ГЛАВНЫЕ НОВОСТИ РАДИОТЕРАПИИ НА КОНГРЕССАХ ASTRO И ESMO С.5

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО С.9

ТРИ НОВЫХ ПОКАЗАНИЯ НИВОЛУМАБА С.13

СЕРВИС ПО НАПРАВЛЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ В КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С.17

Видео докладов Российского онкологического конгресса будет доступно на сайте RosOncoWeb

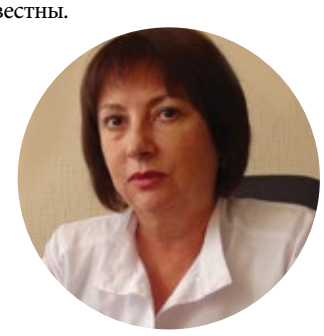
RUSSCO
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
Официальная газета общества | Выпуск 10-11 • 2019

КАКОЕ СОБЫТИЕ В ОНКОЛОГИИ ВЫ СЧИТАЕТЕ САМЫМ ЗНАЧИМЫМ В 2019 ГОДУ?

отвечают члены Правления RUSSCO

Тюляндин Сергей Алексеевич
Председатель Российского общества клинической онкологии, Заместитель директора по научной работе, Заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, Москва

В 2019 году произошло много замечательных событий в области диагностики и лечения онкологических заболеваний. Практически все они были рассмотрены на конференциях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), нашей газете и на сайте РосОнкоВеб. Поэтому я не буду повторяться и скажу, чем мне персонально запомнится 2019 год. Для меня наиболее значимым и волнующим событием был устный доклад моего аспиранта Алексея Александровича Румянцева на съезде ASCO в Чикаго. Это событие важно для меня по нескольким причинам. Во-первых, это доклад о результатах своего собственного рандомизированного исследования, выполненного в нашем отделении, по оценке эффективности противорвотной терапии с включение оланзапина у больных, получающих высокоэметогенную терапию. Это редкое, событие, когда на ASCO выступают с устным докладом российские онкологи с результатами своих собственных отечественных клинических исследований. Последний раз на моей памяти это было выступление профессора Семиглазова В.Ф. в 2004 году. Во-вторых, это исследование финансировалось первым совместным грантом РакФонда и RUSSCO. Это хорошее начало, свидетельствующее, что проведенная экспертиза поданных заявок была высокопрофессиональной и позволила выделить клинически значимое исследование для его финансирования. РакФонд и RUSSCO продолжают совместную работу и в этом году вновь проводят отбор для финансирования научных проектов. Ну, и в-третьих, доволен как были доложены доктором Румянцевым результаты исследования и какие высокие оценки оно получило в выступлениях рецензентов. Это вселяет робкую надежду, что будь в нашей стране система экспертизы для отбора и финансирования своих собственных трансляционных или клинических исследований, то существуют и кадры и клиники, которые способны будут их проводить на высоком уровне. Но пока мы делаем клинические апробации, смысл и цели которых мне плохо понятны, а результаты уже проведенных неизвестны.



Стаценко Галина Борисовна
Заместитель главного врача по клинико-экспертной работе БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», Председатель регионального отделения RUSSCO, врач высшей категории, Омск

Думаю, самым значимым событием в онкологии в 2019 году для нашей страны, стало выделение государством значительных средств на приобретение лекарственных препаратов для лечения злокачественных опухолей. Впервые появилась возможность обеспечить большую часть пациентов, нуждающихся в современных химиотерапевтических и таргетных препаратах адекватным лечением. В нашем учреждении, например, благодаря выделенному финансированию, за 6 месяцев 2019 года получило лекарственную терапию столько пациентов, сколько за весь 2018 год. Всем нуждающимся пациентам впервые в этом году без ограничения назначались такие препараты, как бевацизумаб, трастузумаб, паклитаксел, пеметрексед, оксалиплатин, иринотекан, капецитабин, эрибулин. Удалось полностью обеспечить пациентов с распространенным почечно–клеточным раком последовательными линиями таргетной терапии. Сейчас у нас хватает препаратов для лечения больных, страдающих меланомой с BRAF мутацией. Полностью обеспечены таргетной терапией перечня ЖНВП больные раком легкого. Стало возможным назначение инновационных препаратов большему количеству пациентов, страдающих раком молочной железы, колоректальным раком, раком предстательной железы. Намного увеличилось количество пациентов, получающих иммунотерапию, хотя нуждающихся в ней значительно больше.

Но есть и другая сторона этого события. Большое финансирование высветило многие болевые точки онкологической помощи. Раньше о многом вслух не говорили, теперь же проблемы обнажились и стали видны всем. Стало ясно, что практически во всех регионах катастрофически не хватает онкологов, что из-за нехватки кадров в первичном звене страдает раннее выявление онкологических заболеваний. «Вдруг» выяснилось, что онкологи работают с огромной физической и психологической перегрузкой, не получая при этом достойной заработной платы. В печати и на телевидении развернута компания по дискредитации медицинских работников. Медицинские учреждения погрязли в судебных исках. Стал популярным новый термин – «пациентский терроризм». В результате рейтинг специальности падает, а молодые врачи, окончив ВУЗ, уходят из медицины.

А сколько высветилось проблем, о которых известно только в практическом здравоохранении! Например, проблема лечения пациентов таргетными таблетированными препаратами в условиях дневного стационара! Пациенту доступен этот вид лечения только в рамках ОМС. Это означает, что он должен ежедневно, в течение многих месяцев, приезжать в диспансер, чтобы получить таблетку, т.е. он «привязан» к онкодиспансеру пожизненно ежедневными посещениями. Какого-либо другого варианта лечения в условиях дефицита региональных и федеральных средств по программе ОНЛС в настоящее время нет. А как же быть пациентам, которые живут за 100, 200 и более км от этого дневного стационара? Вы только вдумайтесь в абсурдность сложившейся ситуации!

А проблема закупок и поставок препаратов! Последние 5 месяцев учреждения лихорадит из-за того, что отыгранные на аукционах препараты не поставляются, т.к. заводы-производители отечественных препаратов не имеют необходимых мощностей и не могут произвести необходимое количество препарата.

А проблемы, которые испытывают медицинские учреждения при работе со страховыми компаниями! Если медицинские организации оказались не готовы по тем или иным причинам к освоению выделенных средств, то весьма готовы оказались страховые компании. Пользуясь отсутствием четко прописанных законодательных актов, например, регулирующих единообразие ведение медицинской документации, они на основании своих внутренних документов занимаются просто отъемом средств у медицинской организации, штрафуя их за, образно говоря, не в том месте поставленную запятую. При этом они имеют высокий план по выявлению «дефектов» - до 40% от проверяемых случаев и план по финансовым удержаниям. Поскольку экспертизе подвергается 100% случаев, теперь приходится выделять целые отделы медицинского персонала для работы со страховыми компаниями, и это при дефиците кадров.

Конечно, это только часть проблем. Да, большое финансирование высветило большие проблемы. Но это тоже отнесем к плюсам. Ведь на них обратили внимание, о них заговорили, их необходимо решать. И если у людей, принимающих решения на государственном уровне хватит мудрости и профессионализма, наши пациенты будут получать качественную специализированную помощь, а профессия врача вновь станет престижной. Очень хочется на это надеяться!

Владимирова Любовь Юрьевна
Руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Председатель регионального отделения RUSSCO, доктор медицинских наук, профессор, Ростов-на-Дону

На мой взгляд, увеличение финансирования на лекарственное обеспечение онкологических больных в этом году может явно претендовать на Событие в отечественной онкологии. Это затронуло всех - и врачей, желающих искренне помочь пациентам с тяжелым недугом, и тяжело страдающих больных, которые действительно нуждались в дорогостоящей таргетной и иммунотерапии. Президент и правительство определило перед всем здравоохранением ряд задач по улучшению онкологических показателей к 2024 году и поставило онкологию в приоритет в национальном здравоохранении. Был значимо увеличен базовый тариф на лечение онкологических пациентов, выделены средства на лекарственную терапию. И может есть еще нерешенные проблемы, неотложенные механизмы, неотработанные алгоритмы и не все

Продолжение на стр. 2

Начало на стр. 1

еще привыкли к простору выбора в своих врачебных назначениях, но, безусловно, сдвиги произошли, и эти сдвиги весьма ощутимы. Мы этого действительно долго ждали. И теперь, не только знаем, как лечить в соответствии с мировыми достижениями науки и практики, но и реально помогаем нашим пациентам. Бесспорно, произошедшие изменения значимо повысили доступность и качество лечения онкологических больных.

Болотина Лариса Владимировна
Заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, член ESMO, член ASCO, Москва

Возможно, событие, которое мне показалось крайне важным, касается очень ограниченной части онкологического сообщества, но появившаяся с июня 2019 года в лечебных учреждениях города Москвы, в том числе и федеральных центрах, расположенных в Москве, программа лечения пациентов по 6 нозологиям с полным возмещением стоимости лекарственных препаратов открыла возможности использования в повседневной практике самых передовых режимов лекарственной терапии. Прекрасно, что в московских лечебных учреждениях могут это лечение получать жители любого региона. А перспектива расширения перечня нозологий до 10 в 2020 году делает еще более доступной эффективную помощь большому числу больных с более редкими формами злокачественных новообразований.

Жуков Николай Владимирович
Руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, Москва

С моей точки зрения самым значимым событием уходящего года в онкологии являются данные о высокой эффективности препарата AMG510 у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией KRAS G12C, полученные в I фазе клинических испытаний. Это не просто один из успехов таргетной терапии, это «падение крепости», которую мы пытались штурмовать на протяжении десятилетий. На протяжении этих лет мутации KRAS оставались непоражаемой мишенью, несмотря на то, что это одно из наиболее частых онкогенных событий в солидной онкологии. Увидев мутацию KRAS, мы лишь могли с сожалением констатировать, что прогноз пациента плохой и доступные варианты таргетной терапии у него неприменимы или вообще могут принести вред (как моноклональные антитела против EGFR при KRAS-мутированном колоректальном раке). Учитывая количество неудачных попыток, мы уже смирились с тем, что эта мишень нам не по зубам. И вот… Наконец… В ПЕРВОЙ ФАЗЕ – частота контроля заболевания 96%, частота объективного ответа (частичные ремиссии) – 46% [Govindan R, Fakih M, Price T, et al. Phase 1 study of safety, tolerability, PK and efficacy of AMG 510, a novel KRASG12C inhibitor, evaluated in NSCLC. Presented at: IASLC 20th World Conference on Lung Cancer; September 7-10, 2019; Barcelona, Spain. Abstract OA02.02.]. Несмотря на то, что при других нозологиях при наличии той же мишени препарат в рамках испытаний не показал столь драматических успехов – максимальным эффектом была лишь стабилизация, однако она была достигнута у 14 из 19 больных, включенных в исследование [Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v159-v193. 10.1093/annonc/mdz244]. А значит, и при других опухолях появляется надежда на достижение эффекта после «рихтовки» препарата-первопроходца, показавшего, что шанс на поражение KRAS-мутированных опухолей все же существует. Что можно сказать – поздравления разработчикам за настойчивость! Ну а нам – за терпение и надежу.

Тюляндина Александра Сергеевна
Старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Председатель Комитета молодых онкологов RUSSCOjr, член Комитета молодых онкологов ESMO, доктор медицинских наук, MSc, Москва

Безусловно, одним из основных событий в онкогинекологии 2019 оказалась постепенная трансформация первой линии терапии при распространенном раке яичников. Ведь все последние 20 лет никакие попытки значимо увеличить медиану времени до прогрессирования (ВБП) не приводили к желаемому успеху. В 2010 году в арсенале онкологов, занимающихся этой патологией, появился бевацизумаб в поддерживающем режиме, который снижал риск прогрессирования на 27-32% при сравнении с группой наблюдения.

Почти год назад выстрелила первая ласточка об использовании поддерживающего лечения олапарибом у больных с мутацией BRCA1/2 после первой линии терапии в поддерживающем режиме. Результаты по ВБП были шокирующе приятными и подающими надежды, что данная когорта пациентов сможет находиться в длительной ремиссии (более 3-лет 65% больных) или даже быть излеченной.

	Исследования				
	PRIMA Нирапариб	SOLO1 Олапариб	PAOLA1 Олапариб	Velia Велипариб	GOG218 Бевацизумаб
N	733	391	806	1140	1873
HR	0,62	___	0,59	0,68	0,73
HR BRCAmt	0,40	0,30	0,31	0,44	0,95
HR HRD+ BRCAwt	0,50	---	0,43	0,74 NS	
HR HRD- BRCAwt	0,68	---	0,92 NS	0,81NS	0,71

** HR – относительный риск прогрессирования, NS – нет достоверности, BRCAmt – патогенная мутация в генах BRCA1/2, BRCAwt ¬– отсутствие патогенной мутации в генах BRCA1/2*

На президентской сессии ESMO 2019, как из пулемета, было озвучено сразу три рандомизированных исследования III фазы по изучению PARP-ингибиторов в поддерживающем лечении у больных раком яичников вне зависимости от мутации BRCA1/2. Основными лидерами в увеличении ВБП и снижению риска прогрессирования на 60-70% оказались два препарата: нирапариб и олапариб (см таблицу). Поддерживающее лечение после первой линии лечения достоверно снижало риск прогрессирования не только в группе больных с патогенными герминальной и соматической мутациями BRCA1/2, но и при отсутствии мутации BRCA1/2. Наибольшее преимущество было получено у больных с диким типом мутации BRCA1/2 при наличии нарушения гомологичной рекомбинации, которая определялась специальным HRD тестом (снижение риска прогрессирования составил 50 и 57%).

Таким образом, сегодня мы начинаем новый этап в лечении больных рака яичников III-IV стадиями, когда при потрясающих результатах терапии мы сталкиваемся со значительны увеличением стоимости первой линии лечения, необходимостью проведения BRCA1/2 теста (полного секвенирования) на этапе диагностики или хирургического лечения для определения тактики лечения больной. А также разработки нового для России тестирования других нарушений гомологичной рекомбинации для определения наибольшей эффективности PARP-ингибиторов у больных без мутаций BRCA1/2.

Жукова Людмила Григорьевна
Заместитель директора ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ», доктор медицинских наук, Москва

Увеличение общей выживаемости больных распространенным гормонопозитивным раком молочной железы стало реальностью, подтвержденной результатами уже нескольких рандомизированных исследований.

Что изменилось в терапии гормонопозитивного рака молочной железы (РМЖ) за последнее десятилетие? Доказано преимущество ингибиторов ароматазы над тамоксифеном в отношении выживаемости без прогрессирования. Определена «правильная» доза фулвестранта и наиболее выигрывающая популяция. Появились варианты «усиленной» эндокринотерапии в виде комбинаций с эверолимусом, ингибиторами CDK4/6 и ингибиторами PIK3CA.

Однако имеющихся до последнего времени исследований было недостаточно для того чтобы рекомендовать какой-либо из видов эндокринотерапии в качестве предпочтительного. Во многом это было обусловлено отсутствием увеличения общей выживаемости.

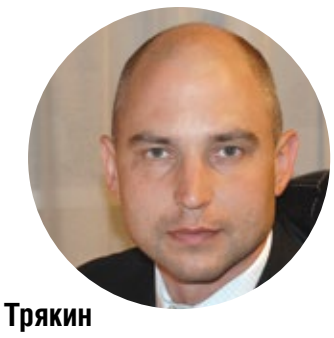
Первой «ласточкой» в увеличении общей выживаемости явились результаты поданализа исследования PALOMA-3, продемонстрировавшего увеличение на 10 месяцев медианы ОВ у больных, чувствительных к предшествующей гормонотерапии (прогрессирование спустя 2 и более лет после завершения адъювантной эндокринотерапии либо доказанная клиническая эффективность как минимум одной линии предшествующей эндокринотерапии по поводу метастатической болезни). И, вот, в этом году мы дождались результатов общей выживаемости сразу нескольких исследований! На ASCO 2019 нам представили результаты исследования MONALEESA-7: 3-летняя ОВ при использовании комбинации рибоциклиба с эндокринотерапией в первой линии терапии больных в пременопаузе составила 71,9% по сравнению с 64,9% при стандартном использовании только эндокринотерапии. Различия в 4-летней ОВ оказались еще более впечатляющими: 70,2% и 46% соответственно.

ESMO 2019 порадовало нас результатами еще 2 исследований: MONALEESA-3 и MONARCH-2.

Комбинация рибоциклиба с фулвестрантом достоверно увеличивает медиану общей выживаемости как при применении в первой линии терапии (не достигнута против 45,1 месяцев при монотерапии фулвестрантом), так и при раннем рецидиве или во второй линии эндокринотерапии (40,2 месяца против 32,5 месяцев, соответственно).

Использование комбинации еще одного ингибитора CDK4/6 – абемациклиба – с фулвестрантом у популяции, схожей с исследованием MONALEESA-3, также позволяет увеличить медиану ОВ с 37,3 месяцев до 46,7 месяцев, т.е. на 9,4 месяцев! При этом различия достоверны как у больных с первичной, так и вторичной гормонорезистентностью. Медиана ОВ при использовании комбинации абемациклиба с фулвестрантом при прогрессировании во время неоадъювантной эндокринотерапии либо в течение 1 года после ее окончания составила 38,7 месяцев по сравнению с 31,5 месяцами при монотерапии фулвестрантом. У больных с вторичной гормонорезистентностью – 48,8 месяцев и 40,7 месяцев соответственно.

Таким образом, полученные данные однозначно свидетельствуют, что мы впервые за все время модернизации и улучшения эндокринотерапии при раке молочной железы получили в свое распоряжение новый класс препаратов (ингибиторы CDK4/6), способных не только увеличивать время контроля над заболеванием, но и продлевать жизнь больных с распространенным гормонопозитивным раком молочной железы.



Трякин Алексей Александрович
Главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заместитель главного врача по лекарственной терапии «ПЭТ Технолоджи Подольск» и клиники «К+31», доктор медицинских наук, Москва

2019 год ознаменовался многочисленными событиями в онкологии, которые, без сомнения, представят мои коллеги. Я бы хотел сфокусироваться на нескольких небольших исследованиях, показывающих синергизм комбинаций мультикиназных ингибиторов тирозинкиназ (TKI), прежде всего, с антиангиогенной активностью, и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Теоретическая основа полезности их совместного применения была известна давно. Так, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), модулируя микроокружение опухоли, может способствовать опухолевым клеткам избегать контроля со стороны иммунной системы, снижая инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами посредством различных механизмов (активация Fas лиганд, миелоидных супрессоров и T-reg лимфоцитов, подавление созревания дендритных клеток.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР).

Стандартной терапией первой линии распространённого ГЦР до последнего времени продолжает оставаться сорафениб, из последних сил отбивая попытки свергнуть его с этой позиции. В рандомизированном исследовании III фазы TKI (EGFR1–3, FGFR1–4, PDGFRα, RET и KIT) ленватиниб не смог улучшить показатели общей выживаемости (ОВ) пациентов, хотя значимо увеличил частоту объективного ответа (ЧОО, с 9% до 24%) и выживаемость без прогрессирования (ВБП, с 3,7 до 7,4 мес.). На ESMO 2019

были представлены результаты исследования CheckMate 459, в котором в качестве первой линии по сравнению с сорафенибом ниволумаб показал скромное и пограничнo недостоверное преимущество в ОВ (медиана 14,7 и 16,4 мес., p=0,08) и ЧОО (7% и 15%). Сегодня анти-PD1 антитела пембролизумаб и ниволумаб зарегистрированы в качестве второй и последующих линиях, их ЧОО не превышает тех же скромных 15-17%.

Возможность комбинации ленватиниба (8 или 12 мг в сутки в зависимости от массы тела) и пембролизумаба (200 мг каждые 3 недели) была изучена в исследовании Ib фазы KEYNOTE-524, результаты которой были доложены на конференции AACR 2019. В когорте из 30 пациентов удалось достичь впечатляющей ЧОО 50%, а прогрессирование отмечено лишь у 1 (3%) больного. Учитывая эти данные, в 2019 году FDA подала на процедуру ускоренной (breakthrough) регистрации этой комбинации в качестве первой линии терапии распространенного ГЦР, а производители инициировали подтверждающее исследование III фазы.

Рак почки.

Список препаратов, активных в отношении рака почки, стремительно увеличивается каждый год. Последним прорывом в качестве первой линии терапии явилась комбинация пембролизумаба с акситинибом. Исследование III фазы показало ее преимущество перед сунитинибом как по показателям непосредственной эффективности (ЧОО достигла 59%), так и ОВ (HR 0,53). Преимущество сохранялось вне зависимости от экспрессии PD-L1 и прогноза по критериям IMDC. Все это явилось основанием для регистрации в 2018 году FDA этого режима в качестве предпочтительного в первой линии наряду с двойной комбинацией ниволумаба + ипилимумаба.

Рак эндометрия

Возможности лекарственной терапии при распространенном раке эндометрия долгие годы ограничивались режимами цисплатина с доксорубицином и паклитаксела с производными платины. В последние годы стала известно о высокой эффективности иммунотерапии при опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) и мутацией POLE, что дало возможность достижения длительных ремиссий практически у каждой второй такой пациентки. В то же время, анти-PD антитела оказались неэффективными при микросателлитно стабильных (MSS) опухолях. Эндометриоидный рак является опухолью с наибольшей частотой встречаемости MSI-H, однако при IV стадии она не превышает 10%. Таким образом, портфель лекарственной терапии для лечения MSS эндометриоидного рака до недавнего времени оставался скудным.

В 2013 году в исследовании второй фазы ленватиниб в монотерапии продемонстрировал скромные 14% ЧОО при медиане ВБП 5,4 мес. В последующем исследовании II фазы изучалась уже комбинация ленватиниба с пембролизумабом у больных раком эндометрия, ранее получавших химиотерапию. В когорте 53 пациентов (56% из которых ранее уже получили две и более линий терапии) ЧОО данного режима составила 40% (36% при MSS опухолях), а медиана ВБП - 7,4 мес. Токсичность терапии была обусловлена, главным образом, ленватинибом (артериальные гипертензии, астения, диарея), 9% пациентов прекратили лечение из-за осложнений.

На основании результатов данного исследования в сентябре 2019 г FDA зарегистрировала комбинацию ленватиниба с пембролизумабом у больных раком эндометрия с прогрессированием заболевания на химиотерапии.

Рак желудка и колоректальный рак

Перечень активных таргетных препаратов при раке желудка ограничивается рамуцирумабом, трастузумабом, TKI (VEGF) апатинибом. Регорафениб (мультикиназный TKI) также изучался при рефрактерном раке желудка в рандомизированном исследовании II фазы, показав преимущество перед плацебо в виде скромных 3% ЧОО и медианы ВБП 2,6 мес. Иммунотерапия также применяется в лечении рака желудка, начиная с третьей линии терапии. ЧОО обоих препаратов не превышает 15%, а ВБП 1,5-2 мес. Основные эффекты иммунотерапии, по-видимому, сконцентрированы в группе больных с MSI-high или Эпштейн-Барр позитивных опухолях. При метастатическом колоректальном раке (КРР) ситуация схожа: скромная эффективность регорафениба (ЧОО менее 4%, медиана ВБП 2-3 мес. при полной неэффективности анти-PD антител при опухолях с MSS фенотипом.

Настоящим фурором этого года стали результаты исследования I фазы Regonivo, в котором 50 пациентов раком желудка и КРР получали комбинацию ниволумаба (3 мг/кг каждые 2 недели) и регорафениба (максимально переносимой дозой оказалась 80 мг/сут 1-21 дни), практически все пациенты имели MSS опухолевый фенотип. ЧОО при MSS раке желудка и КРР составила 33% и 44%, медиана ВБП – 5,8 мес. и 6,3 мес. соответственно. Данные показатели эффективности могли бы сделать честь режиму первой линии терапии рака желудка, тогда как у больных в настоящем исследовании медиана предшествующих линий терапии составляла 3, 96% больных ранее получали антиангиогенную терапию. Воодушевленные достигнутыми результатами компании в настоящее время инициировали проверочное исследование III фазы.

Большинство из упомянутых исследований, изучающих комбинацию ингибиторов контрольных точек иммунного ответа с мультикиназными TKI, еще находятся на ранних этапах. Тем не менее, на мой взгляд, мы становимся свидетелями новой вехи в становлении нового универсального иммунотерапевтического подхода в лечении широкого спектра опухолей.

Семиглазова Татьяна Юрьевна

Заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры ГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург

Конгресс ESMO19: Возрастающая роль искусственного интеллекта в онкологии и не только... На Конгрессе ESMO 2019 в этом году представили лекции, доклады, мультидисциплинарные разборы клинических случаев 28571 участнику на 223 сессиях; 93 постерных доклада, включая 5 постерных докладов НМИЦ онкологии им.Н.Н. Петрова по результатам собственных исследований, и 2218 абстрактов.

Важно подчеркнуть, что с особой благодарностью на открытии Конгресса ESMO19 прозвучали слова благодарности в адрес более полумиллиона онкологических больных, принимавших участие в клинических исследованиях, представленных на конгрессах ESMO за последние 10 лет. Именно участие в клинических исследованиях позволяет онкологическим больным получать самое современное лечение, что называется «терапию будущего». Большинство других больных получат подобное лечение в рутинной клинической практике, в лучшем случае - через несколько лет, в противном случае - на преодоление официальных законодательных барьеров могут уйти годы. С одной стороны это и верно, так как ни в коем случае больные не должны получить лечение без доказанной по всем правилам эффективности с учётом критериев продолжительности и качества жизни. Хотя, сейчас особо остро стал вопрос об ускоренной регистрации противоопухолевых препаратов, т.е. сокращённого прохождения фаз клинических исследований в случае присвоения противоопухолевому препарату статуса «прорывного препарата», как это и было с онкоиммунологическими препаратами последнего поколения.

Одним из ключевых посылов Конгресса ESMO наряду с «внедрением науки в практику» прозвучала возрастающая роль искусственного интеллекта в принятии решений в области ранней диагностики и персонализации лечения больных злокачественными новообразованиями. Хочу сразу внести ремарку, что мы должны использовать термин «персонализация» в контексте индивидуализации лечения, а не «персонификация» - термин, с использованием которого мы часто сталкиваемся на онкологических конференциях. На терминологическую ошибку много лет назад обратила внимание профессор Наталия Иннокентьевна Переводчикова. Правильно использовать в медицинском лексиконе термин «индивидуализированный» или «персонализированный» подход, а отнюдь не «персонифицированный»...

«Персонификация» - это приписывание свойств человеческой психики предметам и явлениям реального или вымышленного мира: животным, растениям и явлениям природы.

Персонификация распространена в мифологии, религии, сказках и т.д... Хотя чудеса все чаще стали случаться и в рутинной практике клинического онколога, к ним можно отнести длительный контроль над заболеванием - «эффект плато» в лечении различных иммунокомпетентных опухолей на фоне иммунотерапии ингибиторами точек иммунного контроля (до эры иммунотерапии лечение таких опухолей химиотерапией считалось малоперспективным) или таргетная терапия ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6, ингибиторами PI3K в комбинации с гормонотерапией в лечении метастатического рака молочной железы группы неблагоприятного прогноза или PARP-ингибиторы в терапии BRCA-ассоциированного рака или... Богат был 2019 год на результаты клинических исследований, которые изменят или уже изменили нашу клиническую практику. Возвращаясь к интеграции новых технологий искусственного интеллекта в рутинную клиническую практику врача-онколога, особо хочу отметить гибридный интеллект - технологию IBM Watson - коллаборация системы искусственного интеллекта и интеллекта врача. Подробно с докладом на эту тему и с многими другими докладами Конгресса члены ESMO смогут ознакомиться на ресурсе oncology.pro.

Гладков Олег Александрович

Директор ООО «ЭВИМЕД», доктор медицинских наук, Заслуженный врач РФ, главный редактор раздела по поддерживающей терапии Практических рекомендаций RUSSCO, Челябинск

Ярким событием в 2019г. можно считать результаты исследований VELIA/GOG-3005, PRIMA, PAOLA1 для пациенток с впервые диагностированным раком яичников III-IV ст., кому необходима 1-я линия химиотерапии с включением препаратов платины и таксанов, с отсутствием прогрессирования после проведенной химиотерапии. Назначение этим больным ингибиторов PARP одновременно с химиотерапией (велипариб) или в качестве поддерживающей терапии (велипариб, нирапариб, олапариб) достоверно увеличивают выживаемость без прогрессирования без определения мутации BRCA. Пациентки, имеющие BRCA мутацию ипозитивный статус HRD, имеют еще большее преимущество. Ингибиторы PARP менее эффективны у HRD негативных больных. Несомненно, это изменит существующую практику лечения этой категории больных.

Другим не менее важным событием явились данные исследования III фазы ENZAMET. 1125 пациентов было рандомизировано: в одной группе пациентам с впервые установленным диагнозом метастатического рака предстательной железы в дополнение к супрессии тестостерона назначались нестероидные антиандрогены, в другой группе – энзалутамид. 3-летняя общая выживаемость была 72% и 80% соответственно. Продемонстрировано преимущество энзалутамида в 1-линии гормонотерапии в дополнение к кастрации и фактически возобновился интерес к максимальной андрогенной блокаде для большой группы пациентов раком предстательной железы.

Тимофеев Илья Валерьевич

Главный редактор Газеты RUSSCO и сайта RosOncoWeb, директор Бюро по изучению рака почки, Москва

Безусловно, главным событием этого года я назову тотальное изменение международных рекомендаций по лечению метастатического рака почки. Произошло невероятное: сразу 3 стандартные опции терапии первой линии, существовавшие на протяжении 10 лет, были заменены на 3 новые – комбинации ингибиторов контрольных точек, которые были одобрены FDA. К этим комбинациям относятся ниволумаб с ипилимумабом, пембролизумаб в комбинации с акстинибом и авелумаб в комбинации с акситинибом. Крайне важно, что эти комбинации перекрывают весь спектр особенностей пациентов. Теперь мы можем успешно лечить пациентов с плохим прогнозом, больных с экспрессией PD-L1 и без нее, а также саркоматоидный вариант почечно-клеточного рака. Важным достижением является доступность комбинации ниволумаба и ипилимумаба в России, одобренной в конце прошлого года. Комбинация двух известных ингибиторов контрольных точек используется как раз у пациентов с плохим и промежуточным прогнозом. Вернее, мы ранее так считали, что это плохой прогноз. С внедрением этой комбинации плохой прогноз вовсе перестает быть таковым – 11% больных имеют полные ответы, то есть наблюдается полное исчезновение опухолевой массы. Мы можем в реальной практике излечивать этих пациентов, результаты терапии которых еще год назад казались неутешительными. Медиана продолжительности жизни в исследовании до сих пор не была достигнута, - к счастью, более 50% больных живы, что, несомненно, является успехом. Надеюсь, доступ к этой комбинации в следующем году будет неограниченным.

Вторым важным событием является инициация клинического исследования 1 фазы аллостерического ингибитора рецептора фактора роста фибробластов 2 типа (FGFR2) – алофаниба. Это первый российский таргетный препарат, который успешно прошел весь цикл доклинических испытаний и вошел в расширенную 1 фазу. Исследование проводится у больных раком желудка, исчерпавших ресурс стандартной терапии. Рак желудка относится к опухолям наиболее часто экспрессирующим и амплифицирующим FGFR2, поэтому теоретически селективное ингибирование данного рецептора может привести к ответу на терапию. Исследование проводится в Омске, Москве, Санкт-Петербурге и Ростове-на-Дону.

ЗАЛТРАП®
афлиберцепт

ЗАДУМАЙТЕСЬ ДВАЖДЫ

ПРИ ВЫБОРЕ II ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (мКРР)

ЗАЛТРАП® + FOLFIRI[1] достоверно увеличивает[2*]:

- **общую выживаемость на 3,1 мес.**
- **выживаемость без прогрессирования в 1,5 раза**
- **частоту объективного ответа более чем в 2 раза**

* По сравнению с монотерапией режимом FOLFIRI в группе пациентов с индексом соматического статуса 0 и любым количеством метастазов или с индексом соматического статуса 1 и менее чем 2 метастазами. Из группы были исключены пациенты с прогрессированием заболевания в течение 6 месяцев после завершения оксалиплатин-содержащей адъювантной терапии.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап® Регистрационный номер: ЛП-002534. Торговое название: Залтрап®. МНН: афлиберцепт. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (мКРР) (у взрослых пациентов), резистентный к оксалиплатин-содержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения (препарат Залтрап® в комбинации с режимом, включающим иринотекан, фторурацил, кальция фолинат (FOLFIRI)). Противопоказания: гиперчувствительность к афлиберцепту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®; тяжелые кровотечения; артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III–IV класса (по классификации NYHA); тяжелая степень печеночной недостаточности; офтальмологическое применение или введение в стекловидное тело; беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Побочное действие. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) (всех степеней тяжести, с частотой ≥ 20 %), наблюдавшимися, по крайней мере, на 2 % чаще при применении химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI, чем при применении химиотерапевтической схемы FOLFIRI, были следующие НР (в порядке снижения частоты возникновения): лейкопения, диарея, нейтропения, протеинурия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), стоматит, утомляемость, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение артериального давления, снижение массы тела, уменьшение аппетита, носовые кровотечения, абдоминальные боли, дисфония, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и головная боль. Частота возникновения нежелательных реакций определяется в соответствии с классификацией ВОЗ следующим образом: очень часто: ≥ 10 %; часто: ≥ 1 % - < 10 %; нечасто: ≥ 0,1 % - < 1 %; редко: ≥ 0,01 % - < 0,1 %; очень редко: < 0,001 %; частота неизвестна – по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным. НР со степенью тяжести ≥ 3: очень часто — инфекции, лейкопения, нейтропения, повышение артериального давления, диарея, стоматит, астения. Часто – нейтропенические инфекции/сепсис, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения ≥ 3 степени тяжести, реакции гиперчувствительности, дегидратация, снижение аппетита, головная боль, артериальные тромбоэмболические осложнения, венозные тромбоэмболические осложнения, кровотечения, боль в животе, боль в верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), протеинурия, астения, увеличение АСТ, АЛТ, потеря веса. Нечасто – гиперчувствительность, затруднение дыхания, носовое кровотечение, дисфония, боль в области ротоглотки, перфорация стенок ЖКТ, ректальное кровотечение, прокталгия, нарушение заживления ран, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия. НР со степенью тяжести ≤ 3: часто – назофарингит, ринорея, геморрой, зубная боль, гиперпигментация кожи.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап® ЛП-002534-180219.
2. Chau et al. BMC Cancer. 2014,14: 605.

FOLFIRI: Иринотекан 180 мг/м^2 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м^2 в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м^2 в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м^2 (по 1200 мг/м^2/сут.).

SARU.AFL.19.07.1411

Представительство АО «Санофи-авентис груп»
125009, Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00

SANOFI GENZYME

ASTRO 2019 И ESMO 2019: ЗАМЕТКИ РАДИОТЕРАПЕВТА

Наталья Владимировна Деньгина
Заведующая радиологическим отделением, ГУЗ областной клинический онкологический диспансер, г.Ульяновск
Доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета ИМЭиФК УлГУ

Ежегодный конгресс ASTRO проходил с 14 по 18 сентября нынешнего года, но многие его сессии еще свежи в памяти. Согласно официальным регистрационным данным, в нем участвовало лишь два доктора из России, радиотерапевт и радиолог, среди более чем 10 тысяч участников со всего мира. Несколько слов о наиболее запомнившихся моментах.

Изменение формата

Открытие конгресса было поистине блистательным, не только из-за многоцветия софитов, бодрящей музыки и радости от встречи с коллегами, но и благодаря безупречно проведенному Президентскому Симпозиуму, формат которого в этом году был изменен. Вместо одной дидактической лекции по какой-либо актуальной проблеме аудитории было представлено 3 блока из лекций и интерактивных дискуссий с голосованием, посвященным одной из наиболее популярных в онкологии тем – роли лучевой терапии в лечении метастатического рака. Способна ли лучевая терапия на определенном этапе в одиночку справиться с метастатическим процессом? Миф ли это или реальность – к дебатам на данную тему аудиторию подводили великолепные лекторы под предводительством самого профессора Ralph Weichselbaum, одного из авторов теории олигометастазов 1995 года. Лекции по современным представлениям о метастатической диссеминации, о роли локальных методов в лечении метастатических больных предварили саму дискуссию, разыгранную, как по нотам, двумя командами – «За» и «Против», и невероятно приятно было осознавать, что команду «За» возглавлял всемирно известный ученый, один из апологетов стереотаксической лучевой терапии профессор Robert Timmerman, который всего год назад принимал участие в конференции RUSSCO «Рак легкого» и провел мастеркласс для радиотерапевтов. Воспроизвести содержание нескольких полноценных докладов в кратком резюме невозможно, фотографий слайдов в телефоне не осталось по одной причине: магия, высоченный профессионализм и артистизм докладчиков (кроме R.Timmerman – Anthony Zietman, главный редактор «красного журнала» ASTRO, и две дамы, Asal Rahimi и Sophia Kamran) не позволяли оторвать взор от сцены. Это был великолепный пример дискуссионной сессии наивысшего уровня, достичь коего крайне сложно, хотя бы потому что обладать столь обширными знаниями, опытом и лекторской харизмой одновременно дано, увы, немногим. До начала дебатов и после них аудитории было предложено проголосовать «за» или «против», в результате в обоих случаях присутствующие разделились примерно поровну, что говорит лишь об одном: ученым во всем мире еще многое предстоит сделать, чтобы склонить чашу весов либо в оптимистичную сторону за более широкое применение лучевой терапии с радикальной целью при метастатическом процессе, либо опровергнуть целесообразность подобного подхода.

В 2019 году ASTRO изменило формат и ряда других сессий. К примеру, после основного Президентского Симпозиума в программу было введено несколько небольших симпозиумов, построенных по такому же типу – дискуссия на предложенную тему, например, «Воздействие на первичную опухоль обязательно при лечении пациента с метастазами – да или нет». Присутствующие были поделены модераторами на несколько подгрупп для обсуждения предложенных тем и последующей защиты выдвинутого тезиса одним из представителей группы. Не могу сказать, что идея была принята на ура, некоторые участники сразу же начали покидать аудиторию, а из тех, кто остался полюбопытствовать, многие высказали мнение, что подобное срежиссированное действо без учета собственных представлений и предпочтений по предложенным вопросам выглядит слишком театрально для продолжения применения такого формата. Но с другой стороны, постараться встать на сторону оппонента и рассмотреть его доводы, даже если не поддерживаешь сам тезис – невероятно глубокий, философский, очень полезный обучающий момент для любого исследователя.

Пленарные сессии: результаты исследований

- В 2017 году впервые были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы NRG Oncology/RTOG 9601, которые показали, что добавление антиандрогенной терапии в течение 2 лет к лучевой терапии у больных с рецидивным раком простаты после операции увеличивает продолжительность жизни. В этом году молодой, но весьма уже известный в США ученый из университета Мичиган Daniel Spratt продемонстрировал результаты повторного анализа в зависимости от уровня PSA на момент диагностики рецидива, показав, что этот показатель является предиктивным биомаркером [1]. Данные 760 больных из более 100 центров Северной Америки, пролеченных оперативным путём между 1998 и 2003 гг., получавших спасительную лучевую терапию по поводу биохимического рецидива вместе с гормонотерапией бикалутамидом 150 мг в сутки или плацебо, были стратифицированы в зависимости от уровня PSA – 0.2-1.5 нг/мл против >1.5-4.0 нг/мл на момент диагностики рецидива. Большинство больных (85%) оказалось в группе с более низкими показателями PSA (1.5 нг/мл и ниже), и у них добавление антиандрогенной терапии к сальважной лучевой терапии никаких преимуществ в плане общей выживаемости не дало, тогда как у пациентов с более высоким уровнем (>1.5 нг/мл) общая выживаемость была значительно улучшена при проведении терапии бикалутамидом (HR 0.45, p=0.02). Более того, риск смерти от сопутствующих заболеваний в группе больных с низкими показателями PSA был чрезвычайно высок, особенно среди мужчин с изначальным уровнем 0.2-0.3 нг/мл (HR 4.14, p=0.04), с увеличением числа сердечных осложнений 3-5 степени на антиандрогенной терапии. Вероятно, полученные данные приведут к изменению существующих рекомендаций, и длительная гормонотерапия на фоне спасительной лучевой терапии будет назначаться лишь группе пациентов с более высоким уровнем PSA на момент диагностики рецидива. Доктор Spratt уже дал предварительное согласие на участие в Российском онкологическом конгрессе 2020 года.
- Рандомизированное исследование II фазы NRG-HN002 явилось еще одной неудачной попыткой де-эскалации для больных ВПЧ-позитивным раком ротоглотки, наряду с представленными в прошлом году исследованиями III фазы RTOG 1016 и De-ESCALaTE (PI последнего, профессор Hisham Mehanna из университета Бирмингема, выступит с лекцией на сессии INDIGO и будет одним из экспертов, которые проведут мультидисциплинарный мастеркласс по оконтуриванию при раке ротоглотки на XXIII Российском онкологическом конгрессе 14 ноября 2019 года). Де-эскалация в данном случае заключалась в том, что доза радикальной лучевой терапии, подводимая с использованием методики IMRT на фоне цисплатина или без него, была уменьшена до 60 Гр (при этом в группе IMRT лечение проводилось 6 дней в неделю, а не 5, как обычно), а пациенты были также стратифицированы по одностороннему либо билатеральному облучению зон регионарных лимфоузлов. Основная цель – достичь допустимой выживаемости без прогрессирования (91% за 2 года) без неприемлемой токсичности, связанной с дисфагией. Были проанализированы результаты лечения 306 больных раком ротоглотки T1-2N1-2bM0 или T3N0-2bM0. «Старая добрая» комбинация облучения с цисплатином вновь подтвердила свою незаменимость на данном этапе, полностью соответствуя всем обозначенным критериям исследования и продемонстрировав лучшие показатели выживаемости без прогрессирования за 2 года (90,5% против 87,6% при только ускоренной IMRT), более низкий риск локо-регионального рецидива (3,3% за 2 года против 9,5%) при сопоставимой токсичности [2]. Очевидно, время де-эскалации пока не наступило.

Продолжение на стр. 6

Начало на стр. 5

- В противостоянии фотонов и протонов лидера пока не наблюдается. Рандомизированное исследование II фазы по применению протонной терапии или IMRT при раке пищевода поставило основной целью сравнить токсичность (опираясь на комплексный показатель TTB – Total Toxicity Burden) и выживаемость без прогрессирования у 105 больных раком пищевода (без конкретизации стадий), получавших химиолучевую терапию (50,4 Гр + химиотерапия по усмотрению центра); половина больных в обеих группах впоследствии были прооперированы. Несмотря на больший средний возраст в группе протонов (66 против 60 лет) и больший процент нерезектабельных пациентов (16% против 10%), в численном соотношении у большего количества больных в группе IMRT зафиксированы побочные эффекты (включая 3 летальных случая после окончания лечения), для купирования которых требовалась более длительная госпитализация (13 дней против 8 в среднем). Однако это никак не отразилось ни на показателях общей выживаемости, ни безрецидивной. При гораздо более высокой стоимости протонной терапии вопрос ее целесообразности при сопоставимой эффективности и отдаленным результатам в сравнении с фотонным облучением остаётся открытым, требуется больше исследований [3]. Дискуссионная сессия «Протоны vs фотоны» состоится 13 ноября 2019 года на XXIII Российском онкологическом конгрессе и обещает быть очень интересной!
- Результаты рандомизированного исследования II фазы ORIOLE [4] стали еще одной серьёзной заявкой на необходимость включения стереотаксической лучевой терапии в план лечения больных с олигометастатическим раком – в данном случае предстательной железы. Пятьдесят четыре пациента с рецидивным гормоночувствительным раком простаты с 1-3 метастатическими очагами размером до 5 см были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу SABR или наблюдения. При проведении контроля каждые 3 месяца прогрессирование (рост PSA более 2 нг/мл и не менее 25% свыше надира, обнаружение новых метастазов, появление симптомов, переход к полной андрогенной блокаде по любой причине) в группе пациентов, получивших SABR на метастазы, регистрировалось в 3 раза реже, чем в группе наблюдения (19% против 61% за 6 месяцев, p=0.005). SABR значительно улучшила выживаемость без прогрессирования (HR 0.30, p=0.0023) при отличной переносимости (осложнений 3 степени и выше не зафиксировано).

RUSSCO впервые на конгрессе ASTRO

На протяжении всех дней конгресса пленарные лекции и тематические сессии перемежались встречами с различными экспертами, большим количеством сессий по оконтуриванию с использованием уже известной российским радиотерапевтам программы Educase, мастерклассами по тераностике (терапия и диагностика) для тех радиотерапевтов, кто хотел расширить свои знания по применению радионуклидов с лечебной целью, интерактивными образовательными сессиями с начислением кредитных баллов, что подтверждает: организаторы провели колоссальную работу для того, чтобы посещение конгресса стало солидным вкладом в образование участников, мероприятием, неразрывно связанным с повышением уровня собственных теоретических знаний и практических навыков, и это невероятно ценно.

Одной из образовательных сессий стала первая в истории совместная RUSSCO-ASTRO-SPRO сессия на конгрессе ASTRO: «Palliative Radiation Therapy in Incurable Patients: Keeping symptoms down and hope high» – «Паллиативная лучевая терапия для инкурабельных больных: сдерживая симптомы, укрепим надежду». Идея мероприятия зародилась более года назад и впервые реализовалась на XXII Российском онкологическом конгрессе в ноябре 2018 года в виде совместной официальной RUSSCO-ASTRO сессии; позитивные отзывы о ней от представителей ASTRO, а также высокая посещаемость сессии в Москве способствовали тому, что предложение доктора Тимура Митина из Oregon Health&Science University продублировать ее на конгрессе в Чикаго было принято практически сразу. Более того, она попала в число 10 (из предложенных 42) образовательных сессий с начислением кредитных баллов по системе CME (непрерывного медицинского образования). Приятно отметить, что председателем сессии стал сам д-р Митин, отличный известный российским онкологам, ему же принадлежал один из докладов по проблеме проведения паллиативного облучения для хосписных пациентов. Реализация подобных программ в Соединенных Штатах имеет ряд сложностей, связанных зачастую с достаточно высокой стоимостью даже простых программ сугубо паллиативной лучевой терапии, хотя много исследований демонстрирует эффективность именно облучения, позволяющего контролировать симптомы у некурабельных больных. Немалое число примеров тому было приведено в лекции д-ра Candice Johnstone из медицинского колледжа Висконсин, одной из лидеров SPRO – Сообщества паллиативной лучевой терапии. В этом плане ситуация в России, пожалуй, более благоприятная: реализация паллиативных программ лучевой терапии покрывается полностью в системе ОМС, лечение зачастую проводится в амбулаторных условиях в кратчайшие сроки, чтобы пациент, получив свою «фракцию надежды», смог оставаться в семье, среди родных. Лимитов для подобного паллиативного лучевого лечения практически не существует, а эффект может быть удивительно ярким. Один из подобных примеров был представлен в докладе автора этой заметки по российскому опыту лечения местнораспространенных распадающихся опухолей молочной железы. А уже известный российским специалистам профессор Benjamin Corn, директор института Shaare Zedek, Израиль, поставил оптимистичную точку, говоря о необходимости поддерживать даже в инкурабельных пациентах искру надежды, не только словом (на которое у нас, порой, элементарно не хватает времени), но и – насколько это возможно – делом. В частности – с помощью лучевой терапии.

…а в российских радотерапевтах, особенно познавших прелесть, информативность и мощь ASTRO, крупнейшего конгресса для радиационных онкологов всего мира, всегда будет теплиться надежда посетить его вновь.

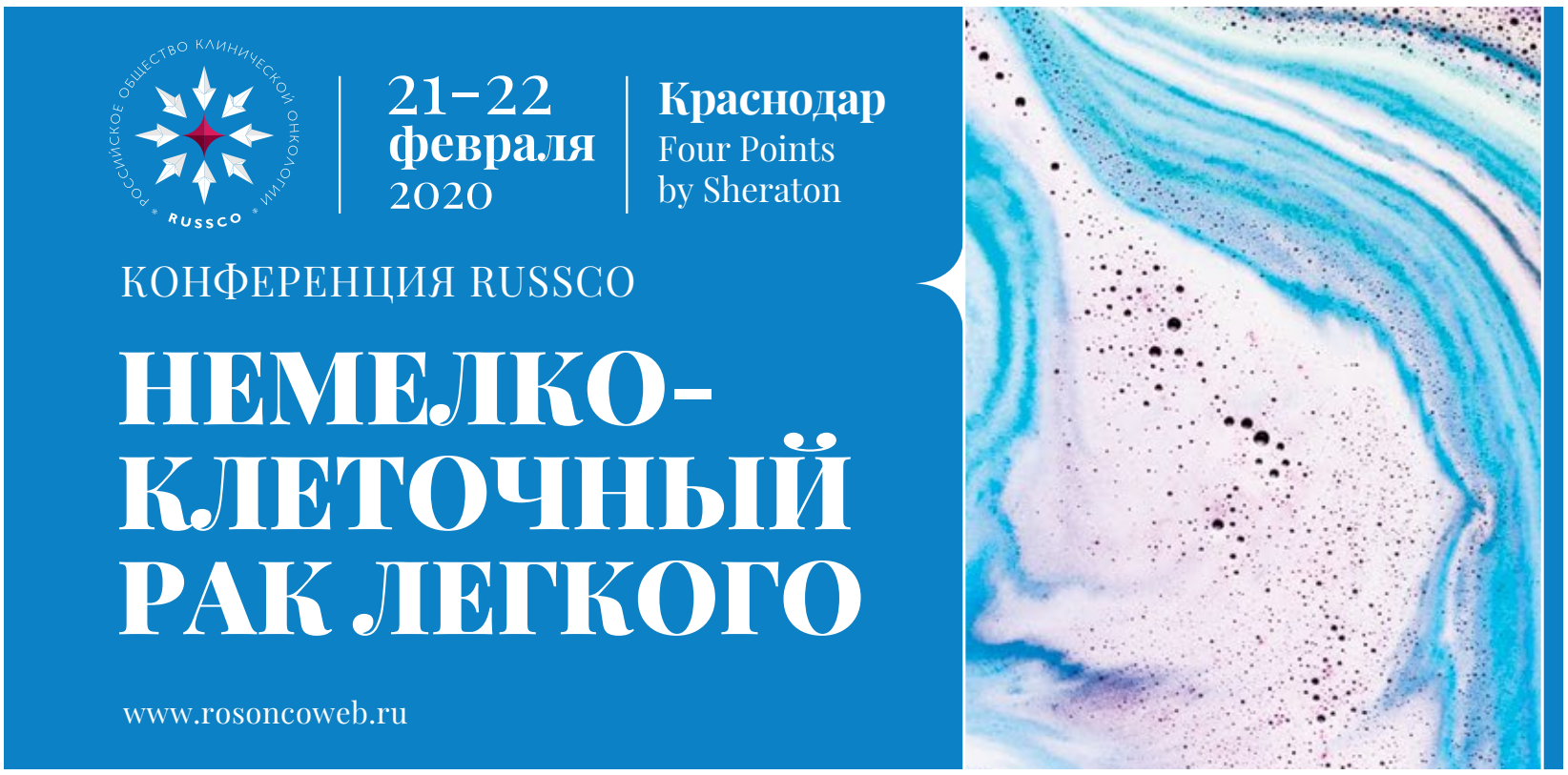
ESMO 2019: обзор образовательных сессий.

Иногда думается: крупные научные мероприятия – конгрессы, симпозиумы, съезды – должны проводиться в менее привлекательных местах, а не таких, как яркая, многоцветная, манящая гостеприимная Барселона, дабы не было соблазна махнуть рукой на сессии и провести время в совершенно ином ключе. Тем не менее, конгресс состоялся, залы были полны практически всегда, и радиотерапевты также имели возможность получить информацию, так или иначе связанную с лучевой терапией, в основном, на сессиях, носящих образовательный характер.

Рак легкого

Вступление в эру иммунотерапии заставляет уделять особое внимание вопросам лучевого и химиолучевого лечения, в частности, рака легкого. По данным исследования PACIFIC, у больных нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии без признаков прогрессирования после завершенного химиолучевого лечения добавление дурвалумаба в течение последующих 12 месяцев приводило к достоверному улучшению показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в сравнении с плацебо, причем достичь медианы выживаемости за 3-летний период наблюдения не удалось [5]. Поэтому в настоящее время стандартом лечения нерезектабельных больных НМРЛ (обозначенным во всех международных рекомендациях) является именно одновременное химиолучевое лечение с подведением дозы излучения 60 Гр на фоне химиотерапии (цисплатин/этопозид, цисплатин/пеметрексед или паклитаксел/карбоплатин), при этом ни индукционная, ни консолидирующая лучевая терапия каких-либо преимуществ не дает. Добавление иммунотерапии к этой схеме становится новым стандартом, но для этого нужно, как минимум, добиться более широкого использования химиолучевого лечения. Увы, пока эта проблема практически повсеместна: по данным различных раковых регистров, частота применения ХЛТ у больных нерезектабельным НМРЛ в Англии составляет 11%, в Бельгии – 34%, в США – 39%, в Нидерландах – рекордные 55%. В России этот показатель крайне низок – 2,9% за 2017 год [6], хотя понять, какой реальный процент больных нерезектабельным НМРЛ получает именно химиолучевое лечение, по данным официальной статистики невозможно, скорее всего, в ней указано лишь соотношение примененных методов у всех больных раком легкого, в том числе и мелкоклеточным, получивших радикальное лечение. Понятно одно: немалое число препятствий (нежелание хирургов признавать равноэффективность химиолучевого лечения НМРЛ III стадии, стремление добиваться резектабельности изначально нерезектабельных опухолей, неготовность и нежелание радиотерапевтов идти на заведомо более токсичное лечение и др.) еще на весьма длительный срок может сдержать активное внедрение иммунотерапии в повседневную стандартную практику. Ведь именно применение облучения опухоли с разрушением клеток, обнажением опухолевых антигенов, увеличением Т-клеток, а не оперативное ее удаление, принципиально важно для запуска иммунных процессов, именно облучение и сопутствующая химиотерапия способны увеличить PD-L1 экспрессию, как демонстрирует ряд исследований (хотя этот вопрос пока недостаточно изучен). По этой причине данной проблеме было посвящено несколько сессий конгресса. В симпозиуме Medscape Oncology под названием «Лечение НМРЛ III стадии: готова ли ваша клиника к переходу на новый уровень?» докладчики еще раз обозначили существующие стандарты лечения больных с резектабельным и нерезектабельным НМРЛ III стадии и рассмотрели возможные риски различных подходов, консервативных и хирургических. Основной риск оперативного лечения местнораспространенного НМРЛ заключается в высокой вероятности выполнения пульмонэктомии, а не органосохраняющего лечения (по данным исследования Intergroup 0139, выполнение пульмонэктомии после неоадъювантного химиолучевого лечения заканчивалось высоченной летальностью в 26%, что значительно ухудшило результаты выживаемости по сравнению с сопоставимой группой консервативного химиолучевого лечения [7]; в целом же диапазон послеоперационной летальности после неоадъювантного лечения и пульмонэктомий колеблется от 0% до 26% [8]), а также выполнения R1 резекции, значительно и достоверно ухудшающей отдаленные показатели в сравнении с R0 [9].

В сессии «Как мы персонализируем лечение III стадии НМРЛ?» двое ведущих европейских специалистов по раку легкого Wilfrid Eberhardt и Miklos Pless – PI двух крупных исследованиях ESPATUE и SAKK – обозначили 6 рандомизированных исследований (INT 0139, ESPATUE, SAKK, RTOG 0617, PROCLAIM и PACIFIC) как наиболее значимые по своим результатам за последнее десятилетие; три последних их них включали пациентов с изначально нерезектабельным НМРЛ, но при этом те отдаленные показатели, в том числе медианы выживаемости, которых удалось достичь в них, оказались сопоставимы с таковыми в первых трех исследованиях, подразумевавших тримодальное лечение у резектабельных больных. Основной вывод сессии заключался в следующем: даже в случае резектабельного НМРЛ химиолучевое лечение, особенно дополненное иммунотерапией, может быть адекватной и равноценной опцией, тем более что критерии резектабельности до сих пор точно не определены, и их вариабельность по разным представлениям, а также сама оценка



хирургом степени резектабельности, являющаяся в высшей степени субъективной, представляют собой немалый риск неполной резекции либо пневмонэктомии, негативно влияющей на результаты лечения. Применение сразу двух видов локального воздействия (облучения и операции) вместе с химиотерапией может иметь преимущество у строго отобранной группы больных, что, тем не менее, пока достоверно не подтверждено.

Наконец, в сессии «Иммунотерапия опухолей грудной клетки: что достигнуто к 2019 году» эксперты (хирург и радиотерапевт) обозначили место хирургического и лучевого лечения НМРЛ в эру иммунотерапии и кратко представили данные самых свежих исследований в отношении резектабельного и нерезектабельного НМРЛ с применением иммунотерапии в комбинации с операцией и облучением. Если для резектабельного НМРЛ III стадии появляется новая опция – неоадъювантная иммунотерапия или химио-иммунотерапия с последующей операцией (исследования LCMC3 [10], NEOSTAR [11], NADIM [12], представленные в 2018-2019 гг., в предварительных анализах демонстрируют многообещающие результаты), то для нерезектабельного НМРЛ стандартом лечения попрежнему остается химиолучевое лечение с дополнением его иммунотерапией.

ВПЧ-ассоциированные опухоли

Невероятно ценная и чрезвычайно актуальная обзорная лекция по ВПЧ вакцинации была представлена британским эпидемиологом J.Cuzick. Эксперт сразу обозначил возрастные категории, наиболее спорные в плане ценности вакцинации. Если в отношении девочек и мальчиков препубертатного и раннего пубертатного периода сомнений в настоящее время не существует – их вакцинация реально сводит риск инфицирования вирусом не только наиболее опасных подтипов (6, 11, 16, 18), а также развития диспластических процессов в эпителии практически к нулю (попутно снижая риск инфицирования подтипами вируса, не входящими в состав вакцин – HPV-31,33,45 и др., [13]) – то введение вакцин женщинам возрастных промежутков 18-25 лет, 25-45 лет и старше 45 лет, а также мужчинам пока еще спорно. Несмотря на доказанную практически 100% эффективность вакцинации в период до вероятного инфицирования (12-14 лет), в рутинные календари прививок эта несложная и малотоксичная процедура проникает медленно. Среди стран-лидеров рутинной 3-дозовой вакцинации – Щотландия (90% охвата), Португалия – 81%, Англия (76%); Дания, Италия и США вакцинируют около 50% населения в возрасте 11-14 лет. Эти же страны лидируют и по добровольной вакцинации чуть более старших возрастных групп. Россия в представленных списках отсутствовала вообще; мы прекрасно знаем о том, что бесплатная вакцинация от ВПЧ существует лишь в ограниченном числе регионов, и в календарь прививок она пока не внесена. J.Cuzick и соавторы просчитали, что 80% охват вакцинацией девочек в возрасте 12-13 лет позволит снизить риск инвазивного рака шейки матки на 63%, а дисплазий 2 степени – на 51% среди молодых женщин в возрасте до 30 лет [14]. Между тем, ярчайший из существующих примеров – Австралия, где бесплатная обязательная вакцинация от ВПЧ на протяжении более 10 лет – уже демонстрирует уменьшение предраковых дисплазий эпителия шейки матки 2 степени практически до нуля при проведении прививок в возрасте до 18 лет, значительное их снижение для привитых в возрасте 18-20 лет и стабильную ситуацию с пациентками, привитыми в более старшем возрасте [15]. Несколько недавних исследований показывают, что при отсутствии изначального инфицирования вакцина одинаково эффективна и у женщин в более старших возрастных группах (25-45 лет), при этом введение не 3, а 2 или даже 1 дозы способно обеспечить длительный и стойкий иммунитет. Необходим скрининг населения на инфицированность ВПЧ и расширение возрастных лимитов для вакцинации, причем не только для женщин, но и мужчин.

Рак молочной железы с BRCA1/2 мутацией: вопросы локального лечения

Сессия была посвящена особой настороженности в принятии решений по лечебной тактике для подобных пациенток, как в отношении хирургических аспектов, так и по вопросам лучевой терапии. Существует мнение, что обнаружение BRCA мутаций на диагностическом этапе полностью отметает вариант органосохраняющей операции, поскольку риск рецидива в резецированной молочной железе очень высок. Однако экспертами неоднократно было подчеркнуто: снижение риска путем обширного оперативного вмешательства отнюдь не означает его полное устранение, и пока нет четких доказательств того, что радикальная мастэктомия обеспечит лучшие результаты, нежели органосохраняющее лечение. Мета-анализ 6 исследований (5 популяционных и 1 совокупный анализ 2 клинических), включающий более 22,5 тысяч молодых пациенток (до 40 лет) с T1-2 N0-N+M0, прошедших через мастэктомию или органосохраняющее лечение, показал отсутствие каких-либо преимуществ обширных операций перед резекциями: риск смерти от РМЖ был даже несколько ниже после органосохраняющего лечения [16]. Авторы предполагают, что определенная пропорция этих больных - с учетом молодого возраста – могли быть носительницами BRCA мутаций, и большое число включенных в анализ пациенток делает его выводы справедливыми и для этой особой категории. Однако вопросы, касающиеся лучевой терапии РМЖ с BRCA мутациями, даже в большей степени волнуют исследователей. Повышают ли мутации радиочувствительность таких опухолей? Если да, то действительно ли комбинация резекции молочной железы и адъювантной лучевой терапии не хуже, а, возможно, даже и лучше мастэктомии по отдаленным результатам? Не увеличивает ли облучение риск осложнений у этих пациенток и риск вторичных индуцированных опухолей? Профессор Birgitte V. Offersen из датского университета Aarhus, входящая в состав экспертов по созданию рекомендаций ESTRO по РМЖ, представила имеющиеся данные по этим вопросам. В ретроспективное исследование Lorie Pierce (недавно избранной на пост президента ASCO) было включено 655 больных, и, в отличие от вышеупомянутого анализа, у всех были выявлены BRCA1/2 мутации [17]. Половина пациенток прошла через органосохраняющее лечение, а у половины выполнена мастэктомия. Риск возникновения опухолей в оставшейся после резекции молочной железе за 15 лет был примерно в 4 раза выше, чем после мастэктомии (причем в 70% случаев это были новые опухоли, а не истинный рецидив), однако на общей выживаемости это не отразилось, и у пациенток, получивших химиотерапию, этот риск был значительно снижен. Основная рекомендация эксперта: комбинация органосохраняющей операции и лучевой терапии – приемлемая опция, дополненная системным лечением, билатеральной овариэктомией и контралатеральной мастэктомией. Вариант профилактического облучения контралатеральной молочной железы, как было показано в исследовании израильских авторов (д-р Ella Evron впервые продемонстрировала эти данные на Российском онкологическом конгрессе в 2017 году) пока выглядит экспериментальным и, несмотря на обнадеживающие результаты, требует подтверждения [18]. Представления о более высокой радиочувствительности BRCA-мутантных опухолей, связанные с генетически нарушенной репарацией ДНК (что делает радиоиндуцированные повреждения молекулы невосстановимыми), дефектом активации перехода G2/M, нарушением механизмов апоптоза, существуют уже давно. Ряд исследований показали, что это не повышает риск лучевых осложнений, ни ранних, ни поздних, и не увеличивает частоту вторых опухолей в контралатеральной молочной железе. Без сомнения, в этом направлении научному сообществу предстоит еще немало работы.

Смена парадигмы: настало ли время радикального лечения первичного очага при метастатическом урогенитальном раке?

Однозначного ответа на этот вопрос пока нет. Если можно с большей долей уверенности сказать (на основании результатов двух недавних крупных рандомизированных исследований HORRAD и STAMPEDE и их мета-анализа 2019 года [19], что добавление лучевой терапии на первичный очаг к максимальной андрогенной блокаде у всей популяции пациентов с метастатическим раком предстательной железы не приводит к улучшению ни общей выживаемости, ни выживаемости без прогрессирования (хотя отмечено достоверное улучшение выживаемости без биохимического и без локального прогрессирования), то часть из них – с минимальным количеством метастатических очагов – будет выигрывать не только от облучения простаты, но и от добавления локального воздействия на олигометастазы, поэтому крайне важно научиться отбирать пациентов для такого условно-радикального лечения. В случае почечно-клеточного рака ситуация обратная: современные рекомендации не подразумевают выполнение циторедуктивной нефрэктомии у больных с метастатическим раком почки с асимптомными первичными опухолями, которые могут получать системное лечение таргетными препаратами или иммунотерапию ингибиторами контрольных точек, хотя отсроченные нефрэктомии (при полном или почти полном ответе на системную терапию со стороны первичного очага и метастазов или при появлении симптомов) все-таки остаются в лечебном арсенале. Данные по воздействию на первичную опухоль при метастатическом раке мочевого пузыря еще более ограниченные. Есть ряд опухолей, локальное прогрессирование которых является даже большей проблемой, нежели метастатический процесс, например, рак прямой кишки и анального канала, опухоли головы и шеи; к ним же относится и рак мочевого пузыря. Местное прогрессирование действительно является большой проблемой, не только ухудшая качество жизни пациента, но и создавая ургентные ситуации (кровотечение, тампонада мочевого пузыря и т.д.). Проведение только системного лечения при метастатическом раке мочевого пузыря – это риск локального прогрессирования. Есть мнение, что локальное воздействие, причем, скорее, радикальное нежели паллиативное, в комбинации с системным способно сдерживать развитие метастатического процесса и улучшить общую выживаемость, при этом лучевая терапия способна сыграть важную роль. Два исследования 3 фазы – BCON (сравнение результатов только лучевой терапии и облучения с модификаторами опухолевой гипоксии) и BC2001 (химиолучевая терапия или облучение в радикальных и редуцированных дозах) – продемонстрировали значительное улучшение результатов выживаемости при интенсификации консервативного подхода, в результате чего консервативный подход в настоящее время можно считать стандартом лечения при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Кроме того, эксперты не отрицают пусть не слишком высокую, но реальную возможность развития абскопального эффекта при применении комбинации иммунотерапии, уже вошедшей в практику при уротелиальном раке, и облучения. Без сомнения, этому вопросу будет посвящено еще немало работ.

Если основное содержание этого краткого обзора соответствует тому, что происходит в нашей ежедневной практической деятельности – значит, можно надеяться, что мы движемся в правильном направлении, совпадая в своих представлениях с научным онкологическим миром.

Литература

1. Spratt DE, Dess RT, Estathiou JA, t al. Two years of anti-androgen treatment increases other-cause mortality in men receiving early salvage radiotherapy: a secondary analysis of the NRG Oncology/RTOG 9601 randomized phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105(3):680

2. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. NRG-HN002: A Randomized Phase II Trial for Patients With p16-Positive, Non-Smoking-Associated, Locoregionally Advanced Oropharyngeal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105(3):684-685.

3. Lin SH, Hobbs B, Thall P, et al. Results of a Phase II Randomized Trial of Proton Beam Therapy vs Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105(3):680-681.

4. Phillips R, Lim SJ, Shi WY, et al. Primary Outcomes of a Phase II Randomized Trial of Observation Versus Stereotactic Ablative RadiatIon for OLigometastatic Prostate CancEr (ORIOLE). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105(3):681.

5. Antonia SJ et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 377:1919-1929.

6. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018.

7. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Radiotherapy plus Chemotherapy with or without Surgical Resection for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Lancet. 2009; 374(9687): 379–386.

8. Kim AW et al. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non–small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;143:55-63

9. Betticher DC et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2003;21:1752-1759

10. Rusch VW, Chaft JE, Johnson BJ, et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a multicenter study (LCMC3). J Clin Oncol 2018;36(15):8541-8541.

11. Cascone T, William WN, Weissferdt A., et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. J Clin Oncol 2019;37(15):8504-8504.

12. Provencio-Pulla M, Nadal-Alforja E, Cobo M., et al. Neoadjuvant chemo/immunotherapy for the treatment of stages IIIA resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II multicenter exploratory study—NADIM study-SLCG. J Clin Oncol 2018;36(15):8521-8521.

13. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. Clin Vaccine Immunol. 2015;22(4):361-73.

14. Cuzick J, Castañón A, Sasieni P. Predicted impact of vaccination against human papillomavirus 16/18 on cancer incidence and cervical abnormalities in women aged 20-29 in the UK. Br J Cancer. 2010;102(5):933-9.

15. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet. 2011;377(9783):2085-92.

16. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (≤40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. Breast. 2015;24(3):175-81.

17. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA et al. Local Therapy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers with Operable Breast Cancer: Comparison of Breast Conservation and Mastectomy. Breast Cancer Res Treat. 2010 June ; 121(2): 389–398.

18. Evron E, Ben David MA, Goldberg H et al. Phase II national clinical trial of prophylactic irradiation to the contralateral breast for BRCA mutation carriers treated for early breast cancer (EBC). J Clin Oncol 2018;36(15):514-514.

19. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2019 Jul;76(1):115-124.

ПРЕПАРАТ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НМРЛ III СТАДИИ

УВЕЛИЧИВАЕТ МЕДИАНУ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХЛТ[1]

ИМФИНЗИ®
дурвалумаб
для в/в введения 50 мг/мл

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины.[1]

ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

В исследовании PACIFIC наиболее распространенными нежелательными реакциями (≥20%) любой степени тяжести при применении препарата ИМФИНЗИ® были: кашель, утомляемость, одышка и лучевой пневмонит.[2] Применение препарата ИМФИНЗИ® часто связано с возникновением иммуно-опосредованных нежелательных реакций, которые включают: иммуно-опосредованный пневмонит, гипотиреоз, сыпь или дерматит, колит или диарею, эндокринные нарушения, миокардит, миозит, полимиозит и панкреатит. Также могут возникать реакции, связанные с внутривенным введением препарата.[3,4]

ХЛТ – химиолучевая терапия, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

Ссылки: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664-180719 от 18.07.2019. **2.** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [published online September 25, 2018]. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. **3.** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929. **4.** IMFINZI EU SmPC, Sept 2018.

Краткая инструкция по медицинскому применению

Торговое наименование: Имфинзи®. **Регистрационный номер:** ЛП-005664-180719. **Международное непатентованное название:** дурвалумаб. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** в 1 мл концентрата содержится: действующее вещество: дурвалумаб 50 мг; вспомогательные вещества: L-гистидин 2 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат 2,7 мг, α,α-трегалозы дигидрат 104 мг, полисорбат 80 0,2 мг, вода для инъекций приблизительно 900 мг. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 60 минут. Препарат необходимо вводить один раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Увеличение или уменьшение дозы препарата не рекомендуется. С учетом переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии или ее отмена. **Приготовление раствора:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного применения. Следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора. Перед применением проводят визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Если раствор мутный, его цвет изменен, и отмечаются видимые частицы, флакон утилизируют. Не следует встряхивать флакон.Из флакона (флаконов) извлекают нужный объем препарата Имфинзи® и переносят во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного переворачивания. Раствор не встряхивать и не замораживать. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1-15 мг/мл. Из флакона следует извлекать только одну дозу препарата; не следует повторно прокалывать флакон для извлечения еще одной дозы препарата. Частично использованные флаконы препарата Имфинзи® утилизируют. **Хранение раствора для инфузий:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов. Раствор для инфузий вводят сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий вводят не сразу, и его необходимо хранить, то суммарное время с момента прокола флакона до начала введения не должно превышать: 24 часа при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С; 4 часа при хранении при комнатной температуре до 25 °С. **Введение:** раствор для инфузий вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 60 минут через внутривенный катетер со стерильным встроенным 0,2 или 0,22 микронным фильтром с низким связыванием белков. Через одну и ту же инфузионную систему нельзя одновременно вводить другие лекарственные препараты. Неиспользованный лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями. **Показания к применению:** нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, нарушение функции печени средней и тяжелой степени тяжести. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании PACIFIC: Профиль безопасности препарата Имфинзи® был изучен в исследовании PACIFIC (n=475) у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ, которые завершили, как минимум, 2 цикла одновременной химиолучевой терапии в период от 1 до 42 дней до включения в исследование. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (40,2% и 30,3% в группе плацебо, соответственно), инфекции верхних дыхательных путей (26,1% и 11,5% в группе плацебо, соответственно) и сыпь (21,7% и 12,0% в группе плацебо, соответственно). Наиболее частой нежелательной реакцией 3-4 степени тяжести (по Общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института онкологии США, версия 4.03) была пневмония (6,5% и 5,6% в группе плацебо, соответственно). Общая частота нежелательных реакций 3-4 степени тяжести в группе препарата Имфинзи® составила 12,8%, в группе плацебо – 9,8%. **Описание отдельных нежелательных реакций:** применение препарата Имфинзи® наиболее часто связано с развитием иммуноопосредованных нежелательных реакций. Эти реакции, включая тяжелые, в большинстве случаев, разрешались после назначения соответствующей терапии или отмены препарата Имфинзи®. Данные о приведенных ниже иммуноопосредованных нежелательных реакциях получены из объединенной базы данных 1889 пациентов, принимавших участие в исследовании PACIFIC и двух дополнительных исследованиях (мультикогортное открытое клиническое исследование у пациентов с распространенными солидными опухолями и открытое исследование у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ). В этих исследованиях препарат Имфинзи® применялся в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели. В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® (n=1889 пациентов с опухолями различных типов) иммуноопосредованный пневмонит возник у 79 (4,2%) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 12 (0,6%) пациентов, 4 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента и 5 степени тяжести у 5 (0,3%) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 53 дня (диапазон 1-341 день). 45 из 79 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент), 2 пациента также получали инфликсимаб. Терапия препаратом Имфинзи® была отменена у 26 пациентов. Реакция разрешилась у 42 пациентов. Иммуноопосредованный пневмонит чаще отмечался у пациентов в исследовании PACIFIC, завершивших одновременную химиолучевую терапию в период от 1 до 42 дней до начала исследуемой терапии (10,7%), чем у других пациентов в объединенной базе данных по безопасности (2,0%). В исследовании PACIFIC (n=475 в группе препарата Имфинзи®, n=234 в группе плацебо) иммуноопосредованный пневмонит развился у 51 пациента (10,7%) в группе препарата Имфинзи® и у 16 (6,8%) пациентов в группе плацебо, включая нежелательные реакции 3 степени тяжести у 8 (1,7%) пациентов в группе препарата Имфинзи® по сравнению с 6 (2,6%) пациентами в группе плацебо, и реакции 5 степени тяжести (фатальные) у 4 (0,8%) пациентов в группе препарата Имфинзи® по сравнению с 3 (1,3%) пациентами в группе плацебо. В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® иммуноопосредованный колит или диарея были отмечены у 31 (1,6%) пациента, включая реакции 3 степени тяжести у 6 (0,3%) пациентов и 4 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента, иммуноопосредованный гипотиреоз был отмечен у 137 (7,3%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента, иммуноопосредованный гипертиреоз был отмечен у 34 (1,8%) пациентов. Реакций 3 и 4 степени тяжести отмечено не было, иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников была отмечена у 7 (0,4%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 пациента (<0,1%), сахарный диабет 1 типа развился у 1 (< 0,1%) пациента (3 степень тяжести), иммуноопосредованный гипопитуитаризм был отмечен у 1 (< 0,1%) пациента (3 степень тяжести), иммуноопосредованный нефрит был отмечен у 3 (0,2%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 пациента (< 0,1%), иммуноопосредованная сыпь или дерматит были отмечены у 30 (1,6%) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 7 (0,4%) пациентов, реакции, связанные с введением препарата, были отмечены у 35 (1,9%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 5 (0,3%) пациентов. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевических работников).** Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30, комн. 13/14. Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения: 18.07.2019. **Если вам стало известно о нежелательных явлениях, другой информации по безопасности или случаях неэффективности при использовании препаратов нашей компании, пожалуйста, в течение 24 часов свяжитесь с сотрудниками подразделения по безопасности лекарственных препаратов +7 (495) 799 56 99 (доб. 2580) или отправьте всю известную вам информацию на электронный адрес: AdverseEvents.ru@AstraZeneca.com**

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

IMF-RU-5680-07/08/2019

AstraZeneca

ЗАРЕГИСТРИРОВАН ПЕРВЫЙ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НМРЛ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ.

Артамонова Елена Владимировна
Заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, член правления RUSSCO, доктор медицинских наук, Москва

Совершение лечебных подходов при раке легкого продолжает оставаться одной из актуальнейших задач современной онкологии в связи с высокими цифрами заболеваемости и смертности от данной патологии в структуре ЗНО. Кроме того, у большинства пациентов на момент постановки диагноза заболевание представлено местно-распространенным или диссеминированным процессом[1], что требует особого внимания к данной клинической группе. В настоящее время одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ) является стандартом лечения местно-распространенных форм НМРЛ, превосходя по эффективности одну химиотерапию или одну лучевую терапию, однако показатели общей выживаемости (ОВ) остаются неудовлетворительными. Перспективным направлением в лечении данной категории пациентов является поиск инновационных подходов, позволяющих улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения [2].

За последнее десятилетие предпринимались неоднократные попытки увеличить эффективность стандартной ХЛТ при местно-распространенном нерезектабельном НМРЛ путем увеличения СОД лучевой терапии (ЛТ), применения индукционной химиотерапии (ХТ), применения консолидирующей ХТ, а также добавления таргетной терапии, однако все эти попытки оказались безуспешными: результаты по эффективности существенно не увеличивались, в то время как профиль безопасности был хуже, чем при применении только стандартной ХЛТ. Так, объединенный анализ 41 исследования II или III фаз показало отсутствие улучшения ОВ (ОР = 0.94 для мОВ; p=0.4) при использовании различных стратегий консолидирующей терапии, включая использование тех же самых цитостатиков, что применялись одновременно с ЛТ, смену химиотерапевтических препаратов, а так же использование таргетных агентов. Независимо от используемых препаратов, доз ЛТ, продолжительности ХТ, при нерезектабельнойIII стадии НМРЛ было достигнуто плато общей выживаемости, соответствующее использованию текущего стандартного подхода ХЛТ с 3-х летней выживаемостью 15-25%[3].

Таким образом, долгоевремя одновременная химиолучевая терапия оставалась «золотым стандартом» лечения пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии. С появлением в арсенале онкологов иммунотерапевтических препаратов стали накапливаться данные о пользе совместного применения ХЛТ и блокаторов иммунных контрольных точек. Было показано, чтов результате разрушения опухолевых клеток вследствие ХЛТ усиливается опухолевая антигенная презентация и стимулируетсяадаптивный иммунный ответ, что, в свою очередь, приводит к гиперэкспрессии PD-L1, которая способствует уклонению от иммунного ответа. Анти-PD-L1 препараты способныблокировать иммунную супрессию итем самым стимулировать системный противоопухолевый ответ[4].

Первым и пока единственным крупным клиническим исследованием, в котором было подтверждено статистически достоверное и клинически значимое преимущество сочетания иммунотерапии с ХЛТ при местнораспространенном нерезектабельном НМРЛ стало рандомизированное исследование III фазы PACIFIC [5]. Это многоцентровое международное исследование оценило эффективность применения дурвалумаба (MEDI4736) в качестве консолидирующего лечения у больных нерезектабельным НМРЛ III стадии с отсутствием прогрессирования заболевания после окончания одновременной химиолучевой терапии, которая включала по крайней мере 2 цикла ХТ на основе препаратов платины. Пациенты рандомизировались в соотношении 2:1 вгруппу дурвалумаба в дозе 10 мг/кг внутривенно или плацебо 1 раз в 2 нед. на протяжении 12 мес. Исследуемый препарат начинали вводить в интервале от 1 до 42 дней после окончания ХЛТ. Основными конечными точками были ВБП по независимой заслепленнойцентральной оценке и ОВ. Вторичные конечные точки включали 12- и 18-месячную ВБП, частоту объективных ответов (ЧОО), длительность ответов (ДО), время до появления отдаленных метастазов/смерти по любой причине (безметастатическая выживаемость – БМВ), а также безопасность. Из 713 рандомизированных пациентов 709 получили консолидирующую терапию (473 – дурвалумаб, 236 –плацебо).

Применение консолидирующего курса дурвалумабом после окончания ХЛТ достоверно улучшило все оцениваемые результаты лечения. Так, медиана ВБП в группе дурвалумабасоставила17,2 мес. (95% ДИ 13,1–23,9) посравнению с 5,6 мес. (95% ДИ 4,6–7,7) в группе плацебо (отношение рисков (ОР) прогрессирования заболевания илисмерти с учетом стратификации составило 0,51; 95% доверительный интервал (ДИ)0,46–0,53; p < 0,001); 12-месячная ВБП составила 55,7% и 34,4% соответственно, 18-месячная ВБП – 49,5% и 26,7% соответственно [6].

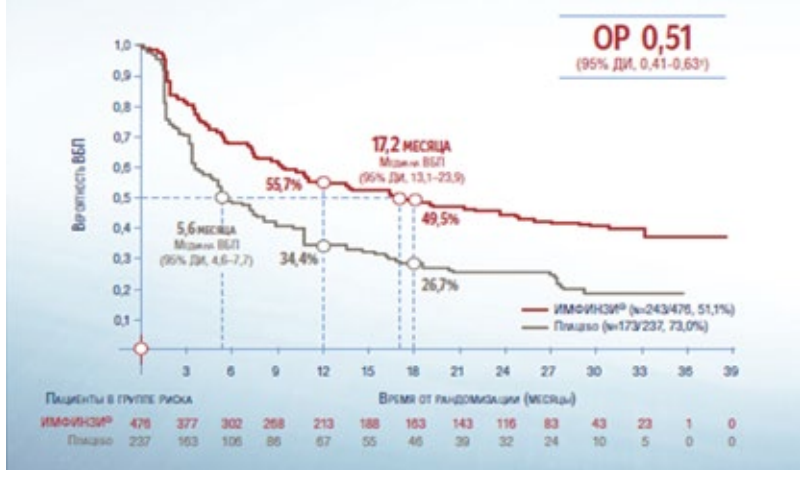


Рис.1 Выживаемость без прогрессирования в исследовании PACIFIC

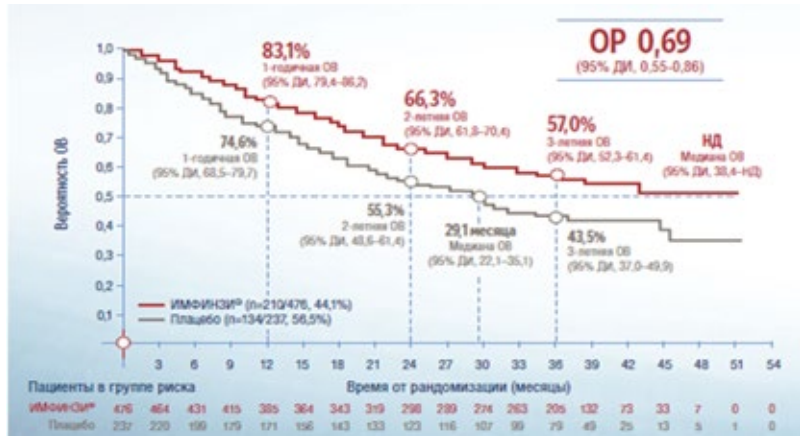


Рис. 2 Результаты трехлетней общей выживаемости в исследовании PACIFIC

Также была достигнута и вторая основная конечная точка – ОВ [7]. Двухлетний порог пережили 66,3% пациентов в группе дурвалумаба в сравнении с 55,6% в группе плацебо. В этом году на ASCO 2019 были представлены обновленные результаты по общей выживаемости: трехлетняя ОВ в группе дурвалумаба составила 57% против 43,5% в группе плацебо (преимущество в ОВ в группе дурвалумаба статистически достоверно, стратифицированное ОР смерти 0,69; 95% ДИ 0,55-0,86). Таким образом спустя 3 года наблюдения медиана общей выживаемостив исследуемой группе (пациенты, получавшие дурвалумаб в течение 1 года после окончания ХЛТ) все еще не достигнута. При этом статистически значимое преимущество по ОВ в пользу дурвалумаба наблюдалась в независимости от того, был ли достигнут объективный ответ на предшествующую ХЛТ или стабилизация заболевания. Наибольшее преимущество по выживаемости было продемонстрировано у пациентов, которым терапия дурвалумабом была начата в более ранние сроки после окончания ХЛТ (в течение 14 дней): в данной подгруппе пациентов снижение относительного риска смерти достигло впечатляющей цифры в 67% (ОР 0,43; 95% ДИ 0,28-0,66).

Следует отметить, что непосредственные результаты лечения, включающие оценку объективного ответа, также были лучше в группе дурвалумаба: ЧОО в группе дурвалумаба составила 28,4% по сравнению с 16,0% в группе плацебо; p < 0,001; кроме того, была выше и медиана длительности регрессий опухоли: объективные ответы, сохранявшиеся через18 мес., отмечались у 72,8% и 46,8% пациентов в группах дурвалумаба и плацебо соответственно. То есть при применении дурвалумаба наблюдалось не только закрепление результатов ХЛТ, но и нарастание ответа на терапию[6].

При этом иммунотерапия существенно не влияла на безопасность лечения: НЯ 3-й или4-й степени имели место у 29,9% пациентов, получавших дурвалумаб, и у 26,1% пациентов, получавших плацебо; наиболее распространенным НЯ 3-й или 4-й степени была пневмония (4,4 и 3,8% соответственно). В связи с НЯ консолидирующая терапия была прекращена в общей сложности у 15,4% пациентов в группе дурвалумаба и у 9,8% пациентов в группе плацебо.

Продолжение на стр. 11

Табл.1 попытки усовершенствовать стандартную ХЛТ при НМРЛ

Вариант терапии	Исследование	Схема терапии	Результаты
Различные ХТ агенты	PROCLAIM[1]	Пеметрексед+ цисплатин + ЛТ (n = 301) или этопозид-цисплатин-ЛТ (n = 297)	Нет различий в ОВ, раннее окончание лечения
Добавление ХТ до ХЛТ	CALGB[2]	Карбоплатин + паклитаксел до или во время ЛТ (n=366)	Нет различий в медианах ОВ, или 2-х летней выживаемости
	CALGB (Alliance)[3]	Карбоплатин + паклитаксел, затем эрлотиниб одновременно с ЛТ (n=75)	12-месячная ОВ 57% (не значимо)
Добавление ХТ после ХЛТ	KCSG-LU05-04[4]	Доцетаксел + цисплатин + ЛТ, или добавление 3 циклов доцетаксела + цисплатина после ЛТ (n=420)	ВБП 8.1 vs 9.1 месяцев (P = 0.36) ОВ 20.6 vs 21.8 месяцев (P = 0.44)
	Hanna et al[5]	Цисплатин + этопозид + ЛТ затем +/- доцетаксел (n=203)	Нет различий в медианах ОВ, возросла токсичность, раннее окончание
Добавление таргетной терапии	SWOG[6]	Цисплатин + этопозид + ЛТ, затем доцетаксел + гефитиниб или плацебо (n=243)	Нет различий в медианах ОВ, возросла токсичность, раннее окончание
Увеличение дозы ЛТ	RTOG[7]	Стандартная или высокая доза ЛТ +/- цетуксимаб + паклитаксел и карбоплатин (n=544)	Нет различий в ОВ, возрастает токсичность

Табл.2 Анализ развития пневмонитов в исследовании PACIFIC

	Дурвалумаб	плацебо
Время от 1й дозы до наступления пневмонита, медиана в днях (диапазон) [кол-во]	55,0 (1-406)[161]	55,0 (1-255) [58]
Время от окончания ЛТ до наступления пневмонита, медиана в днях (диапазон) [кол-во]	73,0 (20-433)161	76,5 (24-280) [58]
Продолжительность, медиана в днях (диапазон) [кол-во]	64,0 (3-568) [79]	57,0 (5-187) [23]

ПОКАЗАНИЯ:

МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

- **Первая линия** терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом[3]

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

- **Первая линия** терапии метастатического неплоскоклеточного НМРЛ в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином[3]
- **Первая линия** терапии метастатического неплоскоклеточного НМРЛ в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином при отсутствии *EGFR* или *ALK* геномной опухолевой мутации[**,3]
- **Вторая линия** терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ после предшествующей химиотерапии[3]

*Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В КИ IMpower133 комбинированная терапия атезолизумабом, карбоплатином и этопозидом привела к объективному ответу у 60% пациентов. Медиана длительности ответа составила 4,2 месяца. В КИ IMpower150 комбинированная терапия атезолизумабом, бевацизумабом, карбоплатином и паклитакселом привела к объективному ответу у 56% пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, среди них объективный ответ наблюдался у 61% в подгруппе пациентов с метастазами в печени и 71% в подгруппе пациентов с мутацией EGFR. Медиана длительности ответа составила 10,7 месяца, 11,1 месяца и 9 месяцев в подгруппах пациентов с метастазами в печени, с мутацией EGFR и без мутаций, соответственно. В КИ OAK монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 14% пациентов независимо от экспрессии PD-L1. Медиана длительности ответа составила 23,9 месяца.[4-6]

** В случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию.

1. В России зарегистрирован иммунотерапевтический препарат Тецентрик® (атезолизумаб) – первый PD-L1 ингибитор для терапии рака мочевого пузыря и рака легкого (https://www.roche.ru/ru/prjess-zjentr/news/news-2018-02-09.html). **2.** Онкоиммунологический препарат Тецентрик® зарегистрирован для терапии немелкоклеточного рака легкого 18 января 2018, РУ № ЛП-004652 по данным Государственного реестра лекарственных средств. **3.** Инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик®, РУ № ЛП-004652. **4.** Horn L. et al. N Engl J Med 2018; 379:2220-2229. **5.** Reck M. et al. Lancet Respir Med. 2019 May;7(5): 387-401. **6.** Fehrenbacher L. et al. Journal of Thoracic Oncology Vol. 13 No. 8: 1156-1170.

Показания к применению. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых пациентов:* с наличием экспрессии PD-L1 ≥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 неоадъювантной или адъювантной химиотерапии. *Комбинированная терапия метастатического неплоскоклеточного 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 ≥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 степеней 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 неплоскоклеточном немелкоклеточном 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 неплоскоклеточном 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 ≥1%) составляет 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели с последовательным введением наб-паклитаксела в дозе 100 мг/м^2, 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®, возникали у ≥10% пациентов: инфекция мочевыводящего тракта, инфекция легкого, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, гипотиреоз, снижение аппетита, гипомагниемия, 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. **Описание отдельных нежелательных реакций (возникали у ≥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 сохранной 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 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 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**

Для медицинских работников

RU/TCN/1909/0192

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

Roche

Начало на стр. 9

Исследователями был проведен отдельный поданализ развития пневмонитов на фоне лечения, который показал, что ни время от 1-й дозы до наступления пневмонита, ни время от окончания ЛТ до наступления пневмонита, ни длительность пневмонита не отличались существенно между группами[8].

Общее время на консолидирующей терапии было схожим у пациентов с пневмонитами и без них. Также не было выявлено ассоциации развития пневмонита с наличием дыхательных нарушений, дозой ЛТ и использованием цис- или карбоплатина.

На основании результатов данного исследования в июле 2019 года дурвалумаб (Имфинзи®) был зарегистрирован в России для пациентов с нерезектабельным местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины[9].

Это первый и единственный иммунотерапевтический препарат, показанный для лечения данной категории больных. В настоящее время продолжается дальнейшее изучение блокаторов иммунных контрольных точек в различных сочетаниях с ХЛТ, что в будущем может привести к увеличению числа выздоровевших пациентов и увеличению продолжительности жизни этой очень сложной для курации популяции пациентов.

Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. ил. 250 с. ISBN 978- 5-85502-243-8.

2.МариниченкоН.В.,ЛактионовК.К., Назаренко А.В. / Методы комбинированной химиолучевой терапии и их эффективность в лечении больных немелкоклеточным раком легкого неоперабельной III стадии: обзор литературы. – Медицинский Совет 2019. - № 10. – С.

3. Hanna N. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015:e442-e447

4. Deng L, et al. J Clin Invest. 2014;124:687–695;

5. США – Национальная библиотека медицины, электронный ресурс https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125461?term=PACIFIC+Durvalumab&cond=Lung+Cancer&rank=1 дата обращения 26.02.2018

6. Antonia S.J. et al. / Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;379:2342-2350

7. Jhanelle E. Gray, presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; Chicago, IL, USA; May 31– June 4, 2019, poster 8526

8. Johan at all Presented at the 19th World Conference on Lung Cancer, September 23-26, 2018 Toronto, Canada

9. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664-180719 от 18.07.2019.

Статья предоставлена компанией «АстраЗенека». Публикуется в редакции авторов.

ИММУНОТЕРАПИЯ КАК НОВЫЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Иммунотерапия – это принципиально новый метод лечения злокачественных опухолей, который уже доказал свою эффективность при различных солидных опухолях. Крайне интересным представлялось изучение эффективности данного вида терапии при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ)– крайне злокачественной опухоли, для которой не было найдено ни одного эффективного ингибитора в эру таргетной терапии. За последние двадцать лет ни одного нового препарата не было зарегистрировано впервой линии лечения мелкоклеточного рака легкого, вплоть до одобрения атезолизумаба в комбинации с карбоплатином и этопозидом для ранее не получавших терапию пациентов с распространенным МРЛ в США в марте 2019 года и в России в апреле также 2019 года.

МРЛ всегда рассматривался как опухоль с большим иммуногенным потенциалом, вследствие характерных для него паранеопластических синдромов, в частности синдрома Ламберта-Итона. [1]. МРЛ – это опухоль с одним из самых высоких уровней соматических мутаций [2], включая мутации в системе репарации ДНК [3]. Чем больше в опухоли соматических мутаций, тем больше ассоциированных с опухолью неоантигенов, что, в конечном счете, может запустить адаптивный иммунный ответ [4,5] и повысить эффективность иммунотерапии [6]. Несмотря на высокий уровень мутационной нагрузки, МРЛ характеризуется явным иммуносупрессивным фенотипом. Утрата антигенов гистосовместимости позволяет клеткам МРЛ избегать иммунного ответа и способствует резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунитета.

Таким образом, иммунные характеристики МРЛ не позволяли достоверно утверждать, что иммунотерапия окажется высокоэффективной, и только клинические исследования могли дать убедительный ответ.

Изучение эффективности иммунотерапии при МРЛ началось в 2013 году, когда стали публиковаться результаты рандомизированных исследований с ингибитором CTLA4 ипилимумабом в комбинации с химиотерапией у больных диссеминированным МРЛ [7]. Однако достоверного прироста в общей выживаемости не было получено. Изучение ипилимумаба продолжилось в комбинации с ниволумабом (моноклональное антитело к рецептору PD1) в рамках исследования CheckMate 032. На основании данных этого исследования, где были продемонстрированы стойкие эффекты иммунотерапии с приемлемым уровнем токсичности, ниволумаб в монотерапии или в комбинации с ипилимумабом был внесен в рекомендации NCCN у больных рецидивным МРЛ, получивших не менее одной платиносодержащей химиотерапии. В 2018 г. ниволумаб был одобрен для применения и в России в качестве третьей линии терапии больных диссеминированным МРЛ.

Другим известным ингибитором PD1 рецептора является пембролизумаб, который в данное время активно изучается при МРЛ. На основании исследования Keynote 158 [8], пембролизумаб был внесен в рекомендации NCCN для лечения больных диссеминированным МРЛ с прогрессированием после стандартного лечения. В настоящее время ожидается регистрация пембролизумабапо этому показанию и в Российской Федерации.

В наибольшей степени продвинутым на сегодняшний день оказалось изучение эффективности при МРЛ моноклонального антитела к рецептору PD-L1 атезолизумаба. Атезолизумаб продемонстрировал активность у больных МРЛ, с прогрессированием после проведенной химиотерапии, в исследовании Ia стадии (NCT01375842), включавшем больных с различными солидными опухолями [9].

Следующим шагом в оценке эффективности атезолизумаба при распространенном МРЛ стало его изучение в комбинации с химиотерапией у больных ранее не получавших лечение. В рандомизированном двойном слепом исследование I/III фазы IMpower133 было включено 403 пациента с распространенным МРЛ, ранее не получавших химиотерапии. Одна группа получала лечение по схеме этопозид + карбоплатин+ плацебо, другая - этопозид + карбоплатин + атезолизумаб. Атезолизумаб вводился в 1200 мг внутривенно каждые 3 недели сначала вместе с каждым курсом химиотерапии, затем в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования. И уже при первом промежуточном анализе (после медианы наблюдения в 13,9 мес.) было получено достоверное увеличение как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости [10]. На недавно прошедшем симпозиуме ESMO в Барселоне были представлены обновленные данные исследования IMpower133 при медиане наблюдения в 22,9 мес., которые подтверждают высокую и достоверную эффективность комбинации атезолизумаба с химиотерапией в сравнении с химиотерапией[11]. Медиана общей выживаемости в группе атезолизумаба составила 12,3 мес. (95% ДИ 10,8–15,8), а в группе плацебо 10,3 мес. (95% ДИ 9,3–11,3), p=0,0154.

В группе атезолизумаба отмечен достоверный прирост одногодичной ОВ на 13% - 51,9% vs. 39% и полуторагодичной ОВ также на 13% - 21% и 34% соответственно. Медиана длительности эффекта существенно не различалась в группах атезолизумаба и плацебо и составила 4,2 и 3,9 мес. соответственно, но доля больных с сохраняющимся объективным эффектом была существенно больше в группе атезолизумаба – 9,1% vs 2,3%. Была проведена оценкабиомаркеров (экспрессияPD-L1и мутационная нагрузка в крови), как предикторов эффективности атезолизумаба. Однако достоверной корреляции эффективности атезолизумаба с этими биомаркерами не выявлено. При анализе в подгруппах атезолизумаб в комбинации с химиотерапией демонстрировал достоверное преимущество в общей выживаемости над химиотерапией независимо от пола, возраста (≥ 65 или < 65 лет), состояния ECOG (1 или 2) и наличия метастазов в печени.

Только у больных с метастатическим поражением головного мозга атезолизумаб не дал достоверного прироста в общей выживаемости, хотя в исследование включались больные, получившие лечение по поводу метастазов в головном мозге (облучение всего головного мозга или стереотаксическая лучевая терапия).

Токсичность терапии не отличалась от известной для химиотерапии и атезолизумаба. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 ст. были нейтропения (23%), анемия (14%), нейтропения (14%) и тромбоцитопения (10%). Иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 40% больных в группе атезолизумаба и у 25% больных в группе плацебо. Наиболее частыми иммуноопосредованными нежелательными явлениями в группе атезолизумаба были сыпь (20%), гипотиреоидизм (13%) и гепатит (8%).

Таким образом, исследование IMpower133 – это первое исследование 3 фазы за последние три десятилетия, показавшее достоверное увеличение общей выживаемости у больных диссеминированным МРЛ. Комбинация этопозида, карбоплатина и атезолизумаба – это новый стандарт первой линии терапии распространенного МРЛ. Данная схема лечения официально разрешена для применения и в России.

Следует отметить, что по предварительнымданным исследования 3 фазы CASPIAN показано достоверное преимущество комбинации другого известного ингибитора PD-L1 дурвалумаба с химиотерапией в отношении как ВБП, так и ОВ в сравнении со стандартной химиотерапией [12].

Заключение

МРЛ является опухолью с большим иммуногенным потенциалом вследствие высокой частоты соматических мутаций, и в то же время характеризуется крайне иммуносупрессивным фенотипом, что позволяет ускользать этой опухоли от иммунного ответа. Именно по этой причине при МРЛ иммунотерапия не дала столь прорывных результатов, как при НМРЛ. Тем не менее, достоверная эффективность атезолизумаба в комбинации с химиотерапией 1 линии является уникальным достижением в улучшении результатов лечения МРЛ.

Литература:

1. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. Proc Natl AcadSci USA. 1996;93(10):4529–36

2. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J, Seidel D, Kasper LH et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. Nat Genet. 2012;44:1104. https://doi.org/10.1038/ng.2396.

3. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. Nat Rev Cancer. 2017;17:725.

4. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. Nat Rev ClinOncol. 2017;14:549.

5. Yarchoan M, Johnson III BA, Lutz ER, Laheru DA, Jafee EM. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. Nat Rev Cancer. 2017;17:209.

6. Efremova M, Finotello F, Rieder D, Trajanoski Z. Neoantigens generated by individual mutations and their role in cancer immunity and immunotherapy. Front Immunol. 2017.

7. Reck M, Bondarenko I, Luft A et al Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial.Ann Oncol. 2013 Jan;24(1):75-83.

8. Chung HC, Lopez-Martin JA, Kao SC-H, Miller WH, Ros W, Gao B et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. J ClinOncol. 2018;36(15_ suppl):8506

9. Sequist LV, Chiang A, Gilbert J, Gordon M, Conkling PR, Thompson D, et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers results from a phase Iaatezolizumab (atezo) trial in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). Ann Oncol. 2016;27(suppl_6):1425PD-PD.

10. Horn L, Mansfeld AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379:2220–9.

11. Martin Reck, Stephen V. Liu, Aaron S. Mansfield et al Impower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC) ESMO Congress 2019 Barcelona

12. Paz-Ares L, Jiang H, Huang Y, Dennis P. CASPIAN: phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + platinumbased chemotherapy vs chemotherapy alone in ED-SCLC. J ThoracOncol. 2017;12(11):S2398

Статья предоставлена компанией «РОШ». Публикуется в редакции авторов.

Дайте шанс на жизнь большему числу пациентов с ОПДИВО®

ОПДИВО® (ниволумаб)

Теперь 13 показаний в лечении 8 видов опухолей

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® [1]

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. **Торговое наименование:** ОПДИВО®. **МНН:** ниволумаб (nivolumab). **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, не зависимо от мутации в гене BRAF. В качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF. В качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у взрослых после предшествующей аутоТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей аутоТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространённого неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с использованием сорафениба; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксаликлатина и иринотекана у взрослых пациентов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. Лекарственные взаимодействия: ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **Способ применения и дозы:** Препарат Опдиво® вводят в виде 60- или 30-мин внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: – в качестве монотерапии – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – Опдиво® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, местнораспространённый или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространённый неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, гепатоцеллюлярный рак: – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Распространённый почечно-клеточный рак: в качестве монотерапии – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; в комбинации с ипилимумабом – Опдиво® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак легкого, метастатический колоректальный рак: в качестве монотерапии – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; метастатический колоректальный рак: в комбинации с ипилимумабом – Опдиво® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. **Побочные действия:** чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, купировались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел.: +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, safety_russia@bms.com

[1] Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-190219.

1506RU1901870-01 March 2019

На правах рекламы

Bristol-Myers Squibb

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru

ОПДИВО® (ниволумаб)

ОПДИВО® (НИВОЛУМАБ): ТРИ НОВЫХ ПОКАЗАНИЯ ОДОБРЕНЫ В РОССИИ

Новые показания к применению препарата Опдиво (ниволумаб):

- ***В комбинации с ипилимумабом для распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения.***
- ***В комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов.***
- ***В качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака легкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии. [1]***

"Иммунотерапия- это настоящая революция в лечении онкологических заболеваний. PD-1 ингибиторы уже активно используются как в мировой, так и в российской практике и являются стандартом в лечении целого ряда онкологических заболеваний. Комбинация двух иммуноонкологических механизмов действия продемонстрировала высокие показатели общей выживаемости в лечении метастатической меланомы. Регистрация комбинации препаратов Опдиво® и Ервой® в терапии рака почки и колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности сможет существенно изменить прогноз у пациентов с данными новообразованиями."

Почечно-клеточный рак (ПКР)

Почечно-клеточный рак (ПКР) – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. [2]. У пациентов с метастатическим или распространенным ПКР 5-ти летняя общая выживаемость составляет всего 8 %. [3]

До недавнего времени стандартом терапии распространенного ПКР в первой линии являлась таргетная терапия. [4] Комбинация иммуноонкологических препаратов Опдиво® и Ервой® впервые продемонстрировала достоверное преимущество в общей выживаемости по сравнению с сунитинибом в первой линии терапии ПКР у пациентов с промежуточным или плохим прогнозом. [5]

К 30-ти месяцам наблюдения в группе плохого и промехуточного прогноза, получавших терапию Опдиво® + Ервой® были живы 66% пациентов, а в группе сунитиниба - 53%. Снижение риска смерти составило 34%.

Также, комбинированная терапия Опдиво® + Ервой® продемонстрировала достоверное преимущество по общей частоте ответов (ЧОО) и частоте полных ответов. ЧОО составила 41% и 34%, а частота полных ответов - 11% и 2 % группах Опдиво® + Ервой® и сунитиниб, соответственно. [5]

Важно отметить, что в данной комбинации ипилимумаб назначается в сниженой дозировке – 1 мг/кг. Таким образом, при более высокой эффективности,комбинация Опдиво + Ервой приводит к развитию меньшего количества нежелательных явлений 3-4 степени. [5]

Колоректальный рак (КРР)

В России колоректальный рак занимает второе место в структуре онкологической смертности и 3-е место в структуре заболеваемости. [6]

Колоректальный рак является значимой медико-социальной проблемой. Обследования с целью раннего выявления данного заболевания было включено Министерством Здравоохранения РФ в программу диспансеризации населения. [7]

Высокий уровень микросателлитной нестабильности встречается примерно у 4% пациентов с метастатическим колоректальным раком и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Клинические результаты лечения данной группы пациентов хуже в сравнении с общей популяцией. [8]

Назначение комбинированной терапия Опдиво® + Ервой® у пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) обеспечило достижение эффекта у 55% пациентов, из которых 3,7% достигли полной ремиссии. 85% пациентов были живы в течение года. У большинства ответивших, (83% пациентов), ответ сохранялся в течение 6-ти месяцев и дольше. [9]

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) –это агрессивное заболевание, которое часто диагностируется уже на распространенных стадиях. [10]У таких пациентов5-ти летняя общая выживаемость составляет всего 2%.[11]

Учитывая высокую потребность в эффективном лечении, препарат Опдиво® был зарегистрирован для пациентов с МРЛ на основании исследования II фазы. На сегодняшний день Опдиво® - это единственный иммуноонкологический препарат, одобренный для терапии МРЛ с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии.

В исследовании CheckMate 032, пациенты, ранее получавшие 1 и более линий платиносодержащей химиотерапии, получали препарат Опдиво®. Общая частота ответов у пациентовс прогрессией после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии составила 12 % и не зависела от уровня PD-L1 экспрессии. Среди ответивших пациентов медиана длительности сохранения ответа составила 17.9 месяцев. Однолетняя общая выживаемость (ОВ) составила 27%, 2-летняя ОВ – 14%. [12,13]

При комбинированном назначении препарата Опдиво®с препаратом Ервой® по показаниям почечно-клеточный рак и колоректальный рак, препарат Ервой назначается в сниженной дозе 1 мг/кг

Более подробная информация о режиме дозирования содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Опдиво® и Ервой®[1,14]

Иммуноонкологический препарат Опдиво® (ниволумаб) является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). PD-1 рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2[1].ъ

О компании Бристол-Майерс Сквибб

Бристол-Майерс Сквибб – глобальная биофармацевтическая компания, миссия которой открывать, разрабатывать и выводить на рынок инновационные лекарственные препараты, помогающие пациентам преодолевать серьезные заболевания.

Более подробную информацию о компании Бристол-Майерс Сквибб можно узнать на сайте **www.b-ms.ru, www.bms.com**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Опдиво ЛП-004026-1902192. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001 3. Tsimafeyeuetal. SCO Survivor ship symposium 20174. Клинические рекомендации АОР 2018: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_pochki_pr2018.pdf5. Tanniretal. 30 monthfollowup CM 214. ASCOGU 2019]6.Злокачественные новообразования в России в 2017 году под редакцией А.Д. Каприна и др 7. Приказ от 26 октября 2017 г. №869 н, https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=304848 8.Goldsteinetal., 20149. Overman M, Lonardi S, Yeung KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/micro satellite instability-high metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2018;36(8):773-779.10. National Cancer Institute. Small Cell Lung Cancer Treatment. Lung Cancer. https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq. Updated April 20, 2018. Accessed May 30, 201811. American Cancer Society. Small Cell Lung Cancer Survival Rates, by Stage. https://www.cancer.org/cancer/small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html. Accessed May 30, 2018.12. Hellman MD et. al, presented at ASCO 2017, abstr 8503. 13. AntoinaSJ, etal, LancetOncol, 2016; 17:883-95 14. Инструкция по медицинскому применению препарата Ервой – ЛП-003609-071118

1506RU19NP00479

Статья предоставлена компанией «Бристол-Майерс Сквибб». Публикуется в редакции авторов.

WWW.CANCERGENOME.RU

Бесплатное тестирование молекулярных изменений в опухоли с целью персонализации противоопухолевой терапии

АКСИТИНИБ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Ингибиторы контрольных точек стали стандартом терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) у многих пациентов. Теоретически назначение таргетной терапии при прогрессировании на иммуноонкологических препаратах является обоснованным, хотя проспективных исследований ранее не проводилось.

В журнале Lancet Oncology были опубликованы результаты исследования 2 фазы, в котором изучалась эффективность индивидуализированной терапии акситинибом после ингибиторов контрольных точек в последней линии.

40 больных светлоклеточным мПКР, имеющих статус по шкале Карновского 70% и выше, в большинстве своем (63%) после монотерапии ниволумабом и после двух линий предшествующей терапии (73%), получили акситиниб в начальной дозе 5 мг 2 раза в сутки ежедневно. Повышение дозы на 1 мг проводилось каждые 2 недели при отсутствии нежелательных явлений 2 степени и выше до 10 мг 2 раза в сутки. При развитии токсичности 2 степени проводился перерыв в лечении на 3 дня. Снижение дозы предусматривалось при сохранении или усугублении выраженности побочных эффектов. Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП).

При медиане наблюдения 8,7 мес. медиана ВБП составила 8,8 мес. (95% ДИ 5,7-16,6). 45% больных имели объективные ответы на лечение акситинибом. Только у 3 пациентов отмечалось прогрессирование болезни. На момент оценки уже 25% больных получили терапию более 15 месяцев. Наиболее частыми нежелательными явлениями были утомляемость (83%) и гипертензия (75%). Что касается серьезной токсичности 3 степени и выше, у 60% больных была зафиксирована артериальная гипертензия, при этом только в одном случае наблюдалась токсичность 4 степени (повышение уровня липазы).

Несмотря на то, что индивидуализированная терапия акситинибом не отразилась значимо на ВБП и частоте нежелательных явлений, достигнутые абсолютные значения периода контроля над болезнью и частоты ответов свидетельствуют об активности препарата. Авторы сделали вывод, что акситиниб может использоваться у пациентов с прогрессированием на терапии ингибиторами контрольных точек.

Источник: *Moshe C Ornstein, et al. Lancet Oncology. Vol 20, issue 10, P.1386-1394, October 1, 2019.*

КОМПАНИЯ IPSEN ЗАРЕГИСТРИРОВАЛА НОВЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОДУКТ В РОССИИ – ПРЕПАРАТ КАБОМЕТИКС® (КАБОЗАНТИНИБ)

Компания Ipsen объявила о регистрации нового онкологического продукта в России - препарата Кабометикс® (кабозантиниб). Кабометикс® предназначен для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослыхпациентов с промежуточным или плохим прогнозом, не получавших ранее системную терапию, и у взрослых пациентов после предшествующего лечения таргетными препаратами против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)[1].Кабометикс® представляет собой новое поколение тирозинкиназных ингибиторов. Он блокирует действие таких важных компонентов опухолевой прогрессии, как VEGFR, MET, AXL, тем самым препятствуя опухолевому ангиогенезу, инвазивности, метастазированию и лекарственной резистентности[1]. Препарат выпускается в таблетках, в дозировке 20, 40 и 60 мг [1].

Кабометикс® зарегистрирован в США и Европе с 2016 года[2], [3]. В России разрешение регуляторных органов получено 30.05.2019 года.

О препарате Кабометикс®

- Кабометикс® продемонстрировал превосходство в эффективности по сравнению состандартной терапией сунитинибом у ранее не леченных пациентов с распространенным ПКР промежуточного и плохого прогноза по данным исследования CABOSUN [4]
- По данным исследования CABOSUN у данной группы пациентов терапия препаратом Кабометикс® позволяет достичьбольшей ВБП (выживаемости без прогрессирования) (+3,3 месяца vs сунитиниб) и лучшего контроля над заболеванием (75% в группе кабозантиниба vs 47% в группе сунитиниба) при сопоставимом профиле безопасности [5]
- Кабометикс® включен в международные клинические рекомендации NCCN и ESMO в качестве одного из стандартов терапии для второй линии распространенного ПКР (почечно-клеточного рака) на основании данных рандомизированного исследования 3 Фазы METEOR [6]–[8]
- По данным исследования METEOR у пациентов с распространенным ПКР после прогрессии на антиангиогенной терапии (ТКИ) терапия препаратом Кабометикс® позволила достичь большей общей выживаемости (ОВ) (+4,3 месяца vs эверолимус), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (+3,5 месяцев vs эверолимус)и лучшего контроля над заболеванием (87% vs 67% по сравнению с эверолимусом) [8], [9].
- Механизм действия препарата Кабометикс® основан на одновременном ингибировании ряда рецепторных тирозинкиназ, включая 3 ключевые компонента онкогенеза (VEGFR, MET, AXL), что способсвует преодолению резистентности к антиангиогенной терапии [8]
- Препарат Кабометикс® включен в ведущие международные клинические рекомендации: ESMO, EAU и NCCN[6], [7], [11]
- Регистрационными исследованиями препарата Кабометикс® являются исследование III фазы METEOR и исследование II фазы CABOSUN [4], [8].

Адлан Судани, Генеральный директор компании Ипсен в России и СНГ: «Регистрация препарата Кабометикс® (кабозантиниб) в России открывает новые возможности врачам и пациентам, страдающим раком почки. Этот препарат уже стал стандартом второй линии терапии распространенного ПКР в США и Европе. Он позволяет увеличить выживаемость пациентов, замедляет прогрессирование заболевания и приводит к раннему уменьшению размеров опухоли, обладая при этом клинически приемлемым профилем безопасности и переносимости».

О ключевом исследовании 3 Фазы METEOR [8]

Исследование METEOR представляет собой открытое рандомизированное исследование III фазы, в котором приняли участие 658 пациентов с распространенным и метастатическим почечно-клеточным раком после предшествующего лечения тирозинкиназными ингибиторами против VEGFR. Первичной конечной точкой исследования была ВБП (выживаемость без прогрессирования), оцененная у первых 375 рандомизированных пациентов. Вторичные конечные точки включали ОВ (общую выживаемость) и ЧОО (частоту объективных ответов) у всех включенных пациентов. Исследование проводилось в 26 странах, при этом применялся взвешенный алгоритм включения с учетом расположения центра в Западной Европе, Северной Америке и Австралии. Пациентов рандомизировали в две группы в соотношении 1:1. Первая группа получала препарат Кабометикс® (кабозантиниб) один раз в сутки в дозе 60 мг, вторая группа - эверолимус, 10 мг в сутки. Стратификация проводилась на основании числа линий предшествующей терапии ТКИ (тирозинкиназными ингибиторами) VEGFR и группы риска по MSKCC. Переход между группами исследования не допускался [8].

В исследовании METEOR была достигнута первичная конечная точка - статистически достоверное улучшение ВБП. Продемонстрировано удвоение медианы ВБП (7,4 месяца vs 3,9 месяца, ОР 0,51, 95% ДИ 0,41-0,62, P<0,001) и снижение риска прогрессирования на 49% в группе кабозантинибапо сравнению с эверолимусом [8].Терапия препаратом Кабометикс® (кабозантиниб) также статистически достоверно улучшала частоту объективного ответа по сравнению с эверолимусом, как по данным оценки исследователя (24% vs 4%, p<0,0001), так и по данным централизованной экспертизы (17% vs 3%, p <0,0001)[8], [12] и общую выживаемость (21,4 месяца в группе кабозантиниба vs16,5 месяцев в группе эверолимуса (ОР 0,66 (95% ДИ 0,53-0,83), p=0,00026). По сравнению с эверолимусом Кабометикс® (кабозантиниб) ассоциировался со снижением риска смерти на 34% [8].

Преимущество препарата Кабометикс® (кабозантиниб) по сравнению с эверолимусом с точки зрения общей выживаемости отмечалось во всех проанализированных подгруппах (независимо от группы риска, локализации и размера метастазов опухоли, а также уровня экспрессии MET в опухоли) [8]. Медиана времени до развития ответа на терапию препаратом Кабометикс®составила 1,9 месяца, что почти в 2 раза меньше аналогичного показателя в группе сравнения (3,5 месяцев)[8].

Наиболее частыми нежелательными явлениями, независимо от наличия причинно-следственной связи, для препарата Кабометикс® были диарея, утомляемость, снижение аппетита и артериальная гипертензия, а для эверолимуса – утомляемость, анемия, снижение аппетита и кашель. Редукция дозы имела место у 62% и у 25 % пациентов, соответственно. Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений, которые не были связаны с прогрессированием заболевания, составила 12% для препарата Кабометикс® (кабозантиниб) и 11% процентов при применении эверолимуса[8].

О ключевом исследовании 2 Фазы CABOSUN [4]

Исследование CABOSUN представляет собой открытое рандомизированное исследование II фазы, в котором приняли участие 157 пациентов с распространенным и метастатическим почечно-клеточным раком промежуточного и плохого прогноза по IMDC, ранее не получавшие системную терапию. Первичной конечной точкой исследования была ВБП, вторичные конечные точки – ЧОО, ОВ и безопасность. Исследование было инициировано Кооперативной группой США (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial). Пациентов рандомизировали в две группы в соотношении 1:1. Первая группа получала препарат Кабометикс® (кабозантиниб) один раз в сутки в дозе 60 мг, вторая группа - сунитиниб, 50 мг в сутки по схеме 4 недели - прием/2 недели - перерыв. Стратификация проводилась на основании наличия костных метастазов и группы прогноза по IMDC[4].

В исследовании CABOSUN быладостигнута первичная конечная точка. Была продемонстрирована статистически достоверноеувеличение ВБП в группе кабозантиниба по сравнению с сунитинибом (8,6 месяца vs 5,3 месяца, ОР 0,48 (95% ДИ 0,31–0,74); P = 0,0008), при этом риск прогрессирования снизился на 52% [5]. Частота объективных ответов также была выше в группе кабозантиниба (20% vs 9%) [5]. В отношении общей выживаемости был отмечен тренд в пользу терапии кабозантинибом (26,6 месяцев vs 21,2 месяц, ОР 0,8 (95% 0,53-1,21), p=0,29) [5].

Профиль безопасности препарата Кабометикс®был сопоставим с сунитинибом. Нежелательные явления 3-4 степени были отмечены у 68% пациентов в группе кабозантиниба и у 65% в группе сунитиниба. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 степени, ассоциированными с терапией препаратом Кабометикс®, были артериальная гипертензия, диарея, ладонно-подошвенный синдром и утомляемость. Частота редукции дозы в группе препарата Кабометикс® составила 46% vs 35% в группе сунитиниба, при этом прерывание терапии из-за развития НЯ было отмечено у 21% и 22%, соответственно [5].

О распространенном почечно-клеточном раке

Почечно-клеточная карцинома составляет 4,7% всех злокачественных новообразований и третью часть (29%) всех онкоурологических заболеваний. Средний возраст пациента составляет 60 лет. За 2018 год в России было впервые выявлено 23 157 случаев рака почки. При этом показатель заболеваемости за последние 10 лет вырос на 47,8%. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования составляет 14,5%. В России на момент постановки диагноза 64,2% пациентов имеют локализованное заболевание (I-II стадии), 14,8% - местно-распространенный (III стадия) и 20% - распространенный процесс (IV стадия) [13], [14].

В 80% случаев светлоклеточного рака почки имеет место функциональная инактивация опухолевого супрессора – белка фон Гиппеля-Линдау (VHL), что приводит к повышению продукции рецепторов VEGFR, MET и AXL[15], [16]. VEGFR участвует в процессе опухолевого неоангиогенеза, MET и AXL – в активации роста опухоли, развитии устойчивости к апоптозу, активации ангиогенеза, инвазии и метастазирования [16]. Кроме того, MET и AXL связывают с механизмами развития резистентности к классической антиангиогенной терапии [17], [18].

Об Ипсен

Ипсен в России

«Ипсен Россия» - российское подразделение компании Ипсен, которое присутствует на рынке более 25 лет. В настоящее время в портфеле Ипсен в России представлены препараты в специализированном направлении (онкология, эндокринология, неврология, гинекология), в эстетической медицине и в направлении безрецептурных препаратов (гастроэнтерология и неврология). Около 300 сотрудников Ипсен в России работают в более чем 30 городах страны для улучшения качества жизни пациентов.

Россия возглавляет кластер СНГ, состоящий из 10 стран.

Ипсен в мире

Ипсен – международная биофармацевтическая компания, основанная в 1929 году, в настоящее время представлена в 115 странах мира. В 2018 году общий оборот компании превысил 2,2 миллиардов евро. Офисы компании присутствуют в 30 странах мира со штатом сотрудников около 5700 человек.Компания выпускает на рынок более 20 лекарственных препаратов. Ипсен стремится к достижению лидирующей позиции в предоставлении специализированной помощи для лечения тяжелых заболеваний. Ипсен занимается разработкой лекарственных препаратов для лечения онкологических и неврологических заболеваний, а также заболеваний эндокринной системы у взрослых и детей. Ипсен активно занимается разработками в сфере онкологии, что подтверждается растущим портфелем препаратов для лечения пациентов с раком предстательной железы, мочевого пузыря и нейроэндокринными опухолями.

Компания также занимается развитием безрецептурного направления и созданием партнерских альянсов с другими фармацевтическими и биотехнологическими компаниями. Деятельность департамента Исследований и разработок компании Ипсен сфокусирована в ведущих биотехнологических и биологических научных центрах (Лез-Юлис, Франция; Слау/Оксфорд, Великобритания; Кембридж, США) и ориентирована на работу с инновационными и дифференцированными технологическими платформами, пептидами и токсинами. Для получения более подробной информации, посетите наш сайт **www.ipsen.com**

За дополнительной информацией обращаться:

Мария Кузина, менеджер по коммуникациям, тел: +7 495 258 5400, факс: +7 495 258 54

"Информация по препарату предоставляется для медицинских специалистов в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ Об основах охраны здоровья граждан в РФ для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов"

Данная информация не является рекламой.

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 17-23, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8)495 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipsen.com

В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8(916) 999-30-28, (для приёма сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8(800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения), medical.information.russia.cis@ipsen.com.

Примечание

VEGFR – фактор роста эндотелия сосудов, MET – рецептор фактора роста гепатоцитов, AXL – рецептор специфического белка блокировки роста 6, или GAS6.

ПКР – почечноклеточный рак, ТКИ – тирозинкиназный ингибитор, НЯ – нежелательное явление,IMDC–шкаламеждународного консорциума по лечению метастатического рака почки, MSKCC – шкала Мемориального центра Слоана Кеттеринга

[1] “Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс®. ЛП-005558 от 30.05.2019.”

[2]FDA одобрили Кабозантинибупациентов с почечно-клеточным раком, которые ранее получали Антиангиогенную терапию // “FDA Approves Cabozantinibin Patients With Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Antiangiogenic Therapy,” The ASCO Post. [Online]. Available: https://www.ascopost.com/issues/may-10-2016/fda-approves-cabozantinib-in-patients-with-renal-cell-carcinoma-who-have-received-prior-antiangiogenic-therapy/. [Accessed: 10-May-2019].

[3] CHMP, "EMA одобрение

Cabometyx. // CHMP, "EMA Cabometyx approval." [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_en.pdf. [Accessed: 09-Sep-2016].
[4] Т.К. Шуейри и соавторы, "Кабозантиниб против Сунитиниба в качестве начальной таргетной терапии для пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком низкого или промежуточного риска: исследование Alliance A031203 CABOSUN", J. Clin. Онкол., том. 35, номер 6, сс. 591-597, Фев. 2017 год. // T. K. Choueiri et al., "Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial," J. Clin. Oncol., vol. 35, no. 6, pp. 591–597, Feb. 2017.
[5] Т.К. Шуейри и соавторы, "Кабозантиниб против Сунитиниба в качестве начальной таргетной терапии для пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком низкого или промежуточного риска(рандомизированное исследование AllianceA031203 CABOSUN"): Выживание без прогрессии путем независимого обзора и общего обновления выживания.,"изд. 94, сс. 115-125, май 2018 года.T. K. Choueiri et al., "Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update.," Eur. J. Cancer, vol. 94, pp. 115–125, May 2018.
[6] "Рак почки", Национальная комплексная онкологическая сеть США (NCCN) Клиническое руководство, версия 1.2020 // "Kidney Cancer," NCCNClin. Guidel. Ver 1.2020.
[7] Б. Эскудьеисоавторы, "Почечно-клеточныйрак: Европейскоеобщество медицинских онкологов Клиническое практическое руководство для диагностики, лечения и последующего наблюдения." // B. Escudieretal., "Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †."
[8] Т.К. исоавторы, " Кабозантиниб против эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке (исследование Метеор): окончательные результаты рандомизированного открытого исследования 3 фазы", Ланцет, Онкол., том 17, номер 8, сс. 17–927, Июль 2016. // T. K. Choueirietal., "Cabozantinib versus everolimus inadvanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial," LancetOncol., vol. 17, no. 7, pp. 917–927, Jul. 2016.
[9] Р. Дж. Мотзер, Б. Эскудье, Т. Паулс, С. Шеффолд, Т.К. Шуейри, "Долгосрочное наблюдение за общей выживаемостью для кабозантиниба против эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке", изд. 118, 9, сс. 1176, 2018. // J. Motzer, B. Escudier, T. Powles, C. Scheffold, and T. K. Choueiri, "Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma," Br. J. Cancer, vol. 118, no. 9, p. 1176, 2018.
[10] С. Паркер, С. Гиллессен, А. ХайденрайхиА. Хорвич, "Ракпредстательной железы: клиническоепрактическое руководство ESMO для диагностики, лечения и последующего наблюдения †", том. 26, сс. 69-77, сентябрь, 2015 год. // C. Parker, S. Gillessen, A. Heidenreich, and A. Horwich, "Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†," Ann. Oncol., vol. 26, no. suppl_5, pp. v69–v77, Sep. 2015.
[11] Л. Альбижуаи соавт., "Обновленные рекомендации Европейской ассоциации урологии почечно-клеточному раку: ингибирование иммунных контрольных точек является новой основой в лечении первой линии метастатического почечно-клеточного рака", Урология., сс. 2-7, 2019. // L. Albiges et al., "Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma," Eur. Urol., pp. 2–7, 2019.
[12] Т. К. Шуейри и соавт., "Кабозантиниб против Эверолимус при почечно-клеточной карциноме," Н. Англ. Дж. Мед. т. 373, 19, сс. 1814-1823, ноябрь. 2015. // T. K. Choueiri et al., "Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma," N. Engl. J. Med., vol. 373, no. 19, pp. 1814–1823, Nov. 2015.
[13] А. Д. Каприна, В. В. Старинский, и Г. В. Петрова, Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. 2019.
[14] А. Д. Каприн, В. В. Старинский, и Г. В. Петрова, Злокачественные Новообразования В России В 2017 Году. 2018.
[15] Н. Шеной и Л. Паглиаро " Последовательный патогенез метастатического почечно-клеточного рака с изменениями в геноме (VHL): объединение его с трансляционной перспективой",Онкол., том. 27, 9, сс. 1685-1695, Сен 2016 год. // N. ShenoyandL. Pagliaro, "Sequential pathogenesis of metastatic VHL mutant clear cell renal cell carcinoma: putting it together with a translational perspective," Ann. Oncol., vol. 27, no. 9, pp. 1685–1695, Sep. 2016.
[16] Н. М. Таннир, Г. Шваб, и В. Грюнволд, " Кабозантиниб: активный новый ингибитор мультикиназы при почечно-клеточномраке., том 19, 2, стр. 14, фев. 2017 год. // N. M. Tannir, G. Schwab, andV. Grünwald, "Cabozantinib: an Active Novel Multikinase Inhibitorin Renal Cell Carcinoma.," Curr. Oncol. Rep., vol. 19, no. 2, p. 14, Feb. 2017.
[17] Г. Т. Гибни "c-Метпрогностический маркерипотенциальная терапевтическая цель при светлоклеточном почечно-клеточномраке", том 24, 2, сс. 343-349, Фев. 2013 // G. T. Gibneyetal., "c-Metisaprognosticm arkerand potential the rapeutic target in clear cell renal cell carcinoma," Ann. Oncol., vol. 24, no. 2, pp. 343–349, Feb. 2013.
[18] Б. Е. Ранкин и соавт., "Прямая регуляция GAS6/AXL с помощью HIF способствует почечному метастазированию через SRC и MET.," том 111, 37, сс. 13373-8, Сен. 2014 год. // E. B. Rankin et al., "Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET.," Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 111, no. 37, pp. 13373–8, Sep. 2014.
[19] Б. Эскудье, Дж. С. ЛафидиЛ. Альбижуа, " Кабозинтиниб для лечения почечно-клеточного рака", том 17, 18, сс. 2499 - 2504, Декабрь 2016. // B. Escudier, J. C. Lougheed, and L. Albiges, "Cabozantinib for the treatment of renal cell carcinoma," Expert Opin. Pharmacother., vol. 17, no. 18, pp. 2499–2504, Dec. 2016.

Статья предоставлена компанией «Ипсен». Публикуется в редакции авторов.

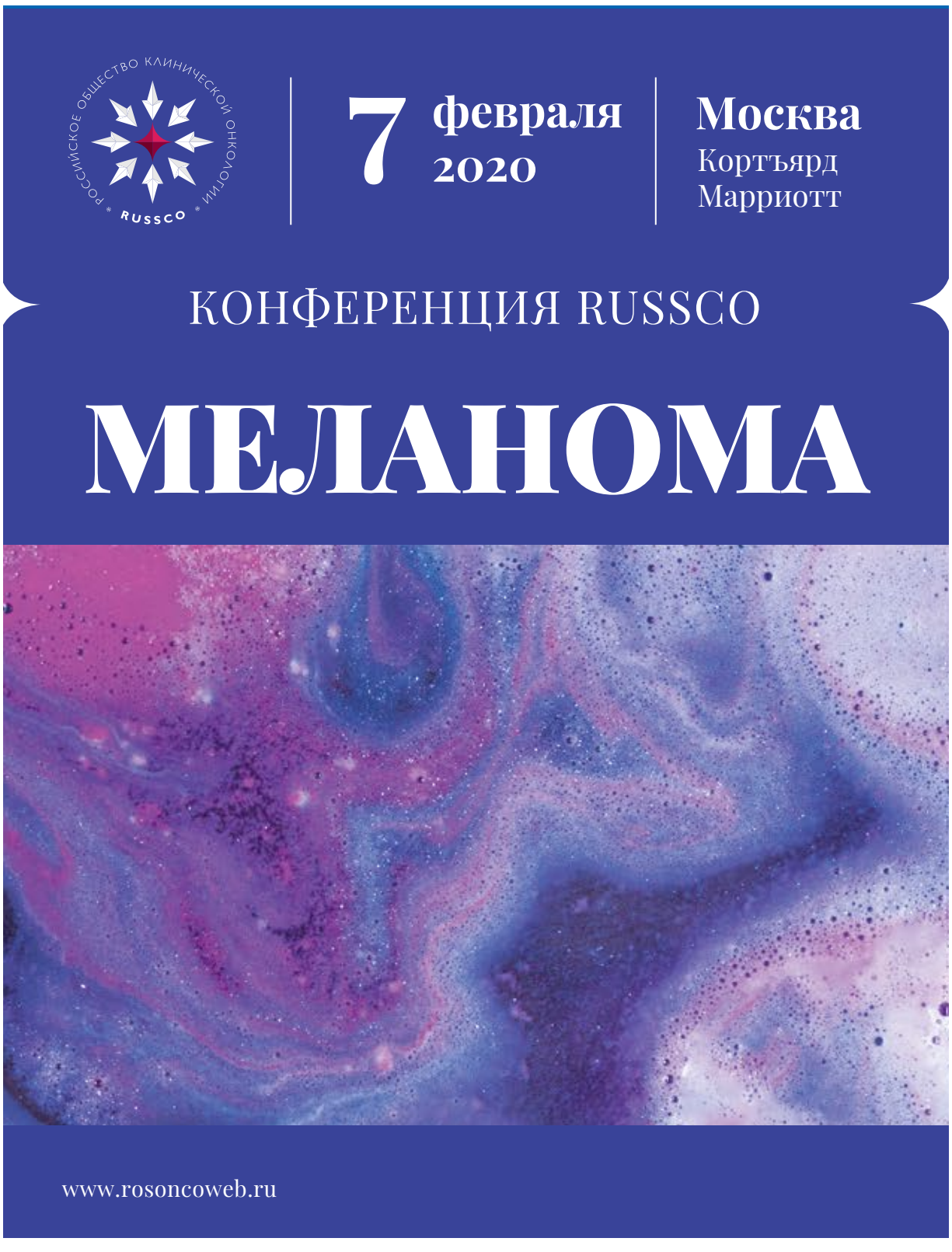
Приоритеты компании «Сервье»

Сервье – международная фармацевтическая компания под управлением некоммерческого фонда, головной офис компании расположен в г. Сюрен, Франция. Компания представлена в 149 странах на 5 континентах и насчитывает 22 000 сотрудников. Являясь полностью независимой, Группа Сервье реинвестирует до 25% оборота в научные исследования и разработки, а весь доход – в развитие.

Высокие темпы роста компании обусловлены постоянным развитием и поиском инноваций в пяти ключевых областях: сахарный диабет, сердечно-сосудистые, онкологические, иммуновоспалительные и нейродегенеративные заболевания, а также деятельностью по созданию высококачественных дженериков. Помимо разработки лекарственных препаратов Сервье предлагает решения в области цифрового здравоохранения.

Стратегия Patientin, то есть деятельность для и вместе с пациентом, является приоритетом для компании Сервье. Она подразумевает работу на благо пациента не только посредством разработки инновационных лекарственных средств и терапевтических решений, образовательных ресурсов и сервисов для пациентов, но и предполагает тесное взаимодействие с пациентами и ухаживающими за ними лицами для выявления их потребностей и, что еще важнее, партнерство при реализации различных проектов. Сегодня становится важно не только собирать обратную связь от пациентов, но и привлекать их на этапе планирования и реализации в качестве со-творцов. Философия не только «для», но и «вместе с пациентом» позволяет уйти от устаревшего патерналистского подхода и перейти на качественно новый уровень взаимодействия с пациентами. Привлекая пациентов к разработке образовательных материалов и ресурсов или, например, выявляя у них причины отмены терапии, можно добиться большего результата. Так подобное партнерство позволяет найти правильные точки приложения для повышения приверженности лечению и дает возможность вести диалог на понятном пациенту языке через удобные средства коммуникации.
Достижение ведущих позиций в области онкологии — часть долгосрочной стратегии «Сервье». Именно поэтому 50% своих инвестиций в научные исследования и разработки Группа направляет на борьбу с онкологическими заболеваниями и удовлетворение потребностей пациентов. Портфель продуктов компании диверсифицирован и включает 13 инновационных онкологических препаратов на разных стадиях клинической разработки. Основное внимание уделяется биотехнологиям и инновационным молекулам, направленным на лечение колоректального рака и рака желудка, рака поджелудочной железы, рака легких, других солидных опухолей, а также различных типов лейкозов и лимфом. Портфель инновационных онкологических препаратов включает цитостатики, проапоптозные средства и препараты для таргетной терапии и разрабатывается «Сервье» при участии партнеров — компания заключила 19 стратегических альянсов по исследованиям в области злокачественных новообразований с целью ускорения доступа пациентов к инновационным методам лечения.

Статья предоставлена компанией «Сервье». Публикуется в редакции авторов.



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИКСАБЕПИЛОНА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глазкова Е.В., Фролова М.А., Стенина М.Б.
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Химиотерапии является основным компонентом лекарственного лечения всех подтипов диссеминированного рака молочной железы вне зависимости от молекулярного подтипа: при люминальном раке - при развитии гормонорезистентности или исчерпанности возможностей гормонотерапии, при HER2-позитивном раке - в комбинации с таргетной терапией, а при тройном негативном – как основная опция терапии. На первых этапах лечения традиционно используются комбинации на основе таксанов и антрациклинов. Перечень препаратов для последующих линий представляетсобой ограниченный набор цитотоксических агентов.

В последнее десятилетие появился новый класс препаратов – эпотилоны, представителем которого является иксабепилон. Механизм действия препаратов данного класса состоит в стабилизации микротрубочек, что приводит к нарушению клеточного деления и, как следствие, апоптозу опухолевых клеток.

При применении комбинацииксабепилона и капецитабинаЧастота объективных ответов составила 34,7% в сравнении с 14,3% для монотерапии капецитабином. Комбинация капецитабина и иксабепилона, согласно результатам исследования III фазы, позволяет увеличить медиану времени до прогрессирования (ВДП) до 5,8 мес. в сравнении с 4,2 мес. для терапии капецитабином в монорежиме (p=0,0003) [1]. При исследовании даннойкомбинации у пациенток с тройными негативными опухолями молочной железы, резистентными к терапии таксанами и антрациклинами, также было показано преимущество комбинации капецитабина и иксабепилона в сравнении с монотерапией капецитабином:медианы ВДП составили 4,2 мес. и 1,7 мес[2]. Применение комбинации капецитабина и иксабепилона характеризовалось приемлемым и управляемым профилем токсичности. Наиболее распространенным осложнением была сенсорная полинейропатия (67%), при этом частота сенсорной полинейропатии 3-4 степени не превысила 21%, что сопоставимо с аналогичным показателем на фоне терапии набпаклитакселом или еженедельной терапии паклитакселом. Медиана времени до разрешения выраженности симптомов полинейропатии до 1 степени составила 6 недель на фоне редукции дозы иксабепилона на 20%. В работе ValeroV. и соавт. на материале 2 исследований III фазы была оценена эффективность терапии иксабепилоном в редуцированной дозе - показано, что редукция дозы на 20% в течение первых 4 курсов терапии не приводит к снижению частоты объективных ответов либо снижению медианы ВДП в сравнении с проведением терапии в полных дозах [3].

Мы представляем собственные результаты применения иксабепилона в режимах комбинированной химиотерапиив реальной клинической практике.

Материалы и методы. С ноября 2018 г. по июль 2019 г терапия иксабепилоном была проведена 17 пациенткам диссеминированным раком молочной железы после прогрессирования на фоне терапии таксанами и антрациклинами. В 13 случаях опухоли имели тройной негативный фенотип, в 2 случаях терапия иксабепилоном была проведена при гормонозависимом раке молочной железы, а также в 2 случаях - при Her2-позитивном диссеминированном раке. В 11 случаях проводилась терапия по схеме иксабепилон 40 мг/м2 в/в капельно 1 раз в 21 день + капецитабин 2000 мг/м2/сут. внутрь в 1-14-й дни 21 дневного цикла. Двум пациенткам, которые ранее получали терапию капецитабином по поводу метастатического рака молочной железы, проводилась терапия по схеме: иксабепилон 25 мг/м2 в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC4 в/в в 1-й день 21 дневного цикла терапии. В двух случаях HER2-позитивного рака иксабепилон применялся в комбинации с трастузумабом, 2 пациентки с гормонозависимыми опухолями получали терапию иксабепилоном в монотерапии.

Характеристика группы больных, получавших терапию с включением иксабепилона представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика группы больных.

Количество пациенток	17
Медиана возраста	50 (37 – 56) лет
Медиана количества пораженных органов - поражение легких - поражение печени - локорегионарные метастазы	2 (1-3) 52,9% (9/17) 23,5% (4/17) 47,0% (8/17)
Медиана количества предшествующих линий ХТ - Таксан-содержашая терапия - антрациклин-содержащая терапия	2 (1 – 6) 100,0% (17/17) 94,1% (16/17)

Все больные на момент начала лечения находились в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0 – 1).Ни у одной из пациенток не было зафиксировано неврологических симптомов перед началом лечения, исследование головного мозга перед началом терапии рутинно не проводилось. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Результаты. Медиана количества курсов терапии составила 6 (2–8). Частота объективных ответов составила 41,1% (7/17). Медиана ВДПво всей группе больныхсоставила 3,5 мес(1,5 мес – 11,4 мес). Причинами завершения терапии послужили прогрессирование заболевания –64,7% (11/17), а также развитие дозолимитирующей полинейропатии –35,3% (6/17).

Частота редукции дозы иксабепилона составила 47,1% (8/17), доза иксабепилона была редуцирована в связи с дозолимитирующей гематологической токсичностью – 1 случай тромбоцитопении 3 ст., 2 случая нейтропении 3 ст., в 4 случаях редукция дозы была связана с прогрессированием полинейропатии, в одном случае причиной редукции дозы иксабепилона стало развитие мукозита 3 ст. и астении 3 ст. в интервале после 1 курса терапии.В четырех случаях редукция дозы иксабепилона была проведена после 1 курса терапии, при этом, несмотря на редукцию дозы препарата, у данных пациенток наблюдался объективный ответ.

Токсичность терапии. Наиболее распространенным видом гематологической токсичности являлась нейтропения–все степени 76,5% (13/17), нейтропения 3 ст. –47,1% (8/17) случаев. Несмотря на высокую частоту глубокой нейтропении, нами был зафиксирован только один случай фебрильной нейтропении. Частота тромбоцитопении составила 23,5% (4/17), тромбоцитопения 3-4 ст. была выявлена в 17,6% (3/17) случаев. Важно заметить, что в двух из трех случаев тромбоцитопения 3-4 ст.развилась у пациенток, получавших комбинацию иксабепилона и карбоплатина, и вероятнее всего была связана с введением карбоплатина (табл. 2).

Среди негематологической токсичности наиболее часто отмечалось развитие полинейропатии – 76,5% (13/17). При этом в одном случае проявления полинейропатии достигли 3 ст., а в трех случаях симптомы полинейропатии послужили причиной досрочного завершения терапии иксабепилоном. В четырех случаях развитие полинейропатии потребовало редукции дозы иксабепилона на 20%, после чего во всех случаях было отмечено замедление прогрессирования полинейропатии (табл. 2).

Заключение. На основании результатов применения иксабепилона в реальной клинической практике можно сделать вывод о сравнительно высокой эффективности комбинаций на его основе в прогностически неблагоприятной группебольных диссеминированным раком молочной железы после прогрессирования на фоне терапии таксанами и антрациклинами. Описанные комбинации терапии характеризуются приемлемым и управляемым профилем токсичности.

Таблица 2. Токсичность режимов ХТ с включением иксабепилона.

Вид токсичности	1-2 ст	3-4 ст
Нейтропения	29,4% (5/17)	47,1% (8/17)
Тромбоцитопения	5,9% (1/17)	17,6% (3/17)
Полинейропатия	64,7% (11/17)	11,8% (2/17)
Ладонно-подошвенный синдром	47,1% (8/17)	-
Артралгия/миалгия	41,1% (7/17)	-

Литература

1. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metaststic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. JCO. 2007. 25(33):5210-7.

2. Perez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jun;121(2):261-71

3. Valero V, Bosserman LD, Yardley DA, et al. Maintenance of clinical efficacy following dose reduction of ixabepilone plus capecitabine (Cape) in patients (pts) with anthracycline (A) and taxane (T) pretreated (pretx) metastatic breast cancer (MBC): a retrospective analysis of pooled data from two phase III clinical studies (046/048). J Clin Oncol 2010; 28(suppl):abstract:1051.

Статья предоставлена компанией «Р-Фарм». Публикуется в редакции авторов.

FDA ОДОБРИЛО АПАЛУТАМИД ДЛЯ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Апалутамид является новым антагонистом андрогенных рецепторов, предотвращающим их ядерную транслокацию и транскрипцию генов-мишеней. 17 сентября 2019 года Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило апалутамид для лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (РПЖ). Ранее препарат получил одобрение в качестве терапии кастрационно-резистентного РПЖ.

Текущее одобрение FDA основывалось на результатах крупного рандомизированного исследования 3 фазы TITAN, в котором 1052 пациента были распределены в группу апалутамида (250 мг перорально, ежедневно) или в группу плацебо. Все участники исследования дополнительно получали андрогендепривационную терапию аналогами гонадотропин-высвобождающего гормона или имели билатеральную орхиэктомию.

Достоверные статистические отличия были продемонстрированы как для общей выживаемости (ОВ), так и для радиологической выживаемости без прогрессирования (рВБП). Так, показатели относительного риска (HR) были 0,67 и 0,48 для ОВ и рВБП, что соответствует снижению риска смерти на 33% (p=0,0053) и риска прогрессирования на 52% (p<0,0001).

Наиболее встречаемые нежелательные явления апалутамида, отмеченные у ≥10% больных, были утомляемость, артралгия, сыпь, снижение аппетита, падения, снижение веса, гипертензия, диарея, приливы и переломы.

Источник: *веб-сайт FDA.*

СЕРВИС ПО НАПРАВЛЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ В КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: ГОД УСПЕШНОЙ РАБОТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ НА БУДУЩЕЕ. ИНТЕРВЬЮ С ГЕНЕРАЛЬНЫМ ДИРЕКТОРОМ АО «АГЕНТСТВО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ» АЛЕКСЕЕМ ГУРОЧКИНЫМ.

Уже более года в России работает онлайн сервис по направлению пациентов в международные и отечественные клинические исследования. Сервис работает на базе электронной платформы www.ctagency.ru, разработанной совместно RUSSCO и Агентством Клинических Исследований (АКИ). Основными его пользователями являются практикующие врачи-онкологи и врачи исследовательских центров, в которых проводятся клинические исследования.

Вопрос: Сервис по навигации пациентов был запущен год назад. Каковы предварительные результаты работы платформы?

Ответ: За более чем год работы на сайте зарегистрировались более 700 практикующих онкологов из 63 городов России. Постоянно растет и число исследовательских центров, работающих с нашим сервисом. Принцип работы сервиса предельно прост. Практикующий врач-онколог во время визита к нему пациента имеет возможность зайти на сайт www.ctagency.ru и в онлайн режиме проверить проводится ли в настоящий момент клиническое исследование, которое соответствует диагнозу пациента. Если такое исследование идентифицировано, то врач оценивает соответствует ли его пациент ключевым критериям отбора в данное клиническое исследование и доводит основную информацию об исследовании до пациента. Все это занимает несколько минут. В случае заинтересованности пациента участвовать в клиническом исследовании, врач вносит в базу данных информацию о больном, которая, в свою очередь, становится сразу доступна врачам-исследователям соответствующих клиник. Далее врач исследователь связывается с пациентом и приглашает его на бесплатную консультацию и обследование. В случае соответствия больного всем критериям отбора в исследование, он включается в него и получает все необходимое лечение, основанное на международных стандартах».

Вопрос: А в чем заключается интерес пациента?

Ответ: Для пациента участие в исследовании – это дополнительная возможность бесплатно получить самое современное лечение с включением инновационных препаратов в соответствии с международными стандартами.

Вопрос: Сколько времени врач должен тратить на то, чтобы подобрать исследование для своего пациента?

Ответ: Практикующий врач может подобрать исследование в каталоге АКИ за несколько шагов: выбрать нозологию, стадию заболевания, морфологический вариант и/или биологический подтип опухоли, а также вид предполагаемой терапии. После этого он увидит перечень клинических исследований и сможет ознакомиться с ключевой информацией о каждом исследовании, включая схему терапии, частоту визитов в клинику и ее географическое положение. Информация о пациенте загружается лично врачом-онкологом на сайте в пределах своей персональной страницы. В среднем это занимает не более 5 мин. Врачу доступно отслеживание статуса направленного им пациента. В случае позитивного решения о включении больного в клиническое исследование он будет извещен через сайт АКИ и его услуга будет оплачена на основании договора об оказании консультационных услуг.

Вопрос: Соблюдается ли закон о защите персональных данных больного?

Ответ: В соответствии с применимым законодательством РФ, врач-онколог и пациент подписывают соглашение об использовании их персональной информации. Сервер АКИ выполняет необходимые меры защиты данных, которые полностью соответствуют законодательству. Страница врача и пациента защищены от доступа третьих лиц и доступны только врачу, разместившему информацию о пациенте.

Вопрос: Как происходит общение между врачом, направляющим пациента в исследование, и врачом из исследовательского центра, который собирается включить данного больного в исследование?

Ответ: Сейчас на сайте предусмотрена возможность прямого общения между врачом и исследователем для обмена всей необходимой информацией и получения ответов на уточняющие вопросы. Врач также может отправить в электронном виде все необходимые медицинские документы через свою персональную страницу. Это особенно важно в периоде скрининга, когда в исследовательском центре уточняется соответствие пациента требуемым критериям для включения в исследование.

Вопрос: Пациенты с какими заболеваниями имеют сейчас возможность получить лечение в рамках клинического исследования? И в какую именно клинику приглашается пациент для консультации и проведения скрининга?

Ответ: В настоящее время на сайте зарегистрировано более 700 онкологов и уже представлена информация о 35 клинических исследованиях, которые проходят более чем в 20 лечебных учреждениях по всей территории России. География клиник, в которых проводятся клинические исследования постоянно расширяется. Лечение в рамках клинического исследованию могут получать пациенты практически со всеми типами опухолей. Часто возникает ситуация, когда клиники, проводящие исследования, расположены в удаленных от места проживания пациента городах. Тем не менее всегда учитывается возможность предоставить больному возможность лечиться в городе максимально приближенном к месту его проживания. В отдельных клинических исследованиях поездки пациентов оплачивается компанией спонсором исследования, но подобную возможность необходимо обсудить дополнительно.

Вопрос: Как Вы оцениваете перспективы развития сервиса?

Ответ: За год работы сервиса мы видим постоянный рост числа пользователей: врачи, попробовавшие этот «механизм» работы, прибегают снова и снова к помощи сервиса для подбора оптимальной и современной опции лечения для своих пациентов. Ведь они не просто «отдают» пациента в другую клинику, но и постоянно взаимодействуя с врачом исследовательского центра, мониторируют ход лечения и состояние пациента и совместно оценивают его результаты. Растет число исследований, размещенных на сайте и, соответственно, растет число работающих с сервисом врачей и частота их посещений сайта. Основной задачей развития сервиса АКИ мы видим в продолжении увеличения количества доступных для размещения исследований, расширении спектра нозологий. В планах уже на этот год – добавление новых терапевтических областей, в которых проводятся клинические исследования, первую очередь исследования в области онкогематологии.

Список клинических исследований с локализацией исследовательских центров, осуществляющих набор пациентов на сайте АКИ

Онкология

Рак почки

Международное многоцентровое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации ниволумаба и препарата NTRK-214 (иммунотерапия) в сравнении с сунитинибом у ранее нелеченных пациентов метастатическим раком почки. (Москва, Челябинск)

Рак желудка

Международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности тислелизумаба (анти-PD1) в комбинации со стандартной химиотерапией (производные платины и фторпиримидины) в сравнении со стандартной химиотерапией у ранее не леченных пациентов метастатическим или неоперабельным раком желудка или пищеводно-желудочного перехода без экспрессии Her2/neu. (Москва)

Международное рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности пембролизумаба в комбинации с химиотерапией в сравнении со стандартной химиотерапией у ранее не леченных пациентов метастатическим или неоперабельным раком желудка без экспрессии Her2/neu. (Москва)

Гепатоцеллюлярный рак

Международное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению эффективности адъювантной терапии пембролизумабом (анти-PD1) в сравнении с плацебо у пациентов с гепатоцеллюлярным раком I-IIIст. после радикальной резекции или радикальной абляции. (Москва)

Международное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации ленватиниба с пембролизумабом (анти-PD1) в сравнении с ленватинибом в качестве терапии первой линии у пациентов с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком. (Москва, Мурманск)

Международное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации дурвалумаба (анти-PD1) и тремелимумаба (анти-CTLA) в сравнении с сорафенибом в качестве терапии первой линии у пациентов с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком. (Москва)

Рак мочевого пузыря / Уротелиальный рак

Международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности периоперационной терапии препаратом пембролизумаб (анти-PD1 моноклональное антитело) в комбинации с неадъювантной химиотерапией (гемцитабин+цисплатин) в сравнении с неадъювантной химиотерапией (гемцитабин+цисплатин) у пациентов мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (T2-T4aN0M0) без противопоказаний к проведению терапии цисплатином. (Москва)

Международное многоцентровое исследование 3 фазы по оценке эффективности комбинации препаратов пембролизумаб (анти-PD-L1) и ленватиниб (ингибитор TKI) в сравнении с пембролизумабом у ранее не леченных пациентов местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком (рак мочевого пузыря, рак лоханки, рак мочеточника) с противопоказаниями к назначению цисплатина / карбоплатина. (Москва)

Международное многоцентровое открытое рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности и переносимости терапии ниволумабом в комбинации с ипилимумабом или стандартной химиотерапией в сравнении со стандартной химиотерапией у пациентов с неоперабельным или метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавших лечение. (Москва)

Международное рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности терапии эрдафитинибом (FGFR-ингибитор) по сравнению со стандартной химиотерапией (доцетаксел или винфлунин) или терапией пембролизумабом у пациентов с местнораспространённым или метастатическим уротелиальным раком с прогрессированием болезни после первой линии химиотерапии и с наличием аберраций в гене FGFR. (С.-Петербург, Саранск)

Рак предстательной железы

Международное рандомизированное клиническое исследование 3 фазы с целью оценки эффективности и переносимости пембролизумаба (анти-PD1) в комбинации с олапарибом по сравнению с терапией абиратероном или энзалутамидом у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), у которых наблюдается прогрессирование болезни после ранее проведенной химиотерапии доцетакселом и терапии одним из гормональных препаратов нового поколения (абиратерон или энзалутамид, но не обоими препаратами). (Москва)

Международное рандомизированное клиническое исследование 3 фазы с целью оценки эффективности и переносимости пембролизумаба (анти-PD1) в комбинации с доцетакселом и преднизолоном по сравнению с доцетакселом и преднизолоном у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) с прогрессированием болезни на фоне или после терапии одним из гормональных препаратов нового поколения (абиратерон или энзалутамид). (Москва)

Международное клиническое исследование 2 фазы с целью оценки эффективности и переносимости нирапариба (PARP-ингибитор) у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) и с наличием нарушений в генах системы репарации ДНК. (Москва, Омск, Томск)

Рак яичников

Рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности химиотерапии в сочетании с пембролизумабом/плацебо с последующей поддерживающей терапией олапарибом/плацебо в качестве терапии первой линии у больных распространенным раком яичников. (Москва)

Рак молочной железы

Многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование по оценке эффективности и переносимости стандартной неоадъювантной терапии в ком-

Продолжение на стр. 19

КИТРУДА®

Открывает эру PD-1-ингибиторов в России[1]

Для терапии пациентов с:

- меланомой
- НМРЛ в 1 и 2 линии
- уротелиальным раком
- раком головы и шеи
- раком желудка
- классической лимфомой Ходжкина

Препарат Китруда® показан для лечения пациентов[2]:

- с неоперабельной или метастатической меланомой
- с распространенным НМРЛ в 1 линии в монотерапии при экспрессии PD-L1≥50%* и в комбинации с химиотерапией препаратом платины и пеметрекседом при неплоскоклеточном НМРЛ
- с распространенным НМРЛ во 2 линии при экспрессии PD-L1≥1%**
- с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой в 1 линии при невозможности терапии цисплатином и во 2 линии
- с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи во 2 линии
- с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводножелудочного перехода в 3 линии при положительной экспрессии PD-L1 (CPS ≥1%)***
- с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии

*при отсутствии мутаций EGFR и/или ALK. **и у которых наблюдается прогрессирование заболевания во время или после терапии препаратами платины или после лечения препаратами при наличии мутаций EGFR и/или ALK. ***при прогрессировании на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® (SSI длинная версия) в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-010818
Торговое название: Китруда®. МНН – пембролизумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг).
Показания к применению: Меланома - для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) - в качестве терапии 1-ой линии у пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥50%, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с химиотерапией препаратом платины-пеметрекседом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ. Для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥1, к ранее получавших терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®. Рак головы и шеи - для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) - для лечения пациентов с рефрактерной кЛХ или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. Уротелиальная карцинома - для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которым невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины. Рак желудка - для лечения пациентов с рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) ≥1). У больных должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu. Противопоказания: Повышенная чувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет. Беременность. Период грудного вскармливания. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммуносупрессантов до начала терапии препаратом Китруда®, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата Китруда®. Тем не менее, системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций. Особые указания. У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. Применение в период беременности и кормления грудью: Данные о применении пембролизумаба у беременных женщин отсутствуют. Нет данных о секреции пембролизумаба в грудное молоко. Пембролизумаб противопоказан в период грудного вскармливания. Применение у детей: Эффективность и безопасность препарата Китруда® у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют. Побочное действие: Безопасность препарата Китруда® изучалась у 3830 пациентов с распространенной меланомой, НМРЛ, кЛХ или уротелиальной карциномой. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 10%) при применении препарата Китруда® : утомляемость (21%), зуд (16%), сыпь (13%), диарея (12%) и тошнота (10%). Большинство сообщенных нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Иммуноопосредованные нежелательные реакции (все степени тяжести): гипотиреоз – 9,0%, гипертиреоз – 3,5%, пневмонит – 3,6%, колит – 1,9%, гепатит – 0,6%, гипофизит – 0,5%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые инфузионные реакции -0,2%. РУ выдано на ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия; ONCO-1209684-0044; 08-2018.

Список литературы:
1. Государственный реестр лекарственных средств. http://www.grls.rosminzdrav.ru, доступ 27/08/18;
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Китруда® (пембролизумаб)

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.
За дополнительной информацией обращайтесь:
ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7 Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.msd.ru.
ONCO-1212514-0083; 08-2018

MSD

Начало на стр. 17

бинации с герцептином или трастузумабом (EG12014, компания «Eir Genix Inc») у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы ранней стадии. (С.-Петербург, Челябинск)

Международное многоцентровое рандомизированное исследование фазы 3 по изучению эффективности тезетаксела (производное таксанов) в комбинации с капецитабином по сравнению с монотерапией капецитабином у пациентов с HER2-отрицательным, гормон-рецептор-положительным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали лечение препаратом из группы таксанов в адъювантном и/или неоадъювантном режимах. (Москва, Челябинск)

Международное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению эффективности адъювантной терапии атезолизумабом (анти-PD-L1) в комбинации с антрациклинами и таксанами в сравнении только с химиотерапией у пациентов «трижды негативным» раком молочной железы после радикального хирургического лечения. (Челябинск. Самара)

Рандомизированное международное многоцентровое клиническое исследование III фазы по оценке эффективности и переносимости неоадъювантной химиотерапии в комбинации с пембролизумабом (анти-PD-1) в сравнении со стандартной неоадъювантной химиотерапией и адъювантной гормонотерапией у пациенток ранним гормонозависимым HER2-негативным раком молочной железы с высоким риском рецидива. (Москва)

Двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование III фазы препарата ипатасертиба в комбинации с паклитакселом в лечении пациентов с генными нарушениями PIK3CA/AKT1/PTEN в группе местнораспространенного или метастатического трижды негативного рака молочной железы. (Архангельск, Иваново, Москва, С.-Петербург)

Немелкоклеточный рак легкого

Международное многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и переносимости препарата CTP-16 (биоаналог бевацизумаба, Южная Корея) в сравнении с Авастином® в комбинации с карбоплатином и паклитакселем в качестве терапии первой линии у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IV стадии. (Москва)

Международное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению эффективности терапии препаратом бригатиниб (Алунбриг) в сравнении с алектинибом (Алеценса) у пациентов местно-распространенным или метастатическим ALK-позитивным немелкоклеточным раком легких, у которых зарегистрировано прогрессирование заболевания после или на фоне терапии кризотинибом (Ксалкори). (Москва)

Международное многоцентровое исследование 3 фазы по оценке эффективности комбинации препаратов пембролизумаб (анти-PD-1) и ленватиниб (тирозинкиназный ингибитор) в сравнении с монотерапией доцетакселом у пациентов немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IIIB/IV ст. с прогрессированием болезни после ранее проведенной терапии с включением производных платины и анти-PD-1 моноклональных антител (последовательно или в комбинации). (Москва)

Международное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению эффективности и переносимости комбинации пеметрексед + карбоплатин/цисплатин + пембролизумаб в комбинации с ленватинибом или без ленватиниба у пациентов метастатическим неплоскоклеточным раком легкого в качестве терапии первой линии. (Москва)

Международное многоцентровое рандомизированное исследование 3 фазы по изучению эффективности комбинации препаратов целиплимаб (анти-PD 1-антитело), ипилимумаб (анти-CTLA4-антитело) и двухкомпонентной схемы химиотерапии с включением производных платины в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого. (Москва. Челябинск)

Международное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению эффективности и переносимости иммунотерапии тислелизумабом (анти-PD1 моноклональное антитело, BeiGene Inc., США) по сравнению с терапией доцетакселом у пациентов местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с прогрессированием болезни после ранее проведенной химиотерапии (1 или 2 линии) с включением платиновых производных. (Москва)

Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности неоадъювантной химиотерапии на основе препаратов платины в комбинации с атезолизумабом (анти-PD-L1) или плацебо у пациентов с операбельным немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) II, IIIA или IIIB (T3N2) стадии. (Москва, С.-Петербург)

Открытое рандомизированное исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности адъювантной терапии алектинибом в сравнении с адъювантной химиотерапией препаратами платины у пациентов с ALK позитивным немелкоклеточным раком легкого IB–IIIA стадии после радикального хирургического лечения. (Москва, Новосибирск)

Мелкоклеточный рак легкого

Рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое международное исследование III фазы по изучению эффективности дурвалумаба или комбинации дурвалумаба с тремелимумабом в качестве консолидирующей терапии у пациентов с локализованным мелкоклеточным раком лёгкого I-III стадии, у которых отсутствуют признаки прогрессирование после завершения одновременной химиолучевой терапии (ADRIATIC). (Москва)

Рак шейки матки

Международное рандомизированное многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности дурвалумаба (анти-PD1 антитело) в комбинации с химиолучевой терапией и последующей поддерживающей терапией дурвалумабом в сравнении со стандартной химиолучевой терапией у ранее не леченных пациенток с местнораспространенным (IB2–IVA) раком шейки матки. (Москва)

Рак головы и шеи

Международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по изучению эффективности атезолизумаба (антитела к PD-L1) в качестве адъювантной терапии после радикального локального лечения местно-распространённого плоскоклеточного рака головы и шеи у пациентов с высоким риском рецидива. (Москва)

Онкогематология

Неходжкинские лимфомы

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности ибрутиниба (ингибитор тирозинкиназы Брутона) в комбинации с ритуксимабом в сравнении с ритуксимабом плюс плацебо у пациентов фолликулярной лимфомой, ранее не получавших системную терапию. (Москва)

Множественная миелома

Международное рандомизированное исследование 3 фазы по сравнению эффективности двух дозовых режимов карфилзомиба (ингибитор протеосом 2-го поколения) в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой. (Москва)

Миелодиспластический синдром (МДС)

Открытое рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности и переносимости луспатерцепта (стимулятор эритропоэза, ACE-536) в сравнении с эпоэтином альфа для лечения анемии, обусловленной миелодиспластическими синдромами (МДС) с очень низким, низким или промежуточным риском (по шкале IPSS-R) у пациентов, которым требуются переливания эритроцитарной массы и которые ранее не получали стимуляторы эритропоэза. (Москва)

СРАЗУ 3 РЕГУЛЯТОРА ОДНОВРЕМЕННО ОДОБРИЛИ КОМБИНАЦИЮ ПЕМБРОЛИЗУМАБА И ЛЕНВАТИНИБА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

17 сентября 2019 года Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), Австралийская администрация лекарственных средств и Министерство здравоохранения Канады одновременно одобрили комбинацию пембролизумаба, анти-PD1 антитела, и ленватиниба, ингибитора тирозинкиназ, в лечении больных распространенным раком эндометрия, не имеющих микросателлитной нестабильности или dMMR. Показанием для назначения комбинации также является прогрессирование на предшествующей системной терапии, отсутствие возможностей проведения хирургического лечения и лучевой терапии.

Эффективность комбинации пембролизумаба и ленватиниба продемонстрирована в многоцентровом, многокогортном, нерандомизированном исследовании 111/KEYNOTE-146, включившем 108 пациенток. Главными критериями эффективности были частота объективных ответов (ЧОО) и продолжительность ответа, оцененные независимым комитетом согласно критериям RECIST 1.1. ЧОО составила 38,3%, включая 10 полных ответов (10,6%) и 26 частичных (27,7%). Медиана продолжительности ответа на момент анализа так и не была достигнута, при этом 69% больных имеют продолжительность ≥6 месяцев.

20% и более пациенток отмечали такие нежелательные явления, как усталость, гипертензию, мышечно-скелетные боли, диарею, снижение аппетита, гипотиреоз, тошноту, стоматит, рвоту, снижение веса, боль в животе, головную боль, запоры, инфекции мочевыводящих путей, дисфонию, геморрагические явления, гипомагнеземию, ладонно-подошвенный синдром, диспноэ, кашель и сыпь.

Рекомендованный режим назначения препаратов содержит ленватиниб 20 мг перорально, ежедневно, и пембролизумаб 200 мг внутривенно, каждые 3 недели.

Источник: *веб-сайт FDA.*

КОНГРЕСС ESMO 2019: ЭНФОРТУМАБ ВЕДОТИН В КОМБИНАЦИИ С ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

28 сентября 2019 года на конгрессе ESMO были представлены результаты клинического исследования I фазы EV-103. В рамках исследования была изучена безопасность комбинации исследуемого препарата энфортумаб ведотин и иммуноонкологического препарата пембролизумаб у 45 пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавших терапию и не подходящих для химиотерапии на основе препаратов платины.

Исследование достигло конечной точки по безопасности и продемонстрировало значимую клиническую эффективность данной комбинации в первой линии терапии без применения препаратов платины.

Энфортумаб ведотин представляет собой первый в классе препарат – конъюгат цитотоксического препарата, действующего на микротрубочки (монометила уристатин Е – MMAE), и моноклонального антитела, связывающегося с белком Нектин-4, представленным практически на всех опухолевых клетках при уротелиальном раке.

51% пациентов (23/45) имели нежелательные явления (НЯ) степени 3 и выше. Наиболее частым среди этих НЯ было повышение уровня липазы (13%; 6/45). Четыре пациента (9%) прекратили лечение из-за НЯ, связанных с лечением, наиболее частым из которых была периферическая сенсорная нейропатия. В ходе исследования был зафиксирован один летальный исход из-за синдрома полиорганной недостаточности, который, по мнению исследователя, был связан с проводимым лечением.

Связанные с лечением НЯ степени 3 и выше, представляющие клинический интерес, включали в себя сыпь (11%; 5/45), гипергликемию (7%; 3/45) и периферическую нейропатию (4%; 2/45); данная частота развития НЯ сопоставима с данными, полученными при монотерапии энфортумабом. Одиннадцать процентов пациентов (5/45) столкнулись со связанными с лечением иммуноопосредованными НЯ степени 3 и выше, которые потребовали системного применения стероидов (по одному случаю пневмонита, буллезного дерматита, гипергликемии, тубулоинтерстициального нефрита, миастении гравис). Не было зафиксировано клинически значимых НЯ степени 5.

Данные исследования продемонстрировали, что применение комбинации энфортумаб ведотина и пембролизумаба приводило к уменьшению размеров опухоли у большинства пациентов с подтвержденной частотой объективного ответа (ЧОО) 71% (32/45; 95% доверительный интервал (ДИ): 55,7-83,6). Полные ответы (ПО) наблюдались у 13% пациентов (6/45). 58% пациентов (26/45) имели частичный ответ и 22% (10/45) имели стабилизацию заболевания. 91% всех ответов наблюдался при первой оценке ответа на лечение.

Энфортумаб ведотин в настоящее время находится на рассмотрении FDA для лечения больных местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших ранее лечение PD-1/L1 ингибитором и химиотерапию на основе препаратов платины в неоадъювантном/адъювантном режиме, при местнораспространенном или метастатическом процессе.

Источник: конгресс ESMO 2019, Abstract №901O.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНФУЗИОННОГО ПРЕПАРАТА РЕМАКСОЛ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Таликова Е.В., Ялов Е.А., Ризаханов Д.М.

Актуальность

Сегодня в России и в мире в целом наблюдается рост онкологических заболеваний. Такая тенденция сохранится в ближайшем будущем, что связано с различными факторами (старение населения, экологическая обстановка, состояние экономики и др.).В Российской Федерации в 2017 г. было впервые выявлено почти 541 тыс. онкобольных(более 617 тыс. новых опухолей), умерло от злокачественных новообразований 290,7 тыс. больных, что составляет 15,9% в общей структуре смертности (вторая причина после сердечно-сосудистых заболеваний). Около 40% впервые выявленных злокачественных новообразований имели III-IV стадию заболевания, что обусловило достаточно высокий показатель одногодичной летальности (22,5%). [1]

Применение современных схем и препаратов для противоопухолевой химиотерапии (ПХТ)в лечении многих видов злокачественных новообразований позволяет продлить жизнь пациентам. Повышение эффективности лечения достигается благодаряинтенсификации режимов химиотерапии. При этом негативной стороной ПХТ являютсяпобочные эффекты применяемых лекарственных средств, обусловленные низкой селективностью большинства цитостатиков, что создает ограничение в достижении максимального лечебного действия терапии. Выраженность побочных эффектов зависит от типа, общей и суммарной дозы препарата и длительности курса терапии[2].

По данным литературы, частота гепатотоксичности при проведении химиотерапии может варьировать от 14,3 до 100%. Такая существенная разница может быть связана с разными механизмами действия цитостатических агентов, различиями в методиках и критериях выявления гепатотоксичности[3]. Установлено, что противоопухолевые препараты могут вызывать все виды повреждений печени, причем до 90% случаев - острый лекарственный гепатит, острый холестатический гепатит и смешанный гепатит.

В США и странах Западной Европы лекарственная гепатотоксичностьявляется ведущей причиной развития острой печеночной недостаточности, причиной 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев -фульминантной печеночной недостаточности[5].

Так как развитие гепатотоксичности на фоне ПХТ чаще всего обусловлено идиосинкразией, возможности лекарственной коррекции и/или лечения ограничены: в большинстве клинических ситуаций коррекция/лечение лекарственно-индуцированной гепатотоксичности невозможно без редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов. Для большинства химиотерапевтических схем выработаны конкретные рекомендации по изменению дозировки, основываясь на степени тяжести лекарственного поражения печени. Общие рекомендации по ведению таких пациентов базируются на критериях тяжести гепатотоксичности Национального института рака США[6].

Фармакологическое действие препарата Ремаксол

Для профилактики и устранения печеночной дисфункции у онкологических пациентов необходима терапия, сочетающая:

- эффективность купирования гепатотоксичности для возможности продолжения курса противоопухолевого лечения
- высокий профиль безопасности для исключения побочных перекрестных реакций.

Таким критериям соответствует хорошо изученный в клинической практике отечественный препарат Ремаксол. Его особенностями являются, во-первых, уникальная комбинация активных компонентов, взаимо-потенцирующих эффекты для достижения целей гепатотропной терапии. Во-вторых, все действующие вещества препарата являются естественными компонентами внутриклеточного обмена гепатоцитов (сукцинат, метионин, никотинамид, инозин). Особенностью препарата является носитель – сбалансированный полиионный раствор 400 мл. Рассмотрим подробнее каждый компонент Ремаксола:

Сукцинат является центральным участником цикла Кребса, по совместительству ФАД-зависимого звена дыхательной цепи, наименее подверженного гипоксическому влиянию, так как именно этот, единственный участок цикла Кребса интимно связан с электронно-транспортной цепью через ФАДН-дегидрогеназу. Дело в том, что при токсическом повреждении печени, и как следствие тканевой гипоксии, снижается активность наиболее уязвимыхдыхательных комплексов (НАДН-дегидрогеназ), что приводит к замедлению работы электронно-транспортной цепи (так называемая митохондриальная дисфункция), результатом чего является снижение синтеза АТФ. Экзогенно введенная янтарная кислота, переключая дыхательную цепь на ФАД-звено, создает условия для стабильного функционирования дыхательных комплексов, на 20% улучшая интенсивность тканевого дыхания[7]. Помимо прямого воздействия на митохондриальное дыхание, сукцинат опосредует рецепторные эффекты через SUCNR1. Экспрессия последних, в гепатоцитах, вызывает активацию клеток Ито, необходимых для восстановления поврежденных тканей.

Метионин является главным компонентом многих лекарственных препаратов для лечения нарушений функции печени, благодаря своим гепатопротекторным свойствам. Он участвует в реакциях трансметилирования (синтез фосфолипидов – компонентов мембранных структур, нуклеиновых кислот), метилирования токсических соединений, синтезе глутатиона. Также активная форма метионина – S-аденозил-L-метионин обладает антидепрессивными свойствами. В условиях гипоксии, клетке не выгодно использовать метионин в синтезе фосфолипидов из-за дефицита энергии. Но при совместном использовании с сукцинатом, восстанавливающим энергетическую функцию клеток, метионин легко вступает в реакции трансметилирования и проникает в клетки для их дальнейшего восстановления.

Инозин является предшественником, необходимым для синтеза АТФ. Оказывает цитопротективные и энергокоррегирующие свойства, благодаря способности активировать метаболизм пировиноградной кислоты, повышать активность ферментов ЦТК, стимулировать синтез нуклеотидов.

Никотинамид активирует кофакторы НАДН и НАДФН – главных переносчиков протонов в цикле Кребса. Активирует никотинзависимые ферменты ЦТК, обладает цитопротекторными свойствами, снижая уровень ЛДГ, и восстанавливает антиоксидантную защиту клетки через систему глутатиона.

Цитопротективный эффект Ремаксола реализуется сразу на нескольких уровнях метаболизма клетки и клинически проявляется регрессом синдромов цитолиза, холестаза, диспепсии с нивелированием показателей оксидативного стресса, купированием астеническогосостояния и нормализацией психо-вегетативного статуса.

Комплексное действие препарата Ремаксол представлено на рисунке:

Имеются данные изучения фармакоэкономических преимуществ применения препарата Ремаксол в клинической практике, подтверждающие целесообразность его использования о онкологических пациентов[8,9].

Таким образом, применение инфузионного препарата Ремаксол как эффективного и безопасного препарата в онкологической практике представляет практический интерес с целью предупреждения и купирования возникших печеночных осложнений.

Частота гепатотоксичности противоопухолевых препаратов [4]

Препарат	Частота гепатотоксичности (%)
Цитарабин	44–100
Флуородезоксиуридин	42–100
Оксалиплатин	до 80
CMF (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил)	до 77
Нитрозомочевина	15–67
Таксаны, фторпиримидины, иринотекан	до 47
Гемтузумаб	31
Метотрексат	10–30
Пентостатин	19
Препараты платины	до 15
Аналоги цитидина (гемцитабин)	до 10
Винкаалкалоиды	до 7–8
Антрациклины	до 5

Литература

1. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, М., 2018, 250 с.*
2. *Ткаченко П. Е., Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Клинические рекомендации по коррекции гепатоток сичности,индуцированной противоопухолевой терапией Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 531–544*
3. *Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):101–131. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131*
4. *Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. М., 2014*
5. *Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Старченко С.В., Макарова М.В. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы. Российский онкологический журнал. 2016; 21(6): 325–333. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333*
6. *Ткаченко П. Е., Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 531–544*
7. *Succinate supplementation improves metabolic performance of mixed glial cell cultures with mitochondrial dysfunction. Scientific Reportsvolume 7, Articlenumber: 1003 (2017).*
8. *Куликов А.Ю., Почуприна А.А. Фармакоэкономическая оценка применения гепатопротекторов у пациентов для профилактики развития пострезекционной острой печеночной недостаточности при выполнении расширенных гемигепатэктомий по причине метастазов колоректального рака. Фармакоэкономика. Теория и практика. 2016 №3 стр 54-60.*
9. *МориковД.Д., МориковаЕ.Г., Дворниченко В.В. Фармакоэкономический анализ использования гепатопротекторов в лечении лекарственного поражения печени после химиотерапии лимфомы-Ходжкина. Антибиотики и химиотерапия, 2015, №7-8, стр. 8-11.*

Статья предоставлена компанией «Полисан». Публикуется в редакции авторов.

Газета Российского общества клинической онкологии

Адрес редакции: 127051, Москва, Трубная ул., д.25, стр.1, 7 этаж

email: subscribe@rosoncoweb.ru

Издается 1 раз в месяц. Выпуск 10-11. 2019 – тираж 5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.