

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА:

*Атезолизумаб +
бевацизумаб
в первой линии
неоперабельной ГЦК*

Берест В.Г. врач-онколог КДО ГБУЗ МО «МООД»
11 октября 2022года

Данная презентация подготовлена при поддержке АО "Рош-Москва",
официального дистрибьютора "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария)
Информация предназначена только для медицинских работников

M-RU-00008228 июль 2022



АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ



Заболеваемость и смертность от ГЦК в РФ за последние 10 лет неуклонно растут

Динамика заболеваемости ГЦК

2020 **8 957**
НОВЫХ случаев



2010 **6 464**
НОВЫХ случаев

Динамика смертности от ГЦК

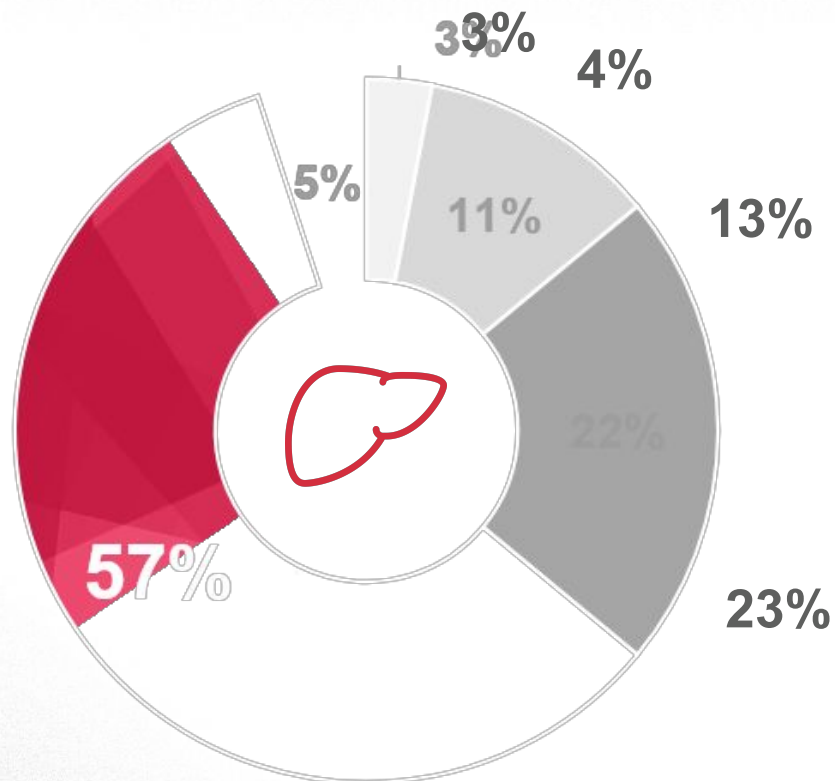
2020 \geq **10 625**
летальных
исходов



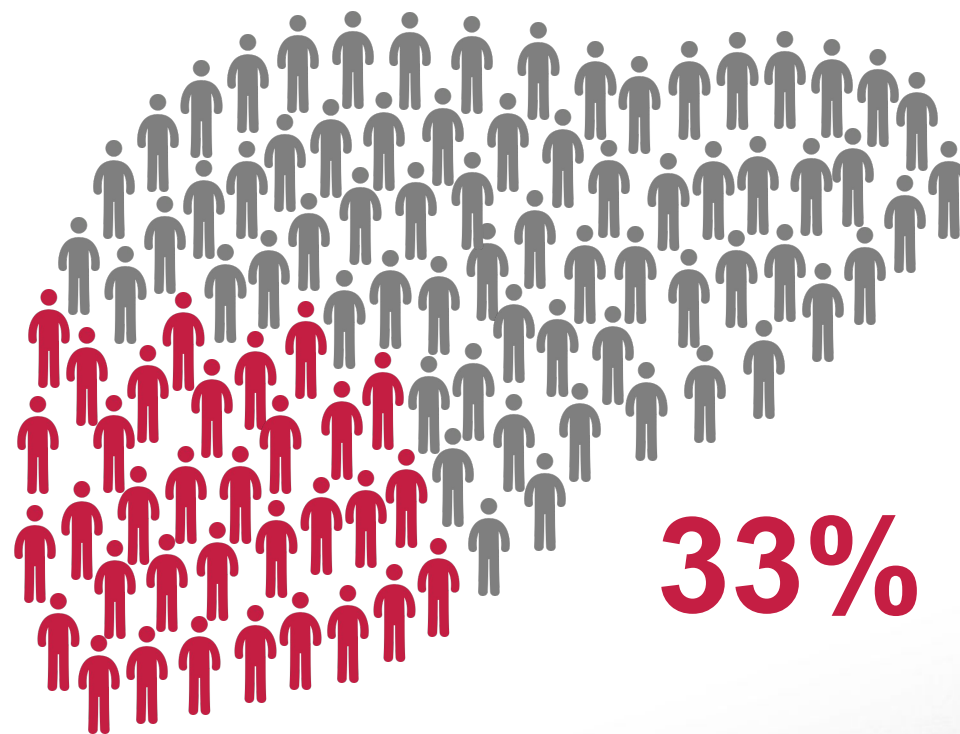
2010 **8 382**
летальных
исходов

Почти 7 из 10 пациентов не доживают до второго года с момента постановки диагноза

Злокачественные новообразования печени

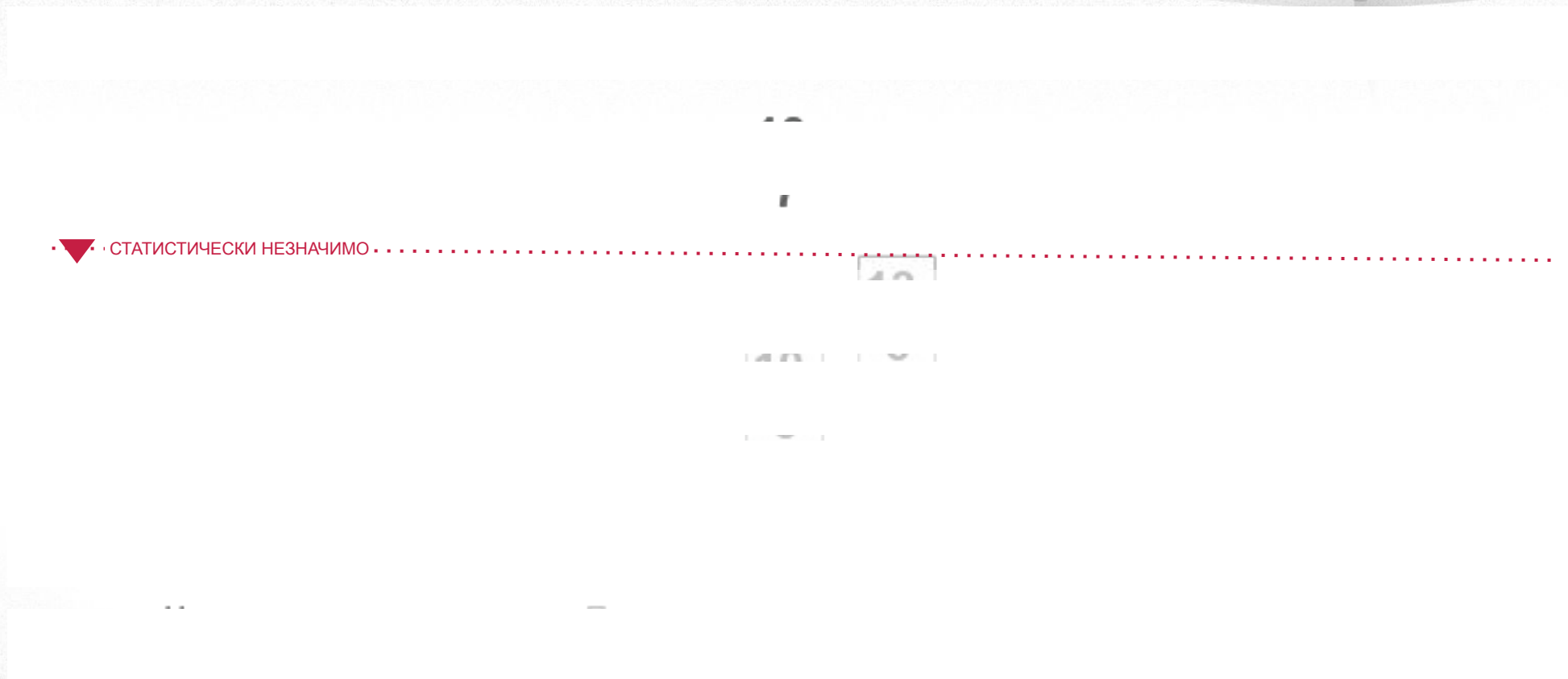


Выживаемость на 1 году после установки диагноза



I стадия II стадия III стадия IV стадия Не установлена

Системная лекарственная терапия продемонстрировала ограниченную эффективность в лечении неоперабельной ГЦК в РФ до 2020 года



Ни одна из терапий **НЕ СМОГЛА ПОКАЗАТЬ ПРЕВОСХОДСТВО** в регистрационном исследовании

На комбинации атезолизумаб + бевацизумаб медиана общей выживаемости впервые превысила 19 месяцев!

Медиана ОВ, мес.

ЧОО, %

Сорафениб/плацебо



■ На препарате сравнения

■ Превосходство над препаратом сравнения

ВПЕРВЫЕ ПРЕВОСХОДСТВО над сорафенибом **БЫЛО ДОСТИГНУТО** на комбинации атезолизумаб + бевацизумаб²

Комбинация атезолизумаб+ бевацизумаб в российских клинических рекомендациях



Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России и Минздрав РФ по раку печени (гепатоцеллюлярный), 2022 года^{1,2}:

Атезолизумаб 1200 мг в\в + бевацизумаб 15 мг\кг в\в 1 раз в 3 недели - **предпочтительная первая линия системной терапии**

1. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/07/rak-pecheni-gepatocellyulyarnyj.pdf> (дата обращения: 19.07.2022)

2. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/1_3 (дата обращения: 22.07.2022)

Комбинация атезолизумаб+ бевацизумаб в российских клинических рекомендациях



Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком 2021 года¹

Первая линия терапии
Атезолизумаб 1200 мг в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели длительно
Сорафениб 400 мг × 2 р/день длительно ¹
Сорафениб 400 мг × 1 р/день при Child–Pugh B7
Ленватиниб 8 мг (при массе тела < 60 кг) 1 р/день длительно
Ленватиниб 12 мг (при массе тела ≥ 60 кг) 1 р/день длительно
Ниволумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели или 240 мг в/в 1 раз в 2 недели или 480 мг в/в 1 раз в 4 недели длительно ^{1,2}

Комбинация атезолизумаб+ бевацизумаб в международных клинических рекомендациях



NCCN 2022¹

предпочтительный режим терапии в 1-й линии
терапии ГЦК (Класс А по Child-Pugh)

ASCO 2020²

предпочтительный режим терапии в 1-й линии
терапии ГЦК (Класс А по Child-Pugh, ECOG 0-1)

AASLD 2021³

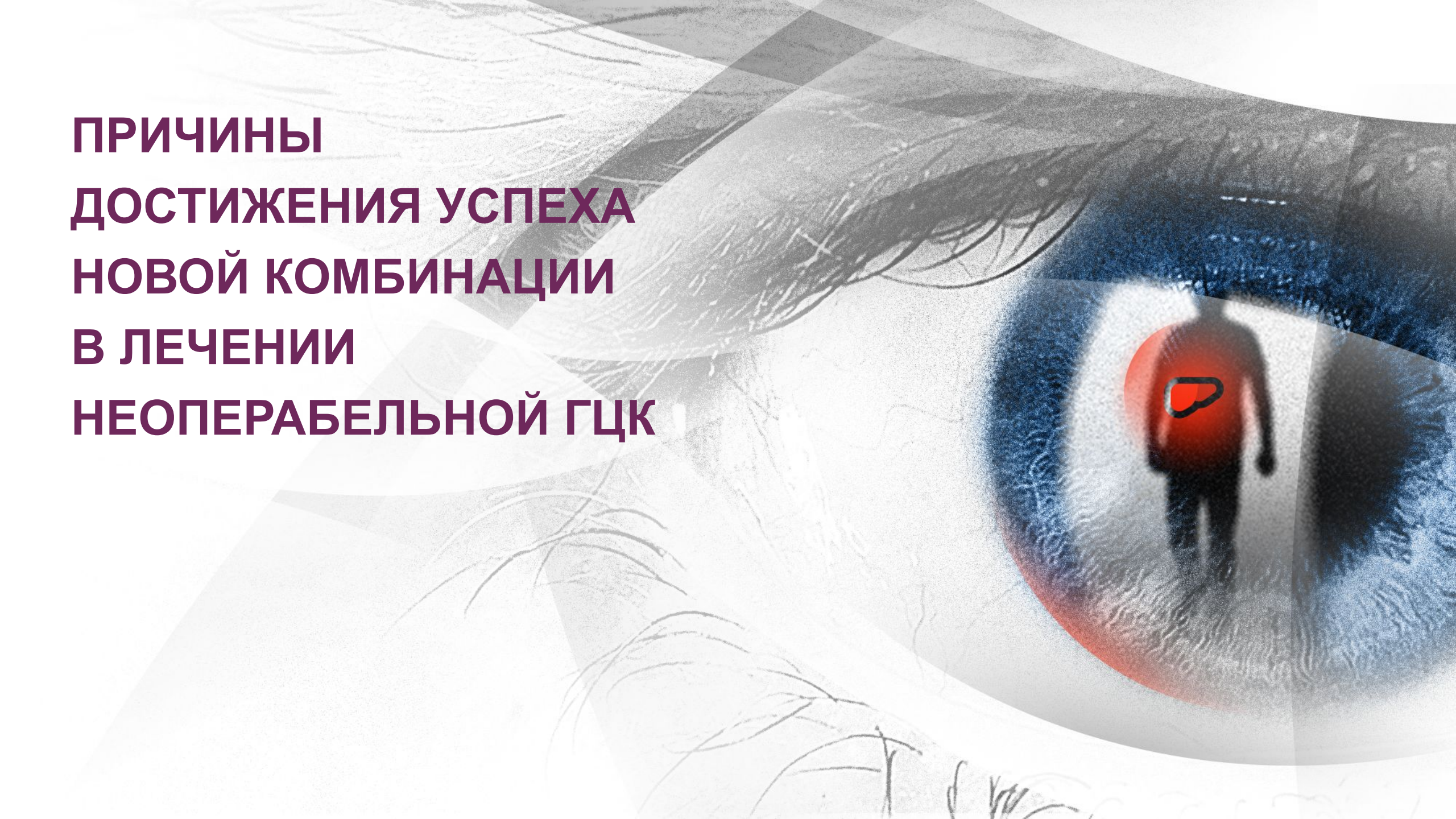
предпочтительный режим терапии в 1-й линии
терапии ГЦК (Класс А по Child-Pugh)



ESMO 2021⁴

предпочтительный режим терапии в 1-й линии
линии терапии ГЦК

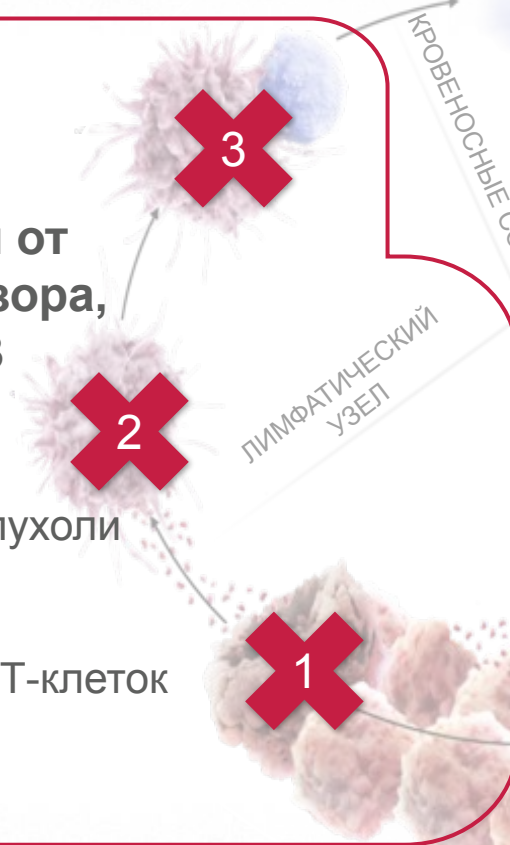
**ПРИЧИНЫ
ДОСТИЖЕНИЯ УСПЕХА
НОВОЙ КОМБИНАЦИИ
В ЛЕЧЕНИИ
НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ГЦК**



Уклонение от иммунного ответа является характерной особенностью опухолей

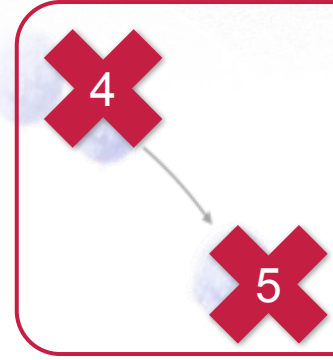
Механизмы ускользания от иммунологического надзора, связанные с этапами 1-3

- Низкая иммуногенность опухоли
- Замедление созревания дендритных клеток
- Недостаточная активация Т-клеток



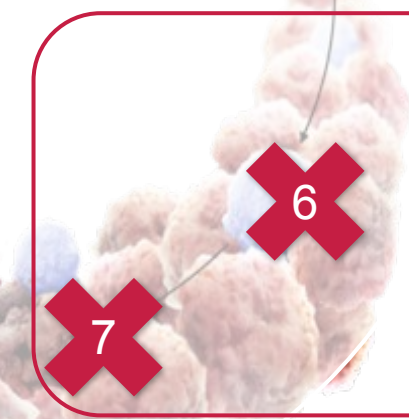
Механизмы ускользания от иммунологического надзора, связанные с этапами 4-5

Нарушенные миграции и инфильтрация Т-клеток



Механизмы ускользания от иммунологического надзора, связанные с этапами 6-7

Механизмы ускользания, которые влияют на иммунное распознавание и уничтожение опухолевых клеток



Атезолизумаб восстанавливает противоопухолевый иммунитет^{1,18-19}

Атезолизумаб

Блокирует взаимодействие между PD-L1 и B7.1 в иммунных клетках, усиливая примирование Т-клеток

Узнавание

Бевацизумаб ускоряет созревание ДК и повышает эффективность праймирования Т-клеток^{1,3-8}

Направление

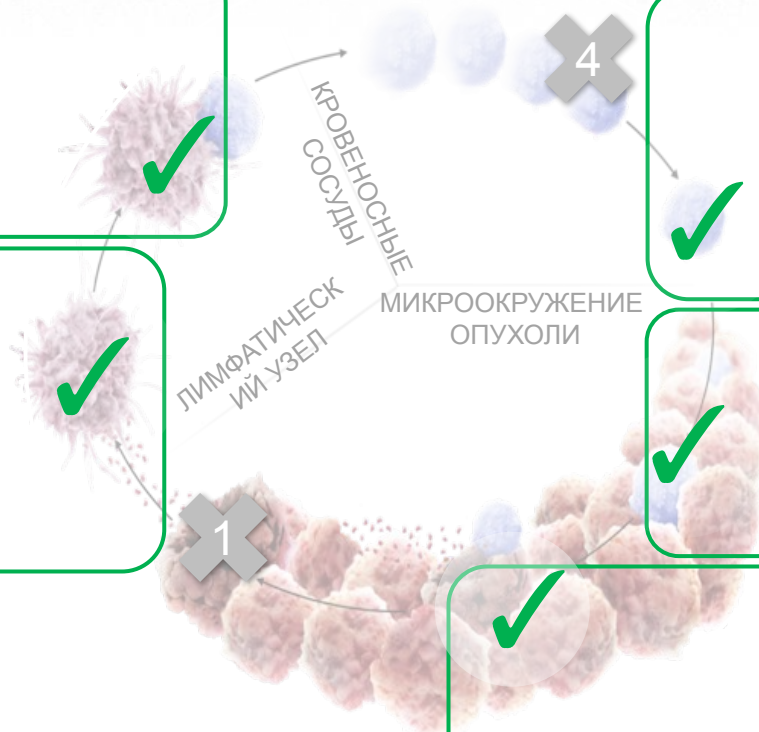
Бевацизумаб нормализует сосудистую систему опухоли, позволяя Т-клеткам покидать сосуды и проникать в микроокружение опухоли^{1,3,9-14}

Перепрограммирование

Бевацизумаб влияет на микроокружение опухоли, уменьшая количество СКМП и Тreg клеток^{1,3,15-18}

Атезолизумаб

Восстанавливает противоопухолевый иммунитет за счет реактивации опосредованного Т-клетками уничтожения опухолевых клеток



Treg - регуляторная Т-клетка; СКМП – супрессивная клетка миелоидного происхождения; ДК – дендритная клетка

1. Chen and Mellman. Immunity 2013. 2. Hegde et al. Semin Cancer Biol 2017. 3. Ferrara et al. Nat Rev Drug Discov 2004. 4. Gabrilovich et al. Nat Med 1996. 5. Gabrilovich et al. Blood 1998. 6. Oyama et al. J Immunol 1998. 7. Guermonprez et al. Annu Rev Immunol 2002. 8. Villadangos and Schnorrer. Nat Rev Immunol 2007. 9. Griffioen et al. Blood 1996. 10. Griffioen et al. Cancer Res 1996. 11. Goel et al. Physiol Rev 2011. 12. Motz et al. Nat Med 2014. 13. Hodi et al. Cancer Immunol Res 2014. 14. Wallin et al. Nat Commun 2016. 15. Gabrilovich and Nagaraj. Nat Rev Immunol 2009. 16. Huang et al. Cancer Res 2006. 17. Ko et al. Clin Cancer Res 2009. 18. Kuznetsov et al. J Immunol 2008. 19. Herbst et al. Nature 2014

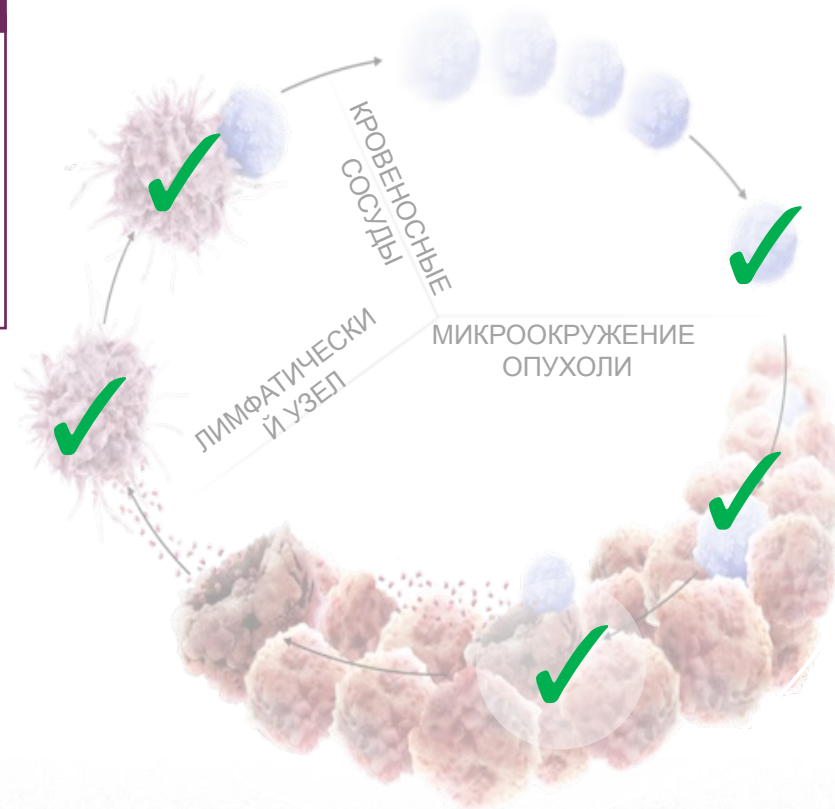
Целью комбинации является создание окружения для максимального использования возможностей иммунной системы для борьбы с раком

АТЕЗОЛИЗУМАБ

Восстанавливает противоопухолевый иммунитет, предотвращая дезактивацию Т-клеток

БЕВАЦИЗУМАБ

Оказывает антиангиогенное и иммуномодулирующее действие





РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ IMbrave 150

*Атезолизумаб и бевацизумаб
в лечении неоперабельной
гепатоцеллюлярной карциномы*

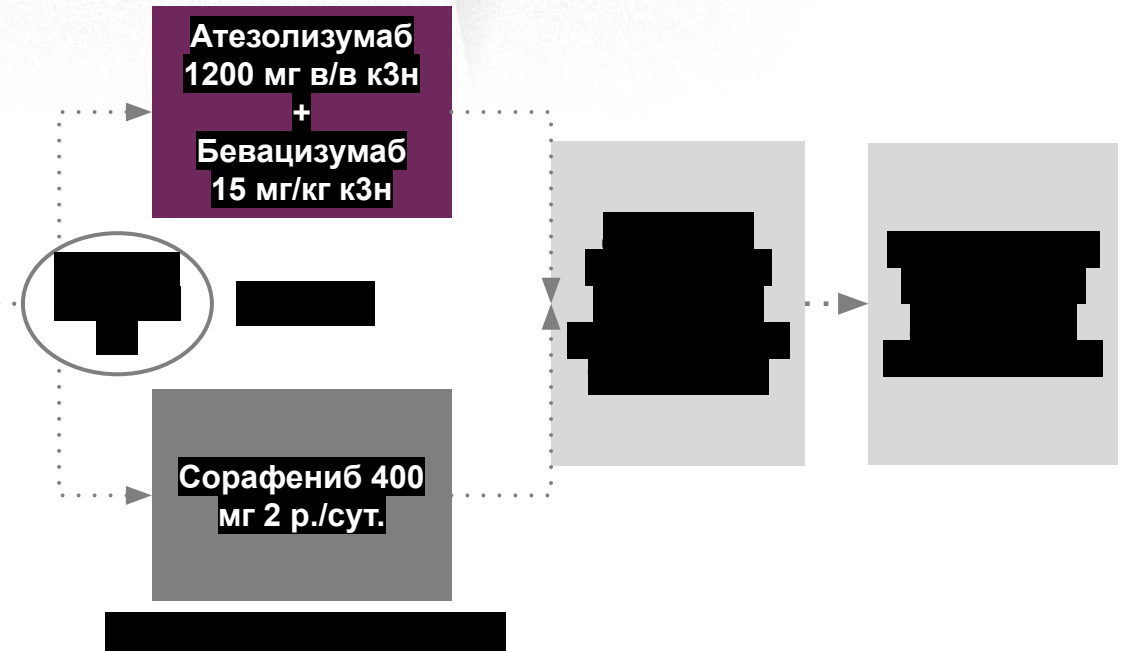
IMbrave 150: дизайн исследования

Основные критерии отбора

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Стратификация

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]



Комбинированные первичные конечные точки

- ОВ
- ВБП по оценке IRF согласно RECIST 1.1

Вторичные конечные точки:

- ЧОО по оценке IRF, Про согласно RECIST 1.1 и mRECIST для ГЦК
- PRO: ВДУ КЖ, физического и ролевого функционирования (EORTC QLQ-C30)
- Безопасность и переносимость, которые оценивали исходя из причины, частоты и степени тяжести НЯ согласно СТСАЕ версии 4.0 Национального института рака

IMbrave 150: характеристики пациентов, включенных в исследование (1 из 2)

- В исследование был включен:
 - 501 пациент из
 - 111 центров в
 - 17 странах мира
- Обе группы были оптимально сбалансированы по характеристикам включения

Характеристика	Атезолизумаб + бевацизумаб (n=336)	Сорафениб (n=165)
Медиана возраста (МКР), лет	64 (56, 71)	66 (59, 71)
Мужчины, n (%)	277 (82)	137 (83)
Географический регион, n (%)		
Азия, за исключением Японии	133 (40)	68 (41)
Остальные страны мира ^a	203 (60)	97 (59)
Функциональный статус по ECOG, n (%)		
0	209 (62)	103 (62)
1	127 (38)	62 (38)
Классификация Чайлд-Пью		
A5	239 (72)	121 (73)
A6	94 (28)	44 (27)
Стадии по Барселонской классификации рака печени		
A	8 (2)	6 (4)
B	52 (15)	26 (16)
C	276 (82)	133 (81)

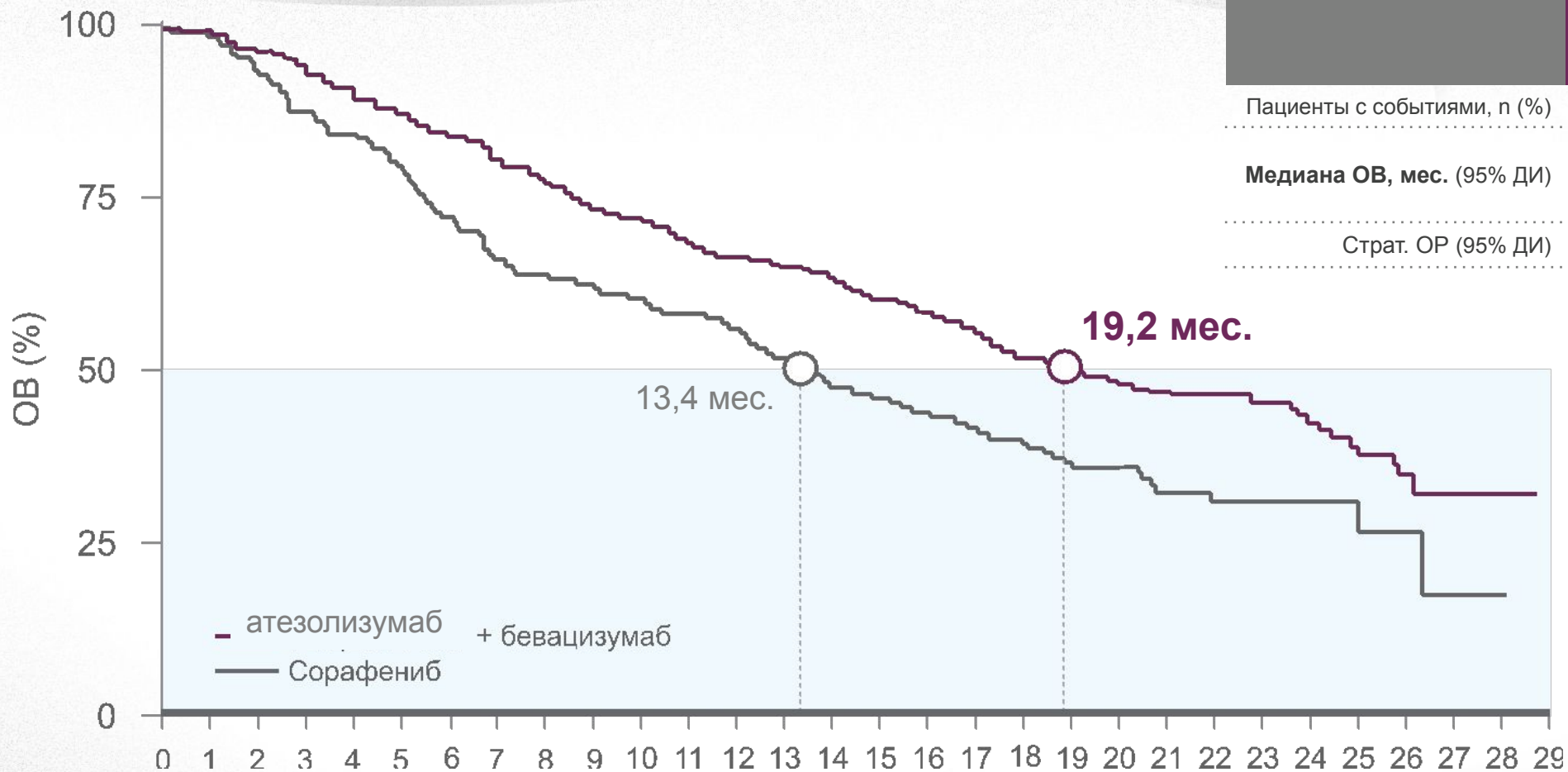
IMbrave 150: характеристики пациентов, включенных в исследование (2 из 2)

- 77% пациентов имели наличие макроваскулярной инвазии и/или внепеченочного распространения!

Характеристика	Атезолизумаб + бевацизумаб (n=336)	Сорафениб (n=165)
АФП на исходном уровне ≥ 400 нг/мл	126 (38)	61 (37)
Наличие макроваскулярной инвазии и/или внепеченочного распространения, n (%)	258 (77)	120 (73)
Наличие макроваскулярной инвазии, n (%)	129 (38)	71 (43)
Наличие внепеченочного распространения, n (%)	212 (63)	93 (56)
Варикозное расширение вен на исходном уровне	88 (26)	43 (26)
Варикозное расширение вен, по поводу которого осуществлялось лечение на исходном уровне	36 (11)	23 (14)
Причина гепатоцеллюлярной карциномы, n (%)		
Гепатит В	164 (49)	76 (46)
Гепатит С	72 (21)	36 (22)
Не связанная с вирусом ^a	100 (30)	53 (32)
Предшествующая местная терапия по поводу гепатоцеллюлярной карциномы, n (%)	161 (48)	85 (52)

UPDATE!

IMbrave 150: обновленные данные по ОВ (описательный анализ)

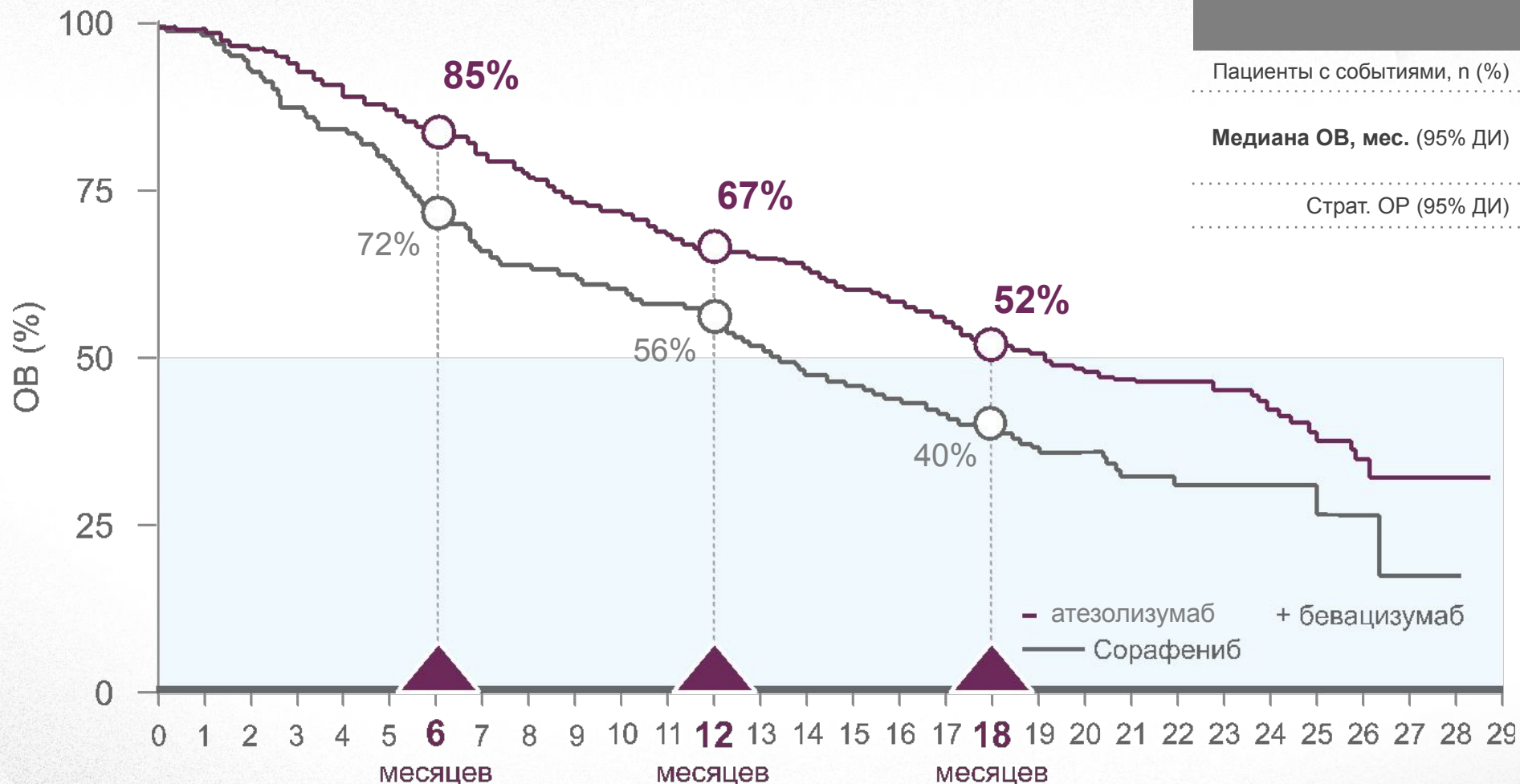


	Атезолизумаб + бевацизумаб (n=336)	Сорафениб (n=165)
Пациенты с событиями, n (%)	180 (54)	100 (61)
Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)	19,2 (17,0–23,7)	13,4 (11,4–16,9)
Страт. ОР (95% ДИ)	0,66 (0,52–0,85)	

На комбинации атезолизумаб + бевацизумаб медиана общей выживаемости зарегистрированной лекарственной терапии ГЦК впервые превысила 19 месяцев

UPDATE!

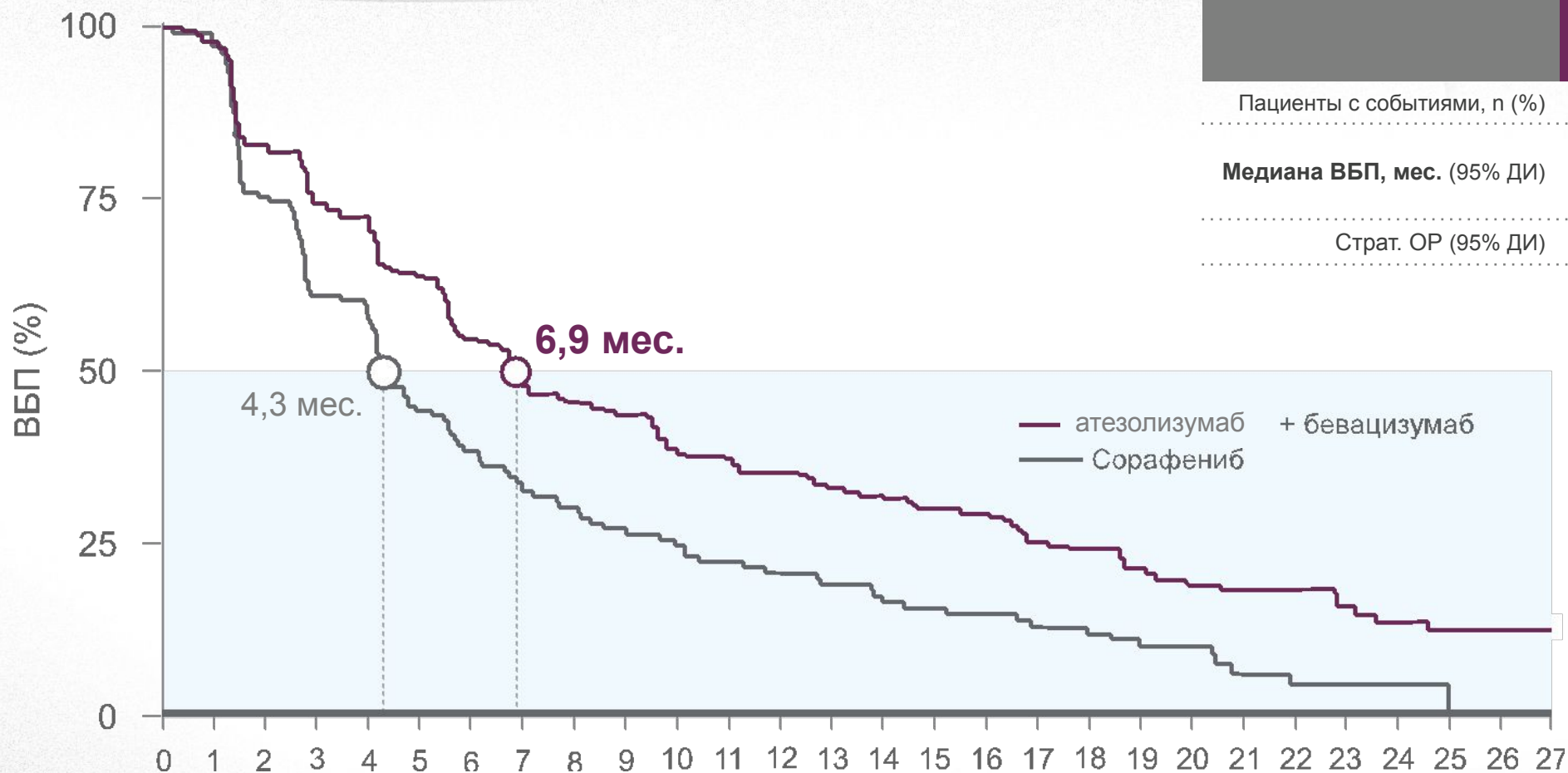
IMbrave 150: обновленные данные по ОВ (описательный анализ)



	Атезолизумаб + бевацизумаб (n=336)	Сорафениб (n=165)
Пациенты с событиями, n (%)	180 (54)	100 (61)
Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)	19,2 (17,0–23,7)	13,4 (11,4–16,9)
Страт. ОР (95% ДИ)	0,66 (0,52–0,85)	

UPDATE!

IMbrave 150: обновленные данные по ВБП (описательный анализ)

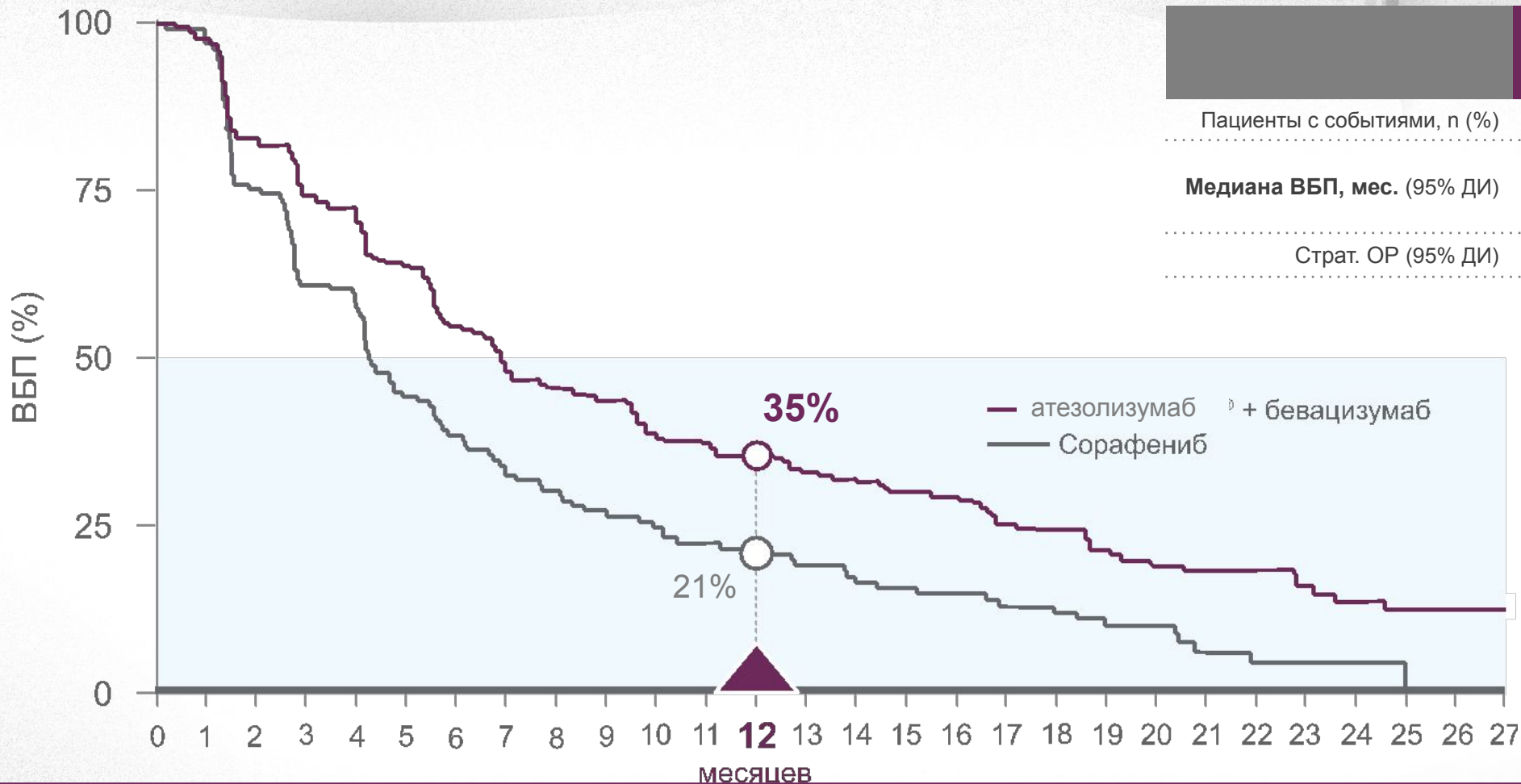


	Атезолизумаб + бевацизумаб (n=336)	Сорафениб (n=165)
Пациенты с событиями, n (%)	257 (79)	130 (79)
Медиана ВБП, мес. (95% ДИ)	6,9 (5,7–8,6)	4,3 (4,0–5,6)
Страт. ОР (95% ДИ)	0,65 (0,53–0,81)	

У пациентов не наблюдалось прогрессии заболевания более 6 месяцев с момента начала терапии комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб

UPDATE!

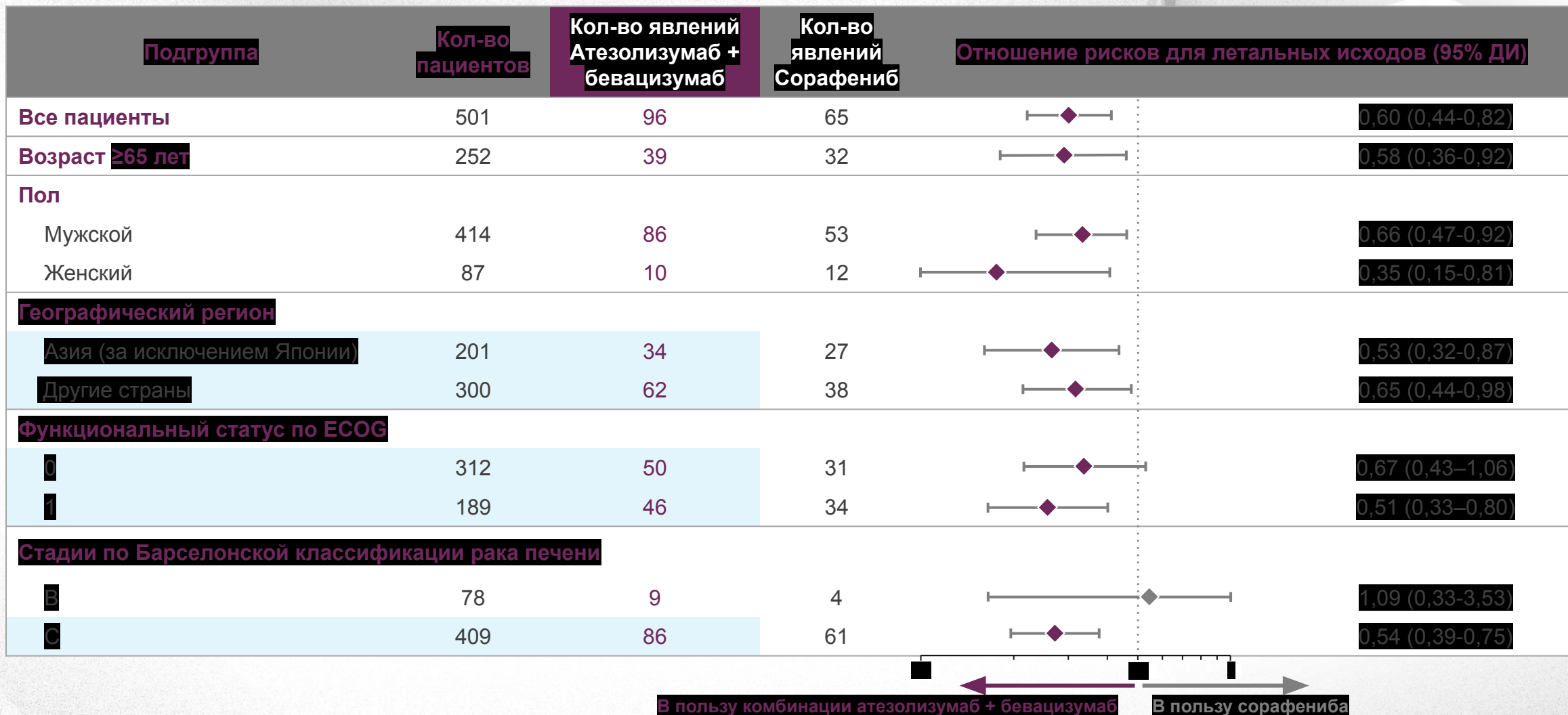
IMbrave 150: обновленные данные по ВБП (описательный анализ)



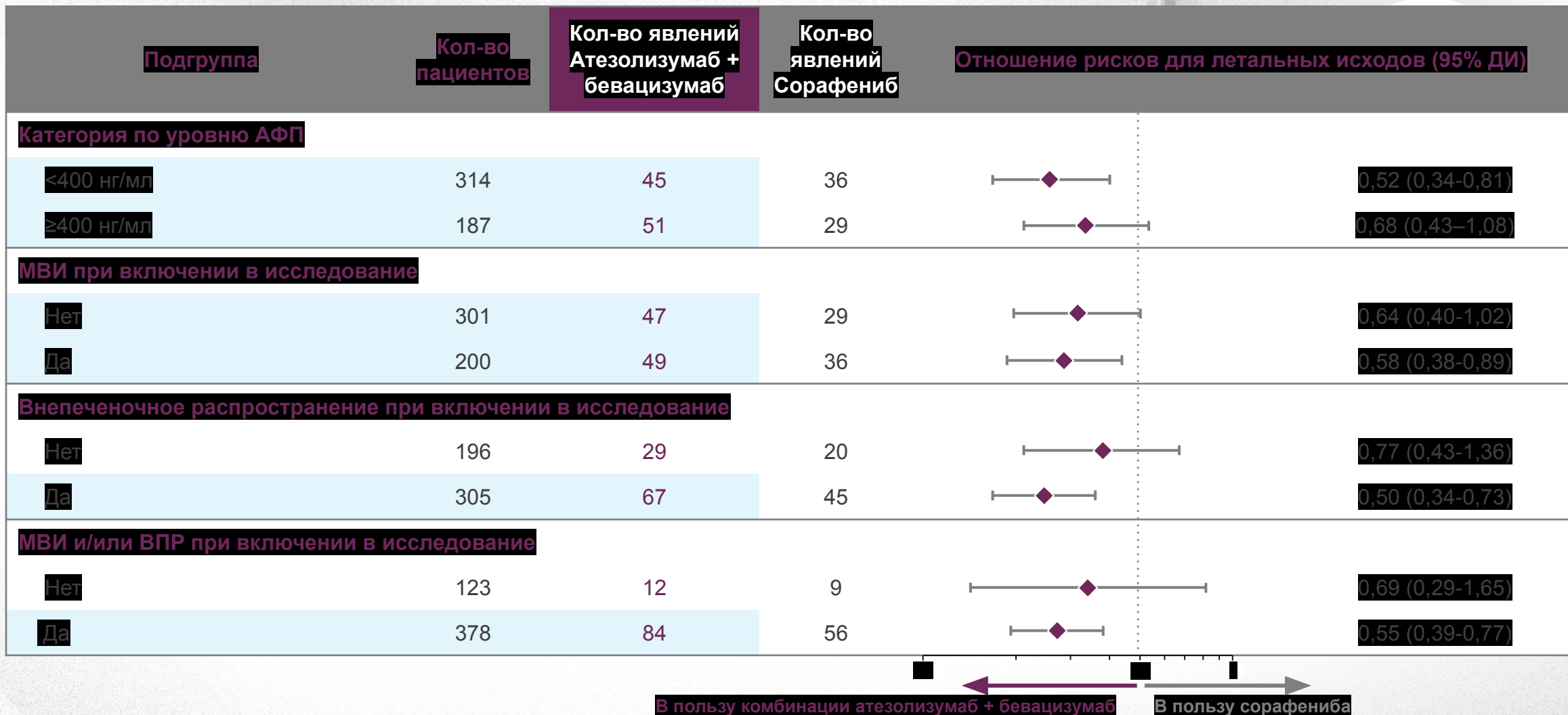
	Атезолизумаб + бевацизумаб (n=336)	Сорафениб (n=165)
Пациенты с событиями, n (%)	257 (79)	130 (79)
Медиана ВБП, мес. (95% ДИ)	6,9 (5,7–8,6)	4,3 (4,0–5,6)
Страт. ОР (95% ДИ)	0,65 (0,53–0,81)	

У каждого 3го пациента не наблюдалось прогрессии заболевания спустя год с момента начала терапии комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб

IMbrave 150: анализ ОВ в подгруппах (популяция ИТТ, 1 из 3)

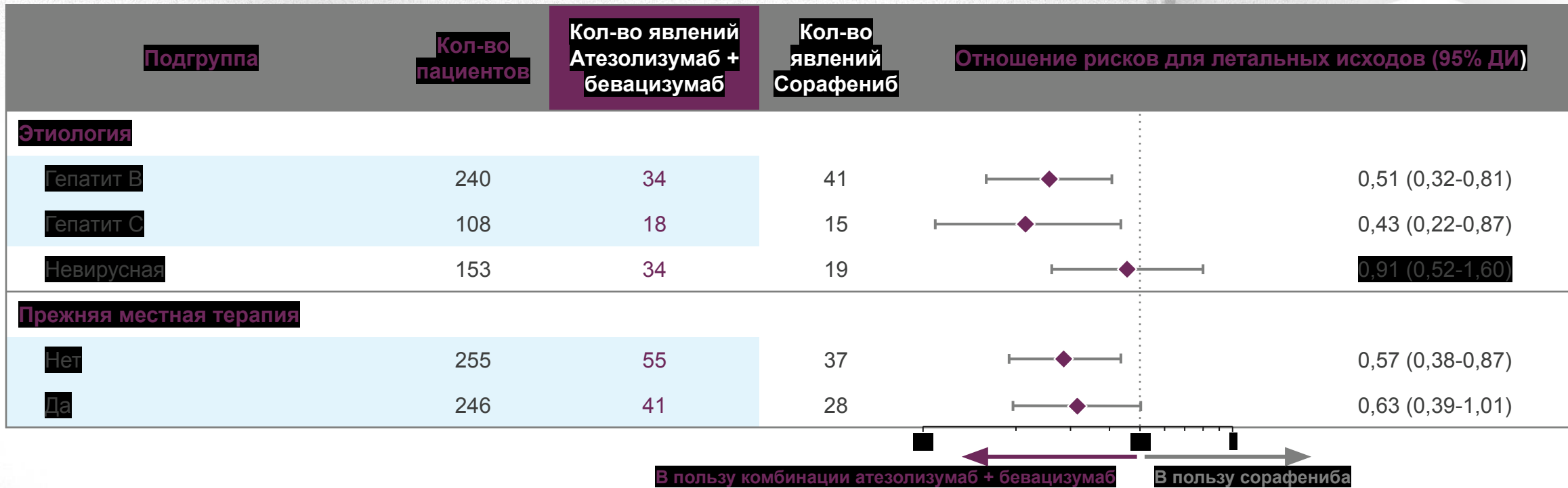


IMbrave 150: анализ ОВ в подгруппах (популяция ИТТ, 2 из 3)



ОВ – общая выживаемость. Отношение рисков по результатам нестратифицированных анализов. Доверительные интервалы для анализов подгрупп не скорректированы по множественным сравнениям. Стадия А по BCLC (Барселонская классификация рака печени) не представлена, поскольку участвовали только 14 пациентов, и оценка не была значимой. Finn et al. N Engl J Med 2020; 382:1894-1905

IMbrave 150: анализ ОВ в подгруппах (популяция ИТТ, 3 из 3)



IMbrave 150: анализ ВБП в подгруппах (популяция ИТТ, 1 из 3)

Подгруппа	Кол-во пациентов	Кол-во явлений Атезолизумаб + бевацизумаб	Кол-во явлений Сорафениб	Отношение рисков для летальных исходов (95% ДИ)
Все пациенты	501	197	109	0,59 (0,47-0,75)
Возраст ≥ 65 лет	252	88	58	0,63 (0,45-0,89)
Пол				
Мужской	414	161	90	0,59 (0,45-0,77)
Женский	87	36	19	0,60 (0,34-1,06)
Географический регион				
Азия (за исключением Японии)	201	75	46	0,46 (0,31-0,67)
Другие страны	300	122	63	0,70 (0,52-0,96)
Функциональный статус по ECOG				
0	312	113	61	0,57 (0,42-0,78)
1	189	84	48	0,63 (0,44-0,91)
Стадии по Барселонской классификации рака печени				
B	78	22	13	0,65 (0,33-1,30)
C	409	172	95	0,58 (0,45-0,75)

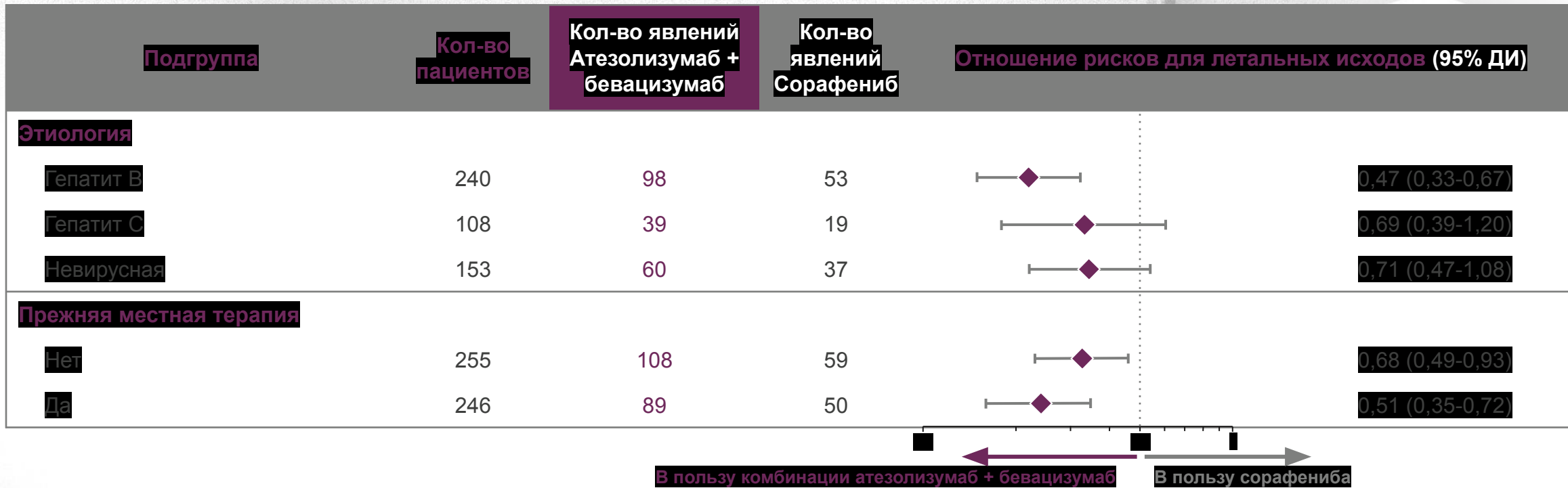
В пользу комбинации атезолизумаб + бевацизумаб

В пользу сорафениба

IMbrave 150: анализ ВБП в подгруппах (популяция ИТТ, 2 из 3)



IMbrave 150: анализ ВБП в подгруппах (популяция ITT, 3 из 3)



UPDATE!

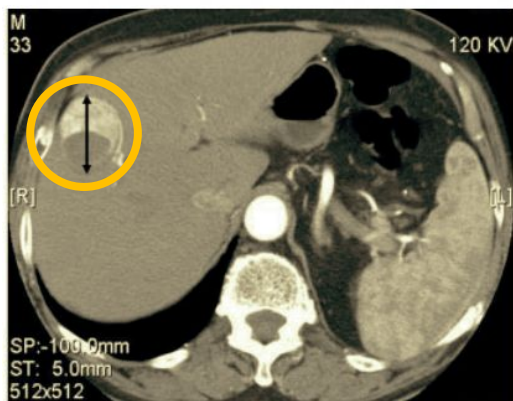
IMbrave 150: обновленные данные по частоте и длительности ответа

Показатель	Оценка IRF согласно RECIST 1.1		Оценка IRF согласно специфическим для ГЦК mRECIST	
	Атезолизумаб + бевацизумаб (n=326)	Сорафениб (n=159)	Атезолизумаб + бевацизумаб (n=325)	Сорафениб (n=158)
Подтвержденный объективный ответ, n [95% ДИ]	30 [25, 35]	11 [7, 17]	35 [40, 41]	14 [9, 20]
Полный ответ, n (%)	25 (8)	1 (<1)	39 (12)	4 (3)
Частичный ответ, n (%)	72 (22)	17 (11)	76 (23)	18 (11)
Стабильное заболевание, n (%)	144 (44)	69 (43)	121 (37)	65 (41)
Частота контроля заболевания, n (%)	241 (74)	87 (55)	236 (73)	87 (55)
Прогрессирование заболевания, n (%)	63 (19)	40 (25)	65 (20)	40 (25)
Продолжающиеся ответы, n (%)	54 (56)	5 (28)	58 (50)	6 (27)
Медиана ДО (95% ДИ), мес. ^b	18,1 (14,6; NE)	14,9 (4,9; 17,0)	16,3 (13,1; 21,4)	12,6 (6,1; 17,7)

Впервые полный ответ встречался у 8% пациентов принимающих комбинацию атезолизумаб + бевацизумаб , что выше чем на любой другой зарегистрированной лекарственной терапии ГЦК (по шкале RECIST 1.1)

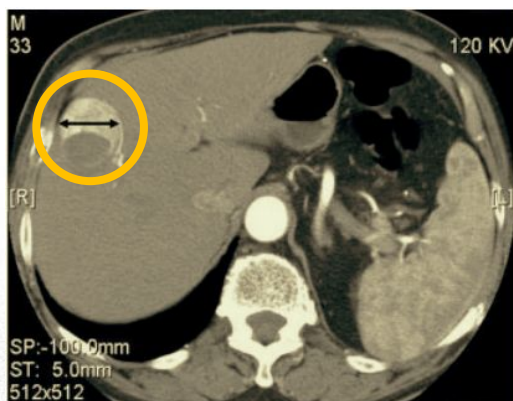
а В анализ ЧОО были включены только пациенты с измеримым заболеванием на исходном уровне б В анализ ЧОО и ДО были включены только подтвержденные респонденты; ЧОО –частота объективного ответа; ДО –длительность ответа
Медиана наблюдения 15,6 мес.
Finn et al. Представлено на конгрессе ASCO GI 17 января 2021

Другая точка зрения: согласно критериям mRECIST для ГЦК ответы оцениваются по-другому - измеряются только жизнеспособные опухоли без учета некроза (например, после ТАХЭ)



Согласно критериям **RECIST** измеряется наибольший диаметр целевого поражения¹

- Деваскуляризованная область и центральный некроз не дифференцируются от общей площади.



Согласно **mRECIST** для **ГЦК** измеряется наибольший диаметр жизнеспособной опухоли (при контрастном усилении в артериальной фазе визуализации на МРТ)

- Измеряемый диаметр не включает основные области некроза.

IMbrave 150: краткий общий обзор обновленных данных по безопасности

Нежелательные явления (НЯ), n (%)	Атезолизумаб + бевацизумаб (n=329)	Сорафениб (n=165)
НЯ всех степеней тяжести	322 (98)	154 (99)
Связанные с лечением	284 (86)	148 (95)
НЯ 3-4 степени тяжести	207 (63)	89 (57)
Связанные с лечением	143 (44)	72 (46)
НЯ 5 степени тяжести	23 (7)	9 (6)
Связанные с лечением	6 (2)	1 (1)
Серьезные НЯ	160 (49)	51 (33)
Связанные с лечением	76 (23)	25 (16)
НЯ, ставшие причиной досрочного прекращения любого вида лечения	72 (22)	18 (12)
Только атезолизумаб	5 (2)	—
Только бевацизумаб	35 (11)	—
Все схемы лечения	34 (10)	18 (12)
НЯ, ставшие причиной прерывания любого вида лечения	1950 (59)	68 (44)
НЯ, ставшие причиной изменения дозы при терапии сорафенибом	0	58 (37)

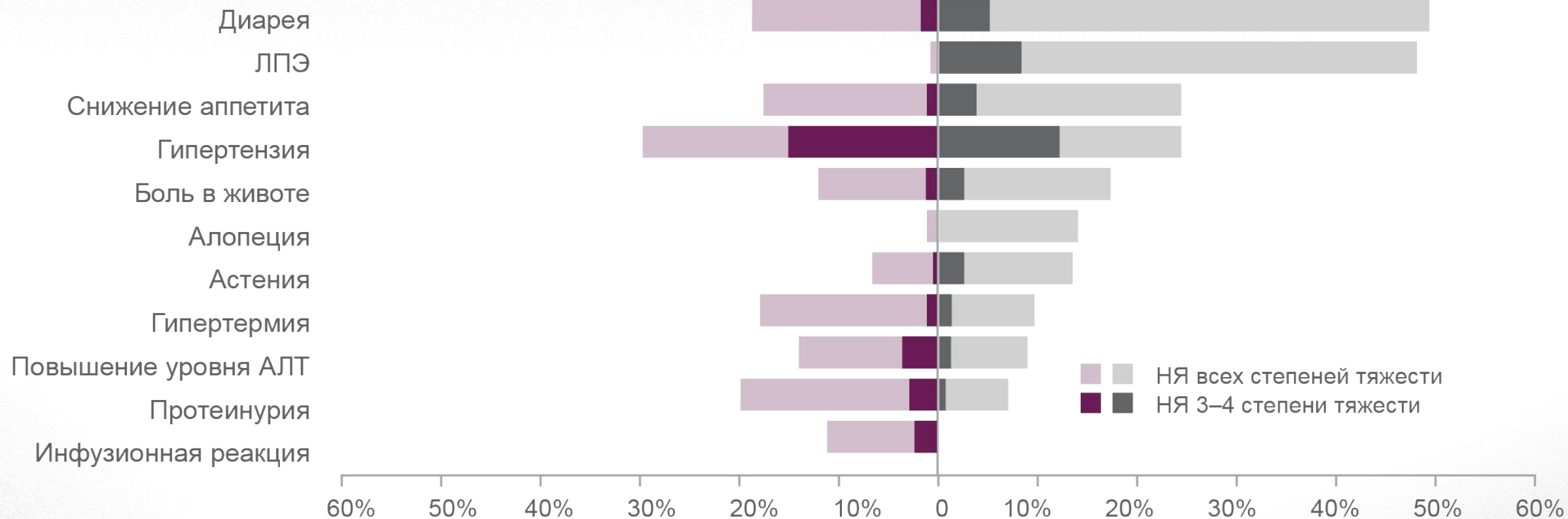
Аналогично сорафенибу

Без изменений с момента первичного анализа

IMbrave 150: безопасность

Атезолизумаб + Бевацизумаб

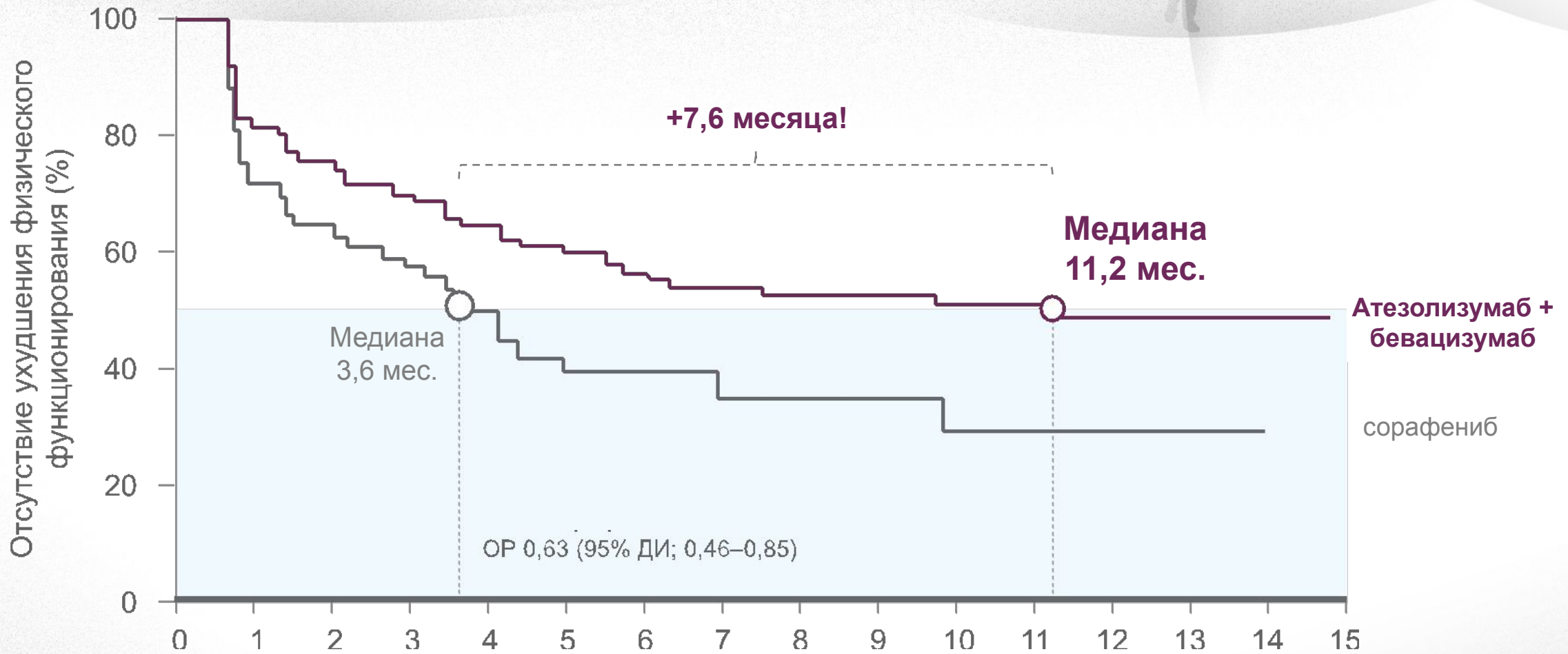
Сорафениб



Частота НЯ $\geq 10\%$ в любой группе и $> 5\%$ различий между группами

Частота НЯ 3-4 степени на комбинации атезолизумаб + бевацизумаб не увеличилась в сравнении с терапией сорафенибом, несмотря на большую продолжительность терапии

IMbrave 150: продолжительность сохранения качества жизни (результаты лечения по оценке пациента)



Качество жизни пациентов, получавших комбинацию атезолизумаб + бевацизумаб сохранялось более чем на 7 месяцев дольше в сравнении с терапией сорафенибом¹

IMbrave 150: ключевые результаты оценки эффективности¹⁻²

- Комбинация **атезолизумаб + бевацизумаб** это первая линия лекарственной терапии неоперабельной ГЦК
- На комбинации **атезолизумаб + бевацизумаб** **медиана общей выживаемости** зарегистрированной лекарственной терапии ГЦК **впервые превысила 19 месяцев**
- **У 7 из 10 пациентов** принимающих **атезолизумаб + бевацизумаб** был достигнут **контроль над заболеванием**
- **Впервые полный ответ** встречался у **8%** пациентов принимающих **атезолизумаб + бевацизумаб**, что выше чем на любой другой зарегистрированной лекарственной терапии ГЦК
- **Увеличение медианы общей выживаемости** на комбинации **атезолизумаб + бевацизумаб** почти **на 6 месяцев** в сравнении с **сорафенибом**
- У пациентов **не наблюдалось прогрессии заболевания более 6 месяцев** с момента начала терапии **атезолизумаб + бевацизумаб**
- **30% пациентов** принимающих **атезолизумаб + бевацизумаб** **достигли самого высокого объективного ответа** зафиксированного на зарегистрированной лекарственной терапии ГЦК (по шкале mRECIST 1.1)
- **Качество жизни пациентов**, получавших комбинацию **атезолизумаб + бевацизумаб** **сохранялось на 7 месяцев дольше** в сравнении с терапией **сорафенибом**

IMbrave 150: ключевые результаты оценки безопасности¹⁻²

- Несмотря на более длительную терапию комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб (7 месяцев на комбинации против 3 месяцев на сорафенибе), частота НЯ 3-4 степени была не выше, чем на терапии сорафенибом
- Частота кровотечений 3-4 степени на терапии комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб не была выше нежели на терапии сорафенибом
- На комбинации атезолизумаб + бевацизумаб не было выявлено новых НЯ, профиль безопасности комбинации соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов по отдельности



Благодарю за внимание