

На конференции ASCO «Рош» представит первые клинические данные о новом иммуноонкологическом препарате – антителе к TIGIT тираголумабу

- В исследовании II фазы CITYSCAPE продемонстрированы многообещающие результаты применения комбинации тираголумаба [1] и атезолизумаба у пациентов с PD-L1-положительным метастатическим немелкоклеточным раком легкого.
- Полные результаты будут представлены в ходе виртуальной конференции ASCO20, организованной Американским обществом клинической онкологии (ASCO).

Базель, 14 мая 2020 г. — Компания «Рош» сообщила о положительных результатах исследования II фазы CITYSCAPE — первого рандомизированного исследования, в котором оценивается эффективность и безопасность комбинации препаратов тираголумаб и атезолизумаб (Тецентрик®) в сравнении с монотерапией атезолизумабом, в качестве первой линии терапии пациентов с PD-L1-положительным метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Тираголумаб — новый противоопухолевый иммунотерапевтический препарат, предназначенный для связывания с белком TIGIT, который является контрольной точкой иммунного ответа и экспрессируется на иммунных клетках. И TIGIT, и PD-L1 играют важную роль в подавлении иммунного ответа, а блокада обоих сигнальных путей потенциально может повысить противоопухолевый иммунный ответ. Полные результаты будут представлены на устной сессии (абстракт №9503) виртуальной научной программы ASCO20, организованной Американским обществом клинической онкологии (ASCO), которая пройдет с 29 по 31 мая 2020 года.

«Мы рады поделиться результатами первого рандомизированного исследования антитела к TIGIT, которые говорят о многообещающей эффективности и безопасности применения нашего нового иммуноонкологического препарата тираголумаба в комбинации с атезолизумабом, — прокомментировал Леви Гарруэй, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». — Именно наши ученые обнаружили белок TIGIT, представляющий собой контрольную точку иммунного ответа и экспрессируемый на иммунных клетках. Мы надеемся, что одновременная блокада сигнальных путей TIGIT и PD-L1 позволит добиться более глубоких ответов пациентов на иммунотерапию, потенциально принесет пользу еще большему числу людей с онкозаболеваниями».

По результатам основного анализа, в популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat, ИТТ) для комбинации тираголумаба с атезолизумабом были достигнуты обе равноправные первичные конечные точки, в виде улучшения частоты объективных ответов (ЧОО) (31,3% и 16,2%

соответственно), наряду со снижением риска прогрессирования или смерти на 43% (ВБП) (медиана ВБП составила 5,4 и 3,6 месяца соответственно; отношение рисков (ОР) = 0,57, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,37-0,90), по сравнению с монотерапией препаратом атезолизумаб [2].

По результатам поискового анализа, проведенного у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (показателем пропорциональной экспрессии в опухолевой ткани [TPS] $\geq 50\%$), установлено клинически значимое улучшение ЧОО (55,2% и 17,2% соответственно) со снижением риска прогрессирования или смерти на 67% (медиана ВБП достигнута не была, по сравнению с 3,9 месяцами; ОР = 0,33, 95% ДИ: 0,15–0,72) при проведении комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией атезолизумабом [2].

Полученные данные позволяют предполагать хорошую переносимость комбинации тираголумаба с препаратом атезолизумаб, при этом частота всех нежелательных явлений (НЯ) 3-й или более высокой степени тяжести, вне зависимости от причинно-следственной связи, на комбинированной терапии двумя иммунотерапевтическими препаратами была схожа с таковой на монотерапии атезолизумабом (41,8% и 44,1% соответственно) [2].

По результатам 6-месячного наблюдения увеличение ЧОО и ВБП в группе комбинированной терапии тираголумабом и препаратом атезолизумаб сохранялось в популяциях как ИТТ, так и с высокой экспрессией PD-L1, а новых сигналов со стороны безопасности выявлено не было [2].

В рамках выполнения «Рош» своих обязательств по изучению новых возможностей иммунотерапевтических препаратов и комбинаций на их основе, недавно компания начала проведение двух клинических исследований III фазы для изучения тираголумаба в комбинации с препаратом атезолизумаб у пациентов с определенными разновидностями рака легкого (исследования SKYSCRAPER-01 и SKYSCRAPER-02). Кроме того, изучается применение тираголумаба в лечении других солидных опухолей, а также гематологических злокачественных новообразований. На одной из предстоящих медицинских конференций будут изложены дополнительные результаты, полученные в исследованиях Ia/b фазы препарата в лечении солидных опухолей.

Об исследовании CITYSCAPE [2]

CITYSCAPE — международное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование II фазы, посвященное изучению комбинации тираголумаба и атезолизумаба в сравнении с монотерапией атезолизумабом, у 135 пациентов, получающих первую линию терапии по поводу PD-L1-позитивного местнораспространенного нерезектабельного или метастатического немелкоклеточного рака легкого. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для проведения терапии тираголумабом в комбинации с атезолизумабом либо плацебо в комбинации с атезолизумабом, вплоть до прогрессирования заболевания или утраты клинической пользы.

Равноправными первичными конечными точками являлись частота объективных ответов и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичные конечные точки включали безопасность и общую выживаемость.

Результаты оценки эффективности

Группы	Популяция ИТТ (TPS≥1%) N=135		Популяция с высокой экспрессией PD-L1 (TPS≥50%) N=58		Популяция с низкой экспрессией PD-L1 (TPS1-49%) N=77	
	Тираголумаб + атезолизумаб (n=67)	Плацебо + атезолизумаб (n=68)	Тираголумаб + атезолизумаб (n=29)	Плацебо + атезолизумаб (n=29)	Тираголумаб + атезолизумаб (n=38)	Плацебо + атезолизумаб (n=39)
ЧОО, % (95% ДИ)	31,3 (19,5 – 43,2)	16,2 (6,7 – 25,7)	55,2 (35,3 – 75,0)	17,2 (1,8 – 32,7)	13,2 (1,15 – 25,2)	15,4 (2,8 – 28,0)
Отношение рисков (95% ДИ)	2,57 (1,07 – 6,14)*		5,91 (1,76 – 19,81) [†]		0,83 (0,23 – 3,00) [†]	
Медиана ВБП (95% ДИ)	5,4 (4,2 – не подлежит оценке)	3,6 (2,7 – 4,4)	Не подлежит оценке (5,4 – не подлежит оценке)	3,9 (2,1 – 4,7)	4,1 (1,6 – 5,6)	3,6 (1,5 – 5,0)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,57 (0,37 – 0,90)*		0,33 (0,15 – 0,72) [†]		0,85 (0,49 – 1,48) [†]	

* Со стратификацией

[†] Без стратификации

После 6-месячного наблюдения улучшение ЧОО (37,3% и 20,6% соответственно) и ВБП (медиана ВБП = 5,6 месяца, по сравнению с 3,9 месяцами) в группе тираголумаба и атезолизумаба в популяции ИТТ сохранялось. Результаты, полученные в популяции с высоким уровнем экспрессии PD-L1, также соответствовали результатам первого анализа, а медиана ВБП по-прежнему не была достигнута.

Результаты оценки безопасности

	Тираголумаб + атезолизумаб n=67	Плацебо + атезолизумаб n=68
Все НЯ степени 3-5	41,8%	44,1%
НЯ, связанные с лечением	80,6%	72%
НЯ, связанные с лечением, степени ≥3	14,9%	19,1%
НЯ, приведшие к отмене терапии	7,5%	10,3%

О тираголумабе и TIGIT [6]

Тираголумаб — моноклональное антитело, разработанное для связывания с TIGIT — белковым рецептором, расположенным на иммунных клетках [3, 4]. Связываясь с TIGIT, тираголумаб блокирует его взаимодействие с белком, известным как рецептор полиовируса (PVR, или CD155), который может подавлять иммунный ответ организма [5]. Блокада TIGIT и PD-L1 может синергически способствовать повторной активации Т-лимфоцитов и усиливать противоопухолевую активность натуральных киллеров (NK-клеток) [3, 7, 8].

О препарате атезолизумаб

Атезолизумаб (Тецентрик®) — моноклональное антитело, направленное на взаимодействие с белком PD-L1, который экспрессируется на опухолевых клетках и на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, блокируя его взаимодействия с рецепторами PD-1 и B7.1. Ингибируя PD-L1, препарат может способствовать активации Т-клеток. Атезолизумаб — противоопухолевый иммунотерапевтический препарат, обладающий потенциалом для использования в качестве основного элемента комбинаций с другими иммунотерапевтическими препаратами, таргетными препаратами и различными химиотерапевтическими схемами в лечении широкого спектра злокачественных новообразований. В основе разработки препарата атезолизумаб и клинической программы по данному препарату лежит наше глубокое понимание того, как иммунная система взаимодействует с опухолями и как активация иммунной системы способствует борьбе с онкологическими заболеваниями.

Атезолизумаб зарегистрирован в Европейском Союзе, США и России [9] в других странах мира как в виде монотерапии, так и в комбинации с таргетной терапией и/или химиотерапией при различных формах немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого, распространенного уротелиального рака, а также при PD-L1-положительном метастатическом тройном негативном раке молочной железы.

«Рош» в иммунотерапии рака

Более 50 лет компания «Рош» занимается разработкой инновационных лекарственных препаратов, которые обеспечивают значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний. Сегодня компания активно инвестирует в разработку инновационных методов лечения, которые помогают собственной иммунной системе человека бороться с онкологическим заболеванием. Применяя результаты наших фундаментальных исследований в иммунном профилировании опухолей в рамках разработанного компаний «Рош» цикла противоопухолевого иммунитета, мы представляем значительные преимущества, обеспечиваемые препаратом атезолизумаб, для все большего числа людей, живущих с онкологическими заболеваниями. В нашей программе разработки противоопухолевых иммунотерапевтических средств используется комплексный подход для достижения цели – восстановления иммунитета против рака и улучшения результатов лечения.

О немелкоклеточном раке легкого

Рак легкого является главной причиной онкологической смертности в мире [10]. Каждый год в связи с данным заболеванием умирают 1,76 млн человек, что означает более 4800 смертей по всему миру каждый день [10]. Рак легкого принципиально можно разделить на два важнейших типа: НМРЛ и мелкоклеточный рак легкого. НМРЛ является наиболее распространенным типом, на долю которого приходится около 85% от общего числа случаев [11]. НМРЛ включает неплоскоклеточную и плоскоклеточную разновидности, при этом плоскоклеточная форма характеризуется микроскопическим выявлением клеток плоской формы, выстилающих поверхность дыхательных путей [11].

О компании «Рош»

«Рош» (Базель, Швейцария) — глобальная инновационная компания в области фармацевтики и диагностики, которая использует передовую науку, чтобы улучшить жизни людей. В 2019 году инвестиции компании в исследования и разработки составили 11,7 млрд швейцарских франков. «Рош» является одним из крупнейших разработчиков и производителей биотехнологических лекарственных препаратов для лечения онкологических, аутоиммунных, инфекционных и неврологических заболеваний. Компания также является одним из лидеров в области диагностики *in vitro* и гистологической диагностики онкологических заболеваний, а также пионером в области самоконтроля сахарного диабета. Объединение фармацевтического и диагностического подразделений позволяет «Рош» быть одним из лидеров в области персонализированной медицины. АО «Рош-Москва» представляет в России фармацевтическое подразделение компании. Работая со всеми заинтересованными сторонами, мы стремимся улучшить доступ российских пациентов к инновационным технологиям в лечении заболеваний. 27 препаратов компании входят в перечень ЖНВЛП. «Рош» вносит долгосрочный вклад в развитие медицины, науки, общественного здравоохранения и фармацевтической промышленности в России. Подробнее на www.roche.ru.

Все товарные знаки, используемые или упомянутые в этом сообщении, защищены законом.

Ссылки

- [1] Препарат не зарегистрирован в РФ.
- [2] Rodriguez-Abreu, D et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE) [ASCO 2020 Abstract #9503].
- [3] Johnston RJ, Comps-Agrar L, Hackney J, et al. *Cancer Cell*. 2014;26(6):923-937
- [4] Yu X, Harden K, Gonzalez LC, et al. *Nat Immunol*. 2009;10(1):48-57.
- [5] Sanchez-Correa B, Valhondo I, Hassouneh F, et al. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):877.
- [6] Abbas AR, Baldwin D, Ma Y, Ouyang W, et al. *Genes Immun*. 2005;6(4):319-331.
- [7] Stanietsky N, Simic H, Arapovic J, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(42):17858-17863.
- [8] Kurtulus S, Sakuishi K, Ngiow SF, et al. *J Clin Invest*. 2015;125(11):4053-4062.
- [9] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тецентрик®. Государственный реестр

лекарственных средств, <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Доступ: 22.04.2020 г.

[10] World Health Organization: GLOBOCAN 2018 – Lung Cancer: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. [Internet; cited 2020 Feb] Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>

[11] American Cancer Society: What Is Lung Cancer? [Internet; cited 2020 Feb]: Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>.

Контакты для СМИ

+7 495 229 29 99 / moscow.media@roche.com