а Группы предпочтительных терминов согласно медицинским понятиям

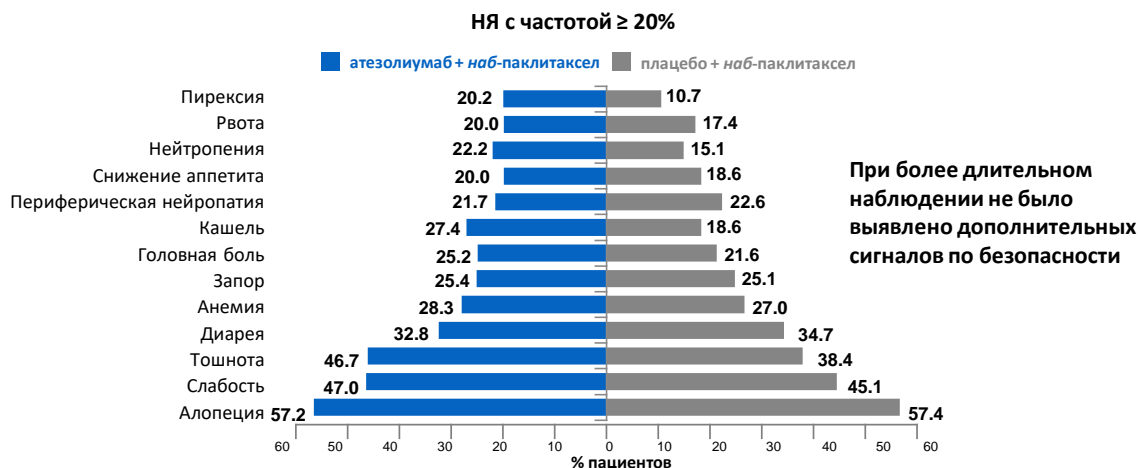
<sup>b</sup> Включает все НЯОИ, возникшие у ≥ 1 % в любой группе.с Все случаи фотофобии

Schmid, et al. N Engl J Med 2018



## Исследование IMpassion130: профиль безопасности комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел соответствует профилю токсичности каждого из препаратов в отдельности

VIRTUAL 2020 ESMO congress



## Исследование IMpassion130: добавление атезолизумаба к наб-паклитакселу не влияет на длительность терапии и интенсивность дозы химиопрепарата

VIRTUAL 2020 ESMO congress

	АТЕЗОЛИЗУМАБ + nab-P n = 460		ПЛАЦЕБО + nab-P n = 430	
	Атезолизумаб	nab-P	Плацебо	nab-P
<b>Длительность терапии</b>				
Медиана (недели)	24.1	22.3	22.0	21.1
До 16 недель	364 (79.1%)	369 (80.2%)	308 (71.6%)	308 (71.6%)
До 6 месяцев	320 (69.6%)	323 (70.2%)	251 (58.4%)	249 (57.9%)
До 9 месяцев	221 (48.0%)	188 (40.9%)	163 (37.9%)	138 (32.1%)
До 12 месяцев	143 (31.1%)	107 (23.3%)	100 (23.3%)	68 (15.8%)
До 18 месяцев	96 (20.9%)	63 (13.7%)	62 (14.4%)	39 (9.1%)
До 24 месяцев	60 (13.0%)	35 (7.6%)	19 (4.4%)	14 (3.3%)
> 24 месяцев	38 (8.3%)	22 (4.8%)	3 (0.7%)	6 (1.4%)
Медиана числа циклов	7	6	6	6
Средняя интенсивность дозы	95.8%	85.9%	NE	90.1%

Дата среза данных: 14 апреля 2020.  
Emens LA et al. ESMO 2020. Abstract LBA16

## Комбинация атезолизумаб + наб-паклитаксел в международных и Российских рекомендациях



Атезолизумаб входит в клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Рак молочной железы)



Для больных тройным негативным РМЖ в качестве первой линии лечения при экспрессии PD-L1 на  $\geq 1\%$  иммунокомпетентных клеток.



For triple-negative breast cancer (TNBC), assess PD-L1 biomarker status on tumor-infiltrating immune cells to identify patients most likely to benefit from atezolizumab plus albumin-bound paclitaxel



Для больных тройным негативным РМЖ в качестве первой линии лечения при экспрессии PD-L1 на  $\geq 1\%$  иммунокомпетентных клеток.

<http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/236>  
<https://rosoncweb.ru> дата доступа 09.06.2020  
[www.nccn.org](http://www.nccn.org) дата доступа 08.06.2020  
[www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/](http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/) дата доступа 08.06.2020

## Выводы

- Длительное время химиотерапия оставалась основной терапевтической опцией для лечения мТНРМЖ (выживаемость пациенток составляла 13-18 мес)<sup>1</sup>
- Высокая по сравнению с другими подтипами мРМЖ иммуногенность мТНРМЖ (мутационная нагрузка, инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами, экспрессия PD-L1) открыла возможности для изучения иммунотерапии для лечения ТНРМЖ<sup>2-10</sup>
- Комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек и химиотерапии оказывает синергетический противоопухолевый эффект<sup>11-13</sup>
- На настоящий момент единственной зарегистрированной иммуноонкологической комбинацией для терапии мТНРМЖ является комбинация атезолиумаб + наб-паклитаксел (+ 7,5 мес ОВ vs наб-паклитаксел)<sup>12,13</sup>
- Эффективность комбинации атезолиумаб + наб-паклитаксел продемонстрирована для 1 линии терапии мТНРМЖ с наличием экспрессии PD-L1  $\geq 1\%$  на поверхности иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль (тест Ventana SP142)<sup>14</sup>
- Комбинация атезолиумаб + наб-паклитаксел рекомендована российскими и международными клиническими рекомендациями<sup>15-17</sup>

1. Andre F & Zigelinski CC. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 6):v46-51; 2. Wang, et al. Nature 2014; 3. Stephens, et al. Nature 2009; 4. Banerji, et al. Nature 2012; 5. Lehmann, et al. J Clin Invest 2011; 6. Cimino-Matthews, et al. Hum Pathol 2013; 7. Loi, et al. Ann Oncol 2014; 8. Chen and Mellman. Immunity 2013; 9. Mittendorf, et al. Cancer Immunol Res 2014; 10. Nanda et al. J Clin Oncol 2016; 11. Adams, et al. SABCS 2015; 12. Schmid P, et al. Lancet Oncol. 2020;21(1):44-59; 13. Emens LA et al. ESMO 2020. Abstract LBA16; 14. Инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик. ЛП – 004652 от 17.08.2020; 15. <https://rosoncweb.ru> дата доступа 09.06.2020; 16. [www.nccn.org](http://www.nccn.org) дата доступа 08.06.2020; 17. [www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/](http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/) дата доступа 08.06.2020

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик

**Показания к применению.** *Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых пациентов:* с наличием экспрессии PD-L1  $\geq 5\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения цисплатином, при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1; у пациентов с прогрессированием заболевания в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 месяцев после неадьювантной или адьювантной химиотерапии. *Комбинированная терапия метастатического не плоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию; в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* после предшествующей химиотерапии. *Комбинированная терапия немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* распространенный мелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии. *Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациентов:* в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 1\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® у детей и подростков <18 лет не изучались). **С осторожностью.** Нарушение функции печени средней или тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Препарат Тецентрик® необходимо вводить только в виде внутривенной (в/в) инфузии. Первую дозу необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут. *Монотерапия препаратом Тецентрик®.* Рекомендуемая доза составляет: 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. *Комбинированная терапия препаратом Тецентрик®.* Начальная рекомендуемая доза препарата Тецентрик® составляет: 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов (при распространенном мелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии); 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением наб-паклитаксела и карбоплатина, каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов, препарат Тецентрик® в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином применяется в день 1 каждого 21-дневного цикла, наб-паклитаксел дополнительно применяется в день 8 и день 15 (при не плоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии); 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением карбоплатина и затем этопозида в виде в/в инфузии в первый день цикла, далее этопозид применяется в виде в/в инфузии на 2 и 3 дни цикла каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (при распространенном мелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии). Поддерживающая доза (следует за начальной дозой) препарата Тецентрик® составляет 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели без сопутствующего применения химиотерапии или с последующим введением бевацизумаба каждые 3 недели (при начальной терапии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином). Рекомендуемая доза при тройном негативном раке молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом (экспрессия PD-L1  $\geq 1\%$ ) составляет 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели с последовательным введением наб-паклитаксела в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>, препарат Тецентрик® применяется в день 1 и день 15, наб-паклитаксел применяется в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Тецентрик®, возникли у  $\geq 10\%$  пациентов: инфекция мочевыводящего тракта, инфекция легкого, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, гипотиреоз, снижение аппетита, гипомагнемия, периферическая нейропатия, головкру- жение, одышка, кашель, диарея, тошнота, рвота, запор, сыпь, зуд, артралгия, боль в спине, боль в мышцах и костях, повышенная утомляемость, астения, лихорадка, головная боль. **Описание отдельных нежелательных реакций (возникли у  $\geq 1\%$  пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®).** Развитие иммуно- опосредованного пневмонита наблюдалось у 2,7% пациентов, иммуноопосредованного гепатита у 2,0% пациен- тов, иммуноопосредованного колита у 1,1% пациентов, иммуноопосредованного гипотиреоза у 5,2% пациентов. **Дополнительная информация.** Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать высоко- коэффетивные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик® и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата. Препарат Тецентрик® не следует применять во время беременности. Поскольку возможность отрицательного воздействия препарата Тецентрик® на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик®. **Регистрационные удостоверения:** ЛП-004652 от 15.04.2019 г.

Полная информация о препарате Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий) представлена в инструкции по медицинскому применению. О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата Тецентрик® необходимо сообщать лечащему врачу. Дополнительная информация доступна по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт [www.roche.ru](http://www.roche.ru) или по электронной почте [medinfo@roche.ru](mailto:medinfo@roche.ru). МФК «Галерея Негинная». Тел.: +7 (495) 229-29-99

www.roche.ru