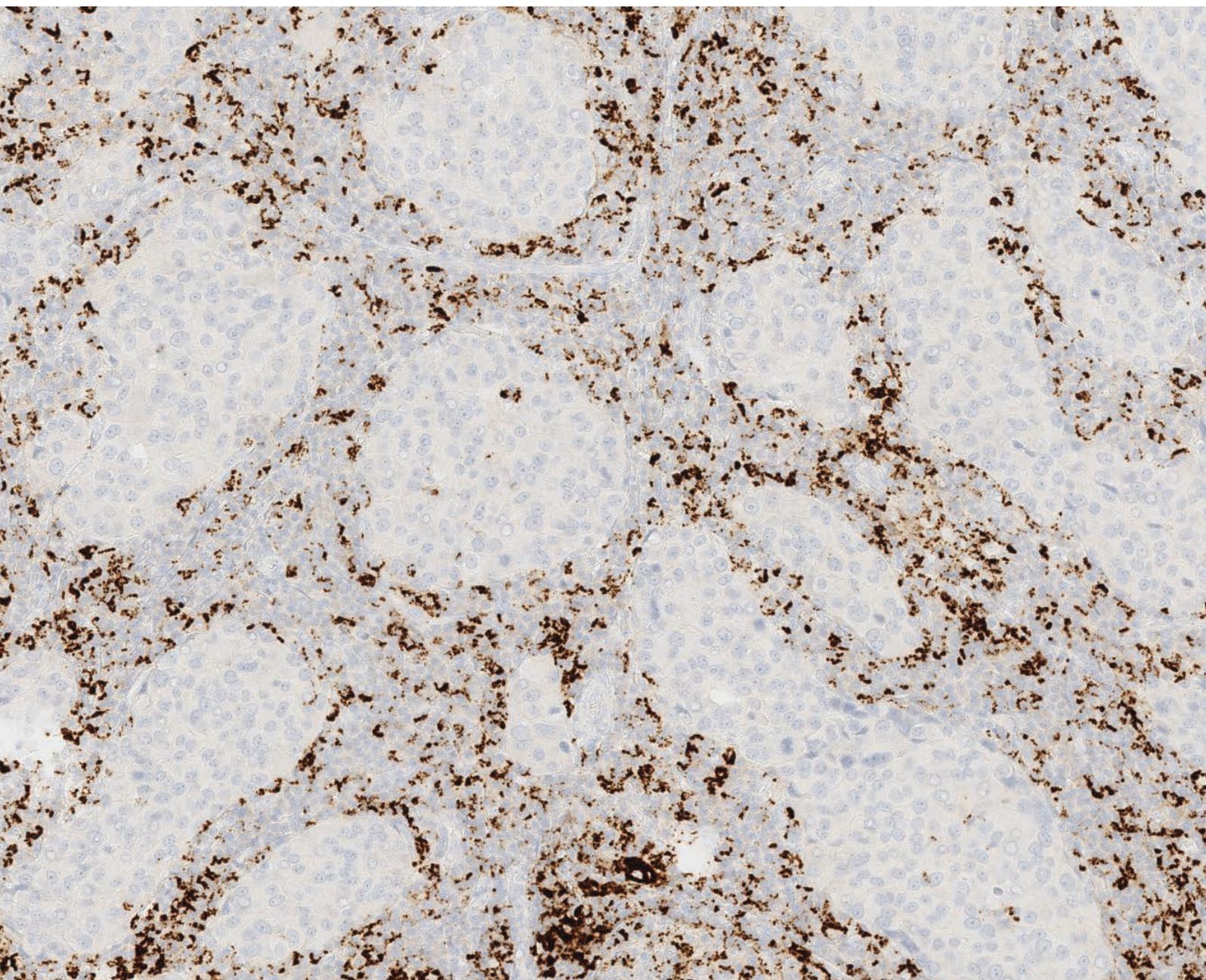


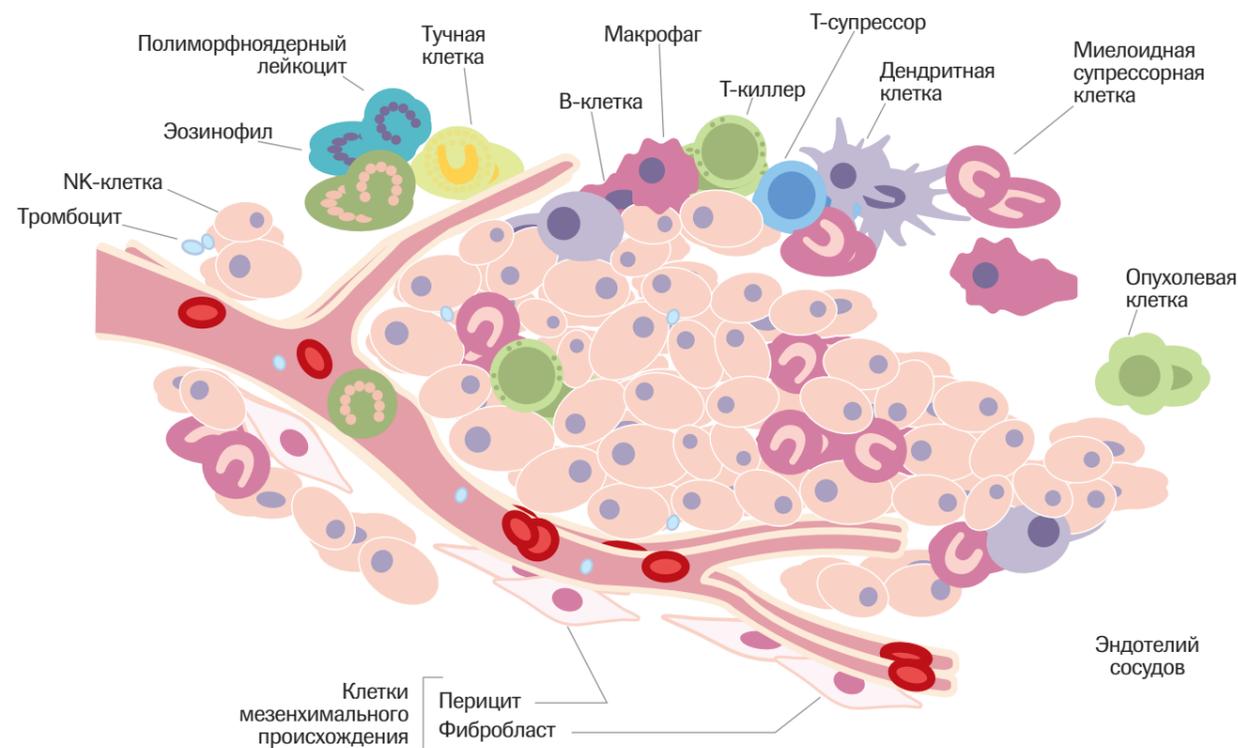
Тест VENTANA PD-L1 (SP142) Assay*

*Выявление пациентов с тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ), подходящих для терапии препаратом ТЕЦЕНТРИК®***



Микроокружение опухоли

Основной фактор прогрессирования опухоли



Что такое микроокружение опухоли?

Микроокружение опухоли (МОО) включает опухолевые, стромальные и иммунные клетки (такие как лимфоидные и миелоидные клетки), которые играют роль в иммунном ответе при опухолевом заболевании^{1,2}.

Почему МОО важно?

МОО формирует развитие опухоли (независимо от того, регрессирует ли опухоль, вырабатывает ли резистентность, уклоняется ли она от иммунного ответа и/или метастазирует) и, следовательно, влияет на результат лечения пациента³. Т-клеточная инфильтрация опухолевой ткани при тройном негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) является важным показателем для прогнозирования противоопухолевого иммунного ответа^{4,5,6}.

Какова роль PD-L1 в МОО?

Известно, что aberrantная экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках подавляет противоопухолевый иммунитет, что приводит к уклонению от распознавания иммунной системой⁷. Следовательно, прерывание сигнального пути PD-L1/PD-1 является эффективным способом активации противоопухолевого специфического Т-клеточного иммунитета, подавляемого экспрессией PD-L1 на клетках опухоли и МОО. Данный подход оказался эффективным. Определение экспрессии PD-L1 на иммунных клетках при метастатическом ТНРМЖ (мТНРМЖ) с использованием теста VENTANA PD-L1 (SP142) позволяет выявить пациентов, которые подходят для терапии препаратом ТЕЦЕНТРИК[®] 8,9.

Ваш выбор имеет значение

При определении статуса PD-L1 для решения вопроса об иммунотерапии важно выбрать оптимальный метод. Тест VENTANA PD-L1 (SP142) позволяет достоверно идентифицировать пациентов с тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ), которые могут получать терапию препаратом ТЕЦЕНТРИК[®] 9,10**.

Инновационный тест VENTANA PD-L1 (SP142) прост в использовании и интерпретации. Это первый одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) тест для определения экспрессии PD-L1 у пациентов путём окрашивания и подсчёта иммунных клеток в микроокружении опухоли. Тест предоставляет информацию, позволяющую врачам-онкологам принимать решения в отношении иммунотерапии при лечении ТНРМЖ.

При использовании теста VENTANA PD-L1 (SP142) окрашивается гетерогенная популяция иммунных клеток, большинство из которых морфологически соответствуют лимфоцитам, макрофагам, дендритным клеткам и полиморфноядерным лейкоцитам

Характеристики окрашивания при тройном негативном раке молочной железы (ТНРМЖ)

Базовое руководство

Ткани пациентов с ТНРМЖ, окрашенные с использованием теста VENTANA PD-L1 (SP142), оценивают по окрашиванию инфильтрирующей опухоли иммунных клеток (IC). IC — это иммунные клетки, присутствующие в интратуморальной и прилегающей перитуморальной строме. В это понятие включены лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и полиморфноядерные лейкоциты. IC оценивают как долю области опухоли, которую занимают иммунные клетки с окрашиванием PD-L1 любой интенсивности.

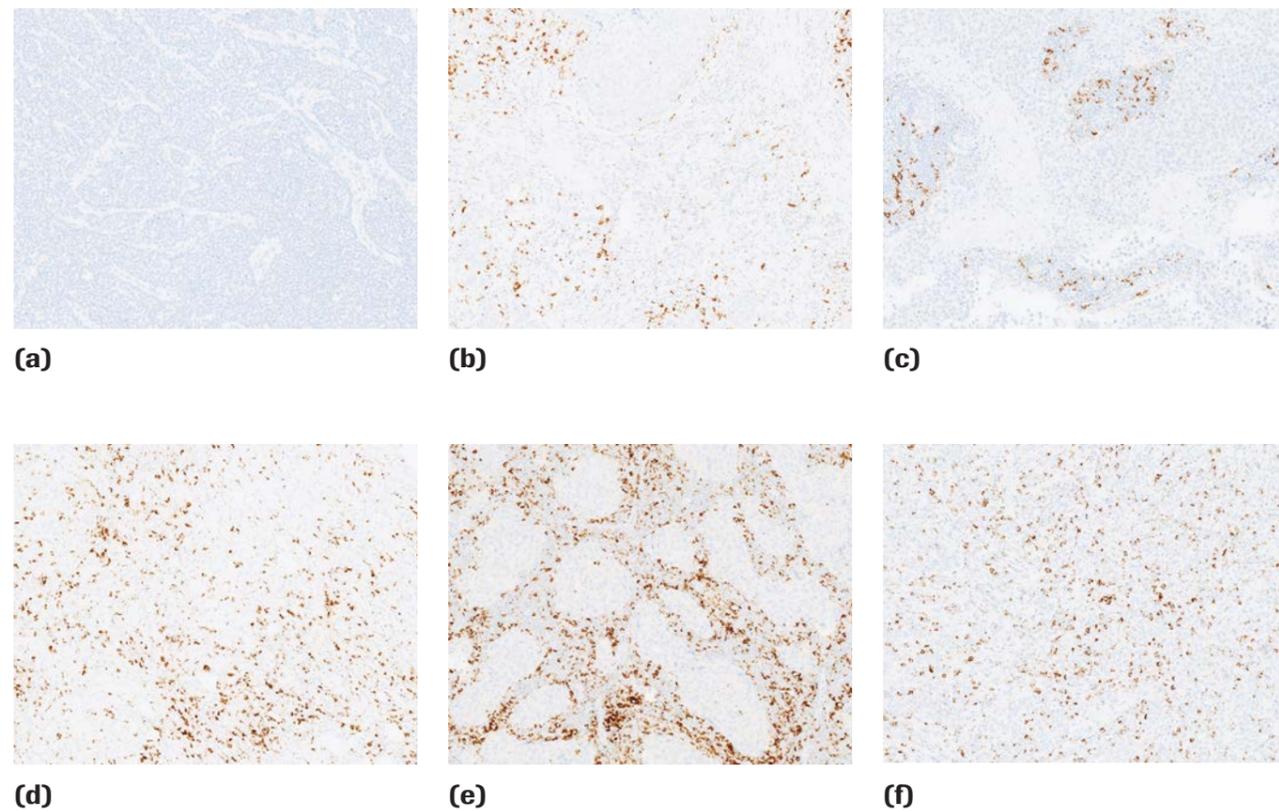
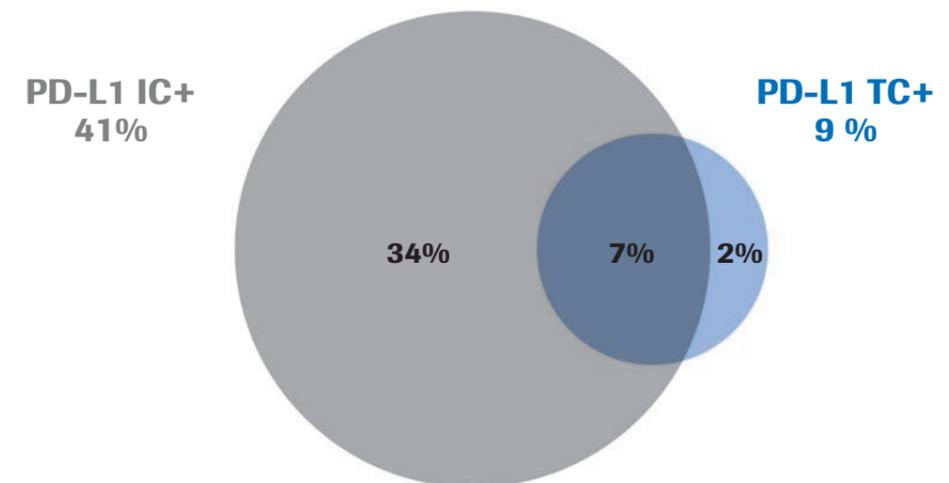


Рис. 1. Ткань ТНРМЖ, окрашенная с помощью теста VENTANA PD-L1 (SP142). Все изображения отсканированы с использованием слайд-сканера VENTANA DP200 при 10-кратном увеличении. Иммунные клетки демонстрируют темно-коричневое пунктирное или линейное окрашивание, которое является преобладающим паттерном окрашивания IC, наблюдаемым в большинстве тканей. Иногда также циркулярное периферическое окрашивание мембран IC, особенно в клетках, которые морфологически соответствуют макрофагам и/или дендритным клеткам. (a) Ткань ТНРМЖ с экспрессией PD L1 < 1 % IC по результатам теста VENTANA PD-L1 (SP142); (b), (c), (d), (e), (f) Ткань ТНРМЖ с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % IC по результатам теста VENTANA PD-L1 (SP142).

Эффективность окрашивания и подсчёта иммунных клеток

Тест VENTANA PD-L1 (SP142) – это первый тест, который был зарегистрирован в качестве медицинского изделия для диагностических целей в РФ для определения экспрессии PD-L1 у пациентов путём окрашивания и подсчёта инфильтрирующей опухоль иммунных клеток в микроокружении опухоли. С помощью данного теста патоморфологи и врачи различных специальностей могут получить актуальную информацию, необходимую для принятия решений в отношении целесообразности лечения заболевания препаратами ТЕЦЕНТРИК® (атезолизумаб) + наб-паклитаксел при мТНРМЖ^{8,9}.

При ТНРМЖ PD-L1 экспрессируется в основном на инфильтрирующей опухоль иммунных клетках (IC)¹¹



Алгоритм оценки результатов теста VENTANA PD-L1 (SP142)* при ТНРМЖ

Таблица 1. Алгоритм оценки результатов теста VENTANA PD-L1 (SP142) при ТНРМЖ

Критерии/характеристики окрашивания	Экспрессия PD-L1
Отсутствие какого-либо заметного окрашивания PD-L1 [ИЛИ] Наличие заметного окрашивания PD-L1 любой интенсивности в инфильтрирующей опухоль иммунных клетках, покрывающих < 1 % области опухоли, занимаемой опухолевыми клетками и интратуморальной и прилегающей перитуморальной стромой.	< 1 % IC
Наличие заметного окрашивания PD-L1 любой интенсивности в инфильтрирующей опухоль иммунных клетках, покрывающих ≥ 1 % области опухоли, занимаемой опухолевыми клетками и интратуморальной и прилегающей перитуморальной стромой.	≥ 1 % IC

Результаты определения экспрессии PD-L1 на инфильтрирующей опухоль иммунных клетках (IC) отображаются как

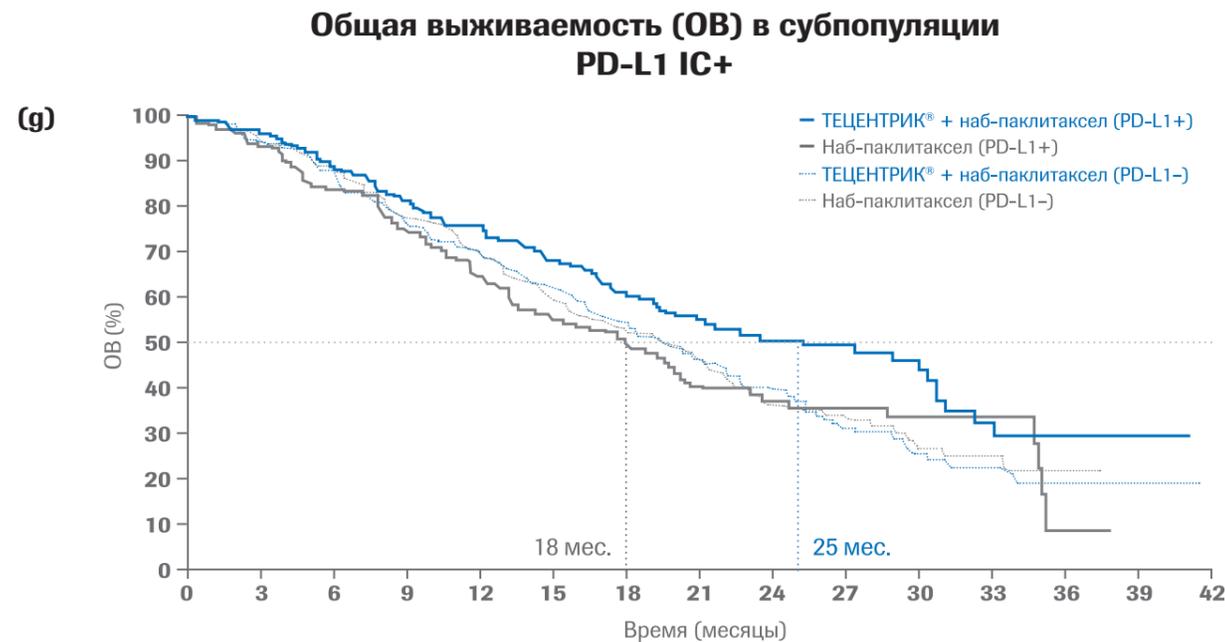
< 1% IC или ≥ 1% IC

*Подробную информацию об алгоритме оценки результатов см. в Руководстве по интерпретации результатов теста VENTANA PD-L1 (SP142) при ТНРМЖ¹³
 TC – клетки опухоли (tumor cells).

Клиническая значимость определения экспрессии PD-L1 при ТНRMЖ

При добавлении препарата ТЕЦЕНТРИК® к терапии наб-паклитакселом в популяции PD-L1+ пациентов наблюдается клинически значимое повышение показателя общей выживаемости (ОВ) с медианой 25 месяцев в группе ТЕЦЕНТРИК® + наб-паклитаксел и 18 месяцев в группе плацебо + наб-паклитаксел (+7 месяцев)¹².

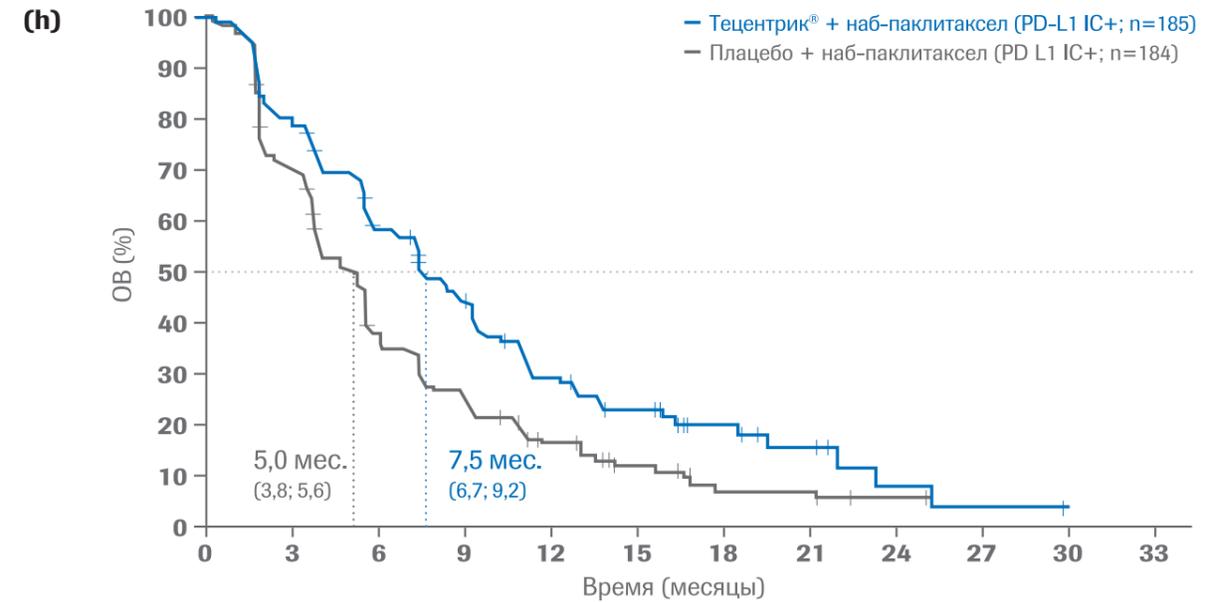
- В промежуточном анализе популяции всех пациентов, включенных в исследование статистически значимое повышение ОВ не достигнуто
- Однако клинически значимое повышение показателя ОВ наблюдалось у PD-L1+ пациентов при приеме комбинации ТЕЦЕНТРИК® + наб-паклитаксел *
- Результаты тестирования пациентов с метастатическим ТНRMЖ помогают отобрать пациентов для лечения препаратами ТЕЦЕНТРИК® + наб-паклитаксел и улучшить результаты в данной популяции.



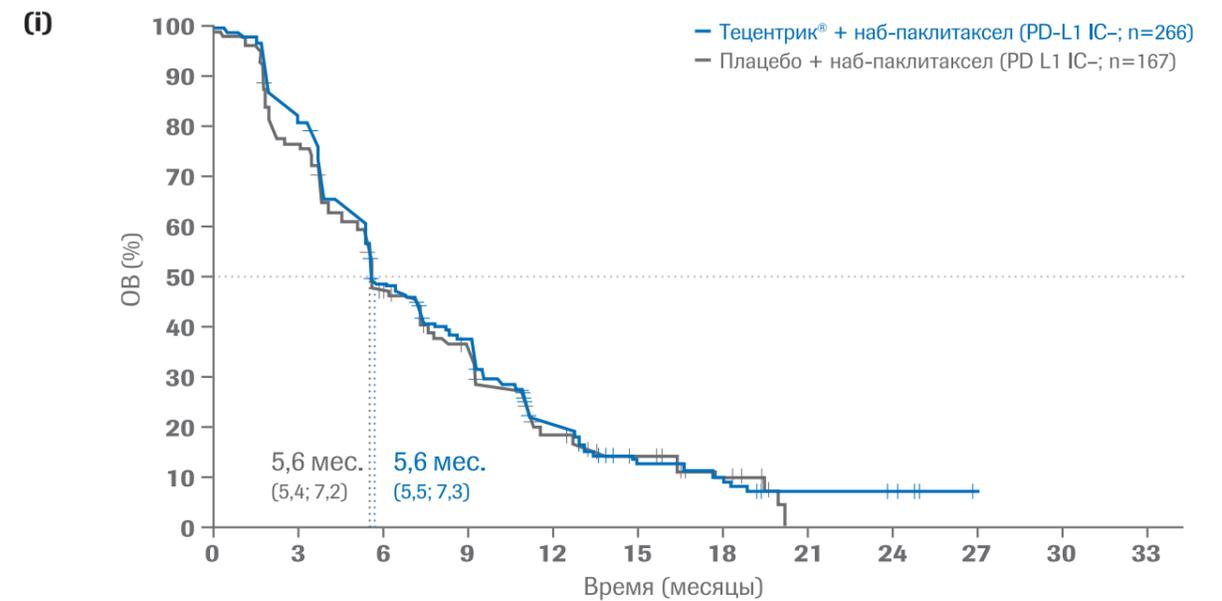
*Согласно заранее определённой иерархии анализа сравнение ОВ в группах лечения в популяции PD-L1+ не было проверено официально в данном промежуточном анализе, а результат представлен только в описательных целях.

Установлено клинически и статистически значимое повышение показателя общей выживаемости без прогрессирования (ВБП) с медианой 2,5 месяца у пациентов в популяции PD-L1+, получавших терапию комбинацией препарата ТЕЦЕНТРИК® и наб-паклитаксела¹¹.

ВБП в субпопуляции PD-L1 IC+



ВБП в субпопуляции PD-L1 IC-



(h) Анализ Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования (ВБП) среди пациентов, у которых наблюдались опухоли, положительные по экспрессии PD-L1 ($\geq 1\%$ экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках [положительная подгруппа PD-L1]).

(i) Анализ Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования (ВБП) среди пациентов, у которых наблюдались опухоли, отрицательные по экспрессии PD-L1 ($\leq 1\%$ экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках [отрицательная подгруппа PD-L1]).



Как протестировать пациента на PD-L1 через программу RUSSCO?

- Необходимо зарегистрироваться на сайте диагностической программы RUSSCO www.cancergenome.ru
- Получить индивидуальный код для пациента
- Подписать **информированное согласие пациента**
- В случае возникновения каких-либо вопросов работает горячая линия **8 (800) 600-36-70**

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 неoadъювантной или адъювантной химиотерапии. *Комбинированная терапия метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию; в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* после предшествующей химиотерапии. *Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* распространенный мелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии. *Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациентов:* в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ 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. Рекомендуемая доза препарата Тецентрик® при применении в качестве монотерапии или комбинированной терапии составляет: 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. *Комбинированная терапия препаратом Тецентрик®.* Начальная доза: препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше в виде в/в инфузии с последовательным введением: бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов (при немелкоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии) или наб-паклитаксела и карбоплатина, каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов, Тецентрик® с наб-паклитакселом и карбоплатином применяются в день 1 каждого 21-дневного цикла, наб-паклитаксел дополнительно применяется в день 8 и день 15 (при немелкоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии) или карбоплатина и затем этопозид в виде в/в инфузии в первый день цикла, далее этопозид применяется в виде в/в инфузии на 2 и 3 дни цикла каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (при распространенном мелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии). Поддерживающая доза (следует за начальной дозой): препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше в виде в/в инфузии каждые 3 недели без сопутствующего применения химиотерапии или с последующим введением бевацизумаба каждые 3 недели (при начальной терапии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином). При тройном негативном раке молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом (экспрессия PD-L1 $\geq 1\%$) препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше, в виде в/в инфузии. Наб-паклитаксел применяется в дозе 100 мг/м² в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Тецентрик®, возникли у $\geq 10\%$ пациентов: инфекция мочевыводящего тракта, инфекция легкого, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, гипотиреоз, снижение аппетита, гипомагнемия, периферическая нейропатия, головокружение, одышка, кашель, диарея, тошнота, рвота, запор, сыпь, зуд, артралгия, боль в спине, боль в мышцах и костях, повышенная утомляемость, астения, лихорадка, головная боль, гипертензия, alopecia. **Описание отдельных нежелательных реакций (возникли у $\geq 1\%$ пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®).** Развитие иммуноопосредованного пневмонита наблюдалось у 2,7% пациентов, иммуноопосредованного гепатита у 2,0% пациентов, иммуноопосредованного колита у 1,1% пациентов, иммуноопосредованного гипотиреоза у 5,2% пациентов. Дополнительная информация. Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать высокоэффективные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик® и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата. Препарат Тецентрик® не следует применять во время беременности. Поскольку возможность отрицательного воздействия препарата Тецентрик® на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-004652 от 31.03.2020 г. **Полная информация о препарате Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий) представлена в инструкции по медицинскому применению. О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com**

Список литературы

1. NCI Dictionary of Cancer Terms. Tumor microenvironment. Available at <http://www.cancer.gov/publication/s/dictionaries/cancer-terms?cdrid=561725>. Accessed on 1/9/19.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1-10.
3. Chen F, Zhuang X, Lin L, Yu P, Wang Y, Shi Y, Hu G, Sun Y. BMC Med. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. 2015 Mar 5;13:45. doi: 10.1186/S12916-015-0278-7.
4. Lehmann, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2750-67.
5. Cimino-Matthews, et al. Metastatic triple-negative breast cancers at first relapse have fewer tumor-infiltrating lymphocytes than their matched primary breast tumors: a pilot study. *Hum Pathol*. 2013 Oct;44(10):2055-63.
6. Loi, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the Fin HER trial. *Ann Oncol*. 2014 Aug 25(S):1544-50.
7. Blank, C and Mackensen, A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother*. 2007; 56(5): p. 739-745.
8. P Schmid et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov29;379(22):2108-2121.
9. Ventana Medical Systems Inc. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Package Insert.
10. TECENTRIQ инструкция по медицинскому применению.
11. Schmid, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018.
12. Schmid P, Rugo HS, Adams S et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):44-59.
13. Ventana Medical Systems Inc. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Регистрационные удостоверения:

*Реагент Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay для иммуногистохимической оценки лиганда-1 белка программируемой смерти в in vitro диагностике к иммунонейтрам автоматическим серии Ventana BenchMark N°P3H 2020 /9554 от 21.01.2020

**РУ ЛП-004652, дата регистрации 18.01.2018

Ventana и BENCHMARK являются товарными знаками Рош.

Все другие товарные знаки являются собственностью соответствующих правообладателей

АО «Рош-Москва»

Официальный дистрибьютор

«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)

107045, Россия, г. Москва

Трубная площадь, дом 2

Помещение I, этаж 1, комната 42

МФК «Галерея Неглинная»

Тел.: +7 (495) 229-29-99

www.roche.ru