

# Poodinės atezolizumabo formos farmakokinetika, veiksmingumas, imunogeniškumas ir saugumas gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. IMscin001 klinikinio tyrimo (2 dalies) duomenys

THE PHARMACOKINETICS, EFFICACY, IMMUNOGENICITY, AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB SUBCUTANEOUS IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. IMSCIN001 CLINICAL STUDY (PART 2)

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Programuotos ląstelių žūties ligando 1 (PD-L1) inhibitoriaus atezolizumabo skyrimas į veną patvirtintas daugumai solidinių navikų gydyti. Siekiant pagerinti gydymo patogumą ir sveikatos priežiūros veiksmingumą, sukurtas atezolizumabo ir rekombinantinės žmogaus hialuronidazės PH20 junginys, skirtas naudoti po oda. IMscin001 atsitiktinių imčių, daugiacentris III fazės klinikinis tyrimas (2 dalis) parodė, kad atezolizumabas, leidžiamas po oda, palyginti su leidžiamu į veną, rodo ne prasčiau vaisto pasiskirstymo po pirmosios injekcijos rezultatus. Veiksmingumas, saugumas ir imunogeniškumas tarp gydymo grupių buvo panašūs ir atitiko ankstesnių klinikinių tyrimų, kai atezolizumabas buvo patvirtintas įvairioms onkologinėms ligoms gydyti leidžiant į veną, rezultatus. Panaši vaisto ekspozicija ir klinikinės baigtys, skiriant gydymą atezolizumabu po oda ir į veną, pagrindžia po oda leidžiamo atezolizumabo skyrimą kaip alternatyvą į veną leidžiamam atezolizumabui, o tai gali pagerinti sveikatos priežiūros veiksmingumą ir patogumą tiek pacientams, tiek sveikatos priežiūros specialistams.

**Reikšminiai žodžiai:** atezolizumabas, imunoterapija, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, farmakokinetika, rekombinantinė žmogaus hialuronidazė PH20, leidžiamas po oda.

**Summary.** The programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor atezolizumab is approved for IV use in various solid tumour types. To improve treatment convenience and healthcare efficiencies, a coformulation of atezolizumab and recombinant human hyaluronidase PH20 was developed for subcutaneous use. Part 2 of IMscin001 was a randomised phase III, open-label, multicentre noninferiority study, which confirmed that subcutaneous atezolizumab, compared with intravenous form, demonstrated noninferior drug exposure at cycle 1. Efficacy, safety, and immunogenicity were similar between arms and consistent with the known profile for intravenous atezolizumab. Similar drug exposure and clinical outcomes following subcutaneous and intravenous atezolizumab administration support the use of subcutaneous atezolizumab as an alternative to atezolizumab intravenous, which has the potential to improve efficiencies in healthcare and increase convenience for both patients and healthcare professionals.

**Keywords:** atezolizumab, immunotherapy, non-small cell lung cancer, pharmacokinetics, recombinant human hyaluronidase PH20, subcutaneous.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1492>

### IVADAS

Programuotos ląstelių žūties ligando 1 (PD-L1) inhibitoriaus atezolizumabo, skiriamo į veną, veiksmingumas įrodytas eilės solidinių navikų, tarp jų ir smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (SLPV) bei nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV), gydyme. Siekiant inovatyvių pokyčių medikamentų skyrimo srityje, įvairių ligų gydyme po oda leidžiamų vaistų formos

dėl patogumo pacientui ir mažėjančių gydymo kaštų tampa alternatyva vaistų leidimui į veną. Remiantis ankstesniais klinikiniais tyrimais, dauguma pacientų teikia pirmenybę po oda leidžiamų vaistų formoms, palyginti su leidžiamomis į veną, dėl keleto priežasčių: mažesnis skausmas ir nepatogumas vaisto leidimo metu, greitesnis vaisto suleidimas, dėl ko trumpėja bendra ligoninėje praleisto laiko trukmė. Taip pat vais-

to skyrimas po oda leidžia reikšmingai sumažinti ne tik laiko, bet ir finansines sąnaudas medicinos įstaigoms. Atsižvelgiant į šiuos po oda skiriamos vaisto formos privalumus, sukurta po oda leidžiamo atezolizumabo forma junginyje su rekombinantine žmogaus hialuronidaze PH20 (angl. *recombinant human hyaluronidase PH20*, rHuPH20). Dar 2005 m. JAV maisto ir vaistų administracija (angl. *United States Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino rHuPH20 hidracijai užtikrinti ir vaistinių medžiagų dispersijai bei absorbcijai padidinti leidžiant juos po oda. Dėl šių savybių rHuPH20 naudota daugumos po oda skiriamų vaistų formų kūrime. Klinikiniai tyrimai patvirtino, kad rHuPH20 (2 000 U/ml) junginyje su kitais priešvėžiniais vaistais, tokiais kaip trastuzumabas arba rituksimabas, skirtais leisti po oda, pasižymi panašiomis farmakokinetinėmis savybėmis bei rodo ne prastesnius saugumo ir veiksmingumo rodiklius nei į veną skiriamos šių vaistų formos. Remiantis šiais duomenimis, rHuPH20 (2 000 U/ml) naudotas ir atezolizumabo, skiriamo po oda, formai kurti.

Po oda skiriamo atezolizumabo formos farmakokinetinės savybės, veiksmingumas, imunogeniškumas ir saugumas išsamiai išanalizuoti dviejų dalių, atsitiktinių imčių Ib/III fazių klinikiniame tyrime IMscin001, į kurį įtraukti sergantieji vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kai liga progresavo po chemoterapinio gydymo platinos pagrindu.

Pirmosios IMscin001 klinikinio tyrimo dalies tikslas – įvertinti skirtingų atezolizumabo farmakologinių formų farmakokinetines savybes. Tikslas pasiektas, nustačius mažiausią atezolizumabo kiekį serume (angl. *trough serum concentration*,  $C_{\text{trough}}$ ) po pirmosios atezolizumabo dozės (21 d. nuo pirmosios dozės (2 d. greičiau arba vėliau)) ir modelio nuspėjamą geometrinį vidurkį plotui po kreive (angl. *area under the curve*, AUC) 0–21 d. Vertinant šiuos rezultatus patvirtinta, jog atezolizumabo poveikis skiriant 1 875 mg dozę po oda kas 3 sav. buvo panašus, kaip ir skiriant jau patvirtintą 1 200 mg dozę į veną kas 3 sav., taip pat po oda skiriama forma buvo gerai toleruojama (jungtinė pagrindinė vertinamoji baigtis).

Antroje IMscin001 tyrimo dalyje analizuotas skirtingų atezolizumabo formų veiksmingumas (išgyvenamumas be ligos progresavimo, objektyvaus atsako dažnis, bendrasis išgyvenamumas, atsako trukmė) ir saugumas (antrinės vertinamosios baigtys). Nustatyta, kad po oda skiriamo atezolizumabo formos rezultatai tokie pat geri, kaip ir skiriant vaistą pagal patvirtintas indikacijas į veną.

## KLINIKINIS TYRIMAS IMscin001

Į IMscin001 klinikinį tyrimą įtraukti 569 pacientai, sergantys vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kai liga progresavo po chemoterapinio gydymo

platinos pagrindu, o imunoterapija nebuvo skirta. Iš jų visas tyrimo sąlygas atitiko 391 pacientas, kuris buvo geros funkcinės būklės (0–1 balas pagal Rytų jungtinės onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG)), ir atitiko RECIST 1.1 solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus ir turėjo pakankamą medžiagos kiekį PD-L1 raiškai vertinti. Pabrėžtina, kad pacientai į klinikinį tyrimą buvo įtraukiami nepriklausomai nuo PD-L1 rezultato. Esant nustatyta epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno mutacijai arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*, ALK) geno translokacijai, pacientai galėjo būti įtraukiami į klinikinį tyrimą, jei liga progresavo po atitinkamos taikinių terapijos arba gydymas taikinių terapija buvo nutrauktas dėl gydymo netoleravimo. Į klinikinį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai su simptominėmis, negydomomis arba greitai progresuojančiomis centrinės nervų sistemos metastazėmis, taip pat pacientai, kuriems anksčiau diagnozuota autoimuninė liga.

Pacientai atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes santykiu 2 su 1, priklausomai nuo vaisto formos: 1 875 mg kas 3 sav. po oda ( $n = 247$ ) arba 1 200 mg kas 3 sav. į veną ( $n = 124$ ). Pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje. Gydymas skiriamas kas 21 d. iki ligos progresavimo pagal RECIST 1.1 kriterijus, klinikinės naudos netekimo arba gydymo netoleravimo. Dozės mažinimas tyrimo laikotarpiu nebuvo galimas. Atezolizumabo, skiriamo po oda, forma pateikiama naudoti paruoštame švirkšte, kurio sudėtyje yra 1 875 mg atezolizumabo (125 mg/ml 15 ml) ir 300 000 U rHuPH20 (2 000 U/ml). Vaistas leidžiamas į priekinį šlaunies paviršių greičiau nei per 10 min. Atezolizumabo, skiriamo į veną, forma buvo leidžiama pagal standartines rekomendacijas: pirmą kartą infuzija skiriama ilgiau nei 1 val., jei gerai toleruojama – vėlesnes infuzijas leidžiant per 30 min.

Nustatyta, kad  $C_{\text{trough}}$  geometrinis vidurkis, leidžiant atezolizumabą po oda, buvo 89  $\mu\text{g/ml}$  (variacijos koeficientas (angl. *coefficient of variation*, CV) – 43 proc.), leidžiamo į veną – 85  $\mu\text{g/ml}$  (CV – 33 proc.), o geometrinis vidurkių santykis (angl. *the geometric mean ratio*, GMR) – 1,05 (90 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,88–1,24). Modelio nuspėjamas geometrinis vidurkis AUC – 0–21 d. buvo 2 907  $\mu\text{g d./ml}$  (CV – 32 proc.), skiriant atezolizumabą po oda, palyginti su 3 328  $\mu\text{g d./ml}$  (CV – 20 proc.), skiriant atezolizumabą į veną, GMR 0,87 (90 proc. PI – 0,83–0,92).

Duomenų analizės laikotarpiu 68 proc. tiriamųjų nustatytas ligos progresavimas: 168 pacientams po oda skiriamo atezolizumabo grupėje ir 84 pacientams į veną skiriamo atezolizumabo grupėje. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 2,8 mėn. (95 proc. PI – 2,1–3,1 mėn.) po oda leidžiamo atezolizumabo

# Farmakoterapija

grupėje ir 2,9 mėn. (95 proc. PI – 1,7–4,3 mėn.) į veną skiriamo atezolizumabo grupėje (rizikos santykis (RS) – 1,08, 95 proc. PI – 0,82–1,41) (1 pav.). Objektyvaus atsako dažnis pacientų, gydytų po oda skiriamo atezolizumabo forma, grupėje buvo 12 proc. (n = 29; 95 proc. PI – 8,07–16,56), o gydytų į veną skiriamo atezolizumabo forma – 10 proc. (n = 12; 95 proc. PI – 5,10–16,29) (2 pav.). Pirminės duomenų analizės metu konstatuoti 86 mirties atvejai (35 proc.) po oda leidžiamo atezolizumabo grupėje ir 37 mirties atvejai (30 proc.) į veną leidžiamo atezolizumabo grupėje, todėl bendrojo išgyvenamumo vertinimas nebuvo galimas.

Atezolizumabo saugumo rezultatai, priklausomai nuo vaisto skyrimo formos, pateikiami 3 pav. Vertinant atezolizumabo imunogeniškumą, nustatyta, kad prieš gydymo skyrimą antikūnai prieš vaistą (angl. *antidrug antibodies*, ADA) nustatyti 2,9 proc. (7 iš 241) pacientų, kuriems skirta atezolizumabo po oda forma ir 2,6 proc. (3 iš 115) pacientų, kuriems skirta atezolizumabo į veną forma. Skyrus gydymą po oda leidžiamu atezolizumabu, ADA nustatyti 19,5 proc. (43 iš 221) pacientų; 2,3 proc. (n = 1) atvejų buvo gydymo sustiprinti (po gydymo skyrimo stebėtas ADA titro padidėjimas  $\geq 0,60$  vienetų), 97,7 proc. (n = 42) atvejų – gydymo sukelti (po gydymo skyrimo ADA  $\geq 1$ , kai prieš gydymą ADA nebuvo nustatyta arba iširta). Skyrus gydymą atezolizumabu į veną, ADA nustatyti 13,9 proc. (15 iš 108) pacientų ir visi jie sukelti gydymo (po gydymo skyrimo ADA  $\geq 1$ , kai prieš gydymą ADA nebuvo nustatyta arba iširta).

Po pirmojo gydymo kurso nustatytas  $C_{\text{trough}}$  ir AUC, skiriant 1 875 mg atezolizumabo po oda. Gauti duomenys palyginti su kitų klinikinių tyrimų rezultatais, kai atezolizumabo, skiriamo į veną, forma patvirtinta plaučių vėžiui ir kitoms onkologinėms ligoms gydyti. Sistemine vaisto ekspozicija, skiriant atezolizumabą po oda, atitiko tą, kuri stebėta skiriant atezolizumabą į veną pagal patvirtintas indikacijas (4 pav.).

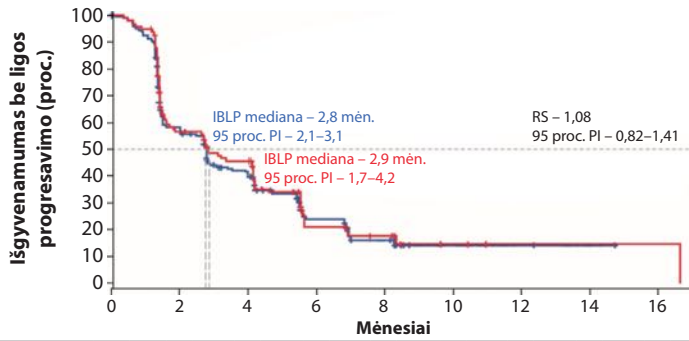
## APTARIMAS

IMscin001 klinikinio tyrimo rezultatai rodo, kad skiriant gydymą atezolizumabu (1 875 mg) po oda kas 3 sav., vertinant

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

|  | Atezolizumabas, leidžiamas po oda (n = 247) | Atezolizumabas, leidžiamas į veną (n = 124) |
|--|---|---|
| Amžiaus grupė, n (proc.)                                 |   |   |
| < 65 metų  | 137 (55)                                    | 58 (47)                                     |
| $\geq 65$ metų   | 110 (45)                                    | 66 (53)                                     |
| Lytis, n (proc.)   |   |   |
| Vyrai  | 175 (71)                                    | 82 (66)                                     |
| Moterys  | 72 (29)                                     | 42 (34)                                     |
| Funkcinė būklė pagal ECOG, n (proc.)                     |   |   |
| 0 balų   | 67 (27)                                     | 28 (23)                                     |
| 1 balas  | 180 (73)                                    | 96 (77)                                     |
| Rūkymo anamnezė, n (proc.)                               |   |   |
| Anksčiau rūkę  | 136 (55)                                    | 64 (52)                                     |
| Rūkantieji   | 40 (16)                                     | 20 (16)                                     |
| Niekada nerūkę   | 71 (29)                                     | 40 (32)                                     |
| Histologija, n (proc.)                                   |   |   |
| Neplokščiųjų ląstelių karcinoma                          | 165 (67)                                    | 76 (61)                                     |
| Plokščiųjų ląstelių karcinoma                            | 82 (33)                                     | 48 (39)                                     |
| Stadija diagnozės metu, n (proc.)                        |   |   |
| IA   | 4 (2)                                       | 2 (2)                                       |
| IB   | 3 (1)                                       | 3 (2)                                       |
| IIA  | 3 (1)                                       | 2 (2)                                       |
| IIB  | 9 (4)                                       | 6 (5)                                       |
| IIIA   | 32 (13)                                     | 10 (8)                                      |
| IIIB   | 25 (10)                                     | 14 (11)                                     |
| IIIC   | 9 (4)                                       | 5 (4)                                       |
| IVA  | 92 (37)                                     | 52 (42)                                     |
| IVB  | 70 (28)                                     | 30 (24)                                     |
| Metastazės galvos smegenyse, n (proc.)                   |   |   |
| Nustatytos   | 42 (17)                                     | 19 (15)                                     |
| Nenustatytos   | 205 (83)                                    | 105 (85)                                    |
| Metastazės kepenyse, n (proc.)                           |   |   |
| Nustatytos   | 77 (31)                                     | 26 (21)                                     |
| Nenustatytos   | 170 (69)                                    | 98 (79)                                     |
| Ankstesnės gydymo eilės, n (proc.)                       |   |   |
| 1 eilė   | 200 (81)                                    | 97 (78)                                     |
| 2 eilė   | 41 (17)                                     | 21 (17)                                     |
| 3 eilė   | 6 (2)                                       | 5 (4)                                       |
| 4 eilė   | 0 (0)                                       | 1 (< 1)                                     |
| EGFR geno mutacija                                       |   |   |
| Nustatyta  | 11 (4)                                      | 8 (6)                                       |
| Nenustatyta  | 198 (80)                                    | 95 (77)                                     |
| Kita   | 38 (16)                                     | 21 (17)                                     |
| EML4-ALK geno translokacija                              |   |   |
| Nustatyta  | 4 (2)                                       | 2 (2)                                       |
| Nenustatyta  | 196 (79)                                    | 100 (81)                                    |
| Kita   | 47 (19)                                     | 22 (17)                                     |
| PD-L1 raiška (vertinta naudojant SP142 kloną), n (proc.) |   |   |
| TC0 ir IC0   | 121 (49)                                    | 78 (63)                                     |
| TC1/2/3 arba IC1/2/3                                     | 97 (39)                                     | 37 (30)                                     |
| TC2/3 arba IC2/3   | 38 (15)                                     | 14 (11)                                     |
| TC3 arba IC3   | 13 (5)                                      | 3 (2)                                       |

ALK – anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė; ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus; IC – imuninės ląstelės; PD-L1 – programotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1; TC – naviko ląstelės.



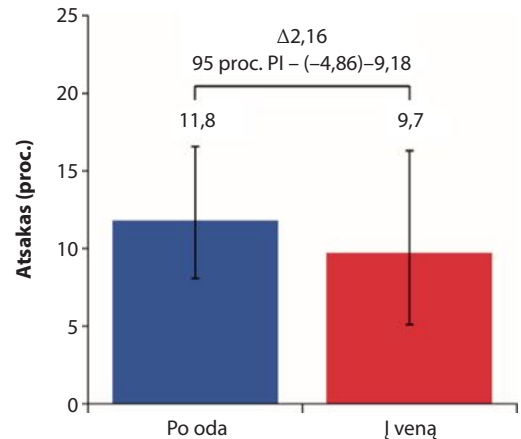
| Pacientų skaičius, kuriems yra rizika |     |     |    |    |    |   |   |   |    |
|---------------------------------------|-----|-----|----|----|----|---|---|---|----|
| Atezolizumabas po oda                 | 247 | 124 | 80 | 24 | 12 | 2 | 2 | 1 | NV |
| Atezolizumabas į veną                 | 124 | 60  | 45 | 14 | 9  | 3 | 1 | 1 | 1  |

**1 pav. Pacientų išgyvenamumo be ligos progresavimo rodikliai, priklausomai nuo skiriamos atezolizumabo farmakologinės formos (Kaplan-Meier kreivė)**

IBPL – išgyvenamumas be ligos progresavimo; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

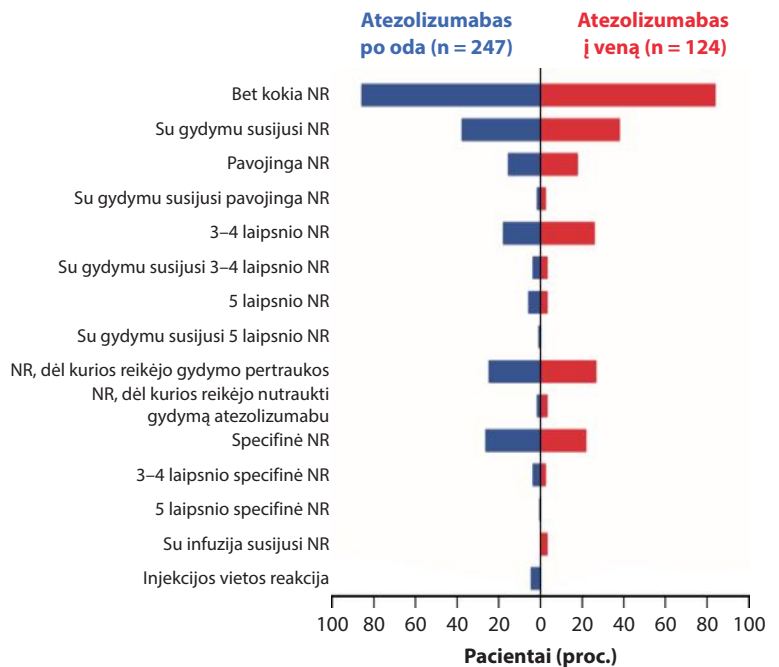
vaisto pasiskirstymą, rezultatai buvo ne prastesni, nei skiriant gydymą atezolizumabu (1 200 mg) į veną. Panašūs rezultatai stebėti ir atliekant vertinimą po daugkartinio atezolizumabo skyrimo. Abiejų vaisto formų veiklioji medžiaga yra identiška, todėl galima daryti prielaidą, kad esant panašioms atezolizumabo kiekiams, tiek skiriant vaistą po oda, tiek į veną, po oda skiriamo vaisto sisteminis poveikis bus ne prastesnis nei leidžiamojo. Ši prielaida remiasi ankstyvaisiais atezolizumabo veiksmingumo ir saugumo rezultatais, kurie buvo panašūs tarp abiejų gydymo grupių.

Anksčiau atliktų klinikinių tyrimų rezultatai, kuriais remiantis patvirtintas į veną skiriamo atezolizumabo (1 200 mg kas 3 sav. arba 840 mg kas 2 sav.) skyrimas įvairioms histologinėms vėžio formoms ir stadijoms gydyti, parodė, kad nepriklausomai nuo vaisto dozės, atsako kreivė išliko plokščia, o tai leidžia daryti prielaidą, kad sisteminė vaisto ekspozicija tokiomis dozėmis nebuvo susijusi su gydymo atsaku. Taip pat nustatyta, kad atezolizumabo farmakokinetinės savybės nepriklausė nuo to, ar vaistas skirtas vienas, ar su kitais medikamentais, taip pat nepriklausė ir nuo histologinės vėžio formos. Tolesnė analizė rodo, kad sisteminė atezolizumabo ekspozicija, skiriant vaistą po oda, nesiskyrė nuo tos, kuri nustatyta skiriant vaistą į veną kitų klinikinių tyrimų metu, kai atezolizumabas patvirtintas nerezektabiliam hepatoceliulinei karcinomai, nerezektabiliam melanomai, pažengusiam arba metastazavusiam uroteliniam šlapimo pūslės vėžiui, trigubai neigiamam krūties vėžiui, pažengusios stadijos SLPV ir NSLPV gydyti. Kiti klinikiniai tyrimai, tokie kaip FeDeriCa ir COLUMBA, taip pat parodė, kad



**2 pav. Objektivaus atsako dažnio rodikliai, priklausomai nuo skiriamos atezolizumabo farmakologinės formos**

PI – pasikliautinis intervalas.



**3 pav. Saugumo rodiklių palyginimas, priklausomai nuo atezolizumabo farmakologinės formos**

NR – nepageidaujama reakcija.

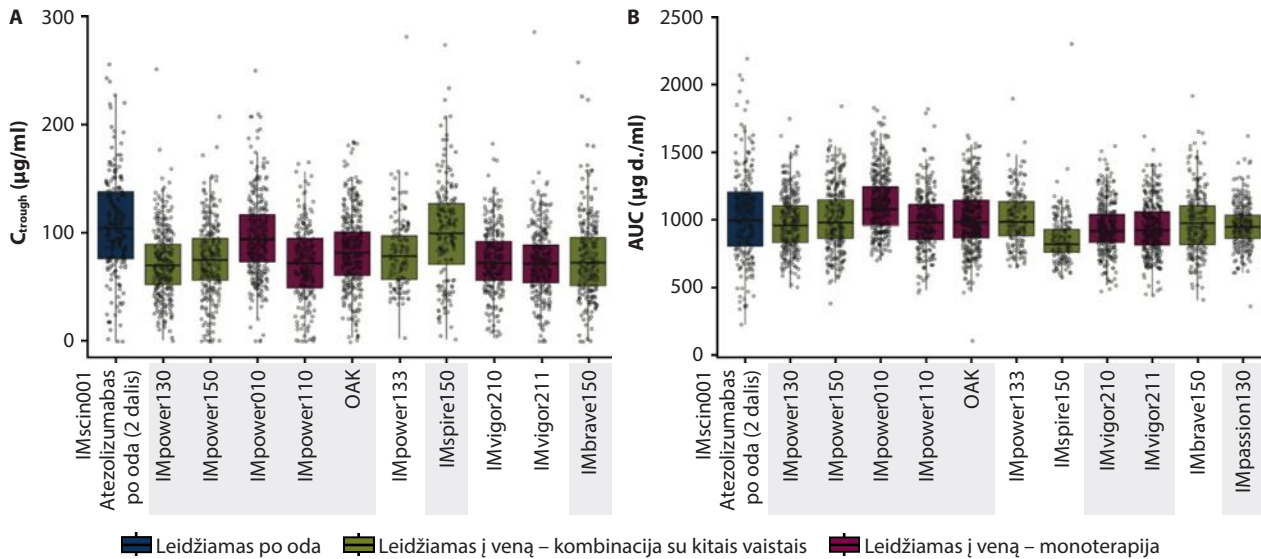
leidžiamųjų vaistų po oda kiekis, kai po oda skiriamo vaisto formai naudotas rHuPH20, veiksmingumas bei saugumas buvo panašūs į analogiškų vaistų, leidžiamų į veną.

Išgyvenamumo be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako rezultatai buvo panašūs tarp abiejų gydymo grupių ir atitiko OAK klinikinio tyrimo rezultatus (atitinkamai – 2,8 mėn. ir 14 proc.). Tai rodo, jog atezolizumabo, leidžiamo po oda, veiksmingumas yra panašus į leidžiamo į veną, skiriant sergantiesiems NSLPV antros eilės gydymui.

Remiantis IMscin001 tyrimo rezultatais, gautais po reliatyviai trumpo stebėsenos laikotarpio (4,4 mėn.),



# Farmakoterapija



4 pav. Atezolizumabo, leidžiamo po oda, ir atezolizumabo, leidžiamo į veną, pagal patvirtintas indikacijas ekspozicija

(A)  $C_{\text{trough}}$ , stebėta po pirmojo atezolizumabo suleidimo; (B) modelio nuspėjama geometrinio vidurkio AUC. Kiekvienos grupės medianą žymi horizontali linija; figūros reprezentuoja interkvartilinį plotį.  $C_{\text{trough}}$  – mažiausias kiekis serume po pirmosios atezolizumabo dozės (21 d. nuo pirmos dozės (2 d. greičiau arba vėliau)); AUC – plotas po kreive 0–21 d.

atezolizumabas, leidžiamas po oda, buvo toks pat saugus, kaip ir atezolizumabas, leidžiamas į veną. Šie duomenys atitiko ankstesnių klinikinių tyrimų rezultatus, kai į veną leidžiamo atezolizumabo forma buvo patvirtinta įvairių lokalizacijų navikams gydyti. Nenustatyta jokių naujų saugumo reikalavimų.

Nepageidaujamos reakcijos, pavojingos nepageidaujamos reakcijos, specifinės nepageidaujamos reakcijos, nepageidaujamos reakcijos, lėmusios atezolizumabo nutraukimą arba gydymo atidėjimą, tarp gydymo grupių buvo panašios ir registruotos anksčiau, skiriant atezolizumabą į veną. Penkto laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo pavienės ir atitiko anksčiau registruotas, skiriant atezolizumabą į veną. Vietinės reakcijos, susijusios su atezolizumabo leidimu, buvo stebimos 4,5 proc. atvejų, dažniausia – skausmas injekcijos vietoje (2,4 proc.) ir vietinė odos reakcija (1,6 proc.). Dažniausiai šios reakcijos buvo 1 laipsnio, rečiau – 2 laipsnio; dauguma praėjo be papildomo gydymo. Dėl vietinių odos reakcijų gydymo atezolizumabu, skiriamu po oda, nereikėjo atidėti arba nutraukti gydymo, todėl galima teigti, kad poodinė vaisto forma yra gerai toleruojama.

Su gydymu susijusių ADA nustatyta abiejose grupėse, rezultatai buvo panašūs ir atitiko ankstesnių klinikinių tyrimų, kai atezolizumabas skiriamas į veną, rezultatus (atitinkamai – 13 proc. ir 54 proc.). Nors šio klinikinio tyrimo trūkumas – santykinai trumpa stebėsenos trukmė, tai neturėjo įtakos imunogeniškumo tyrimui, nes, kaip rodo rezultatai, vidutinis laikas iki ADA susiformavimo buvo 3 sav. abiejose gydymo grupėse ir sutapo su ankstesnių atezolizumabo, skiriamo į veną, klinikinių tyrimų rezultatais.

Didesnis farmakokinetinių savybių kintamumas

stebėtas atezolizumabo, leidžiamo po oda, grupėje, palyginti su atezolizumabo, skiriamo į veną, grupe. Vis tik IMscin001 klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad nepriklausomai nuo vaisto formos, atezolizumabo veiksmingumas ir saugumas buvo panašūs abiejose grupėse, todėl didesnis vaistų ekspozicijos kintamumas neturėtų daryti įtakos klinikiniams rezultatams.

## APIBENDRINIMAS

Apibendrinant, IMscin001 klinikinio tyrimo rezultatai įrodė, kad 1 875 mg atezolizumabo, leidžiamo po oda kas 3 sav., farmakokinetiniai ir veiksmingumo rodikliai buvo ne prastesni nei 1 200 mg atezolizumabo, leidžiamo į veną kas 3 sav. Nustatyta, jog atezolizumabo, leidžiamo po oda, veiksmingumas, saugumas ir imunogeniškumas buvo panašūs į atezolizumabo, leidžiamo į veną, ir atitiko jau anksčiau nustatytus į veną skiriamos atezolizumabo formos rezultatus. Remiantis šiais duomenimis, galima daryti išvadą, kad po oda leidžiamo atezolizumabo forma yra alternatyvi į veną skiriamam atezolizumabui ir gali būti naudojama pagal visas iki šiol patvirtintas atezolizumabo indikacijas.

*Parengta pagal Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, Runglodvatana Y, Herraez-Baranda L, Liu SN, et al. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. Ann Oncol. 2023;34(8):693–702.*

LT-M-00001316