ПО СЛЕДАМ KOHГPECCA ESMO 2019

C.3

СТРАНИЦА ПРЕДСЕДАТЕЛЯ RUSSCO

C.7

Н.В. ЖУКОВ РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

0.8

ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

C.9

ОНКОКОНГРЕСС: 14 НОЯБРЯ ЗАСЕДАНИЕ ЧЛЕНОВ RUSSCO



# RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 09 • 2019

# RUSSCO HA ESMO (БАРСЕЛОНА-2019)

В этом году Российское общество клинической онкологии в очередной раз приняло участие в работе Конгресса Европейского общества медицинской онкологии, где провело собственный симпозиум, представило два устных доклада и 39 постеров. Кроме того, эксперты RUSSCO приняли активное участие в обсужлении постерных докладов.

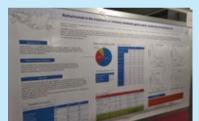
Предлагаем ознакомиться с некоторыми фото- и видеоматериалами, иллюстрирующими серьезный вклад российских ученых в работу Европейского конгресса, который посетили более 30 тысяч специалистовонкологов со всего мира.

#### Фотохроника RUSSCO с конгресса ESMO (Барселона)

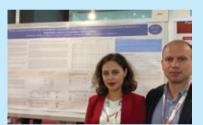




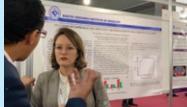






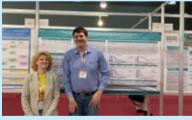


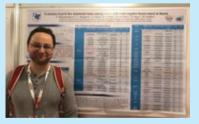




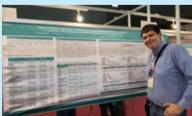
















# ВО ВЛАДИВОСТОКЕ СОСТОЯЛСЯ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КУРС ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ ОНКОЛОГИИ



Организатором мероприятия выступило Американское общество клинической онкологии (ASCO) при поддержке Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Большую помощь в проведении курса оказали приморские онкологи – специалисты краевого онкодиспансера во главе с главврачом Михаилом Волковым.

Главной целью курса было заявлено внедрение отечественными специалистами в ежедневную практику полученных за время его проведения знаний в области паллиативной онкологии. Об этом говорилось и на открытии мероприятия и в кулуарах, где специалисты из России и США общались до его начала.

На открытии выступил врио вицегубернатора – директор департамента здравоохранения Приморья Виктор Фисенко, который сказал, что тема паллиативной помощи в онкологии крайне актуальная. Сегодня ей уделяется пристальное внимание как на общероссийском, так и на региональных уровнях. Также он отметил, что в Приморье программа развития системы паллиативной медицинской помощи для детей и взрослых принята в числе первых.

Особый интерес у слушателей вызвало выступление профессора Университета Калифорнии (Сан-Диего), члена Правления Международной ассоциации хосписов и паллиативной медицины Фрэнка Ферриса, который одновременно является исполнительным директором отдела

Паллиативной медицины OhioHealth в Колумбусе.

Американский специалист не только довел до слушателей мысль о важнейшем значении ранней паллиативной помощи, но и поделился конкретным опытом и положительными результатами в реализации этой задачи, полученными коллегами из США.

Кроме доклада Ф. Ферриса, на курсе (за три дня его работы) были рассмотрены и другие, не менее важные вопросы: например, боль и принципы обезболивания, психологические расстройства (дистресс) у онкологических больных, комплементарная терапия и духовное попечительство. Специальная сессия была посвящена подготовке к смерти больных терминальной стадии, а также работе с родственниками.

Об этом слушателям курса рассказали: Джессика Гайнер-Хаес - руководитель отдела клинической фармакологии OhioHealth; Шеннон Мур - зам. директора Института паллиативной медицины и Хосписа (Сан-Диего); Диана Невзорова - главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России, зам. директора Московского многопрофильного центра паллиативной помощи Депздрава Москвы, председатель Правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи; Илья Тимофеев исполнительный директор RUSSCO и Бюро по изучению рака почки, а также другие видные специалистыонкологи из США и России.

# **12-14 НОЯБРЯ 2019** москва • крокус экспо







# РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ KOHГPECC 2019



# ПО СЛЕДАМ КОНГРЕССА ESMO 2019

# ОНКОУРОЛОГИЯ

## ОЛАПАРИБ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДЕФЕКТАМИ РЕПАРАЦИИ ДНК

30 сентября 2019 на сессии Президентского симпозиума ESMO 2019 впервые были объявлены результаты исследования PROfound - проспективного многоцентрового рандомизированного открытого исследования фазы III по оценке эффективности и безопасности олапариба в сравнении с энзалутамидом или абиратероном у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ). В исследование включались пациенты, у которых были выявлены дефекты репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRRm) и заболевание прогрессировало на фоне предшествующего лечения гормональными препаратами второго поколения (энзалутамид или абиратерон).

PROfound – первое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности таргетной терапии с участием пациентов с мКРРПЖ, у которых были выявлены HRRm. Результаты исследования подтвердили,

что олапариб является эффективным вариантом лечения мКРРПЖ с HRRm.

У пациентов с мКРРПЖ с прогрессированием на фоне предшествующего лечения энзалутамидом или абиратероном и мутациями в генах BRCA1, BRCA2 и/или ATM (когорта A) применение олапариба статистически и клинически значимо увеличивает выживаемость без рентгенологического прогрессирования (первичная конечная точка, проводилась независимая централизованная заслепленная оценка [BICR]) до 7,39 мес. в сравнении с 3,55 мес. в группе терапии по выбору врача (энзалутамид или абиратерон) [ОР 0,34; 95% ДИ, 0,25-0,47; p<0,0001].

В популяции пациентов с мКРРПЖ и изменениями в генах, прямо или косвенно вовлеченных в HRRm (когорты А + В), применение олапариба также привело к статистически и клинически значимому улучшению выживаемости без рентгенологического прогрессирования [BICR]

до 5,82 мес. в сравнении с 3,52 мес. в группе терапии по выбору врача [ОР 0,49; 95% ДИ 0,38-0,63; р<0,0001].

Преимущество лечения олапарибом по сравнению с терапией по выбору врача подтверждено и в отношении других конечных точек исследования для когорты А:

- частота объективного ответа в соответствии с критериями оценки ответа на терапию при солидных опухолях [RECIST] составила 33,3% в сравнении с 2,3% [отношение шансов 20,86; 95% ДИ 4,18-379,18; p<0,0001];
- медиана времени до усиления болевого синдрома не была достигнута в группе олапариба в сравнении с 9,92 мес. в группе сравнения [ОР 0,44; 95% ДИ 0,22-0,91; р=0,0192).

Согласно промежуточному анализу, общая выживаемость (ОВ) в когорте А составила 18,5 мес. в группе применения олапариба в сравнении с 15,11

мес. в группе сравнения (ОР 0,64; 95% ДИ 0,43-0,97; p=0,0173 [статистическая значимость не достигнута]). При этом 80,6% пациентов в когорте А и 84,6% в когорте В получали олапариб после прогрессирования заболевания на препарате сравнения (энзалутамид и абиратерон).

Профиль безопасности олапариба в целом соответствовал данным, полученным в предыдущих исследованиях. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести, зарегистрированными при применении олапариба, были анемия (46,5%), тошнота (41,4%), утомляемость и астения (41,0%), а также снижение аппетита (30,1%). НЯ степени тяжести 3 или выше отмечались у 50,8% пациентов в группе олапариба и 37,7% в группе терапии по выбору врача. Пациенты получали олапариб почти вдвое дольше, чем контрольная группа, что, возможно, способствовало более высокому уровню НЯ и НЯ класса ≥3, и НЯ, приводящих к прекращению приема препарата олапариб. Сообщения о случаях развития миелодиспластического синдрома или острого миелоидного лейкоза в ходе исследования отсутствовали. 3,9% пациентов в группе олапариба умерли от НЯ в сравнении с 3,8% пациентов в группе сравнения (согласно сообщениям, по 1 случаю смерти в каждой группе было связано с исследуемым лечением).

Таким образом, PROfound является первым исследованием III фазы таргетной терапии у мужчин с мКРРПЖ и HRRm с положительными результатами. Данное исследование подтверждает необходимость определения мутаций генов BRCA1, BRCA2 и АТМ у больных раком предстательной железы.

Источник: Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castrationresistant prostate cancer [presentation]. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; September 27 - October 1, 2019; Barcelona, Spain.

# АТЕЗОЛИЗУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ ДОСТОВЕРНО УЛУЧШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА НЕЗАВИСИМО ОТ ЭКСПРЕССИИ PD-L1

5 августа 2019 года было сообщено о результатах исследования IMvigor130 - первого положительного исследования III фазы комбинации иммунотерапии с химиотерапией (XT) у пациентов с уротелиальным раком, ранее не получавших терапию.

30 сентября 2019 на конгрессе ESMO были представлены подробные результаты IMvigor130, которые в перспективе могут изменить стратегию терапии пациентов с этим новооб-

В рамках исследования IMvigor130 1200 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы: атезолизумаб в комбинации с химиотерапией препаратами платины/ гемцитабином (группа А, n=451), монотерапия атезолизумабом (группа В, n=400) и плацебо в комбинации с химиотерапией препаратами платины/гемцитабином (группа C, n=362). Атезолизумаб вводили в/в в дозе 1200 мг каждые 3 недели. Гемцитабин применяли согласно инструкции по применению. Начальная доза составляла 1000 мг/м2 в 1 и 8 дни 21-дневного цикла. Карбоплатин применяли со-

гласно инструкции по применению. Начальная доза рассчитывалась для достижения AUC 4,5, введение осуществляли в/в в 1 день 21-дневного цикла. Цисплатин применяли согласно инструкции по применению. Начальная доза составляла 70 мг/м2, введение осуществляли в/в в 1 день 21-дневного цикла. Разделение доз цисплатина допускалось.

Основными критериями включения местно-распространенный (Т4b, любое N; или любое T при N2-3) или метастатический уротелиальный рак, отсутствие системной терапии по поводу метастатической стадии, состояние по ECOG ≤2, отсутствие противопоказаний к применению препаратов платины в первой линии. Пациенты были стратифицированы по статусу экспрессии PD-L1 ИК (ИК0/ИК1 против ИК2/3), факторам риска Байорина, выбору платино-содержащей химиотерапии исследователем (цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + гемцитабин).

- В исследовании были две сопервичные конечные точки:
- выживаемость без прогрессирова-

ния и общая выживаемость (группа А по сравнению с группой С);

• общая выживаемость (группа В по сравнению с группой С, иерархиче-

Вторичные конечные точки включали:

- частоту объективных ответов и длительность ответа по оценке ис-
- выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость (группа В по сравнению с группой С; подгруппа PD-L1 ИК2/3);
- безопасность.

Медиана периода наблюдения соста-

Выживаемость без прогрессирования в группе комбинации атезолизумаба и химиотерапии составила 8,2 месяца, в то время как в группе плацебо и химиотерапии - 6,3 месяца. Отношение рисков (HR, OP) составило 0,82 (0,70; 0,96).

По результатам промежуточного анализа медиана общей выживаемости в общей популяции группы комбинации атезолизумаба и химиотерапии составила 16,0 месяцев, в то время как в группе плацебо и химиотерапии – 13,4 месяца. При медиане периода наблюдения 11,8 месяца разница еще не достигла статистической значимости (р=0,027 при заявленной

Обращает на себя внимание промежуточный анализ медианы общей выживаемости в группе монотерапии атезолизумабом по сравнению с группой химиотерапии в популяции с положительной экспрессией PD-L1 (ИК2/3). Медиана ОВ в группе атезолизумаб еще не достигнута (ДИ 17,7 не достигнуто) и 17,8 месяцев (10,0 не достигнуто) соответственно. Хотя положительный эффект был отмечен, формально это не исследовалось. Длительность ответа на терапию в группе атезолизумаб + химиотерапия составила 8,5, в то время как в группе XT – 7,6. В группе монотерапии атезолизумабом медиана длительности ответа еще не достигнута (ДИ 15,9 - не

Частота объективных ответов (ЧОО) в группе атезолизумаб + химиотерапия составила 47% при частоте полных ответов 13%. В группе химиотерапии ЧОО составила 44%, полные ответы наблюдались в 7% случаев. В группе монотерапии атезолизумабом ЧОО составила 23%, а полные ответы были отмечены у 6% пациентов.

Комбинация атезолизумаб + препарат платины/гемцитабин хорошо переносилась, профиль безопасности соответствовал таковому для каждого отдельного препарата. Нежелательные явления 3-4 степени в группе комбинации атезолизумаб + химиотерапия были отмечены у 83% пациентов, в то время как в группе плацебо + химиотерапия - у 81%. В группе монотерапии атезолизумабом нежелательные явления 3-4 степени были зафиксированы у 16% пациентов. Нежелательные явления любой степени, приведшие к любому прекращению лечения, были отмечены у 34% в группе атезолизумаба + химиотерапия и у 34% в группе химиоте-

Источник: Grande E, et all. IMvigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2019.

### СОРАФЕНИБ НЕ ОКАЗАЛСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

На конгрессе ESMO 2019 в пленарной сессии были представлены результаты исследования SORCE (RE05), в котором изучалась эффективность сорафениба в качестве препарата адъювантной терапии больных преимущественно светлоклеточным почечно-клеточным раком (ПКР), находящихся в группе

промежуточного (53%) и высокого (47%) риска согласно прогностической модели Лейбовича.

1711 пациентов были рандомизированы после хирургического лечения в группу сорафениба в течение 3 лет, в группу сорафениба в течение года с последующим назначением плацебо в течение 2 лет и в группу плаце-

бо на протяжении 3 лет. Сорафениб назначался в стандартном режиме. Главной конечной точкой была безрецидивная выживаемость (БРВ). Медиана наблюдения составила бо-

Ни для одного из сравнений между группами сорафениба и группой плацебо не было получено статистически значимого преимущества как по БРВ, так и по общей выживаемости. Например, 5-летняя БРВ в группах трехлетнего плацебо и сорафениба составила 67% и 65% соответственно, а 10-летняя БРВ -54% и 53%. Отношение рисков превысило 1, равно как и показатель Р, стремящийся к 1 (0,946). Оценочное среднее время общей выживаемости было 6,81 года в группе сорафениба и 6,82 года в группе плацебо

Авторы заключают, что сорафениб не может быть вариантом адъювантной терапии у больных светлоклеточным ПКР, имеющих высокий и промежуточный риск прогрессирования болезни после хирургического лечения. Вариантами для этих пациентов остаются наблюдение или сунитиниб, одобренный ранее.

Источник: ESMO Congress 2019, Annals of Oncology (2019) 30 (suppl\_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394.

# **РАК ЛЕГКОГО** .....

## КОМБИНАЦИЯ НИВОЛУМАБА И ИПИЛИМУМАБА ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛА ПРЕИМУЩЕСТВО В ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО НМРЛ **НЕЗАВИСИМО ОТ ЭКСПРЕССИИ PD-L1**

Финальный анализ 1 части исслелования 3 фазы CheckMate 227 показал, что ниволумаб в комбинации с ипилимумабом улучшает общую выживаемость у ранее не получавших лечение пациентов с распространенным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1.

В когорте пациентов с экспрессией РО-L1≥1% медиана общей выживаемости (ОВ) с ниволумабом и ипилимумабом по сравнению с химиотерапией составила 17,1 месяца и 14,9 месяца соответственно (HR 0,79; 97,72% ДИ 0,65-0,96; Р=0,007). Более того, в общей популяции, независимо от статуса экспрессии PD-L1, медиана OB составила 17,1 месяца в группе комбинации и 13,9 месяца в группе химиотерапии (HR 0,73; 95% ДИ 0,64-0,84).

«Исследование CheckMate 227 достигло своей основной конечной точки OB у пациентов с PD-L1≥1% и является первым исследованием 3 фазы, которое показывает, что ингибирование PD-1 и CTLA-4 эффективно при распространенном НМРЛ, - говорит ведущий автор исследования Соланж Питерс (Solange Peters), профессор Центра госпитального университета Vaudois в Лозанне, Швейцария, на пресс-конференции во время Конгресса ESMO 2019 года. - Преимущество в ОВ отмечено также и в общей популяции пациентов и в группе с экспрессией PD-L1<1%, что не являлось первичной контрольной точкой исследования. Эти данные могут действительно представлять собой новый вариант первой линии терапии НМРЛ». Открытое исследование CheckMate 227 представляет собой многокогортное исследование, включающее группы терапии с ниволумабом по сравнению с химиотерапией у пациентов с неоперабельным НМРЛ или IV стадии, которые ранее не получали никакого лечения. В первой части исследования было 2 когорты: пациенты с экспрессией PD-L1≥1% (часть 1a) и с экспрессией PD-L1<1% (часть 1b).

В части 1а 1189 пациентов были рандомизированы 1:1:1 для получения химиотерапии (n=397), монотерапии ниволумабом (n=396) и комбинации ниволумаба-ипилимумаба в низкой дозе (n=396). В части 1b 550 пациентов были рандомизированы на комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в низкой дозе (n=187), комбинацию ниволумаба и химиотерапии (n=186) и только химиотерапию (n=177).

Ниволумаб вводили в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, в группе комбинации с ниволумабом дополнительно вводили ипилимумаб в дозе 1 мг/кг каждые 6 недель. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или в течение 2 лет для иммунотерапии.

Критериями включения были: неоперабельный местнораспространенный НМРЛ или НМРЛ на стадии IV, отсутствие предшествующей системной терапии, отсутствие драйверных мутаций EGFR и ALK, отсутствие метастазов в ЦНС, ECOG статус 0 или 1. Пациенты были стратифицированы по гистотипу (плоскоклеточный и неплоскоклеточный НМРЛ).

В исследовании были две независимые первичные конечные точки оценки комбинации ниволумаба и ипилимумаба в низкой дозе по сравнению с химиотерапией: выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с высокой мутационной нагрузкой опухоли (ТМВ) и общая выживаемость (OB) у пациентов с экспрессией PD-L1≥1%. Вторичные конечные точки включали ВБП и ОВ комбинации ниволумаба и химиотерапии в сравнении с химиотерапией у пациентов с PD-L1<1% и OB ниволумаба в сравнении с химиотерапией у пациентов с PD-L1≥50%. Минимальное последующее

наблюдение для первичной конечной точки составило 29.3 месяна.

Результаты также показали, что в когорте пациентов с экспрессией PD-L1≥1% 1-летняя и 2-летняя ОВ составили 63% и 40% для комбинации ниволумаба и ипилимумаба и 56% и 33% для химиотерапии соответственно. В своем докладе на ESMO 2019 проф. S. Peters также представила результаты анализа комбинации ниволумаба и ипилимумаба, монотерапии ниволумабом и только химиотерапии у пациентов с PD-L1≥1%, медиана OB составила 17,1 месяца, 15,7 месяца и 14,9 месяца соответственно (HR для комбинации ниволумаба и ипилимумаба против химиотерапии 0,79; 97,72% ДИ 0,65-0,96; HR для монотерапии ниволумабом против химиотерапии 0,88; 97,72% ДИ 0,75-1,04). Показатели 1-летней ОВ для комбинации ниволумаба и ипилимумаба, монотерапии ниволумабом и химиотерапии составили 63%, 57% и 56%; 2-летней ОВ – 40%, 36% и 33% соответственно.

Медиана продолжительности ответа при слепом независимом центральном анализе составила 23,2 месяца, 15,5 месяца и 6,2 месяца для комбинации ниволумаба и ипилимумаба, монотерапии ниволумабом и химиотерапии соответственно. Доля пациентов, сохраняющих опухолевый ответ через 1 год, составила 64, 63 и 28% соответственно; доля пациентов, сохраняющих опухолевой ответ 2 года, составила 49%, 40% и 11% соответственно.

В части 1b у пациентов с PD-L1<1% медиана ОВ составила 17,2 месяца, 15,2 месяца и 12,2 месяца в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба, комбинации ниволумаба и химиотерапии и только химиотерапии соответственно (HR для комбинации ниволумаба и ипилимумаба против химиотерапии 0,62; 95% ДИ 0,48-0,78; НР для комбинации ниволумаба и химиотерапии по

сравнению с химиотерапией 0,78; 95% ДИ 0,60-1,02). Показатели ОВ в течение 1 года в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба, комбинации ниволумаба и химиотерапии и только химиотерапии составляли 60%, 59% и 51% соответственно; 2-летняя ОВ составляла 40%, 35% и 23% соответственно.

Во всех популяциях пациентов, независимо от статуса экспрессии PD-L1, 1-летняя ОВ в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба и в группе химиотерапии составила 62% и 54% соответственно; 2-летняя ОВ – 40% и 30% соответственно.

Не было получено новых данных о безопасности комбинации при более длительном наблюдении. Нежелательные реакции, связанные с лечением 3/4 степени, были зарегистрированы у 33%, 19% и 36% пациентов в группах комбинации ниволумаба и ипилимумаба, монотерапии ниволумабом и в группе химиотерапии соответственно.

«Мы использовали низкую дозу ипилимумаба – 1 мг/кг каждые 6 недель – чтобы улучшить его переносимость, сказала проф. S. Peters. – Это привело к низкой частоте прекращения терапии и связанных с лечением нежелательных реакций или смертельных исходов. Так что это лечение с вполне управляемым профилем безопасности».

Ранее сообщалось, что результаты CheckMate 227 были разными. В июле 2019 года компания Bristol-Myers Squibb (BMS), разработчик ингибиторов PD-1 и CTLA-4, объявила, что часть 2 исследования не достигла своей первичной конечной точки ОВ при комбинации ниволумаба и химиотерапии по сравнению с химиотерапией у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ, независимо от статуса экспрессии PD-L1 (HR 0,86; 95% ДИ 0,69-1,08). Медиана ОВ у пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и химиотерапии, составила 18,83 месяца против 15,57 месяца на химиотерапии, 1-годичный показатель ОВ составил 67,3% по сравнению с 59,2% соответственно. В то же время в предварительном анализе пациентов с плоскоклеточным НМРЛ медиана ОВ составила 18,27 месяца для первой линии комбинации ниволумаба и химиотерапии по сравнению с 11,96 месяца для химиотерапии (HR 0,69; 95% ДИ 0,50-0,97). Новых сигналов безопасности не было.

#### Источники:

- 1. Peters S, Ramalingam S, Paz-Ares L, et al. Nivolumab + low-dose ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: CheckMate 227 part 1 final analysis. Presented at: 2019 ESMO Congress; September 27 to October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract LBA4.
- 2. Hellmann MD, Paz-Ares L, Carbo RB, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer [published online September 28, 2019]. N Eng J Med. doi: 10.1056/NEJMoa1910231.
- 3. Bristol-Myers Squibb Provides Update on Part 2 of CheckMate 227. Bristol-Myers Squibb. Published July 24, 2019. https://bit. ly/32PvxXu, Accessed July 24, 2019.
- 4. Bristol-Myers Squibb Reports Fourth Quarter and Full Year Financial Results. Bristol-Myers Squibb. Published January 24, 2019. https://bit.ly/2FMWGpr. Accessed January 24, 2019.
- 5. Hellman MD, Ciuleanu T, Pluzanski A, et al. Nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) vs platinum-doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line (1L) treatment (tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): initial results from CheckMate 227. Presented at: 2018 AACR Annual Meeting; April 14-18, 2018; Chicago, Illinois. Abstract CT077. 2017; 35 (suppl 4S; abstr 350).
- 6. Targeted Oncology: Nivolumab and Ipilimumab Demonstrate OS Benefits Upfront in Advanced NSCLC, Regardless of PD-L1 Expression, Published Online Sep 28, 2019.

## АТЕЗОЛИЗУМАБ УВЕЛИЧИЛ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НМРЛ С ЭКСПРЕССИЕЙ PD-L1

Промежуточный анализ исследования 3 фазы IMpower110 показал, что монотерапия атезолизумабом увеличивает общую выживаемость у ранее не полутическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и высоким уровнем экспрессии PD-L1.

В группе пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (опухолевые клетки (ОК) 3 или иммунные клетки (ИК) – 3), получавших монотерапию атезолизумабом, отношение рисков (ОР) общей выживаемости (ОВ) по сравнению с химиотерапией составило 0,59 (95% ДИ 0,40-0,89; p=0,0106), медианы OB равнялись 20,2 месяца и 13,1 месяца соответственно.

«Атезолизумаб представляет собой многообещающую опцию первой линии терапии пациентов с НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1, - говорит Дэвид Шпигель (David Spigel), главный директор по науке научно-исследовательского института Сары Кэннон (Sarah Cannon Research Institute), Hэш-

вилл, штат Теннесси. - В популяции пациентов, экспрессирующих PD-L1, без драйверных мутаций, атезолизумаб показал значительное увеличение иваемости без прогрессирования (ВБП), частоты объективного ответа (ЧОО) и длительности ответа (ДО) по сравнению с химиотерапией».

IMpower110 было открытым, рандомизированным (1:1) исследованием, включающим группу терапии атезолизумабом и группу химиотерапии у пациентов с НМРЛ IV стадии, которые ранее не получали лечение. В исследовании последовательно анализировалась ОВ в группе атезолизумаба по сравнению с химиотерапией сначала у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (ОК3 или ИК3; n=205), затем со средней и высокой экспрессией PD-L1 (ОК2/3 или ИК2/3; n=328), затем у пациентов с любой положительной экспрессией PD-L1 (OK1/2/3 или ИК1/2/3; n=554). Атезолизумаб вводили в дозе 1200 мг каждые 3 недели. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или утраты клинической

Критериями включения были: гистологически подтвержденный НМРЛ IV системной терапии, общее состояние по шкале ECOG 0 или 1, измеримое заболевание по шкале RECIST1.1, наличие экспрессии PD-L1 по данным иммуногистохимии на ОК или ИК, пациенты с драйверными мутациями EGFR и ALK исключались из исследования. Пациенты были стратифицированы по полу, общему состоянию по шкале ECOG, экспрессии PD-L1 по ИГХ и гистологическому подтипу (плоскоклеточный или неплоскоклеточный НМРЛ).

Первичной конечной точкой исследования была оценка влияния монотерапии атезолизумабом на ОВ в популяции пациентов без драйверных мутаций по сравнению с химиотерапией, к ключевым вторичным конечным точкам относились: ВБП по оценке исследователя, ЧОО и ДО (по шкале

RECIST 1.1). Медиана длительности наблюдения в рамках первичного анализа составила 15,7 месяца в группе пациентов с высокой экспрессией.

циентов с высокой экспрессией PD-L1 (ОКЗ или ИКЗ) атезолизумаб по сравнению с химиотерапией:

увеличил 6- и 12-месячную ОВ с 70,1% до 76,3% и с 50,6% до 64,9% соответ-

увеличил медиану ВБП с 5 месяцев до 8,1 месяца (ОР 0,63; 95 ДИ 0,45-0,88; p=0,0070);

увеличил ЧОО с 28,6% до 38,3%;

не достиг медианы длительности ответа по сравнению с 6,7 месяца соответственно.

Также на ESMO 2019 D. Spigel представил результаты в группе пациентов со средней и высокой экспрессией PD-L1 (ОК2/3 или ИК2/3), где монотерапия атезолизумабом достигла медианы ОВ 18,2 месяца по сравнению с химиотерапией – 14,9 месяца (ОР 0,72; 95 ДИ 0,52-0,99; р=0,0416) и в группе пациентов с любой положительной экспрессией PD-L1 (OK1/2/3 или ИК1/2/3), в которой монотерапия атезолизумабом достигла медианы ОВ 17,5 месяца по сравнению с химиотерапией -14,1 месяца (ОР 0,83; 95 ДИ 0,65-1,07; p=0,1481).

Не было получено новых или неожиланных сигналов безопасности атезодлительное по сравнению с химиотерапией применение (медиана длительности терапии атезолизумабом составила 5,3 месяца, пеметрекседом – 3,5 месяца, гемцитабином - 2,6 месяца, карбоплатином - 2,3 месяца и цисплатином -2,1 месяца), продемонстрировал более благоприятный профиль переносимости: частота связанных с терапией нежелательных явлений 3-4 степени тяжести составила 12,9% по сравнению с 44,1% в группе химиотерапии.

Источник: David R Spigel, Filippo De Marinis, Giuseppe Giaccone, et al. IMpower110: Interim OS Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (atezo) vs Platinum-Based Chemotherapy (chemo) as 1L Treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC. Presented at: 2019 ESMO Congress; September 27 to October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract LBA78.

# ФИНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ИССЛЕДОВАНИИ FLAURA ПОКАЗАЛ ПРЕИМУЩЕСТВО ОСИМЕРТИНИБА ПО СРАВНЕНИЮ С ИТК EGFR ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

28 сентября в рамках конгресса ESMO профессором Suresh S. Ramalingam были представлены результаты по общей выживаемости (OB) в исследовании FLAURA, в котором изучалась эффективность осимертиниба в первой линии терапии пациентов с распространенным EGFRm НМРЛ по сравнению с ИТК EGFR 1 поколения (гефитинибом или эрлотинибом) [1].

В исследование FLAURA включались непредлеченные пациенты ≥18 лет (≥20 в Японии) с распространенным НМРЛ при наличии мутации в гене EGFR, с соматическим статусом 0-1; пациенты со стабильными метастазами в ЦНС, которым не требовался прием стероидов ≥2 недель, также могли быть включены в исследование. После рандомизации 1:1 279 пациентов получали осимертиниб в дозировке 80 мг в сутки и 277 пациентов получали гефитиниб или эрлотиниб в стандартных дозировках. При прогрессировании заболевания в группе сравнения при выявлении мутации Т790М был разрешен переход на терапию осимертинибом (кроссовер). Общая выживаемость была вторичной конечной точкой исследования [2].

Согласно представленным в 2018 году результатам данного исследования, было продемонстрировано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП; основной конечной точки) по сравнению с ИТК EGFR

1-го поколения (ОР 0,46; p<0,001). Однако на момент анализа зрелость данных по общей выживаемости составляла всего 25% [2].

В результате финального анализа, представленного на ESMO, было показано статистически и клинически значимое преимущество по общей выживаемости. Данный анализ по ОВ был проведен при уровне зрелости данных 58%. Медиана ОВ составила 38,6 месяца на фоне терапии осимертинибом (95,05% ДИ 34,5-41,8) в сравнении с 31,8 месяца в группе ИТК EGFR 1-го поколения (95,05% ДИ 26,6-36,0), ОР 0,799; 95,05% ДИ 0,641-0,997; p=0,0462. Meдиана наблюдения составила 35,8 месяца в группе осимертиниба по сравнению с 27,0 месяцами в груп-

пе ИТК EGFR 1-го поколения и для цензурированных пациентов 43,1 в обеих группах [1].

1-, 2- и 3-летняя выживаемость составили 89% и 83%, 74% и 59%, 54% и 44% в группе осимертиниба и в группе сравнения соответственно. При этом спустя 3 года наблюдения лечение осимертинибом в рамках первой линии все еще продолжают 28% пациентов и лишь 9% пациентов – в группе сравнения [1].

Нежелательные явления ≥3 степени, связанные с лечением, составили 18% в группе осимертиниба и 29% в группе ИТК EGFR 1-го поколения. Не было зарегистрировано значимых изменений профиля нежелательных явлений по сравнению с ранее представленными данными [1].

Таким образом, осимертиниб статистически и клинически значимо улучшает не только выживаемость без прогрессирования, но и общую выживаемость при применении в первой линии терапии распространенного НМРЛ с наличием активирующих мутаций в

#### Источники:

1. Ramalingam et al. Annals of Oncology, Volume 30, Issue Supplement\_5, October 2019, LBA5. 2. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFRmutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018; 378(2): 113-125.

# ОПУХОЛИ ЖКТ

## НИВОЛУМАБ УЛУЧШАЕТ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПИЩЕВОДА

исследовании IIIATTRACTION-3 ниволумаб продемонстрировал улучшение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с химиотерапией у пациентов с распространенным плоскоклеточным раком пищевода, ранее получавших лечение. Данные исследования были представлены на конгрессе ESMO 2019 в Барселоне 30 сентября. При минимальном периоде наблюдения 17,6 мес. медиана ОВ в группе ниволумаба составила 10,9 мес. в сравнении с 8,4 мес. на химиотерапии, что соотносится со значимым снижением риска смерти на 23% (HR 0,77; 95% ДИ 0,62-0,96; Р=0,019). Ниволумаб продемонстрировал преимущество по ОВ независимо от экспрессии PD-L1.

Таким образом, ниволумаб представляет собой потенциальный новый стандартный вариант терапии во второй линии для пациентов с распространенным плоскоклеточным раком пищевода.

В исследовании участвовали 419 пациентов, в группе ниволумаба 47% пациентов были живы через 12 месяцев, в группе химиотерапии (доцетаксел или паклитаксел) - только 34%. Через 18 месяцев от начала терапии были живы 31% и 21% пациентов, получавших ниволумаб или химиотерапию соответственно.

Улучшение медианы ОВ наблюда-

лось, несмотря на почти одинаковую частоту объективного ответа (ЧОО) в обеих группах исследования, а выживаемость без прогрессирования (ВБП) даже была лучше в группе химиотерапии. ЧОО в группе ниволумаба составила 33%, на химиотерапии - 34%. Медиана ВБП была 1,7 мес. и 3,4 мес. соответственно в группе ниволумаба и химиотерапии (HR 1,08; 95% ДИ

Метастатический рак пищевода имеет неблагоприятный прогноз. 5-летняя общая выживаемость не превышает 8%. Плоскоклеточный рак является превалирующим гистологическим подтипом, на его долю приходится около 90% всех случаев рака пищевода во всем мире. Текущие варианты химиотерапии во второй линии ассоциируются с низкими показателями общей выживаемости и крайне высокой токсичностью.

Исследование ATTRACTION-3 основано на результатах исследования II фазы ATTRACTION-1, которое показало, что ниволумаб обладает хорошей противоопухолевой активностью и управляемым профилем безопасности при плоскоклеточном раке пищевода, рефрактерном к стандартной химиотерапии.

В ATTRACTION-3 включено 419 пациентов с неоперабельным или метастатическим плоскоклеточным раком пишевола, при прогрессировании или непереносимости на предшествующей химиотерапии на основе фторпиримидина/платины. Все пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1. Пациенты получали ниволумаб в дозе 240 мг каждые 2 недели или химиотерапию по выбору исследователя препаратами из группы таксанов, доцетаксел в дозе 75 мг/м2 каждые 3 недели или паклитаксел в дозе 100 мг/м2 еженедельно в течение 6 недель, затем перерыв 1 неделя.

Первичной конечной точкой была ОВ. Срез данных представлен на момент ноября 2018 года. Из 419 рандомизированных пациентов 417 получили по крайней мере одну дозу назначенного им лечения.

Группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам пациентов. Почти 90% пациентов - мужчины, 96% - азиаты. Пациенты были распределены поровну по статусу ECOG, 0 или 1. Около половины пациентов ранее перенесли хирургическое вмешательство, а около 70% - предшествующую лучевую терапию. Приблизительно у половины пациентов была экспрессия PD-L1 в опухоли ≥1%. Около 85% пациентов курильшики или имели анамнез курения. Средняя продолжительность лечения составила 2,6 месяца в обеих группах. Более 90% пациентов в обеих группах прекратили лечение, причем наиболее частой причиной является прогрессирование заболевания (64% в группе ниволумаба и 66% в группе химиотерапии).

Преимущество же в ОВ отмечено во всех подгруппах пациентов, получавших ниволумаб, по сравнению с химиотерапией.

Полный ответ был достигнут в 1% в каждой группе (Р=0,63), частичный ответ - в 19% в группе ниволумаба и в 20% в группе химиотерапии. Стабилизация достигнута в 18% и 41% соответственно в группе ниволумаба и химиотерапии. Уровень контроля заболевания составлял 37% в группе ниволумаба и 63% в группе химиотерапии.

Среднее время ответа составляло 2,6 месяца в группе ниволумаба и 1,5 месяца в группе химиотерапии. Тем не менее, ответы были значительно более длительными на ниволумабе по сравнению с химиотерапией. Медиана длительности ответа составила 6,9 месяца и 3,9 месяца соответственно в группе ниволумаба и химиотерапии. Около 21% пациентов в группе ниволумаба удерживают достигнутый ответ на момент наблюдения, в то время как в группе химиотерапии этот показатель составил 6%.

Связанные с лечением нежелательные реакции 3/4 степени встречались более чем в 3 раза реже при применении ниволумаба (18% против 63%). Наиболее распространенными нежелательными реакциями ниволумаба были сыпь (n=11), диарея (n=11) и усталость (n=7), в группе химиотерапии – алопеция (n=47), снижение количества нейтрофилов (n=37), снижение количества лейкоцитов (n=35), снижение аппетита (n=27), анемия (n=24), периферическая сенсорная нейропатия (n=23), недомогание (n=22), усталость (n=21) и нейтропения (n=19). Эндокринные нарушения любой степени чаще встречались в группе ниволумаба (11% против

В дополнение к результатам исследования КЕҮNOTE-181 пембролизумаба, в котором изучались пациенты с распространенным/ метастатическим плоскоклеточным раком пищевода или аденокарциномой пищевода с уровнем экспрессии PD-L1 (CPS) ≥10%, peзультаты ATTRACTION-3 демонстрируют стойкое улучшение ОВ при терапии ингибиторами PD-1 при распространенном раке пищевода, что меняет парадигму лечения этого заболевания.

#### Источники:

1. Cho BC, Kato K, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): the phase 3 ATTRACTION-3 study. Presented at ESMO 2019; September 27 - October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract

2. Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an openlabel, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18: 631-639.

## НИВОЛУМАБ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ. ИССЛЕДОВАНИЕ 3 ФАЗЫ СНЕСКМАТЕ 459

На конгрессе ESMO 2019 были представлены финальные результаты исследования 3 фазы CheckMate 459 (NCT02576509), сравнивающего эффективность монотерапии ниволумабом с терапией сорафенибом у ранее не получавших лечение пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР). Автор и докладчик исследования CheckMate 459 Thomas Yau из Гонконгского университета в Китае рассказал, что с момента регистрации сорафениба в лечении

гепатоцеллюлярной карциномы в первой линии не было существенных достижений на протяжении примерно десяти лет. Поскольку эта форма рака часто диагностируется только на поздней стадии, возможности эффективного лечения крайне ограничены.

Критериями включения в исследование CheckMate 459 были отсутствие системной терапии в анамнезе, возраст ≥18 лет, распространенная форма ГЦР. 743 пациента были рандомизированы

в соотношении 1: 1 в группу монотерапии ниволумабом в дозе 240 мг каждые 2 недели (n=371) или в группу сорафениба в дозе 400 мг два раза в день (n=372). Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ) с предопределенным порогом статистической значимости отношения рисков 0,84 (Р=0,0419). Вторичными конечными точками были частоты объективных ответов (ЧОО) и выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцененные независи-

мым центральным заслепленным комитетом в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST) v.1.1. Также оценивались эффективность в зависимости от экспрессии PD-L1 и безопасность.

На момент анализа минимальный период наблюдения составил 22,8 месяца. Медиана ОВ составила 16,4 месяца на ниволумабе и 14,7 месяца на сорафенибе, HR 0,85 (95% CI 0,72-1,02; P=0,0752), что не соответствовало предопределенному порогу статистической достоверности. 12-месячная ОВ

на ниволумабе составила 59,7% и 55,5% - на сорафенибе. 24-месячная ОВ составила 36,8% в группе ниволумаба и 33,1% в группе сорафениба. Медиана ВБП составила 3,7 месяца против 3,8 месяца соответственно.

Сходное клиническое преимущество наблюдалось во всех запланированных для анализа подгруппах, включая статус инфекции вирусным гепатитом, наличие сосудистой инвазии и/или внепеченочного распространения, а также регион (Азия в сравнении с неазиатскими регионами).

Продолжение на стр. 6

Начало на стр. 5

ЧОО составляла 15% для ниволумаба, в том числе 14 пациентов с полным ответом (ПО), и 7% для сорафениба, 5 пациентов с ПО.

ЧОО среди пациентов с экспрессией опухоли PD-L1 ≥1% составила 28% на ниволумабе и 9% на сорафенибе. Среди пациентов с экспрессией PD-L1 <1% ЧОО составила 12% на ниволумабе и 7% на сорафенибе.

Нежелательные реакции, связанные с лечением 3-4 степени, были зарегистрированы у 81 пациента (22%) в группе ниволумаба и у 179 пациентов (49%) в группе сорафениба. Нежелательные реакции, приводящие к прекращению терапии, были у 16 (4%) пациентов, принимавших ниволумаб, и у 29

(8%) принимавших сорафениб. Никаких новых сигналов безопасности с ниволумабом не наблюда-

В целом, 140 пациентов в группе ниволумаба (38%) и 170 пациентов в группе сорафениба (46%) получали последующую терапию.

Д-р Yau отметил, что исследование не достигло первичной конечной точки общей выживаемости.

Однако он подчеркнул, что преимущество, наблюдаемое при терапии ниволумабом в отношении ОВ, было клинически значимым, особенно учитывая тот факт, что значительная часть пациентов в группе сорафениба, которые получали последующую линию терапии, получали иммунотерапию. Кроме того, частота ПО в группе ниволумаба была выше, чем в

группе сорафениба. Также были получены данные о лучшем качестве жизни согласно результатам анализа исходов, репортированных пациентами, получавших ни-

#### Источники:

- 1. Конгресс ESMO 2019.
- 2. Practice Update. Published in Oncology News, September 30, 2019.

# РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

## НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ В АДЪЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ У БОЛЬНЫХ РАННИМ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В исследованиях КЕҮNOTE-173 и I-SPY 2 неоадъювантная терапия пембролизумабом в комбинации с химиотерапией (ХТ) продемонстрировала многообещающие результаты и умеренную токсичность у пациенток с ранним трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ). КЕҮNОТЕ-522 (NCT03036488) - рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 3 фазы, в котором больные ранним ТНРМЖ получали пембролизумаб в комбинации

с XT в неоадъювантном режиме с последующим назначением пембролизумаба в адъювантной тера-

В исследование были включены больные с подтвержденным ТНРМЖ стадии T1c N1-2 или T2-4 N0-2 по классификации AJCC, paнее не получавшие терапии. Пациентки были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения пембролизумаба 200 мг каждые 3 недели или плацебо в комбинации с паклитакселом и карбоплатином

30-31

января

(4 цикла) с последующей терапией циклофосфамидом в комбинации с доксорубицином или эпирубицином (4 цикла) (неоадъювантный этап лечения). После хирургического лечения пациенты получали пембролизумаб или плацебо до 9 циклов, рецидива или развития неприемлемой токсичности. Факторами стратификации в исследовании были наличие лимфогенных метастазов (да/нет), размер опухоли (T1/T2 vs T3/T4) и режим введения карбоплатина (каждые 3

Москва,

Монарх

Ренессанс

недели vs раз в неделю). Первичными конечными точками были частота полных патологических ответов, определяемая как урТ0/ Tis ypN0, и бессобытийная выживаемость. Вторичными конечными точками были частота полных патологических ответов, определяемых как урТ0 урN0 и урТ0/Tis, общая выживаемость и эффективность в PD-L1+ популяции.

Медиана наблюдения составила 15,5 мес. (диапазон 2,7-25,0). Пембролизумаб и плацебо получили 784 и 399 пациенток соответственно. Из 602 больных, включенных в анализ частоты полных патологических ответов (пПО), пембролизумаб в комбинации с химиотерапией продемонстрировал статистически значимо более высокую частоту пПО по сравнению с химиотерапией (урТ0/Tis урN0): 64,8% (95% ДИ 59,9-69,5) vs 51,2% (95% ДИ 44,1-58,3), Р=0,00055; урТ0 урN0 (59,9% vs 45,3%) и урТ0/Tis (68,6% vs 53,7%). Эффективность комбинации пембролизумаба с XT была выше по сравнению с плацебо и XT вне зависимости от уров-

ня PD-L1. Частота пПО в группе PD-L1(+) и PD-L1(-) составила 68,9% vs 54,9% и - 45,3% vs 30,3% соответственно. Добавление пембролизумаба к химиотерапии с последующей терапией пембролизумабом приводило к увеличению бессобытийной выживаемости (НК 0,63; 95% ДИ 0,43-0,93). Нежелательные явления ≥3 степени, связанные с терапией, отмечены у 78,0% больных в группе пембролизумаба и у 73,0% больных в группе плацебо (частота летальных исходов -0.4% vs 0.3% соответственно). Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией значительно повышал частоту пПО у пациенток с ранним ТНРМЖ. Неоадъювантная терапия пембролизумабом в комбинации с XT с последующей адъювантной терапией пембролизумабом приводила к увеличению бессобытийной выживаемости. Частота и характер нежелательных явлений соответствовали ранее описанным данным.

Источник: Конгресс ESMO 2019. Абстракт LBA8\_PR.

# БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO PAK МОЛОЧНОЙ KEJE361



## НИРАПАРИБ В ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРА-НЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

В Барселоне на ежегодном конгрессе ESMO были представлены результаты рандомизированного исследования 3 фазы PRIMA/ ENGOT-OV26/GOG-301, в котором изучалась эффективность PARPингибитора нирапариба. Нирапариб продемонстрировал ранее безопасность и эффективность у пациенток с распространенным раком яичников, получавших платиносодержащие режимы. В новое исследование включались больные, которым проводилась терапия нирапарибом после ответа на лечение препаратами платины.

733 пациентки были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу нирапариба и в группу плацебо. Половина больных имела нарушение гомологичной репарации. В этой когорте медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), которая являлась первичной конечной точкой, составила 21,9 месяца в группе нирапариба и 10,4 месяца в группе плацебо. Различия оказались высокодостоверными - HR=0,43 и P<0,001. В общей популяции пациенток

медиана ВБП составила 13,8 и 8,2 месяца соответственно (HR=0,62; Р<0,001). 2-летняя общая выживаемость также была выше у больных, получавших нирапариб: 84% по сравнению с 77% (HR=0,7).

Наиболее частые нежелательные чали анемию (31%), тромбоцитопению (28,7%) и нейтропению (12,8%). Смертей, связанных с приемом препарата, не наблюдалось. Авторы сделали вывод, что у пациенток с впервые выявленным распространенным раком яичников, ответивших на терапию препаратами платины, поддерживающая терапия нирапарибом достоверно улучшает ВБП вне зависимости от нарушений гомологичной репарации.

#### Источники:

1. Президентский симпозиум ESMO 2019.

2. Antonio González-Martín, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. NEJM, 10.1056/NEJMoa1910962.

# ФИНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ З ФАЗЫ PORTEC-3 – СРАВНЕНИЕ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РЕЦИДИВА



Тюляндин Сергей Алексеевич ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Москва

В течение многих лет больным раком тела матки после оперативного лечения рекомендовалась адъювантная дистанционная лучевая терапия с добавлением внутриполостной в отдельных случаях. Проведение адъювантной лучевой терапии существенно снизило частоту локальных (культя влагалища, полость малого таза), но не решило проблему развития отдаленных метастазов, которые остаются основной причиной смерти этой группы пациентов. Попытки дополнить лучевую терапию последующей адъювантной химиотерапией не принесли успеха. Поэтому логичным выглядит изучение эффективности одновременной химиолучевой терапии в качестве адъюванта к проведенной операции.

Рандомизированное исследование PORTEC-3 включало оперированных больных раком эндометрия с высоким риском прогрессирования заболевания: эндометриоидный рак тела матки I стадии 3 степени злокачественности с наличием инвазии более 50% толщины миометрия и/ или лимфоваскулярной инвазии, эндометриоидный рак II-III стадий, серозный или светлоклеточный рак I-III стадий [1]. Всем больным выполнялась открытая или лапароскопическая гистерэктомия и сальпингоовариоэктомия с биопсией или лимфаденэктомией неувеличенных лимфоузлов и обязательной лимфодиссекцией тазовых и параортальных лимфоузлов в случае их увеличения или подтверждения метастатической природы. При серозном или светлоклеточном раке рекомендовалось выполнение оменэктомии и процедур стадирования. Больные рандомизировались в группу лучевой терапии (РОД 1,8 Гр 5 дней в неделю до СОД 48,6 Гр) или химиолучевой терапии (проведение на фоне лучевой терапии двух введений цисплатина в дозе 50 мг/м2 с последующим назначением после окончания лучевой терапии 4 курсов химиотерапии карбоплатином в дозе AUCx5 и паклитакселом 175 мг/м2 каждые 3 недели). Дистанционная лучевая терапия включала

проксимальную часть влагалища, параметрии, внутренние и наружные подвздошные лимфоузлы до уровня L5. В случае метастатического поражения подвздошных или параортальных лимфоузлов в зону облучения включали бифуркацию аорты и параортальную зону соответственно. Для больных с вовлечением шейки матки разрешалось добавление внутриполостной лучевой терапии (РОД – 2 Гр, СОД – 14 Гр). Лечение начинали в течение 4-8 недель после выполнения операции. Дополнительные курсы химиотерапии начинали через 3 недели после окончания лучевой терапии и через 28 дней после введения второй дозы цисплатина. Основным критерием эффективности была общая и безрецидивная выживаемость. Также оценивали частоту локальных и отдаленных метастазов и токсичность лечения.

В исследование было включено 660 больных (по 330 больных в каждую группу). Запланированный объем лучевой терапии выполнен у 98% и 100% больных в группе химиолучевой и лучевой терапии соответственно. Вагинальная брахитерапия была проведена у 46% и 48% пациенток соответственно. Два введения цисплатина и 4 курса дополнительной химиотерапии было выполнено у 92% и 71% больных в группе химиолучевой терапии.

Первоначальная публикация в марте 2018 года при медиане наблюдения 60 месяцев демонстрировала достоверное увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости (с 68,6% до 75,5%; p=0,022) и тенденцию к увеличению общей выживаемости (с 76,7% до 81,8%; р=0,11). При тщательном анализе побочных эффектов отмечено достоверное существенное увеличение частоты побочных эффектов 3-4 степени с 12% в группе лучевой терапии до 60% в группе химиолучевой терапии. Большинство серьезных побочных эффектов были обусловлены гематологической токсичностью. Также зарегистрировано увеличение частоты длительной нейропатии 2 степени и более в группе химиолучевой терапии (8% и 1%) через 3 года после окончания лечения. Через 12 месяцев после окончания терапии частота осложнений 3 степени была одинаковой в обеих группах. Не отмечено летальных исходов при проведении терапии.

На тот момент авторы сделали осторожный вывод, что химиолучевая терапия достоверно улучшает результаты лечения операбельного рака эндометрия. Однако серьезная гематологическая токсичность и нейропатии, а также отсутствие данных об увеличении общей продолжительности жизни требуют обсуждения этих моментов с больной при назначении химиолучевой терапии.

В июле 2019 года стали доступными обновленные данные исследования PORTEC-3 при медиане наблюдения за больными 73 месяца [2]. За это время разница в общей выживаемости между двумя группами достигла статистической достоверности: 5-летняя общая выживаемость составила 81,4% и 76,1% в группе химиолучевой

**Таблица 1.** Показатели 5-летней общей выживаемости у больных раком эндометрия в исследовании PORTEC-3.

	5-летняя общая выживаемость		
Препарат	Химиолучевая терапия	Лучевая терапия	Значения НК и р
Все больные	81,4%	76,1%	HR=0,70 P=0,034
Стадия I-II	83,8%	82,0%	HR=0,83 P=0,45
Стадия III	78,5%	52,8%	HR=0,63 P=0,043
Серозный рак	71,4%	52,8%	HR=0,48 P=0,037

и лучевой терапии соответственно (HR=0,70; p=0,034). Одновременно 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 76,5% и 69,1% соответственно (HR=0,70; p=0,016). Улучшение результатов в группе химиолучевой терапии было достигнуто за счет уменьшения частоты отдаленного метастазирования с 29,1% до 21,4% (HR=0,74; p=0,047). Частота вагинальных и тазовых рецидивов составила 1,2% в обеих группах. Наибольший выигрыш от проведения химиолучевой терапии получили больные III стадией, в то время как у больных I-II стадий разница в показателях 5-летней выживаемости была незначительной (см. таблицу 1). Больные серозным раком имеют существенно худший прогноз по сравнению с другими гистологическими вариантами опухоли, и проведение им химиолучевой терапии достоверно улучшает показатели 5-летней выживаемости. За дополнительный год наблюдения не было зарегистрировано развития

серьезных осложнений, обусловленных проведенной терапией. Частота продолжающихся побочных эффектов 2 и более степени на отметке 5 лет после окончания терапии составила 38% в группе химиолучевой терапии и 23% в группе лучевой терапии (p=0,002). Разница в частоте побочных эффектов была обусловлена нейротоксичностью, которая наблюдалась у 6% больных в группе химиолучевой терапии.

Таким образом, исследование PORTEC-3 свидетельствует, что проведение адъювантной химиолучевой терапии у прооперированный больных раком эндометрия с высоким риском прогрессирования достоверно улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с адъювантной лучевой терапией. Улучшение результатов объясняется снижением частоты развития отдаленных метастазов. Наибольший выигрыш от проведения химиолучевого лечения получают больные III стади-

ей, в то время как у больных более ранними стадиями отмечено лишь несущественное увеличение 5-летней общей выживаемости. Больные серозным раком демонстрируют наихудший прогноз по сравнению с другими гистологическими подтипами и, одновременно, выигрывают от проведения химиолучевой терапии. Однако небольшое количество больных серозным раком (n=102) не позволяет сделать окончательный вывод и требует дальнейшего изучения. Примерно у 25% больных серозным раком опухолевые клетки экспрессируют HER2, что позволяет надеяться на улучшение результатов лечения за счет добавления к проводимой химиолучевой терапии трастузумаба. Проведение химиолучевой терапии существенно повышает частоту серьезной гематологической токсичности и длительно сохраняющейся периферической нейропатии. После долгих лет застоя применение химиолучевой терапии достоверно улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости и может рассматриваться в качестве стандарта адъювантной терапии у больных III стадией.

#### Литература:

1. Boer S, Powell M, Mileshkin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with highrisk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, openlabel, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncology 2018; 19: 295-309.
2. Boer S, Powell M, Mileshkin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with highrisk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncology, published online Iuly 22, 2019.

# СРАВНЕНИЕ ТОЧНОСТИ ОЦЕНКИ ПИГМЕНТНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ КОЖИ МАШИНОЙ И ЧЕЛОВЕКОМ: МЕЖДУНАРОДНОЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Могут ли компьютерные программы, содержащие алгоритмы диагностики пигментных образований кожи, также точно проводить оценку, как и человек? До настоящего времени крупных сравнительных исследований не проводилось.

В открытом международном диагностическом исследовании, результаты которого были опубликованы в журнале Lancet Oncology, дерматоскопические фотографии 1511 доброкачественных и элокачественных новообразований кожи были отобраны случайным образом, отправлены врачам и в лаборатории, использующие компьютерные технологии оценки. В исследовании приняли участие 511 врачей из 63 стран, из которых более 70% были дерматологами. Отдельная группа состояла из 27 высококвалифицированных экспертов в данной области. Компьютерная оценка прошла в 77 лабораториях, использующих машинные алгоритмы диагностики образований кожи и входящих в коллаборацию International Skin Imaging Collaboration 2018. Результаты, полученные от врачей и лабораторий, были сравнены.

При сравнении данных, собранных во всей группе врачей и от всех лабораторий, оказалось, что средняя точность правильных диагнозов была на 2 пункта выше при использовании машинных алгоритмов. Различия были высоко достоверными (P<0,0001). Также число правильных ответов было статистически выше для трех наиболее распространенных машинных алгоритмов в сравнении с оценкой 27 квалифицированных экспертов (P<0.0001).

Авторы сделали вывод, что современные алгоритмы машинного обучения превзошли оценку врачей в диагностике пигментных новообразований кожи и должны играть более важную роль в клинической практике. Однако потенциальным ограничением может стать качество получаемых изображений в общей практике.

**Источник:** Tschandl P, et al. Lancet Oncol. 2019. Jul; 20(7): 938-947.

# РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ... НАСТАЛО ВРЕМЯ ПЕРЕСМОТРЕТЬ ОТНОШЕНИЕ К БОЛЕЗНИ?



#### Жуков Николай Владимирович ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва

На протяжении многих лет рак поджелудочной железы «застыл» в сознании онкологов как болезнь, при которой мы вряд ли что-то можем поменять в лучшую сторону. Действительно, болезнь «собрала» в себе все возможные факторы неблагоприятного прогноза:

- 1. отсутствие скрининга и патогномоничных ранних симптомов, быстрое прогрессирование до метастатической болезни (по данным SEER средняя разница в возрасте между пациентами с I стадией и больными с отдаленными метастазами составляет менее 1,5 лет), в результате чего большинство больных выявляется на стадии местно-распространенного неоперабельного или метастатического процесса;
- 2. высокая агрессивность и сложная локализация опухоли, требующая проведения обширной, калечащей операции даже при ранних стадиях, при этом с высоким шансом на неудачу лечения;
- 3. выраженная резистентность к цитостатической терапии, практически полное отсутствие больных-долгожителей (быстро фатальное заболевание у подавляющего большинства паци-
- 4. пожилой возраст и тяжелое состояние многих больных, ведущие к отказу от попыток противоопухолевого лечения на первом же этапе.

Мне кажется, что эту уверенность в тотально неблагоприятном прогнозе больных раком поджелудочной железы не смогли поколебать даже недавние сообщения (первые за очень многие годы попыток взять это заболевание под контроль) о появлении эффективных режимов FOLFORINOX, гемцитабин + набпаклитаксел, возможности неоадъювантной и адъювантной терапии заболевания. В сознании эти режимы и их успехи все равно ассоциируются с некой частной ситуацией хорошо сохранных больных и единичными длительными ответами. В связи с этим зачастую выбор – лечить или не лечить распространенный рак поджелудочной железы склоняется к последнему варианту

Однако, как оказалось, изменения, произошедшие в лечении диссеминированного рака поджелудочной железы, оказались действительно системными. И теперь он, как ряд других ранее безнадежных онкологических болезней (меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак почки и т.д.), становится заболеванием, которое мы хотя бы отчасти в состоянии контролировать.

Новости, как обычно (увы), пришли из США. Где в настоящее время рак поджелудочной железы является третьей по частоте причиной смерти среди онкологических заболеваний, а к 2030 году может выйти на второе место.

Согласно исследованию, проведенному американской ассоциацией по делам ветеранов [Azar I., Virk G., Esfandiarifard S., Wazir A. & Mehdi S. Treatment and survival rates of stage IV pancreatic cancer at VA hospitals: a nation-wide study. Journal of Gastrointestinal Oncology. 2019; 10(4): 703-711], частота проведения лечения и выживаемость больных диссеминированным раком поджелудочной железы значительно выросла за последнее десятилетие.

В исследование вошли данные из регистра организации, включающие 6775 пациентов (97,44% мужчин; 39,39% в возрасте более 70 лет; 38,02% в возрасте 60-70 лет), у которых метастатический рак поджелудочной железы был диагностирован в интервале между 2000 и 2014 годами.

Согласно данным регистра, на момент первоначального диагноза отдаленные метастазы присутствовали у 52,3% больных, обратившихся за помощью в этот временной интервал, ранние стадии были лишь у 2,8% (что, возможно, связано с особенностями исследуемой популяции, находящейся под наблюдением этой организации). В среднем какую-либо противоопухолевую терапию получили лишь 37,6% больных с исходно метастатическим раком поджелудочной железы, однако доля больных, получающих лечение, линейно нарастала с 33,1% в 2000-м до 42% в 2014 году. Одновременно происходило нарастание выживаемости больных диссеминированным раком поджелудочной железы – в 2000-м году 12 месяцев и более жили лишь 9,3% больных, в 2014-м – уже 23%. Крайне интересно, что увеличилась и доля больных, проживших 5 лет и более (те самые истинные «долгожители»): в 2000-м их было ничтожно мало – лишь 0,96%, в то время как к 2012 году доля больных метастатическим раком поджелудочной железы, переживших 5-летний рубеж, составила уже 6%. Да, на фоне других онкологических заболеваний это не так много, однако свидетельствует о том, что диссеминированный рак поджелудочной железы перестает быть однозначно «быстро фатальной» болезнью и некоторые пациенты уже могут выигрывать от лечения годы, а не недели и месяцы жизни. При этом данные об увеличении выживаемости касаются не отобранных групп из клинических исследований, а обычной популяции (возможно, с учетом особенностей контингента,

находящегося под наблюдением организации, даже несколько худших, чем общая популяция). С нашей точки зрения подобные результаты однозначно оправдывают более активные попытки проведения противоопухолевого лечения диссеминированного рака поджелудочной железы в рутинной практике.

Интересно, что практически одновременно с этой статьей вышли рекомендации американской тактической группы по профилактике заболеваний (USPSTF), рассматривающие другую «крайнюю» группу больных - вопросы скрининга рака поджелудочной железы [jamanetwork. com/journals/jama/fullarticle/2740727]. Ожидаемо, что данная организация, основывающая свои рекомендации на больших исследованиях, сохранила их неизменными по сравнению с предыдущей версией 2004 года скрининг рака поджелудочной железы не рекомендован. Интересным является то, что на страницах журнала, опубликовавшего данные рекомендации (журнал американской ассоциации врачей - JAMA), одновременно вышло несколько редакционных статей, призывающие пересмотреть отношение к скринингу у лиц с высоким развитием рака поджелудочной железы (jamanetwork.com/journals/ jama/fullarticle/2740696, jamanetwork. com/journals/jamasurgery/articleabstract/2740788, jamanetwork.com/ journals/jamainternalmedicine/articleabstract/2739802).

Авторы редакционных статей, без-

условно, соглашаются с тем, что в популяции обычного риска необходимо сохранить рекомендации 2004 года (скрининг не показан), т.к. за это время не появилось дополнительных исследований, посвященных этой группе лиц. Однако обращают внимание на то, что за прошедшие 15 лет многое изменилось в отношении выявления группы риска по развитию данного заболевания и в этой популяции появились новые «позитивные» исследования, посвященные скринингу. К сожалению, эта подгруппа просто не нашла отражения в рекомендациях USPSTF, которые оказались полностью посвящены именно лицам с обычным риском. В то же время, сейчас очевидно, что при наличии семейного анамнеза рака поджелудочной железы (особенно при наличии 2 и более кровных родственников с данным заболеванием и/или при наличии одного родственника первой степени родства), герминальной мутации в генах ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, PALB2, PRSS1, STK11, TP53 и синдроме Линча риск развития рака поджелудочной железы многократно превосходит популяционный. Это же касается лиц с дебютом сахарного диабета, свидетельствующим о 8-кратном повышении риска развития рака поджелудочной железы. И, как и при других заболеваниях, подобная категория лиц может иметь выигрыш от проведения скрининга, при отсутствии такого выигрыша у лиц со средне-популяционным риском заболеть. В качестве одного из примеров ав-

торами редакционных статей было приведено недавно опубликованное исследование, в котором 354 человека с генетически обусловленным повышенным риском развития рака поджелудочной железы подвергались скрининговому наблюдению на протяжении в среднем 5,6 лет. Девять из 10 раков поджелудочной железы, выявленных в этот период, оказались резектабельными, и 85% больных прожили 3 года и более. Для сравнения, все 4 опухоли поджелудочной железы, выявленные по наличию симптомов у тех, кто не участвовал в программе наблюдения за это время, оказались нерезектабельными, и лишь один из этих больных пережил 3 года [Canto M.I., Almario J.A., Schulick R.D., Yeo C.J., Klein A., Blackford A., ... & Kamel I.R. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance. Gastroenterology. 2018; 155(3): 740-751]. В целом авторы сходятся на том, что для пациентов высокого риска необходимо использовать особые рекомендации по скринингу. Таким образом, в настоящее время можно констатировать, что рак поджелудочной железы (во многом, скорее всего из-за того, что его доля становится все выше в структуре смертности в западном мире) привлекает все большее внимание. И это внимание не остается безрезультатным - наконец происходят серьезные сдвиги в диагностике и лечении этого заболевания. И они не должны оставаться незамеченными.

# FDA ОДОБРИЛО ЭНТРЕКТИНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ NTRK-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ И ПРИ ПЕРЕСТРОЙКЕ ROS1 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

15 августа 2019 года Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) зарегистрировало энтректиниб по процедуре ускоренного одобрения для взрослых пациентов и детей в возрасте от 12 лет с солидными опухолями с перестройками генов нейротрофной рецепторной тирозинкиназы (NTRK) без известной мутации приобретенной резистентности, при наличии метастазов или когда хирургическая резекция может привести к тяжелым осложнениям, и при прогрессировании болезни или при отсутствии приемлемой стандартной терапии.

FDA также одобрило энтректиниб для лечения взрослых пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с перестройками гена ROS1.

Эффективность в отношении опухолей с перестройками генов NTRK изучалась у 54 взрослых пациентов, которые получали энтректиниб в одном из трех многоцентровых однорукавных клинических исследований: ALKA, STARTRK-1 (NCT02097810) и STARTRK-2 (NCT02568267); 94% пациентов получали энтректиниб по 600 мг 1 раз в день перорально. Подтверждение перестроек NTRK проводилось до включения в исследование в ло-

кальных и центральной лабораториях с помощью методов, основанных на анализе нуклеиновых кислот. Частота объективного ответа по данным независимого комитета оценки составила 57,4% (95% ДИ: 43-71; 54 пациента). Длительность ответа составила 6 месяцев или больше для 68% пациентов и 12 месяцев или больше для 45% пациентов. Наиболее частыми типами опухолей, включенных в исследование, были саркомы, НМРЛ, аналог секреторной карциномы молочных желез из слюнных желез, рак молочной железы, рак щитовидной железы и колоректаль ный рак.

Эффективность энтректиниба в отношении ROS1-положительногометастатического НМРЛ
изучалась у 51 взрослого пациента, которые получали энтректиниб в различных дозах и схемах применения в перечисленных выше исследованиях; 90% пациентов получали энтректиниб по 600 мг 1 раз в день перорально. Частота объективного ответа составила 78% (95% ДИ: 65-89), длительность ответа составила 12 месяцев и более для 55% пациентов.

Наиболее серьезными нежелательными явлениями, связанными с энтректинибом, были застойная сердечная недостаточность, воздействие на центральную нервную систему, переломы, гепатотоксичность, гиперурикемия, уд-

линение интервала QT, нарушения зрения. Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥20% пациентов) при лечении препаратом энтректиниб были слабость, запор, дисгевзия, отеки, головокружение, диарея, тошнота, нарушение чувствительности, одышка, миалгия, когнитивные нарушения, набор веса, кашель, рвота, лихорадка, артралгия и нарушения зрения.

Рекомендованная доза энтректиниба составляет 600 мг 1 раз в день перорально для взрослых пациентов с солидными опухолями с перестройками генов NTRK или ROS1-положительным НМРЛ. Для педиатрических пациентов ≥12 лет с солидными опухолями с перестройками генов NTRK рекомендации по дозированию основаны на площади поверхности тела и представлены в инструкции по применению.

Дальнейшее подтверждение одобрения для опухолей с перестройками NTRK возможно при обосновании и описании клинической пользы препарата в подтверждающих исследованиях. Энтректиниб получил право на приоритетное рассмотрение заявки на регистрацию, статус «Прорыв в терапии» и статус орфанного препарата.

Источник: веб-сайт FDA.

# Фонд поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд) представляет статью

# ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (REAL WORLD DATA) В ОНКОЛОГИИ



#### Овчинников Дмитрий Александрович, кандидат биологических наук, эксперт в фармразработке

Создание новых лекарственных средств (ЛС) в эру доказательной медицины покоится на 4 столпах: фармацевтическая разработка, доклинические исследования, контролируемые рандомизированные клинические исследования (РКИ) и регистрация в уполномоченном органе, включающая анализ и оценку всех полученных данных и процесса производства. Первые шаги к пониманию важности всех этих элементов были сделаны в прошлом веке, но эта дорога не была простой. На этом пути хватало трагических поворотов<sup>1,2</sup> и преступлений<sup>3</sup>, но общими усилиями врачей, ученых, пациентов и общественных деятелей удалось создать разумную систему контроля за созданием новых ЛС и оценки их риска/пользы, а затем описать ее в документах Международной конференции по Гармонизации (ІСН), так называемых GxP руководствах.

Однако со временем стали видны проблемы и недостатки классических клинических исследований (КИ). Выделим 3 наиболее важных, хотя сложностей больше.

- 1) Очень длительный период разработки, требующий огромных инвестиций. По последним оценкам университета Дюка4, стоимость вывода одного препарата на рынок уже превысила 2 млрд долларов США. Возврат таких инвестиций – сложная задача даже для транснациональных корпораций, а стоимость инновационных ЛС ложится тяжким бременем на плечи государства и пациентов, ограничивая их доступ к новым методом
- 2) Требование о статистической достоверности КИ при всей своей разумности и обоснованности существенно осложняет или даже делает невозможной разработку ЛС для орфанных заболеваний или небольших пациентских субпопуляций — например, для пациентов, несущих специфическую мутацию в гене, кодирующем какой-то белок. Набор и наблюдение нескольких тысяч пациентов, необходимые для всесторонней оценки препарата, могут быть невозможны или сложно осуществимы, если

в мире в общей сложности насчитывается всего несколько тысяч таких больных.

3) В ходе КИ собираются данные от «идеализированных пациентов», существенно отличающихся от пациентов, с которыми сталкивается врач в своей ежедневной практике. С одной стороны, это помогает четче оценить профиль безопасности/эффективности разрабатываемого ЛС, с другой – приводит к существенному расхождению между результатами КИ и реальной клинической практикой.

Хотя идеального решения этих вопросов пока не найдено, один из возможных путей - это анализ Данных Реальной Клинической Практики (ДРКП) или Real World

Давайте сначала разберемся, что такое ДРКП, откуда они берутся, какие проблемы призваны решить, коснемся проблем и ограничений ДРКП, а затем посмотрим на первые успехи этого подхода, который уже показал свой потенциал во многих странах мира.

ДРКП можно определить как данные, полученные в рутинной клинической практике при применении ЛС у пациентов. Источниками ДРКП являются:

- Электронные медицинские карты
- Базы данных страховых компаний и выставления счетов за медицинские услуги;
- Данные из системы фармаконад-
- Аптечные данные по учету рецептурных заказов;
- Разнообразные пациентские, продуктовые регистры и регистры за-
- Социальные сети, включая блоги и сайты пациентских сообществ;
- Данные, генерируемые пациентом самостоятельно, включая:
- Данные с носимых устройств, фиксирующих состояние пациента (фитнес-трекеры, инсулиновые датчики, мобильные телефоны и т. д.);
- Дневники пациентов и аналогичные записи самооценки со-
- Результаты лечения по оценке пациента (Patient-oriented Outcome - POO).

Особое значение в последнее время приобретают данные, полученные из социальных сетей, и так называемые Результаты лечения по оценке пациента. Это совершенно новый подход к изучению эффектов ЛС, основанный на самостоятельной оценке пациентами результатов лечения. Это логичное продолжение концепции по оценке качества жизни - Quality of Life

(QoL), получившей очень ограниченное использование в российской практике, но пользующейся большим спросом на Западе.

Американский регулятор FDA, рекомендует не включать данные из КИ в понятие ДРКП5, хотя оставляет возможность их использования при анализе данных из наблюдательных программ и эпидемиологических исследований с минимальным влиянием на выбор врача/пациента.

С появлением компьютерных систем ведения медицинских записей объём ДРКП стал лавинообразно нарастать, и сейчас ведущие базы данных уже обладают сотнями миллионов уникальных пациентских записей. Появившиеся новые статистические методы анализа, технологии Data Sciences (наука о данных) и нейросетевое программирование привели к созданию инструментов для обработки и анализа таких массивов данных, чтобы выявить закономерности и важные факторы, предсказывающие успех/неуспех лечения.

#### Почему ДРКП так популярны?

Помимо моды на все новое, которая иногда захлестывает и ученых, ДРКП обладают несколькими свойствами, делающими их потенциально важным инструментом в разработке и оценке ЛС.

#### 1) Сбор ДРКП происходит параллельно реальной практике, и почти не требует дополнительных расходов на генерацию данных.

**Для появления большинства ДРКП** — в отличие от КИ — не нужно писать протоколы\*, одобрять их в регуляторном органе и давать пациентам препараты бесплатно. Повседневная медицинская деятельность сама будет генерировать ДРКП при условии установки систем электронных медицинских записей и интеграции лабораторного комплекса. Процессы цифровизации медицины идут самостоятельно и не ложатся тяжким грузом на бюджет исследования.

Сбор данных с носимых устройств или из аптечных систем также не требуют расходов. Владельцы данных могут продавать их для анализа, но расходы на приобретение такой базы все равно будут не сопоставимы с расходами на включение 1 пациента в РКИ.

#### 2) Высокая скорость получения результата.

Так как ДРКП генерируются самопроизвольно и содержат истории пациентов с самыми разнообразными заболеваниями и состояниями, то для ответа на любой научный вопрос достаточно лишь

\*В случае наблюдательных исследований предварительное одобрение Протокола

получить доступ к базе данных, иметь алгоритм обработки данных и хорошие вычислительные мощности. Таким образом, ответ может быть получен в течение считанных дней (при условии наличия базы

Особое значение это приобретает для оценки каких-либо отдаленных эффектов (профилактика возникновения заболевания или рецидива, истинная выживаемость вместо пятилетней). В ходе РКИ изучение таких эффектов - очень долгое и дорогое удовольствие, и это вынуждает изучать суррогатные конечные точки. Лучшие из баз ДРКП на сегодняшний день уже охватывают более 10 лет наблюдения, это позволяет оперативно оценивать длительные эффекты терапии. При этом сбор информации продолжается, и скоро глубина баз данных достигнет продолжительности человеческой жизни.

#### 3) Множество исследований -

В базе данных ДРКП будет регистрироваться медицинская информация от любых пациентов с самыми разными заболеваниями, поэтому одну и ту же базу (при условии значительного размера) можно использовать для изучения разных препаратов или болезней снова и снова.

#### 4) Широкий охват исходов лечения.

Универсальность данных помогает решать и другую проблему РКИ узкий спектр оценки. При написании протокола автору приходится формулировать гипотезу об эффекте препарата, и в зависимости от нее фиксировать небольшое количество конечных точек исследования (например, снижение какого-то биологического маркера), по которым будет оцениваться эффективность ЛС. Но препарат может влиять на выбранные конечные точки незначительно, в то же время существенно улучшая какие-то другие терапевтически важные и значимые параметры. Анализируя ДРКП, можно оценить изменения практически любого количества конечных точек и увидеть действия ЛС во всей полноте.

#### 5) Реальные пациенты реальный эффект.

Наиболее трудно разрешимым возражением против РКИ является тот факт, что в них включают только «идеализированных пациентов», прошедших сквозь сито критериев включения и исключения. Это позволяет лучше проследить эффекты применения препарата на относительно небольшой популяции, но в реальной практике как эффективность, так и безопасность ЛС могут сильно отличаться. Пациенты в реальной практике болеют многими заболеваниями, принимают множество ЛС, а уровень их приверженности лечению и частота наблюдений сильно варьируются. Все это приводит к разнице между эффективностью и безопасностью препаратов, показанными в ходе РКИ и в реальной практике. Особенно важно, что ДРКП позволяют получить данные от особых пациентских групп (детей, беременных женщин и т. д.), включение которых в РКИ затруд-

#### 6) ДРКП незаменимы при экономической оценке дорогостоящих схем лечения.

Разница между результатами реальной практикой и РКИ, стала приобретать особое значение, с выходом на рынок сверхдорогих ЛС стоимостью в сотни тысяч долларов США для лечения рака или орфанных заболеваний. Если заявленная эффективность сильно выше реальной, то фармакоэкономические модели, положенные в основу согласованной цены, неверны, и система здравоохранения существенно переплачивает. Экономика здравоохранения — один из основных «заказчиков» исследований ДРКП в настоящее время.

#### Проблемы и ограничения

Безусловно анализ ДРКП имеет свои ограничения, но многие из них могут быть устранены общими усилиями ученых, регуляторов и медицинского сообщества.

Хотя отдельные примеры использования ДРКП прослеживаются с середины прошлого века, систематический сбор баз данных начался недавно. С учетом неполноты записей, разных стандартов ведения и лечения пациентов, сбор достаточной для анализа единообразной выборки остается непростой задачей. Эта проблема, безусловно, будет преодолена со временем, сейчас рекомендуется объединять несколько разных баз данных для формирования гомогенной выборки нужного размера.

Права доступа даже к анонимизированной медицинской информации сильно отличаются в разных странах мира, это препятствует объединению баз и проведению международных исследований. Многие из баз данных были сформированы без надлежащего согласия/уведомления пациентов или способом, который не признан на территории других стран, что требует от заказчика исследования особой аккуратности при выборе источников данных. Трансграничная передача такой информации контролируется очень запутанными законами и не гармонизированными законами. Здесь необходимо запустить процесс по гармонизации условий получения согласия на сбор, хранение и передачу ин-

Продолжение на стр. 10

Начало на стр. 9

формации из баз ДРКП аналогичный тому, который был сделан для КИ в рамках ІСН.

Аналогично, отсутствует консенсус о приемлемых и правильных алгоритмах к нормированию баз данных, их анализу и методам представления результатов. Хотя работа по формализации этой области уже начата требуется ускорить работу в этом направлении. Классические статистические подходы, используемые для анализа РКИ, малоприменимы для анализа ДРКП и должны быть существенно переработаны с учетом гетерогенности данных, их неполноты, потенциального задвоения данных и разнообразия оцениваемых пере-

Низкий уровень доверия к результатам анализа ДРКП среди экспертов и регуляторов сдерживает развитие этого подхода, который может органично дополнить имеющиеся инструменты по оценке профиля эффективности и безопасности ЛС. С этой проблемой помогут справится новые исследования по сопоставимости данных РКИ и ДРКП, включение анализа ДРКП в регуляторные документы по примеру рамочной программы FDA6 и популяризация подхода в экспертном сообществе.

#### ДРКП и экономика здравоохранения.

Не секрет, что все возрастающие расходы на систему здравоохранения являются одной из проблем современной мировой экономики. Причин у этого множество: процент пожилых людей в возрастной структуре населения становится все выше, качество диагностики - лучше, и, конечно, растет стоимость терапии и медицинских технологий $^7$ .

Эта ситуация требует от общества, регуляторов и плательщиков (таких как страховые компании и национальные фонды ОМС) взвешенного и обоснованного подхода при оценке целесообразного уровня расходов на лечение, особенно при выборе между альтернативными схемами терапии. Стал заметен тренд по созданию национальных институтов по оценке эффективности расходов на здравоохранение (health technology assessment - НТА), аналогичных британскому NICE или немецкому IQWIG. В РФ также обсуждается необходимость создания такого надзорного орга-

Как мы уже говорили ранее, данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) могут существенно отличаться от реальной практики. Это делает их не лучшим источником для построения фармакоэкономических моделей, с помощью которых сравнивают расходы и выигрыш от лечения каждым из альтернативных препаратов. Вот лишь несколько примеров того, как ДРКП помогли принять правильное экономическое решение.

В марте 2016 года NICE одобрил применение в Великобритании абиратерона от компании Janssen, для лечения рака предстательной

железы<sup>9</sup>. Это решение было успешным, для пациентов, завершением длившейся более 18 месяцев дискуссия между производителем и NICE. Данные, предоставленные компанией, исходно не удовлетворили агентство. Основные вопросы регулятора касались долгосрочной выживаемости пациентов и качества их жизни. Чтобы оперативно ответить на них, компания провела анализ ДРКП из американских баз данных, где препарат уже активно применялся несколько лет. Это позволило с минимальными расходами и не затягивая время подтвердить длительность эффекта абиратерона и его положительное влияние на качество жизни. Использование ДРКП также дало возможность оценить гораздо большее число пациентов и усилить статистическую мощь анализа<sup>10</sup>. Эти новые факты убедили NICE изменить первоначальное — отрицательное — решение и переписать национальное руководство по терапии рака предстательной железы $^{11}$ .

Другое направление, где активно используются ДРКП — соглашения о разделении рисков между производителем и плательщиками ЛС<sup>12</sup>. Этот инновационный подход позволяет не платить за поставки препаратов в случаях, когда не достигнуты заранее оговорённые параметры эффективности/безопасности. Такой прием снижает давление дорогостоящей терапии на бюджет системы здравоохранения, сохраняя при этом широкий доступ пациентов к новым препаратам. Для заключения таких соглашений производителю необходимо достоверно оценить эффективность препарата в реальной практике, что затруднительно без анализа ДРКП.

Количество таких соглашений увеличивается по мере распространения ДРКП: к примеру, соглашение между Францией (Comité économique des produits de santé - CEPS) и компанией Celgene о доступе на рынок препарата помалидомид<sup>13</sup> или соглашение между Великобританией (NICE) и Janssen по препарату бортезомиб<sup>14</sup>. Оба ЛС предназначены для лечения множественной миеломы.

В ходе эксперимента по инновационным методам лекарственного обеспечения аналогичные схемы планируется применять и в РФ, хотя несогласованность позиций различных ведомств сильно тормозит этот процесс $^{15}$ .

Интересен пример использования ДРКП на стыке фармакоэкономики и фармразработки в случае с оларатумабом компании Eli Lilly<sup>16</sup>. Препарат предназначен для лечения саркомы мягких тканей. Индивидуальная доза для введения пациентам рассчитывается по массе тела. Исходно препарат был доступен только во флаконе 500 мг. После анализа ДРКП компания пришла к выводу, что, исходя из средних параметров пациентов, во флаконе такого размера остаются неиспользованными в среднем 234 мг препарата за 1 применение/ пациента. После этого был зарегистрирован флакон 190 мг, что позволило сократить потери на 87% и снизить расходы на 1 132 доллара США на каждое введение, исходя из цены на американском рынке<sup>17</sup>.













#### ДРКП и борьба против рака.

Не только фармакоэкономика получила новый инструмент с приходом ДРКП. Регуляторные агентства во всем мире используют ДРКП в целях фармаконадзора уже много лет, а американский регулятор в 2008 году начал создавать национальную систему сбора ДРКП из ведущих медицинских центров США – Sentinel Initiative<sup>18</sup>, которая полностью вступила в действие в 2016 году. Эти данные активно используются для внутреннего мониторинга эффективности и безопасности препаратов, а также при экспертизе новых ЛС. Хотя ДРКП пока имеют очень низкую регуляторную ценность, и FDA, и EMA уже опубликовали программные руководства, подталкивающие фармкомпании к сбору, анализу и включению результатов, полученных в реальной клинической практике, в регистрационные файлы.

В 2019 году FDA одобрило расширение показаний для 2 зарегистрированных препаратов на основании анализа ДРКП. Один из них, палбоциклиб от Pfizer, будет нам особенно интересен.

Изначально палбоциклиб был одобрен в 2015 году в сочетании с фулвестрантом для лечения НR-положительного, НЕR2-отрицательного местно-распространенного или метастатического рака молочной железы после предшествующей гормональной терапии у женщин<sup>19</sup>. С этого года он одобрен в США для лечения этого рака и у мужчин.

Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин - редкое явление: в США ежегодно диагностируют около 2 670 случаев (или менее 1% всех случаев РМЖ)<sup>20</sup>. Поскольку диагноз редко встречается у мужчин, они были исключены из РКИ, на основании которых одобрили палбоциклиб. Проведение нового цикла РКИ было бы дорогостоящей и очень длительной историей. Поэтому Pfizer собрал данные по спонтанному применению палбоциклиба у мужчин с РМЖ из 3 баз данных (IQVIA Insurance database, Flatiron Health Breast Cancer database и собственной системы фармаконадзора).

Описанных случаев оказалось достаточно, чтобы подтвердить — профиль безопасности и эффективности препарата у мужчин и женщин не отличаются. Хотя ДРКП сильно

различаются по объёму доступной информации от пациента к пациенту, все же удалось собрать достаточное количество случаев применения, содержащих критическую информацию: результаты общего осмотра, улучшение симптомов, гистологические и радиологические отчеты, длительность терапии, а также общую оценку ответа на лечение по мнению лечащих врачей. В анализируемую группу были включены пациенты с похожим начальным статусом заболевания, и это позволило четко выявить исходы лечения.

Эксперты FDA отметили<sup>21</sup>, что анализ ДРКП удачно дополнил изначально представленные данные о безопасности и эффективности палбоциклиба у женщин и позволил одобрить новое показание без проведения дополнительного РКИ, организовать которое в этом случае было бы сложно.

Безусловно, такой подход потребовал предварительного и очень интенсивного обсуждения между компанией-разработчиком и  $FDA^{21}$ 

\*\*\*

Использование ДРКП в регистрации еще воспринимается как инновационное, но это уже не единичные примеры, а целое новое направление<sup>22</sup>. Именно в области борьбы против рака таких примеров больше всего: одобрение авелумаба (Pfizer/Merk KgaA) для монотерапии карциномы Меркеля (нейроэндокринный рак кожи) в 3 основных регионах (США, ЕС и Япония)<sup>23</sup>, одобрение в США блинатумомаба (Amgen)<sup>24</sup> для лечения острого лимфобластного лейкоза с минимальной остаточной болезнью. Во всех этих случаях использование ДРКП позволило сократить программу РКИ и существенно ускорило разработку, позволив пациентам раньше получить доступ к этим препаратам.

Активное использование ДРКП в разработке противоопухолевых препаратов понятно, последние успехи молекулярной биологии привели к дроблению классических диагнозов (таких как рак молочной железы) на множество подтипов в зависимости от конкретного набора мутаций и нарушений в сигнальных путях, вовлеченных в канцерогенез (процесс развития злокачественной опухоли). Многие из подтипов попали под определение орфанных заболеваний ввиду малого числа пациентов с та-

ким набором мутаций и маркеров. Разработка терапии для них классическим путем является слишком сложным и дорогостоящим процессом, а ДРКП, как показано выше, способны сделать этот процесс более эффективным к обоюдной пользе пациентов и фармкомпаний.

Отдельно необходимо упомянуть уникальное исследование, проведенное фондом Friends of Cancer Research, по оценке сопоставимости результатов анализа ДРКП с клиническими конечными точками (такими как общая выживаемость) для одобренных ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Исследование показало наличие высокой степени корреляции между данными, полученными этими 2 методами. Это, по мнению экспертов (в том числе — FDA), существенно повышает уровень доверия к результатам, полученным при анализе ДРК $\Pi^{25}$ .

Есть много других областей здравоохранения, где ДРК приносят ощутимую пользу: разработка стандартов и алгоритмов для диагностики/ лечения пациентов с определенным диагнозом, оценка потенциальной возможности для репозиционированния «старых» препаратов, оценка и повышение уровня приверженности пациентов лечению.

Таким образом, метод анализа ДРКП существенно расширяет наши возможности по оценке эффективности, безопасности и фармакоэкономической обоснованности применения ЛС. Он также может ускорить вывод на рынок новых препаратов для лечения редких заболеваний или особых пациентских групп, облегчая страдания и продлевая жизнь таких больных. Сегодня анализ ДРКП перестал быть делом далекого будущего, и занимает свое заслуженное место в разработке фармацевтических продуктов.

#### Литература:

1) Paine MF, Clin Pharmacol Ther. 2017 Apr;101(4):430-434

https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.613

2) Kim JH, Scialli AR., Toxicol Sci. 2011 Jul;122(1):1-6 https://academic.oup.com/ toxsci/article/122/1/1/1672454

3) Paul Weindling et al., Endeavour. 2016 Mar; 40(1): 1–6. https://www.ncbi.nlm. nih.gov/pmc/articles/PMC4822534/

4) Joseph A. DiMasi et al., Journal of

Health Economics, (47) 2016 https://www.sciencedirect. com/science/article/abs/pii/

S0167629616000291?via%3Dihub 5) Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices, Guidance for Industry and FDA Staff, August 2017

https://www.fda.gov/regulatoryinformation/search-fda-guidancedocuments/use-real-world-evidencesupport-regulatory-decision-makingmedical-devices

6) Framework for FDA's Real-World Evidence Program, Декабрь 2018 https://www.fda.gov/media/120060/download 7) Медвестник. Расходы на здравоохранение в мире достигнут к 2022 году 10 трлн долл. – прогноз. 11 февраля 2019

https://medvestnik.ru/content/news/ Rashody-na-zdravoohranenie-v-miredostignut-k-2022-godu-10-trln-dollprognoz.html

8) Фармацевтический вестник. Эксперт: необходимо внедрить систему оценки технологий здравоохранения. 29 июня 2019

https://pharmvestnik.ru/content/news/ Ekspert-neobhodimo-vnedrit-sistemuocenki-tehnologii-zdravoohraneniya.html 9) Prostate Cancer UK. Earlier abiraterone finally approved for men in England and Wales. 21 Mar 2016

https://prostatecanceruk.org/aboutus/news-and-views/2016/3/earlierabiraterone-finally-approved-for-men-inengland-and-wales

10) Business Wire. Janssen Presents Newly-Published Data on the Use of ZYTIGA\* (Abiraterone Acetate) Plus Prednisone in the Real-World, Outside the Clinical Trial Setting. February 17, 2017

https://www.europeanmedical-group. com/omnipresent/janssen-presentsnewly-published-data-on-the-useof-zytiga-abiraterone-acetate-plusprednisone-in-the-real-world-outside-theclinical-trial-setting/

11) Medical News Today. NICE recommends abiraterone for prostate cancer. 21 March 2016

https://www.medicalnewstoday.com/releases/308158.php

12) William C.N. Dunlop et al., Health Policy. 2018 May; 122 (5): 528-532 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851018300514#bib0055 13) APMNews. Celgene a conclu un accord "efficace ou remboursé" avec le CEPS pour Imnovid. February 15, 2015 https://www.apmnews.com/Celgene-a-

conclu-un-accord-efficace-ou-rembourse-

avec-le-CEPS-pour-Imnovid-FS\_256638. html

14) NICE Technology appraisal guidance TA129. Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. 23 October 2007

https://www.nice.org.uk/guidance/ TA129/chapter/3-The-manufacturerssubmission

15) Е. Крючкова, Коммерсант. №60 от 07.04.2017: 2

https://www.kommersant.ru/doc/3263496

16) Kristin M. Sheffield et al., Am J Health Syst Pharm. 2017 Jun 1;74(11):832-842 https://academic.oup.com/ajhp/ article/74/11/832/5102793

17) Scrip. Tackling RWE Challenges To Demonstrate Healthcare Value. 2 января 2018 https://scrip.pharmaintelligence. informa.com/SC100133/Tackling-RWE-Challenges-To-Demonstrate-Healthcare-Value

18) The Sentinel Initiative. https://www.sentinelinitiative.org/background

19) Пресс-релиз компании Pfizer om 3 февраля 2015

https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer\_receives\_u\_s\_fda\_accelerated\_approval\_of\_ibrance\_palbociclib

20) Пресс-релиз компании Pfizer от 4 апреля 2019 https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u\_s\_fda\_approves\_ibrance\_palbociclib\_for\_the\_treatment\_of\_men\_with\_hr\_her2\_metastatic\_breast\_cancer

21) The Cancer Letter, How real world evidence was used to support approval of Ibrance for male breast cancer. Apr. 19, 2019

https://cancerletter.com/ articles/20190419\_2/

22) Nancy A. Dreyer., Ther Innov Regul Sci. 2018 May; 52(3): 362–368. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944086/#bi br16-2168479018763591

23) Becker JC et al., Oncotarget. 2017;8:79731-79741. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5668086/

24) Gökbuget N. et al., Blood Cancer J. 2016 Sep 23;6(9)

https://www.nature.com/articles/bcj201684

25) Пресс-релиз Friends of Cancer Research «Establishing a Framework to Evaluate Real-World Endpoints» от 10 июля 2018 https://www.focr.org/sites/default/files/RWE\_FINAL%20 7.6.18.pdf?eType=EmailBlastConte nt&eId=45c28471-3adc-4f10-baa5-

# 4-ЛЕТНЯЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧАВШИХ НИВОЛУМАБ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В исследовании 3 фазы больные распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), прогрессировавшие на предшествующей терапии, имели лучшие результаты частоты объективных ответов, длительности ответа и общей выживаемости (ОВ) в группе ниволумаба по сравнению с доцетакселом. Важной и практически значимой является оценка результатов терапии ниволумабом спустя годы.

В анализе 4 клинических исследований (CheckMate 017, 057, 063 и 003) эффективности ниволумаба в качестве последующей терапии после прогрессирования болезни у пациентов с НМРЛ, результаты которого были опубликованы в журнале Lancet Oncology, изучалась продолжительность жизни пациентов при периоде наблюдения 4 года.

4-летняя ОВ составила 14%. У пациентов с экспрессией PD-L1 ≥1% этот показатель был несколько выше – 19%. У неэкспрессирующих PD-L1 больных 4-летняя ОВ составила 11%. В сравнительных исследованиях CheckMate 017 и 057 4-летняя ОВ оказалась почти в 3 раза лучше в группе ниволумаба по сравнению с группой доцетаксела: 14% против 5%. У больных с ответом на терапию ниволумабом или доцетакселом более 6 месяцев ОВ оказалась еще лучше: относительный риск смерти (НR) составил 0,18 и 0,43 соответственно. При длительном наблюдении неожиданной токсичности выявлено не было.

Авторы сделали вывод, что больные распространенным НМРЛ, по-

пучавшие ниволумаб в качестве последующих линий терапии, достигли большей продолжительности ответа по сравнению с пациентами, получавшими доцетаксел, и это привело к значимым преимуществам долгосрочной выживаемости.

Источник: Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, Horn L, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. Lancet Oncol. 2019 Aug 14. Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

2b1181858d97

email: subscribe@rosoncoweb.ru

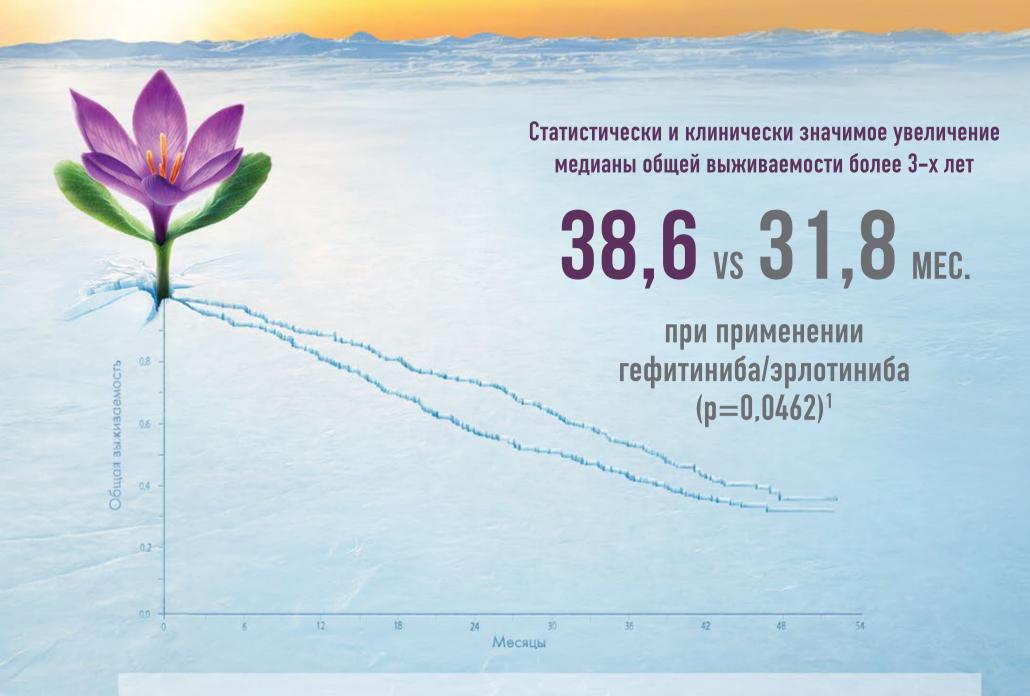
Издается 1 раз в месяц. Выпуск 9. 2019 – тираж 5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

# ПРЕПАРАТ ТАГРИССО® В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ EGFRm+ рНМРЛ

# БЕСПРЕЦЕДЕНТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ВБП И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ<sup>1</sup>



#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАГРИССО®2:

- Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 гена EGFR) у взрослых пациентов.
- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов.

1. Ramalingam et al, Annals of Oncology, Volume 30, Issue Supplement\_5, October 2019, LBA5. 2. Инструкция по применению лекарственного препарат для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб) ЛП-004492 от 11.05.2018. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресур] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx%routingGuid=9a458 0b6-f188-4c78-baae-ca2fd4b840eb&=(дата обращения 17.05.2018)

#### Краткая инструкция по медицинскому применению

Регистрационный момер: ЛП-004492. Международное непатентованное название: осимертиниб (osimerlinib). Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, протеникиназы ингибитор. Лекарственная форма: таблетки, покрытье пыйночной оболочкой. 40 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат\* 47,7 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг. Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 80 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат\* 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг. Сласоб применения и дозы: До назначения препарата Тагриссо следует подтвердить статус мутации в гене EGFR в образцах каки опухоли или в свободно чиркули-рующей дезоксирнбонукленновой киспотог (ДНК) опухоли, выделенной за плазмы к рови, с помов валидированного теста; деления в экзоне 19 или замене 1858 в экзоне 21 (в случае герапии первой линии); мутация Т790М (в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозикиназы EGFR, Дозы: Рекомендуемая дозо осимертиниба — 80 мг один роз в сутки. Терапию продолжают до наступения прогрессирования заболевания прогрессирования заболевания прогрессирования заболевания по реживать проставательного терапии ингибитором тирозикиназы EGFR, дозы: Рекомендуем прогрессирования заболевания по реживательного терапи ингибитором тирозикиназы ЕбFR в экзоне 19 мг за сутки. Терапию продолжают от приема прогрессирования заболевания прогрессирования заболевания прогрессирования прогрессирования заболевания предостательного терапи ингибитором тирозикиназы Терапии местно-распространенного заболевания предостательного терапи ингибитором тирозикиназы негодиализа в терапи и предостательного терапи и предостательного предостательных режиторов терапи и предорательный предостательный предостательный и предостательный пре

— 1,5%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%. Нарушения со стороны органо эрения: нечасто- кератит, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9% очень часто с наме, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%, очень часто с наме, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%, очень часто с наме, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%, очень часто – паронихия, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%, очень часто – очень часто – паронихия, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%, очень часто – открым образовать и инструментальных исследований (результаты исследований, представленные кок изменение степени по СТСАЕ) (отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных реакций 3-4 степени – 1,6%, очень часто – симжение количества лейкоцитов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,6%, очень часто – симжение количества лейкоцитов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,72%, очень часто – симжение количества лимфоцитов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 7,2%, очень часто — симжение количества лимфоцитов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 4,1%. Нежелательные леккрственные реакции, отмеченные в исследовании (результаты исследовании (результаты исследовании (результаты исследовании количества нейтрофилов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 4,1%. Нежелательные леккрственные реакции, отмеченные в исследовании (результаты исследовании количества и выше – 1,1%, сухость кожи – любая степень – 3 и выше – 0,4%, нарушения со стороны дыхательной системы, органо зрения: кератит – любая степень – 0,4%, степень 3 и выше – 0,4%, отмение может – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 0,4%, отмение может немераты исследований, представленные количества побраз степень – 1%, степень 3 и выше – 0,4%, отмение количества побраз степень – 1%, степень 3 и выше – 0,4%, отмение количества побраз степень – 1%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества побраз степен



