

БУДУЩЕЕ
ИММУНООНКОЛОГИИ

C.3

3 НОВЫХ ПОКАЗАНИЯ
ДЛЯ ТЕРАПИИ
НИВОЛУМАБОМ

C.5

РОБОТИЗИРОВАННЫЕ
ОПЕРАЦИИ
В ОНКОУРОЛОГИИ

C.7

АДЪЮВАНТНАЯ
ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ.
ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТОВ.

C.9

ОДОБРЕНИЯ
РЕГУЛЯТОРОВ.
ВЕСНА-ЛЕТО 2018

C.10



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 9 • 2018



профессор
Тюляндин
Сергей Алексеевич,
Председатель Российского
общества клинической онкологии

СОВЕТЫ МОЛОДЫМ ДОКТОРАМ

Каждый год в наши клиники приходят сотни молодых врачей. Ординаторы стремятся получить углубленные профессиональные знания и стать специалистами высокого уровня. Для них это начало профессиональной карьеры и первый опыт работы в клинике. Аспиранты продолжают обучение, начатое в ординатуре, и самостоятельно выполняют научные исследования. Для молодых докторов это волнительный этап жизни: новое отделение, новые сотрудники, новые обязанности. Очень важно в начале профессионального пути проявить свои лучшие качества, найти свое место в новом коллективе, стать желанным доктором для своих пациентов. Надеюсь, что наши советы помогут молодым докторам адаптироваться в новом коллективе и получить полноценные профессиональные знания, которые пригодятся им в дальнейшем.

- Будьте вежливы, внимательны и приветливы со всеми, кто работает рядом, начиная от младшего медицинского персонала и кончая руководителями. Вы все – одна команда, и от работы каждого зависит успех всего коллектива.

- Внимательно слушайте и наблюдайте за всем, что происходит вокруг.

- Не бойтесь говорить «я не знаю» и задавать вопросы старшим коллегам. Вы здесь для того, чтобы учиться, а задача старших – научить вас. Чем больше вопросов вы задаете, тем более грамотным врачом вы в дальнейшем станете.

Вопросы не являются признаком отсутствия знаний, а свидетельствуют о стремлении постоянно учиться и знать больше.

- Постоянно учитесь! Ежедневное чтение медицинской литературы на протяжении всей профессиональной жизни должно стать привычкой. Постарайтесь выявить наибольшие пробелы в знаниях и не жалейте времени и сил, чтобы устранить их. Старайтесь каждый день узнавать что-то новое!

- Работайте как можно больше! Профессиональные качества врача определяются, в том числе, его опытом.

- Прежде чем обсуждать больного со старшими коллегами, подготовьтесь: побеседуйте с больным и внимательно осмотрите его, прочитайте историю болезни, проанализируйте данные лабораторных и инструментальных методов обследования и составьте свой план лечения. Всегда имейте собственное мнение и уметь его аргументированно отстаивать!

- БУДЬТЕ ЧЕСТНЫМИ! Если вы совершили ошибку, имейте мужество немедленно информировать старших, чтобы минимизировать ее последствия.

- Не бойтесь критики и воспринимайте ее конструктивно. Прислушайтесь к мнению старших коллег. Даже если вы все делаете правильно, всегда есть возможность делать это еще лучше!

- Не бойтесь обращаться за помо-

щью или советом к старшим коллегам, особенно если вас одолевает усталость, опустошенность, неудовлетворенность работой.

- Не забывайте о тех, для кого вы работаете! Профессия врача уникальна: больные доверяют нам самое ценное, что у них есть, – свои жизни.

- Будьте чуткими к чужому несчастью и внимательными к тому, что и как вы говорите больному. Не забывайте, что каждый пациент в первую очередь – личность и только потом – больной, старайтесь найти индивидуальный подход к каждому пациенту.

- Найдите время на общение с пациентом и его родственниками. Они ждут от вас помощи и моральной поддержки! Поговорите с пациентом о его жизни и профессии, семье, увлечениях. Взаимное доверие и взаимопонимание между врачом и пациентом – важный залог успешного лечения. Не забывайте старую истину: «Плох тот врач, после беседы с которым больному не стало легче».

- Подружитесь с другими молодыми коллегами, которые будут важной частью жизни на все время учебы.

- Старайтесь принимать участие во всех доступных медицинских и общественных мероприятиях. Это поможет вам приобрести дополнительные навыки общения с коллегами из других учреждений и выступлений с докладами.

ДОСТУПНЫ ЛИ РОССИЯНАМ ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ?

Исполнительный директор RUSSCO И.В. Тимофеев и член Правления RUSSCO А.А. Трякин приняли участие в работе Круглого стола в «Российской газете»

28 августа 2018 г. в медиа-центре «Российской газеты» состоялась Круглый стол: «Доступность инноваций в онкологии», в котором, помимо представителей Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), приняли участие руководители общественных пациентских организаций, работники Минздрава России, журналисты центральных и специализированных СМИ.

Тема инноваций в онкологии на сегодняшний день весьма актуальна. Но насколько доступны современные методы лечения и инновационные лекарства для пациентов, обеспечены ли регионы возможностями внедрять инновации и использовать их на практике, какова роль перечней ЖНВЛП и ОНЛС в решении этого вопроса, сможет ли государство гарантировать доступность внедрен-

ных инноваций? Именно об этом шла речь на Круглом столе.

Мероприятие началось с неутешительного прогноза, озвученного исполнительным директором RUSSCO И. Тимофеевым, который привел данные из книги «Правда о российской онкологии: проблемы и возможные решения», выпущенной в этом году Обществом, что сегодня у нас в стране живет 3,5 млн. человек с онкологией, а в 2019 г. в России будет зарегистрировано еще 600 тыс. онкологических больных. И для того, чтобы выполнить задачу, поставленную президентом страны, об уменьшении смертности от онкологии к 2024 г. на 6% всем, от кого это зависит, надо консолидироваться на пути ее скорейшего решения.

Что касается Российского общества клинической онкологии, то оно со своей стороны тоже принимает непосредственное и активное участие в этом процессе. Так, по словам исполнительного директора RUSSCO, «крупнейшее научное сообщество

Продолжение на стр. 2



Начало на стр. 1

онкологов до конца этого года подаст для внесения в перечень ЖНВЛП два новых препарата для лечения рака почки. Важность попадания в указанный перечень обусловлена двумя экономическими моментами: после внесения препарата в перечень фармацевтические производители в 1,5-2 раза снижают стоимость лекарств, а цена фиксируется и более не зависит от курса валют».

Член правления RUSSCO, проф. А. Трякин заострил внимание на правильности бюджетирования иннова-

ций. В частности, он сказал: «Из-за не всегда понятных критериев, почему, например, деньги тратятся на закупку одних препаратов, а не других, онкологи не могут назначить пациенту показанного лечения. То есть в глазах больного виноват в этом конкретный врач, а не тот, кто неправильно распределил соответствующий бюджет». Эксперт поделился и личным мнением о кампании по строительству в регионах ядерных центров. Он считает, что на всю страну, исходя из возможностей и эффективности, их хватило бы всего двух, а освободившиеся средства важнее было бы направить

на оснащение региональных онкодиспансеров последними моделями лучевых ускорителей. Сегодня на всю Россию существует всего 60 таких установок и в большинстве своем они уже морально устарели.

И. Боровова, президент Ассоциации онкологических пациентов «Здравствуй!», поделилась личным опытом из поездок по регионам России, где многие врачи попросту не знают, что делать с инновационными технологиями лечения и новейшими препаратами, а помогают разобраться в этих вопросах в основном научные сообщества онкологов, такие

как RUSSCO, а не государственные структуры. Усугубляет ситуацию с онкологией в регионах и общий недостаток квалифицированных медиков на местах.

Коллегу поддержали и другие представители пациентских сообществ, которые добавили к сказанному, что хотелось бы иметь более четкие критерии, почему те или иные препараты попадают в перечни ЖНВЛП, чтобы члены соответствующей комиссии Минздрава России аргументировали свой выбор при голосовании за попадание лекарств в перечни, а также чтобы было разрешено (хотя бы в

особых случаях) сочетание процедуры регистрации инновационных препаратов с одновременным их применением в лечении.

В заключении все присутствующие отметили, что, безусловно, проблема доступности инноваций в онкологии существует, и всем заинтересованным сторонам: ученым, практикующим врачам, представителям Минздрава России и других властных органов, пациентским сообществам, СМИ необходимо посылить включаться в ее решение; главное, чтобы мы, наконец, начали действовать сообща.

13-15
НОЯБРЯ

МОСКВА
КРОКУС ЭКСПО

2018

XXII

РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС



ФГБУ НИИЦ ОНКОЛОГИИ
ИМ. Н.Н. БЛОХИНА
МИНЗДРАВА РОССИИ



АОР
Ассоциация
Онкологов
России

WWW.ROSONCOWEB.RU

ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА. ГДЕ МОЖНО ЖДАТЬ НОВЫХ ПРОРЫВОВ?



Жуков Николай Владимирович
Руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева», доктор медицинских наук, Москва

Вряд ли кто-то сегодня поспорит с тем, что ингибиторы контрольных точек иммунитета (check-point inhibitors) совершили революцию в онкологии. Основными отличиями этой группы препаратов от «предшествующей революции» – таргетной терапии – является то, что при использовании ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ):

1. с той или иной частотой противоопухолевый эффект наблюдается практически при всех типах злокачественных новообразований (опухоль-неспецифичный механизм действия);
 2. эффект не зависит от наличия или отсутствия драйверных мутаций, гистологического строения опухоли, пролиферативной активности и других классических предсказательных факторов эффективности химиотерапии или таргетной терапии;
 3. эффект может сохраняться (или даже нарастать) после отмены препаратов без всякой поддерживающей терапии (отсутствие потребности в «пожизненной» терапии);
 4. у некоторых больных эффект может сохраняться неограниченно длительное время, значительно превышающее продолжительность жизни больных на фоне ранее достигнутого лечения (потенциальная возможность излечения).
- Последнее отличие и является ключевым прорывом, которого мы не видели со времен первых (и, увы, последних) успехов химиотерапии при диссеминированных опухолях (герминогенные опухоли, лейкозы, лимфомы), когда ограниченное по времени лечение приводило к неограниченному по продолжительности эффекту (излечению). Однако для всех очевидной является и обратная сторона, казалось бы, «универсальности» действия ИКТИ (опухоль-неспецифичный эффект) – в пределах «одной болез-

ни» (меланомы, рака легкого, почки, мочевого пузыря и т.д.) ответа добиться удается не у всех. Далеко не у всех... Именно малая частота эффектов, особенно длительных, на первых порах «смазывала» радость от достигнутых результатов при использовании ипилimumаба при меланоме. Безусловно, длительные эффекты (скорее всего даже излечение) достигались у некоторых больных с ранее абсолютно фатальной опухолью, однако ситуацию, когда на очень дорогую и весьма токсичную терапию отвечает лишь 15-20% пациентов, а остальные получают ее без эффекта, трудно считать однозначным успехом.

Препараты из следующего поколения ИКТИ (анти-PD-1 и PD-L1 антитела) оказались более эффективны и менее токсичны, чем ипилimumаб (анти-CTLA4), однако и при их применении более чем у половины больных ответ на лечение отсутствовал. Более того, очевидным стало и то, что подобная ситуация – с одной стороны возможность достижения сверхдолгих ответов при большинстве опухолей, с другой – редкость этих ответов, характерна для всего класса препаратов. Подобная ситуация привела к началу активного поиска факторов предсказания эффекта ИКТИ, позволяющих проводить лечение только больным с высоким шансом его достижения.

Увы, находка оказалась далеко не идеальной – высокая экспрессия PD-L1 позволила выявить больных с высоким шансом на ответ, но... Даже при высокой планке отсека в 50% экспрессирующих клеток на лечение отвечали далеко не все, и даже при низкой <1% экспрессирующих клеток «за бортом» оставались некоторые пациенты, которые выигрывали от лечения. Это значимо отличается от уже привычных нам предиктивных маркеров, при «негативном» уровне которых эффект от лечения либо крайне маловероятен, либо вообще невозможен, а при их «позитивном» уровне достигается у большинства больных (HER2, PЭ, мутация ALK, EGFR, c-kit и т.д.). Таким образом, экспрессия PD-L1 в качестве маркера эффективности ингибиторов контрольных точек носит в большей степени «экономический» (снижение нагрузки на бюджет, пусть даже ценой отказа в лечении больным с меньшим, но не нулевым шансом на эффект), чем медицинский характер. Пожалуй, лишь наличие микросателлитной нестабильности можно назвать удачным «позитивным» предсказательным фактором – частота достижения эффекта у больных с MSIH очень велика, и подобные больные однозначно нуждаются в терапии ИКТИ. Беда в том, что частота встречаемости микросателлитной нестабильности невелика, а ее отсутствие не свидетельствует об отсутствии шанса на успех от применения ингибиторов контрольных точек (как маркер

негативной селекции больных на терапию ИКТИ микросателлитная нестабильность использоваться не может).

Таким образом, несмотря на вынужденное внедрение использования уровня экспрессии PD-L1 для селекции больных на проведение лечения ИКТИ, достигнуть «таргетизации», а значит и выраженного нарастания частоты ответов на препараты из этой группы, не удалось.

Однако параллельно ведется и поиск способов повысить эффективность препаратов из этой группы – т.е. попытки добиться эффектов у тех, у кого их пока не наблюдается, преодолеть первичную и вторичную резистентность к ИКТИ. Новых прорывов в отношении усовершенствования препаратов из класса ИКТИ пока на горизонте не видно: все, что выходит на рынок или находится в разработке из PD-1 и PD-L1 ингибиторов, представляется классическими препаратами me-too (я тоже), т.е. хоть и оригинальными (не воспроизведенными), но препаратами того же класса, практически не отличающимися от предшественников в отношении эффективности и токсичности. Подобная ситуация уже была пройдена неоднократно – разные ингибиторы ароматазы, антиангиогенные препараты при раке почки, ингибиторы циклин-зависимой киназы практически неотличимы друг от друга и требуют огромных усилий маркетологов, чтобы хоть как-то «развести» их между собой и найти отличия там, где их практически нет. Скорее всего, основной задачей регуляторов рынка, регистрирующих до поры до времени все новые препараты в пределах класса (без сравнения между собой), является насыщение рынка, стимуляция конкуренции с целью снижения цены.

В связи с этим в настоящее время исследователи и фармацевтические компании, уже имеющие в своем арсенале ИКТИ, в основном сосредоточились на поиске препаратов-партнеров, которые при совместном использовании способны увеличить их эффективность. И этих компаньонов для ИКТИ абсолютно логично в основном ищут среди препаратов с иммунным механизмом действия. Как уже известных, так и новых. Ведь если упрощенно взглянуть на механизм действия препаратов из группы ИКТИ, то они не «запускают» иммунную реакцию «с нуля». Они лишь «растормаживают» уже начавшуюся, но «споткнувшуюся» о контрольную точку реакцию. Без более ранних этапов иммунного ответа – распознавания опухолевого антигена, активации (хотя и незаконченной) иммунных клеток – ИКТИ сработать не смогут, им просто нечего будет «растормаживать». Ровно так же «расторможенная» при помощи ИКТИ иммунная реакция может «заглохнуть», если не будет подпитываться другими компонентами иммунной системы, и первоначально достигнутый эф-

Вариант иммунотерапии	Без β-блокаторов	Селективные β1-блокаторы	Неселективные β-блокаторы
Только анти-PD-1	8 (6,0%)	0 (0%)	1 (5,9%)
Только анти-CTLA-4	39 (29,3%)	17 (37,8%)	4 (23,5%)
Только IL-2	44 (33,1%)	12 (26,7%)	4 (23,5%)
Анти-PD-1 + анти-CTLA-4	26 (19,5%)	3 (6,7%)	4 (23,5%)
Анти-PD-1 + IL-2	1 (0,007%)	1 (2,2%)	0 (0%)
IL-2 + анти-CTLA-4	11 (8,3%)	7 (15,6%)	1 (5,9%)
Анти-PD-1 + IL-2 + анти-CTLA-4	4 (3,0%)	5 (11,1%)	3 (17,6%)

фект будет утерян. Именно поэтому сейчас идет масса клинических (и предклинических) испытаний разных фаз по добавлению к ИКТИ вакцин, лизатов, цитокинов, костимуляторных молекул, различных вариантов клеточной терапии и т.д. Происходит ренессанс иммунных препаратов, которые ранее были признаны неэффективными, в надежде на то, что в комбинации с ИКТИ они смогут увеличить ее эффективность за счет воздействия на дополнительные звенья иммунитета. Однако настораживает то, что пока (несмотря на уже длительное время, прошедшее с начала исследований комбинаторного подхода) обнадеживающих данных, позволяющих надеяться на вторую революцию, не видно. Кроме того, увы, большинство из новых потенциальных партнеров, скорее всего, приведут к еще большему удорожанию и без того недешевой терапии.

На этом фоне сообщения о том, что дешевые и относительно безопасные препараты – неселективные бета-блокаторы – могут значимо потенцировать эффект ИКТИ, выглядят более чем обнадеживающе. Как показали исследователи из Roswell Park [1], больные метастатической меланомой, получающие терапию с использованием ИКТИ, могут значимо выигрывать в случае параллельного приема неселективных бета-блокаторов.

Теоретические предпосылки о возможном негативном влиянии адренергической системы на иммунитет существуют достаточно давно и подкрепляются ранними исследованиями в области физиологии иммунной системы в условиях стресса, свидетельствующими о том, что возбуждение адренергических рецепторов может приводить

к увеличению числа клеток, отвечающих за иммуносупрессию. Кроме того, адренергические сигналы приводят к снижению экспрессии Т-клетками активирующих цитокинов, снижению Т-клеточной цитотоксичности.

Основываясь на этих данных, исследователи проанализировали результаты лечения 195 больных меланомой, получавших иммунотерапию с использованием интерлейкина-2, анти-CTLA4 и/или анти-PD-1 ингибиторов в интервале между 2000 и 2015 годами. Среди них 62 больных одновременно получали селективные и неселективные бета-блокаторы по различным показаниям, не связанным с основным заболеванием. Магнитуа эффекта оказалась обескураживающе большой: 5-летняя выживаемость больных, получавших неселективные бета-блокаторы, составила 67% против 25% для больных, не получавших бета-блокаторы или использовавших селективные бета-1-блокаторы (рисунок 1).

В целом, пока можно заключить, что ожидаемые шаги в области «улучшения» эффективности ИКТИ – поиск факторов предсказания, использование иммунных комбинаций – пока не принесли ожидаемого успеха. Однако, с учетом того, как мало мы знаем на самом деле о противоопухолевом иммунитете в целом и механизме действия ИКТИ в частности, нас, возможно, ожидают и приятные неожиданные сюрпризы в дальнейшем.

Источник: Kokolus KM, et al. Beta blocker use correlates with better overall survival in metastatic melanoma patients and improves the efficacy of immunotherapies in mice. *OncImmunology*. 2018. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1405205>.

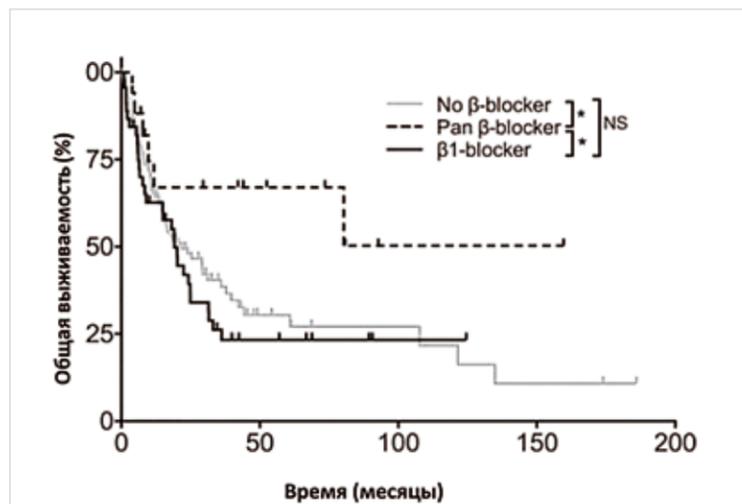


Рисунок 1.

ОПДИВО® (НИВОЛУМАБ) ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РОССИИ ПО ТРЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ ПОКАЗАНИЯМ В ОНКОЛОГИИ И С НОВЫМ РЕЖИМОМ ВВЕДЕНИЯ

Компания **Бристол-Майерс Сквибб** зарегистрировала в России новые показания и новый режим введения для иммуноонкологического препарата **Опдиво®** (ниволумаб).

Новые показания к применению:

- В качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения.
- В качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с использованием сорафениба.
- В качестве монотерапии метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов [1].

Адъювантная терапия метастатической меланомы

Несмотря на хирургическое лечение, большинство пациентов с меланомой III стадии прогрессируют в течение 5 лет (68% и 89% для III B и III C стадий соответственно) [2]. В исследовании CheckMate-238 было показано, что назначение ниволумаба достоверно снижает риск рецидива после хирургического лечения. Среди пациентов, получавших ниволумаб, 2 года без рецидива прожили 63% пациентов, что на 13% больше, чем в контрольной группе (ОР 0,66 [0,54-0,81], p<0,0001) [3].

Гепатоцеллюлярный рак

Гепатоцеллюлярный рак часто выявляется уже на распространенных стадиях, когда возможность проведения хирургического лечения ограничена. У пациентов с прогрессией или непереносимостью сорафениба отсутствуют эффективные варианты дальнейшего лечения. В исследовании CheckMate-40 было показано, что назначение ниволумаба обеспечивает у данной категории пациентов достижение медианы общей выживаемости 15 месяцев, а 44% пациентов живы к 18 месяцам наблюдения [4].

Колоректальный рак

Колоректальный рак занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости в России [5]. Высокий уровень микросателлитной нестабильно-

сти выявляется у 15% пациентов с локализованным колоректальным раком и у 4-5% – с метастатическим [6]. В исследовании CheckMate-142 в группе пациентов с колоректальным раком, у которых определялся высокий уровень микросателлитной нестабильности, почти 50% пациентов, получавших ниволумаб, не прогрессировали в течение года. Общая выживаемость за тот же период достигла 73,8% [7].

Изменения в показаниях к применению при лимфоме Ходжкина и уротелиальной карциноме

Также были расширены показания к применению ниволумаба у пациентов с лимфомой Ходжкина и уротелиальным раком. Теперь препарат ниволумаб может назначаться пациентам с лимфомой Ходжкина после аутоТСК, ранее не получавшим брентукисмаб ведотин, а также пациентам с уротелиальным раком любой локализации после платиносодержащей терапии [1].

Режим введения

Для препарата Опдиво® (ниволумаб) зарегистрирован новый режим введения – 480 мг 1 раз в 4 недели независимо от веса пациента. Возможность назначать препарат одним из трех одобренных способов введения позволяет врачу подобрать оптимальный режим для каждого конкретного пациента:

- 3 мг/кг каждые 2 недели в течение 60 или 30 минут;
- 240 мг каждые 2 недели в течение 60 или 30 минут;
- 480 мг каждые 4 недели в течение 60 или 30 минут*.

* Для всех показаний, кроме колоректального рака.

Опдиво® (ниволумаб) – иммуноонкологический препарат, доказавший эффективность и зарегистрированный в России теперь уже для лечения девяти показаний.

«Иммуноонкология – это новое направление в онкологии, которое кардинально изменило подходы к лечению ряда злокачественных новообразований. Ниволумаб – уже является стандартом терапии при лечении меланомы, немелкоклеточного рака легкого, почечноклеточного рака и других. С новыми показаниями ниволумаб становится более универсальным. Препарат эффективен в 9 показаниях и может назначаться без предварительного определения уровня экспрессии PD-L1. Режим введения 1 раз в месяц делает те-

рапию, безусловно, более удобной, как для врача, так и для пациента», – Тюляндин Сергей Алексеевич, Председатель Российского общества клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

«Я горжусь тем, что обширная программа клинических исследований БМС в Иммуно-Онкологии позволяет нам регистрировать в России новые показания для Опдиво®, включая комбинированные схемы. Недавно одобренные показания, такие как адъювантная терапия меланомы, гепатоцеллюлярный рак, колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью, – это те области в онкологии, в которых есть нерешенные проблемы и где Опдиво® может помочь врачам и пациентам в России в борьбе с онкологическими заболеваниями», – Марек Вашичек, генеральный директор Бристол-Майерс Сквибб Россия.

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

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Опдиво.
2. news.bms.com/press-release/bmy/bristol-myers-squibb-receives-positive-chmp-opinion-recommending-approval-opdivo-n.
3. Weber J, et al. Presented at ASCO 2018, abstr.9502.
4. Crocenzi TS, et al. Poster presentation at ASCO 2017. 4013.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под редакцией А.Д. Каприна и др.
6. Sinicrope FA, Sargent DJ. Clin Cancer Res. 2012.
7. Overman M, et al. ASCO GI 2017.

На правах рекламы

СТАЛИ ИЗВЕСТНЫ ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НИВОЛУМАБА У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО



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

Диагноз метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) считается смертельным приговором. Химиотерапия способна лишь незначительно отложить наступление летального исхода. Таргетная терапия, показанная меньшинству больных с наличием активирующих мутаций, существенно увеличила продолжительность жизни до 24-30 месяцев по сравнению с 10-12 месяцами при проведении химиотерапии. Однако лишь единичные больные при использовании таргетной терапии имеют шанс прожить более 5 лет. Ситуация стала меняться с использованием иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Первый клинический опыт продемонстрировал как высокую непосредственную эффективность, так и увеличение общей выживаемости больных НМРЛ при назначении ингибиторов контрольных точек как в качестве терапии второй линии, так и у ранее нелеченных больных. Однако наши оценки эффективности базируются лишь на 2-летних результатах общей выживаемости. Вот почему так важны любые свидетельства, демонстрирующие возможности иммунотерапии по увеличению отдаленной продолжительности жизни больных раком легкого. Исследование CA209-003 было исследованием I фазы с расширительной когортой для больных с различными диссеминированными опухолями. Из 306 больных, включенных в исследование, у 129 был НМРЛ. Результаты лечения и 5-летнего наблюдения за этими пациентами сообщены в статье, опубликованной в Journal of Clinical Oncology. У всех включенных больных имелось морфологическое подтверждение диагноза, ранее они получали химиотерапию (не более 5 линий) и прогрессировали на ее фоне и у всех имелись

измеряемые проявления болезни. Разрешалось включение больных с наличием мутации EGFR и ALK, метастазами в головной мозг при условии отсутствия признаков их прогрессирования. Включение больных в исследование не зависело от экспрессии PD-L1. Все больные, включенные в исследование, получали ниволумаб в дозе 1, 3, 10 мг/кг каждые 2 недели в течение 96 недель. Лечение прекращали досрочно в случае прогрессирования заболевания или токсичности. Радиологическую оценку динамики опухолевого процесса (критерии RECIST) проводили каждые 8 недель.

Из 129 больных, включенных в исследование, 61% были мужчинами, у 57% был плоскоклеточный рак и 19% получили только одну линию системной терапии по поводу метастатического процесса. Мутация гена EGFR была обнаружена у 13 больных. Из 129 больных 10 (7,8%) закончили запланированные 96 недель лечения, 76 (58,9%) прекратили досрочно в связи с прогрессированием, 27 (20,9%) по причине прогрессирования, 13 (10,1%) отказались по другим причинам и 3 (2,3%) умерли в процессе лечения. Минимальный срок наблюдения за больными составил 58 мес. Медиана продолжительности жизни для всех больных была 9,9 мес., 5-летняя общая выживаемость – 16%. Показатели 5-летней выживаемости были одинаковыми для больных с аденокарциномой и плоскоклеточным раком, несколько выше у больных, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг. Отдаленные результаты были одинаковыми у больных с отсутствием экспрессии (<1%) и низкой экспрессией (≥1...≤49%) PD-L1, но существенно лучше у больных с высокой экспрессией. Всего 16 больных пережили 5-летний срок наблюдения (максимальный срок составил 89 месяцев). Не обнаружено существенной разницы при сравнении характеристик больных, проживших менее и более 5 лет, за исключением большой частоты высокой экспрессии PD-L1 в группе долгожителей (50% vs 19%). Из 16 долгожителей 3 пациента получили одну предшествующую ниволумабу линию химиотерапии, 3 – 2 линии, 7 – 3 линии и 3 – 4 линии химиотерапии. У двух больных обнаружена мутация гена EGFR, один из этих пациентов получал эрлотиниб в течение 3 месяцев непосредственно перед началом лечения ниволумабом. У 10 больных ранее была проведена лучевая терапия с лечебной или паллиативной целью. Долгожители

Продолжение на стр. 6

Начало на стр. 5

Таблица 1. Общая выживаемость больных.

Больные	Число больных	Общая выживаемость		
		1-летняя	2-летняя	3-летняя
Всего больных	129	49	27	16
Гистология:				
плоскоклеточный рак	54	41%	20%	16%
аденокарцинома	74	42%	17%	15%
Доза ниволумаба мг/кг:				
1	33	33%	16%	13%
3	37	56%	26%	26%
10	59	38%	15%	11%
Экспрессия PD-L1:				
<1%	30	48%	25%	20%
≥1...≤49%	38	32%	23%	23%
≥50%	13	43%	43%	43%
не определено	61	44%	14%	10%

получали ниволумаб в дозе 1 мг/кг (3 пациента), 3 мг/кг (7) и 10 мг/кг (6). Закончили запланированный объем лечения 9 больных, у 3 и 4

пациентов лечение было прекращено досрочно по причине прогрессирования или токсичности соответственно.

Из 16 больных у 12 отмечена частичная регрессия опухоли, у 2 – стабилизация и у 3 – прогрессирование заболевания как лучший ответ на терапию. После прекращения ниволумаба 12 больных в дальнейшем не получали никакого другого лечения в связи с отсутствием признаков прогрессирования. Из 4 больных, получавших дальнейшее лечение, у 2 пациентов была выполнена операция по удалению метастазов и 2 – получали химиотерапию. В настоящее время ниволумаб зарегистрирован в качестве стандартной терапии второй линии у больных НМРЛ с прогрессированием после цисплатин-содержащей химиотерапии. В данной работе приводится максимальный на сегодняшний день срок наблюдения за больными, которые получали ингибиторы PD-1/PD-L1. Ранее были известны результаты 3-летней выживаемости для ниволумаба (19% для плоскоклеточного и 16% для аденокарциномы), пембролизумаба (19%) и атезо-

лизумаба (19%) у ранее леченных больных НМРЛ. Данные цифры свидетельствуют о сопоставимости результатов лечения разными препаратами с разным механизмом действия. Полученные данные 5-летней выживаемости свидетельствуют, что каждый шестой ранее многократно леченный больной, получивший ниволумаб, имеет шанс прожить 5 лет и более. При этом большинство из них не нуждаются в продолжении лечения после окончания терапии ниволумабом в связи с отсутствием прогрессирования. Эти данные контрастируют с показателем 5-летней выживаемости в 6% для больных с метастатическим НМРЛ до появления ингибиторов PD-1/PD-L1. Мы можем ожидать дальнейшего улучшения результатов лечения новыми иммуноонкологическими препаратами за счет использования их на более ранних этапах развития болезни, назначения комбинаций препаратов с различными механизмами иммунологического действия,

определения предсказывающих биомаркеров, которые помогут определить опухоли, наиболее чувствительные к этому виду системной терапии. Полученный клинический опыт поможет с большей эффективностью профилировать, диагностировать и лечить осложнения иммунотерапии, которые все еще являются причиной досрочного прекращения лечения у многих пациентов. Важнейшей задачей для будущих исследований, помимо уже перечисленных, является определение оптимальной с точки зрения эффективности и токсичности продолжительности терапии ингибиторами PD-1/PD-L1.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ниволумаб.

Литература:

1. Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study. *J. Clin. Oncol.* 2018.

ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ НМРЛ С МУТАЦИЕЙ ALK, ПОЛУЧАВШИХ КРИЗОТИНИБ

В регистрационном клиническом исследовании 3 фазы PROFILE 1014 пациенты с распространенным немелкоклеточным плоскоклеточным раком легкого (НМРЛ), не получавшие ранее лекарственное лечение и имеющие перестройку в гене ALK, были рандомизированы в группу кризотиниба или группу

химиотерапии. В настоящее время были проанализированы окончательные результаты общей выживаемости (ОВ). Медиана наблюдения в обеих группах составила 46 мес. В исследовании допускалось назначение кризотиниба у больных с прогрессированием на химиотерапии (N=144;

82,3%). Относительный риск смерти (HR) составил 0,76 (P=0,0978). Медиана ОВ не была достигнута в группе кризотиниба и составила 47,5 мес. в группе химиотерапии. 4-летняя ОВ была 56,6% и 49,1% в группах кризотиниба и химиотерапии соответственно. При анализе результатов ОВ без учета результа-

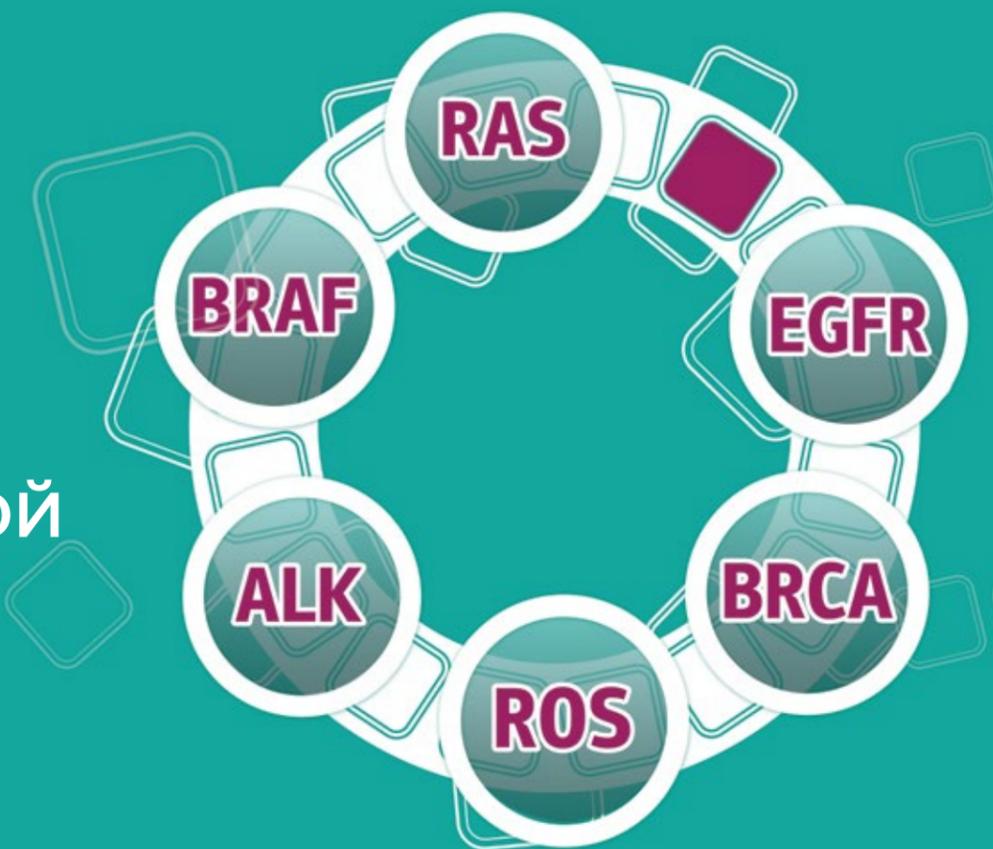
тов кроссовера было выявлено достоверное преимущество в пользу кризотиниба. Риск смерти снижался более чем на 50% (HR=0,346). Пациенты, получившие последующее лечение ALK ингибитором, также имели преимущества в ОВ. Данные по безопасности соответствовали ранее известным.

Таким образом, авторы сделали вывод, что назначение кризотиниба позволяет добиться преимуществ в продолжительности жизни больных НМРЛ с перестройкой ALK.

Источник: Solomon et al. *Journal of Clinical Oncology*, published online before print May 16, 2018.

Национальная программа Российского общества клинической онкологии

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



РОБОТИЗИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ В ОНКОУРОЛОГИИ НАСТУПАЮТ: ОПУБЛИКОВАНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ



Тимофеев Илья Валерьевич
 Директор Бюро по изучению рака почки, директор Российского общества клинической онкологии, член научного совета Kidney Cancer Association, член Рабочей группы IDEA Award ASCO, Москва

Робот-ассистированные операции занимают все большее место в лечении онкоурологических заболеваний. Сторонники использования «робота» заявляют о снижении частоты осложнений, улучшении качества жизни, сокращении времени операций и пребывания пациента на койке, об удобстве для самого хирурга, и всё это при равной эффективности со стандартными нероботизированными вмешательствами. Противники с точностью наоборот утверждают – частота осложнений может расти, возможности расширенных операций ограничены, отдаленные ре-

зультаты негативны и экономически игра не стоит свеч. Спор мог бы продолжаться бесконечно в отсутствие рандомизированных исследований, но, к счастью, результаты двух из них были опубликованы в журналах *Lancet* и *Lancet Oncology*. В первом рандомизированном исследовании 3 фазы RAZOR [1] сравнивалась эффективность робот-ассистированной радикальной цистэктомии и открытой радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря со стадиями T1–T4, N0–N1, M0. В настоящий момент открытая цистэктомия является стандартом лечения этой группы пациентов. Задачей исследования с дизайном noninferiority было показать равную выживаемость без прогрессирования (ВВП) при проведении роботизированной операции и открытой цистэктомии.

350 пациентов с цитологически подтвержденным раком мочевого пузыря и отсутствием открытых операций в анамнезе были стратифицированы и рандомизированы в соотношении 1:1 в группу робот-ассистированной радикальной цистэктомии (РАРЦ, N=176) или в группу открытой радикальной цистэктомии (ОРЦ, N=174). Стоит отметить, что 10% больных по разным причинам не была выполнена РАРЦ и 5% больных проводились другие варианты хирургических вмешательств. Во второй группе 12% больных не выполнялась ОРЦ, а одному пациенту, наоборот, вместо ОРЦ была проведена РАРЦ. В связи с этим для чистоты анализа оценке подлежали 302

пациента (150 – в группе РАРЦ и 152 – в группе ОРЦ). Большинство больных были мужчинами, имели стадии T1 и T2, ECOG статус 0 и получали периоперационную или неoadъювантную терапию. Группы были хорошо сбалансированы по этим и другим факторам.

Первичной конечной точкой была 2-летняя ВВП. Данный показатель составил 72,3% в группе РАРЦ и 71,6% в группе ОРЦ. ВВП между группами отличалась всего на 0,7%, а в доверительном интервале различия составили от 9,6% до 10,9%, что было меньше запланированной границы в 15%. Значение Pnoninferiority = 0,001 подтвердило отсутствие статистически достоверных различий в 2-летней ВВП у пациентов обеих групп. Следовательно, проведение РАРЦ было равнозначным по эффективности ОРЦ. Частота местных рецидивов была невысокой (3-4%) и также не отличалась между группами (P=0,54). У 22% больных в группе РАРЦ и у 23% в группе ОРЦ были выявлены отдаленные метастазы. На момент анализа данных от рака мочевого пузыря погибли 19% больных, которым была выполнена РАРЦ, и 21% больных, которым была выполнена ОРЦ.

Частота всех нежелательных явлений составила 67% и 69% в группах РАРЦ и ОРЦ соответственно. Наиболее частыми осложнениями в этих группах были инфекции мочеполовой системы (35% по сравнению с 26%) и послеоперационная кишечная непроходимость (22% по сравнению с 20%). У больных из группы РАРЦ кровопотеря была

достоверно меньше (P<0,0001), равно как и необходимость в гемотрансфузиях (P=0,0002). Больные после РАРЦ меньше находились на койке (P=0,0216).

Авторы сделали вывод, что роботизированная цистэктомия обладает сравнимой эффективностью со стандартной открытой цистэктомией и может использоваться в онкоурологической практике.

Во втором рандомизированном исследовании 3 фазы [2] сравнивалась эффективность робот-ассистированной лапароскопической простатэктомии (РАЛП) и открытой радикальной позадилоной простатэктомии (ОРПП). Критериями включения были мужчины в возрасте 35-70 лет с клинически локализованным раком предстательной железы, которые выбрали в качестве лечебной опции хирургический метод. 326 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу РАЛП (N=163) или в группу ОРПП (N=163). Главными целями этого исследования были оценка мочеиспускания и сексуальной функции в группах за период 6, 12 и 24 месяца с использованием модели EPIC (Expanded Prostate Cancer Index Composite), а также прогрессирования болезни (биохимический рецидив или рецидив, подтвержденный инструментально). Размер выборки был рассчитан на основании различий за период 24 месяца.

Через 24 месяца анализу подлежали 150 мужчин в группе РАЛП и 146 мужчин в группе ОРПП. Достоверных различий между группами в нарушении мочеиспускательной

и сексуальной функций не было ни за 6, ни за 12, ни за 24 месяца. Частота биохимических рецидивов при оценке равнозначности была одинаковой, но при использовании теста превосходства отличалась в пользу РАЛП (3% по сравнению с 9% в группе ОРПП, P=0,0199). Группы оказались эквивалентными по частоте прогрессирования болезни, установленной инструментально (P=0,2956). К результатам оценки частоты прогрессирования нужно относиться осторожно, так как группы не были сбалансированы по видам терапии при развитии рецидивов после хирургического лечения.

Тем не менее, авторы заключают, что роботизированная простатэктомия представляется сопоставимым подходом со стандартной простатэктомией, при этом являясь менее инвазивной процедурой, что важно как для пациентов, так и проще для врачей, выполняющих ее.

Источники:

1. Dipen J. Parekh, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*, Vol.391, No.10139, p.2525-2536.
2. Geoffrey D. Coughlin, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *The Lancet Oncology*, published online first 12 July 2018.

ОЛАПАРИБ В КОМБИНАЦИИ С АБИРАТЕРОНОМ У НЕОТОБРАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Результаты исследования 2 фазы свидетельствуют, что PARP-ингибитор олапариб в комбинации с абиратероном у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) имеет преимущество в отношении радиологической выживаемости без прогрессирования (рВВП) по сравнению с монотерапией абиратероном. В то же время в экспериментальной группе чаще встречались серьезные нежелательные явления.

В это двойное слепое рандомизированное исследование 2 фазы включали пациентов с мКРРПЖ, которые получали ранее доцетаксел. Не допускали применение более двух линий химиотерапии и гормональной терапии второго поколения. 142 пациента были распределены в группы 1:1 без стратификации. Они получали абиратерон 1000 мг однократно с преднизолоном, а также олапариб 300 мг дважды в день (71 человек) или плацебо (71 человек). Первичной конечной точкой была радиологическая вы-

живаемость без прогрессирования (время от рандомизации до появления радиологических признаков прогрессирования или время до смерти без признаков прогрессирования; рВВП). Ее оценивали по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 или Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.

Медиана рВВП составила 13,8 мес. в группе олапариба и 8,2 мес. в группе плацебо (отношение рисков 0,65; p=0,034). Наиболее частыми нежелательными явлениями 1-2 степени были тошнота (26 из 71 пациента в группе олапариба против 13 из 71 в группе плацебо), запоры (18 против 8 соответственно), боли в спине (17 против 13). У 38 (54%) больных в группе олапариба и 20 (28%) в группе плацебо были нежелательные явления 3-4 ст. В их числе анемия (15 в группе олапариба против 0 в группе плацебо), пневмония (4 против 3 соответственно), инфаркт миокарда (4 против 0). Серьезные нежелательные явления отметили у 24 (34%) пациентов

в группе олапариба, 7 случаев относились к лечению. В группе плацебо таких было 13 (18%), только один случай относился к лечению. Была зафиксирована одна смерть в группе олапариба, которая относилась к лечению (пневмонит).

Emmanuel S. Antonarakis, профессор онкоурологии в Sidney Kimmel Cancer Center при Johns Hopkins (Балтимор, США), в комментарии к статье в *The Lancet Oncology* отмечает, что исследования, которые показали эффективность олапариба у пациентов с мКРРПЖ и дефицитом гомологичной репарации ДНК, уже были. В то же время у пациентов без дефекта гомологичной репарации олапариб был не так эффективен. В настоящем исследовании, несмотря на то, что определяли наличие или отсутствие дефицита гомологичной репарации в опухоли, стратификацию и анализ по этому признаку не проводили. «Таким образом, – говорит профессор, – мы можем сделать единственно верный вывод из этой работы: комбинация олапариба с

абиратероном увеличивает рВВП по сравнению с монотерапией абиратероном в неотобранной популяции пациентов с мКРРПЖ».

Как это можно объяснить? Возможно, продолжает Emmanuel S. Antonarakis, подавление сигнальных путей активации андрогенного рецептора (АР) каким-то образом вызывает дефицит репарации ДНК («BRCAness state»), что является мишенью PARP-ингибитора олапариба. Некоторые преклинические данные предполагают, что АР активирован транскрипцию ДНК-зависимых протеин-киназ. Другие клинические исследования свидетельствуют, что эффективность абиратерона выше у пациентов с мКРРПЖ и герминальными/соматическими мутациями генов гомологичной репарации. В конце концов, есть мнение, что сам PARP1 может оказывать влияние на активацию АР. «Ясно то, что двухкомпонентная терапия абиратероном и олапарибом подавляет сигнальные пути АР больше (или иным способом), чем моноте-

рапия абиратероном», – говорит Emmanuel S. Antonarakis.

Метастатический КРРПЖ может иметь геномные aberrации, которые связаны с репарацией ДНК. Некоторые из этих aberrаций связаны с чувствительностью к препаратам платины и ингибиторам полиадеинозиндифосфатполимеразы – PARP-ингибиторам.

Источники:

1. Noel Clarke, Pawel Wiechno, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. Volume 19, No. 7, p.975-986, July 2018.
2. Emmanuel S. Antonarakis. Abiraterone plus olaparib in prostate cancer: a new form of synthetic lethality? *The Lancet Oncology*. Volume 19, No. 7, p.860-861, July 2018. Published: 04 June 2018 [Sci-Hub].
3. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1697-708.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ. ВЗГЛЯД РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ

Богоутдинова А.В.¹, Бохян А.Ю.², Гамаюнов С.В.³, Королева И.А.⁴, Кудрявцев Д.В.³, Марочко А.Ю.⁵, Новик А.В.⁶, Стаценко Г.Б.⁷, Титов К.С.⁸, Утяшев И.А.², Хасанова А.И.⁹, Яргуниин С.А.¹⁰

Место работы: 1 – НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск; 2 – НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва; 3 – МРНЦ им. А.Ф. Цыба, Обнинск; 4 – Медицинский университет «Реавиз», Самара; 5 – ККЦО, Хабаровск; 6 – НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург; 7 – Клинический онкологический диспансер, Омск; 8 – МКНЦ им. А.С. Логинова, Москва; 9 – РКОД, Казань; 10 – Клинический онкологический диспансер №1, Краснодар

Появление в клинической практике ингибиторов BRAF- и MEK-киназы открыло новую эру в терапии метастатической меланомы, значительно повлияв на судьбу пациентов, страдающих данным заболеванием. 23 мая 2018 года в РФ было зарегистрировано новое показание для применения комбинации ингибиторов BRAF/MEK – лекарственных препаратов дабрафениб и траметиниб – адъювантная терапия у пациентов после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600.

Согласно данным регистрационного исследования III фазы COMBI-AD по оценке эффективности и безопасности применения комбинации дабрафениб+траметиниб в режиме адъювантной терапии у пациентов после полной хирургической резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600E/K, за 3 года наблюдения были получены впечатляющие результаты: безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 58% в группе исследуемой терапии в сравнении с 39% в группе плацебо, снижая риск рецидива на 53% (95% ДИ, $p < 0,001$) [1]. Важно, что преимущество отмечалось во всех подгруппах вне зависимости от наличия или отсутствия изъязвления в опухоли и числа пораженных лимфатических узлов. Несмотря на то, что на момент первого промежуточного анализа данных по общей выживаемости (ОВ) заданная статистическая значимость ($p = 0,000019$) не была достигнута, снижение риска смерти составило 43% [1] и определялся тренд в пользу комбинации ингибиторов BRAF/MEK. Более точные данные ожидаются по прошествии более длительного периода наблюдения за пациентами. Таким образом, адъювантная терапия дабрафенибом в сочетании с траметинибом открыла новый этап в лечении больных меланомой III стадии с наличием мутации в гене BRAF V600E/K, демонстрируя возможность достижения длительной ремиссии.

В преддверии регистрации нового показания мы задали российским экспертам-онкологам вопросы, связанные с существующей практикой адъювантной терапии меланомы и ожиданиями от инновационных подходов.

В ходе обсуждения были подняты вопросы стадирования злокачественного процесса, целесообразности тестирования на мутацию гена BRAF V600E/K сразу после хирургического лечения, огра-

ниченности возможностей адъювантной терапии меланомы, определения места комбинации ингибиторов BRAF и MEK в адъювантной терапии меланомы и возможности их реиндукции при планировании тактики лечения метастатического заболевания.

Молекулярно-генетическое тестирование на мутацию гена BRAF: кому и когда

Важность определения мутации в гене BRAF V600E/K продиктована необходимостью оценки прогноза заболевания и планирования тактики лечения.

Четкое определение портрета пациента-кандидата на проведение тестирования не вызвало сомнений у большинства экспертов:

- Меланома III стадии (показание для проведения адъювантной терапии) [2]
- Метастатическая меланома
- Нерезектабельные формы меланомы
- Рецидив заболевания.

Эксперты выразили мнение, что определение статуса мутации гена BRAF сразу после хирургического лечения в операционном материале будет способствовать четкому пониманию тактики ведения пациента в случае прогрессирования заболевания. Такой подход нашел отражение в зарубежных рекомендациях [3,4] и применим в условиях российской клинической практики. Были высказаны предложения о необходимости стандартизации процедур определения мутационного статуса и быстрого возврата материала после тестирования.

Пациенты с высоким риском рецидива после хирургического лечения

Большинство экспертов сошлись во мнении, что к меланоме высокого риска рецидива они относят пациентов, начиная со IIВ стадии. Кроме того, ввиду того, что биопсия сигнального лимфоузла и ПЭТ не имеют широкого распространения, во многих случаях IIВ и С стадия может быть недодиагностированной III. По мнению экспертов, необходимы исследования современных опций лекарственной терапии и для этой групп пациентов.

Адъювантная терапия: интерфероны или комбинация дабрафениб и траметиниб?

Было отмечено, что при доступности комбинации дабрафениба и траметиниба и отсутствии противопоказаний для ее применения большинство экспертов не видят места терапии интерферонами, даже при наличии изъязвления опухоли, применительно к пациентам с наличием мутации в гене BRAF V600.

Были высказаны некоторые опасения относительно профиля токсичности обсуждаемой комбинации. Однако хорошо изученный и управляемый профиль токсичности данной терапии на фоне неоспоримого выигрыша в эффективности лечения и достижения длительной ремиссии выигрывает по сравнению с токсичностью высокодозной терапией интерферонами с ограниченным выигрышем в ОВ [3].

Тактика лечения метастатической меланомы при наличии адъювантной терапии комбинации дабрафениб и траметиниб в анамнезе

Эксперты не исключали возможность повторного назначения ингибиторов BRAF и MEK в I линии терапии метастатической меланомы после проведения адъювантной терапии. Как отметил один из участников, «принимая во внимание короткие сроки развития рецидива заболевания у больных с III стадией, не представляется целесообразным откладывать назначение ингибиторов BRAF и MEK до I-й линии лечения». Дискутабельным вопросом оказалось определение времени после окончания адъювантного режима, достаточного для реинициации приема комбинации дабрафениб и траметиниб после прогрессирования. Большинство участников считают достаточным период 3-6 месяцев после завершения адъювантной терапии. Учитывая скорость развития ответа на ингибиторы BRAF и MEK, можно в короткие сроки оценить наличие чувствительности опухоли к терапии и при отсутствии ответа перейти на иммунотерапию ингибиторами PD-1. Подчеркивалась важность персонализированного

подхода при планировании тактики лечения метастатического заболевания:

- Оценка интенсивности прогрессирования
- Количество метастазов и скорость их роста
- Объективное состояние и самочувствие пациента
- Наличие и тип мутации
- PD-L1 статус.

Стоит отметить, что эксперты склонялись к повторному назначению комбинации дабрафениба с траметинибом во 2 линию терапии метастатического заболевания после прогрессирования на ингибиторах PD-1. Главным сомнением являлось отсутствие клинических исследований относительно обсуждаемого вопроса, что вынуждало базироваться только на собственных ощущениях и требовало доказательной базы.

Таким образом, появление новой опции адъювантной терапии меланомы комбинацией дабрафениб и траметиниб открыло новые возможности для достижения дли-

тельной ремиссии в группе пациентов исходно неблагоприятного прогноза с высоким риском рецидива.

Литература:

1. Long GV, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2017, Nov 9, 377(19): 1813-1823.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата траметиниб. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 7 июня 2018.
3. Dummer R, et al. *Ann Oncol*. 2015; 26(Suppl 5): v126-32.
4. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 2.2018*.
5. Mocellin S, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.*, 2010, Apr 7, 102(7): 493-501.

Совет экспертов был проведен компанией Новартис.

FDA ОДОБРИЛО КОМБИНАЦИЮ ДАБРАФЕНИБА И ТРАМЕТИНИБА У БОЛЬНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКИМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЕЙ BRAF V600E

4 мая Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило комбинацию дабрафениба и траметиниба у больных распространенным или метастатическим анапластическим раком щитовидной железы с мутацией BRAF V600E, которым не представляется возможным проведение локорегионального лечения.

Одобрение было основано на результатах нерандомизированного исследования BRF117019, которое включало 9 когорт пациентов с различными формами редких опухолей с мутацией BRAF, в том числе с анапластическим раком щи-

товидной железы (n=23). Частота объективных ответов в этой группе составила 61%. 4% больных имели полный ответ на лечение, 57% – частичный. Продолжительность ответа более 6 месяцев была зарегистрирована у 64% пациентов. Токсичность комбинации не отличалась от ранее полученных данных.

На основании этих впечатляющих результатов в США теперь может использоваться дабрафениб в дозе 150 мг перорально 2 раза в день в комбинации с траметинибом 2 мг перорально 1 раз в день у пациентов с этой редкой опухолью.

Источник: веб-сайт FDA

ОДОБРЕНИЯ РЕГУЛЯТОРОВ: ВЕСНА-ЛЕТО 2018

РАК ЛЕГКОГО

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС ПРИОРИТЕТНОГО РАССМОТРЕНИЯ ЛОРЛАТИНИБУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ALK-ПОЗИТИВНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

12 февраля 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус приоритетного рассмотрения новому показанию к применению препарата лорлатиниб.

Лорлатиниб представляет собой ингибитор тирозинкиназ рецепторов ALK/ROS1 нового поколения, проникающий через гематоэнцефалический барьер. Препарат предназначен для лечения больных ALK-позитивным метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших ранее терапию

1 или более ингибиторами ALK.

В апреле 2017 г. FDA присвоило лорлатинибу статус «прорывной терапии» в лечении больных ALK-позитивным метастатическим НМРЛ, получавших ранее терапию 1 или более ингибиторами ALK.

Принятое сегодня решение основано на данных клинического исследования 1-2 фазы. Его результаты были представлены в октябре 2017 г. Solomon и соавторами на 18-й международной конференции, посвященной раку легкого.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA ОДОБРИЛО ДУРВАЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО III СТАДИИ

16 февраля 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило дурвалумаб (Имфинзи) в лечении больных нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) III стадии, не имеющих признаков прогрессирования заболевания после проведения химиолучевой терапии.

Ранее в 2017 г. дурвалумаб был ускоренно одобрен в лечении определенной группы больных местнораспространенным или метастатическим раком мочевого пузыря. Принятое в этом году решение FDA основано на данных рандомизиро-

ванного исследования PACIFIC, в котором приняли участие 713 больных, не имеющих признаков прогрессирования заболевания после завершения химиотерапии и лучевой терапии. Основными критериями эффективности были показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости. Согласно полученным результатам, медиана ВБП в группе больных, получавших дурвалумаб, составила 16,8 мес., тогда как в группе плацебо – 5,6 мес. Среди нежелательных явлений в группе дурвалумаба чаще всего встречались кашель, утомляемость, пневмонит/лучевой пневмонит,

инфекции верхних дыхательных путей, одышка и сыпь.

Среди серьезных иммуноопосредованных нежелательных явлений наблюдались пневмонит, гепатит, колит, эндокринопатии и нефрит. Помимо этого, в ряде случаев терапия дурвалумабом сопровождалась развитием инфекции и реакций во время инфузии. Применение дурвалумаба противопоказано беременным женщинам. Ранее FDA присваивало дурвалумабу по этому показанию статусы приоритетного рассмотрения и прорывной терапии.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

ОНКОУРОЛОГИЯ

FDA ОДОБРИЛО КОМБИНАЦИЮ НИВОЛУМАБА И ИПИЛИМУМАБА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ИЛИ ВЫСОКОГО РИСКА

16 апреля 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило комбинацию ниволумаба (Опдиво) и ипилимумаба (Ервой) в лечении больных распространенным почечно-клеточным раком (ПКР), относящихся к группам промежуточного и неблагоприятного прогноза и ранее не получавших терапию по поводу распространенного процесса.

Настоящее одобрение основано на результатах открытого рандомизированного исследования III фазы CheckMate 214. Его целью являлось сравнение эффективности и безопасности комбинации ниволумаба и ипилимумаба с сунитинибом у больных распространенным или метастатическим ПКР, ранее не находившихся на терапии по поводу распространенного процесса. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала комбинацию ниволумаба (3 мг/кг) и ипилимумаба (1 мг/кг) каждые 3 недели, всего 4 введения, с последующим назначением ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. В контрольной группе сунитиниб назначался в дозе 50 мг ежедневно в течение 4 недель, с последующим перерывом в 2 недели. Оценка эффективности была выполнена в субпопуляции больных промежуточного и неблагоприятного прогноза (n=847). В сравнении

с контрольной группой (n=422), в исследовании было показано статистически значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа (ЧОО) в группе больных, получавших изучаемую терапию (n=425). Медиана ОВ в группе ниволумаба и ипилимумаба не была достигнута, тогда как в группе сунитиниба она составила 25,9 мес. (ОР=0,63; 95% ДИ 0,44-0,89; p<0,0001). Показатель ЧОО составил 41,6% (95% ДИ 36,9-46,5%) в исследуемой группе и 26,5% (95% ДИ 22,4-31%) в группе сунитиниба (p<0,0001). Эффективность исследуемой терапии в субпопуляции больных благоприятного прогноза не была установлена. Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у ≥20% больных, получавших исследуемый режим, были утомляемость, кожная сыпь, диарея, мышечно-скелетная боль, кожный зуд, тошнота, кашель, лихорадка, артралгия и снижение аппетита.

Терапия одобренным режимом рекомендована по следующей схеме: ниволумаб (3 мг/кг) с назначением в этот же день после него ипилимумаба (1 мг/кг) каждые 3 недели, всего 4 введения, с последующим назначением ниволумаба в дозе 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС «ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ» ЭНФОРТУМАБ ВЕДОТИНУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ

26 марта 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус «прорывной терапии» энфортумаб ведотину в лечении больных местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших ранее ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ).

Статус «прорывной терапии» был специально создан FDA для ускорения рассмотрения заявки на одобрение препарата, как одного, так и в комбинации с другими препаратами, направленного на лечение

серьезных или жизнеугрожающих заболеваний или состояний. Обязательным условием получения данного статуса являются предварительные данные, свидетельствующие о том, что исследуемый препарат потенциально может продемонстрировать преимущество над существующими режимами терапии по одной или более клинически значимым конечным точкам исследования.

Присвоение настоящего статуса основано на данных промежуточного анализа, полученных в исследовании I фазы. Его целью была оценка монотерапии энфортумаб

ведотином у больных метастатическим уротелиальным раком, получавших ИИКТ. Ранее препарат изучался в монорежиме в рамках пилотного клинического исследования (EV-201) у данной группы больных, а также в рамках клинического исследования I фазы в комбинации с ИИКТ (EV-103). Энфортумаб ведотин представляет собой конъюгат моноклонального антитела (анти-Нектин-4) и цитотоксического препарата, действующего на микротрубочки.

Источник: веб-сайт ASCO.

FDA ОДОБРИЛО ЭНЗАЛУТАМИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ PROSPER

У пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРПЖ) без метастазов и с быстрым маркерным прогрессированием энзалутамид снижает риск метастазирования или смерти на 71% по сравнению с андроген-депривационной терапией (АДТ). Нежелательные явления соответствуют профилю безопасности энзалутамида.

Решение FDA основано на результатах двойного слепого рандомизированного исследования 3 фазы PROSPER. В нем приняли участие почти 1400 пациентов, которые были рандомизированы в группы АДТ + энзалутамид 160 мг внутрь ежедневно (933 человека) или АДТ + плацебо. В качестве АДТ назначался агонист/антагонист гонадотропин-рилизинг гормона. У всех пациентов уровень тестостерона был

менее 50 мг/дл, уровень ПСА ≥2 нг/мл, время удвоения ПСА ≤10 месяцев. Первичной конечной точкой была выживаемость до появления метастазов (время от рандомизации до появления радиологических признаков прогрессирования или время до смерти без признаков прогрессирования) в течение 112 дней после прекращения лечения. Вторичные конечные точки – уровень ПСА, время до последующей линии терапии и общая выживаемость.

Медиана лечения в группе энзалутамида составила 18,4 мес., в группе плацебо – 11,1 мес. Медиана выживаемости до появления метастазов в группе АДТ + энзалутамид была 36,6 мес., в группе АДТ – 14,7 мес. (отношение рисков 0,29; P<0,0001). Медиана времени до маркерного прогрессирования соста-

вила 37,2 мес. в экспериментальной группе и 3,9 мес. в группе АДТ (ОР 0,07; P<0,0001). Всего прогрессирование было отмечено у 22% пациентов в экспериментальной группе и у 69% в группе плацебо. Время до получения новой линии терапии составило 39,6 и 17,7 мес. соответственно (ОР 0,21; P<0,0001).

Планируют, что данные по ОВ будут готовы к 2020 году. Но авторы исследования уже отмечают тренд в увеличении ОВ в группе энзалутамида: на момент публикации результатов исследования погибли 23% пациентов в группе энзалутамида и 49% пациентов в группе плацебо.

Нежелательные явления 3-4 степени чаще регистрировали в группе энза-

Продолжение на стр. 11

Начало на стр. 10

лутамида (31%), чем в группе плацебо (23%). Наиболее частыми нежелательными явлениями были гипертензия (5% против 2% в группе плацебо) и слабость (3% против 1%). У 5% пациентов, которые принимали энзалутамид, были отмечены серьезные сердечно-сосудистые осложнения. У 3 человек развился судорожный синдром.

«Результаты исследования безапелляционно указывают на то, что энзалутамид откладывает радиологическое появление метастазов у пациентов с неметастатическим КРПДЖ высокого риска», – комментирует статью в NEJM Emmanuel Antonarakis, профессор онкоурологии в Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (Балтимор, США). – Однако неясно, как более позднее метастазирование сказывается на отдаленных результатах, таких как ОВ. Кроме того, в группе энзалутамида была отмечена значимая токсичность, встречались

обмороки (11%) и переломы (17%). Таким образом, стоит тщательно взвешивать потенциальные риски и пользу раннего (до появления метастазов) применения энзалутамида. Я бы не стал назначать энзалутамид всем пациентам с неметастатическим КРПДЖ. На мой взгляд, в этих условиях более целесообразно назначать его только тем пациентам, у которых время удвоения ПСА составляет менее 10 месяцев (что входило в критерии включения PROSPER)».

В 2012 году FDA одобрило энзалутамид для лечения метастатического КРПДЖ после доцетаксела. В 2014 году энзалутамид разрешили применять вместе с АДТ до химиотерапии.

Источники:

1. Jason M. Broderick. FDA Approves Enzalutamide for Nonmetastatic CRPC. Onclive, published July 13, 2018.

2. Enzalutamide Decreases Risk of Metastasis and Death in Men With Nonmetastatic CRPC. PracticeUpdate, published July 4, 2018.

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС «ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ» ЭРДАФИТИНИБУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ

15 марта 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус «прорывной терапии» эрдафитинибу в лечении больных уротелиальной карциномой.

Уротелиальный рак находится на шестом месте по заболеваемости в США. Статус «прорывной терапии» был специально создан FDA для ускорения рассмотрения заявки на одобрение препарата, как одного, так и в комбинации с другими препаратами, направленного на лечение серьезных или жизнеугрожающих заболеваний или состояний. Обязательным условием получения данного статуса являются предварительные данные, свидетельствующие о том, что исследуемый препарат потенциально может продемонстрировать преимущество над существующими режимами терапии по одной

или более клинически значимым конечным точкам исследования.

Присвоение данного статуса основано на сведениях по эффективности и безопасности эрдафитиниба, полученных в многоцентровом открытом клиническом исследовании II фазы. Терапия эрдафитинибом оценивалась у больных (взрослых) местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, имеющих мутацию гена FGFR. Результаты исследования (BLC2001) были представлены Loriot и соавторами на конгрессе ASCO GU 2018 (Abstract 411). Согласно им частота объективного ответа у больных рецидивирующим или рефрактерным метастатическим уротелиальным раком, имеющих мутацию гена FGFR, составила 42%.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA ОДОБРИЛО АБИРАТЕРОН В КОМБИНАЦИИ С ПРЕДНИЗОЛОНОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА

7 февраля 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило абиратерона ацетат (Зитига) в комбинации с преднизолоном в лечении больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (РПЖ) высокого риска.

Ранее в 2011 г. FDA одобрило данный препарат в комбинации с преднизолоном в лечении больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, получавших химиотерапию. Впоследствии в 2012 г. показание было расширено до включения всех больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ.

Настоящее одобрение основано на результатах исследования LATITUDE – плацебо-контролируемого международного клинического исследования, в которое

было рандомизировано 1199 больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ высокого риска. Больные получали абиратерона ацетат в дозе 1000 мг однократно ежедневно с преднизолоном в дозе 5 мг ежедневно (n=597) или плацебо (n=602). Помимо этого все участники получали аналог гонадолиберина или им была выполнена двусторонняя орхиэктомия. Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ). Медиана ОВ не была достигнута в группе абиратерона ацетата и составила 34,7 мес. в группе плацебо (ОР 0,621; 95% ДИ 0,509-0,756; p<0,0001). Медиана времени до начала проведения химиотерапии не была достигнута в группе исследуемого режима и составила 38,9 мес. в контрольной группе (ОР 0,44; 95% ДИ 0,35-0,56; p<0,0001).

Среди нежелательных явлений, за-

регистрованных не менее чем у 5% больных, получавших абиратерона ацетат в исследовании LATITUDE, были гипертензия, приливы, гипокалиемия, увеличение уровня АЛТ или АСТ, головная боль, инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей и кашель.

Рекомендуемая доза абиратерона ацетата в лечении больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ составляет 1000 мг, принимаемая однократно ежедневно в комбинации с преднизолоном в дозе 5 мг (однократно ежедневно). Одновременно с приемом абиратерона ацетата больные должны получать аналог гонадолиберина или им должна быть выполнена двусторонняя орхиэктомия.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA ОДОБРИЛО АПАЛУТАМИД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14 февраля 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило апалутамид (Эрлида) в лечении больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (РПЖ). Принятое решение является первым одобрением FDA, касающимся этой группы пациентов.

По данным Национального института рака (NCI) США РПЖ занимает 2-е место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. В 2017 г. заболевание было выявлено у 161 360 мужчин. Из них 26 730 человек умерли от данной патологии. У 10-20%

пациентов РПЖ является кастрационно-резистентным и у большинства из них на момент диагностики не является распространенным.

Действие апалутамида основано на избирательном конкурентном ингибировании андрогенового рецептора.

Принятое FDA решение основано на данных рандомизированного клинического исследования SPARTAN, в котором участвовали 1207 больных неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ. Больные получали апалутамид или плацебо. Помимо этого всем пациентам была проведена гормонотерапия аналогом

гонадолиберина или выполнена хирургическая кастрация. Медиана выживаемости без метастазов составила 40,5 мес. в группе апалутамида и 16,2 мес. в группе плацебо.

Среди нежелательных явлений в группе исследуемого режима чаще всего встречались утомляемость, гипертензия, сыпь, диарея, тошнота, снижение веса, артралгия, потеря сознания, приливы, снижение аппетита, переломы и периферические отеки. Из серьезных нежелательных явлений были зарегистрированы потеря сознания, переломы и судороги.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ FDA ОДОБРИЛО ПЕМБРОЛИЗУМАБ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

FDA одобрило применение пембролизумаба у больных метастатическим раком шейки матки после химиотерапии, опухоль которых экспрессирует PD-L1 (CPS ≥1).

В нерандомизированном открытом исследовании 2 фазы KEYNOTE 158 (NCT02628067) приняли участие 98 больных метастатическим раком шейки матки. Пациенты получали пембролизумаб внутривенно в дозе 200 мг каждые 3 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности. Из 98 пациентов 77 (79%) имели экспрессию PD-L1 с CPS ≥1 и получили по крайней мере одну линию химиотерапии по поводу метастатической болезни.

Медиана наблюдения составила 11,7 месяца. Уровень объективных ответов у 77 пациентов составил 14,3%, включая 2,6% полных ответов и

11,7% частичных ответов по данным RECIST 1.1. Медиана продолжительности ответа не была достигнута (интервал 4,1-18,6+ мес.), а у 91% ответивших эффект длился более 6 месяцев. У пациентов, в опухоли которых не было обнаружено экспрессии PD-L1 (CPS <1), ответов не было вообще.

Из нежелательных явлений 3-4 ст. наиболее часто встречались инфекции мочеполовых путей (6%), костно-мышечные боли (5%), слабость (5%), инфекции (4,1%), боли в животе (3,1%), боль (2%), периферические отеки (2%), сыпь (2%), головная боль (2%), диарея/колиты (2%), рвота (1%), диспноэ (1%) и пирексия (1%). Прекратили лечение из-за нежелательных явлений 8% пациентов. Исследователи продолжают набирать пациентов в KEYNOTE-158.

Компания планирует набрать около 1350 больных и завершить исследование к августу 2023 года.

В 2017 году в США было диагностировано более 12 000 новых случаев рака шейки матки. Основная часть заболевших – женщины в возрасте 35-44 лет.

Пембролизумаб уже одобрен для лечения меланомы, рака легкого, опухолей головы и шеи, лимфомы Ходжкина, уротелиальной карциномы, рака желудка и солидных опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью.

Компания Agilent Technologies также анонсировала, что FDA одобрили их панель Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, которую использовали для определения статуса PD-L1 в данном исследовании. Прежде панель была одобрена для использования при немелкоклеточном раке легкого, раке желудка и аденокарциномы пищевода-желудочного перехода.

Источники

Со списком источников можно ознакомиться на сайте RosOncoWeb

FDA ОДОБРИЛО БЕВАЦИЗУМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ДЛЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

FDA одобрило бевацизумаб в комбинации с карбоплатином и паклитакселом и последующую поддерживающую монотерапию бевацизумабом у женщин с распространенным раком яичников после хирургического лечения. По данным исследования GOG-0218, добавление бевацизумаба в первую линию терапии рака яичников снижает риск прогрессирования или смерти на 38%.

Решение было вынесено на основании результатов двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы GOG-0218. В исследовании приняли участие 1873 больных раком яичников III/IV стадии. На первом этапе лечения все пациентки были прооперированы, на втором этапе всех больных разделили на три группы. Первая группа (контроль) получала химиотерапию по схеме карбоплатин АУС 6 + паклитаксел 175 мг/м² в течение 1-6 циклов (625 человек), вторая группа получала тот же режим химиотерапии + бевацизумаб в течение 2-6 циклов, далее плацебо до 22

циклов (625 человек), третья группа – та же схема химиотерапии с бевацизумабом + поддерживающая химиотерапия бевацизумабом до 22 циклов (623 человека). Бевацизумаб применяли в дозировке 15 мг/кг каждые 3 недели.

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) в группе поддерживающей терапии бевацизумабом составила 18,2 мес. против 12,0 мес. в группе контроля (ОР 0,62; p<0,0001). В группе плацебо медиана ВВП составила 12,8 мес. (ОР 0,83; статистически не значимо). Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе поддерживающей терапии бевацизумабом составила 43,8 мес. против 40,6 мес. в группе контроля (ОР 0,89). Медиана ОВ в группе бевацизумаб/плацебо составила 38,8 мес. (ОР 1,06).

Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 степени были слабость (9% в группе поддержки, 6% в группе бевацизумаб/плацебо, 6% в группе

Продолжение на стр. 12

Начало на стр. 11

контроля), высокое артериальное давление (10%, 6% и 2% соответственно), тромбоцитопения (21%, 20% и 15% соответственно) и лейкоцитопения (51%, 53% и 50% соответственно).

Впервые данные GOG-0218 были опубликованы в декабре 2011 года в New England Journal of Medicine. Характеристики пациенток были уравновешены между всеми группами. Средний возраст больных составил 60 лет, 90% пациентов имели хороший соматический статус, 80% имели серозную аденокарциному и почти у 75% пациентов были опухоли high-grade.

Помимо рака яичников, бевацизумаб одобрен для лечения колоректального рака, рака шейки матки, рака легкого, почечно-клеточного рака и глиобластомы.

Источники:

1. FDA approves bevacizumab in combination with chemotherapy for ovarian cancer. FDA, last updated: 06/13/2018.

2. Jason M. Broderick. FDA Approves Bevacizumab as Frontline Ovarian Cancer Treatment After Surgery. OncLive, published: Jun 13, 2018.

FDA ОДОБРИЛО РУКАПАРИБ В ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, ФАЛЛОПИЕВОЙ ТРУБЫ ИЛИ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ БРЮШИНЫ

6 апреля 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило таблетированную форму рукапарива (Рубрака) в поддерживающей терапии больных рецидивирующим эпителиальным раком яичников, фаллопиевой трубы или первичным раком брюшины, получивших полный или частичный ответ на платиносодержащей химиотерапии.

В декабре 2016 г. препарат рукапарив был одобрен в монорежиме в лечении больных распространенным раком яичников, имеющих мутацию гена BRCA и получивших 2 и более линии предшествующей химиотерапии. В декабре 2017 г. FDA приняло

на рассмотрение новое показание к назначению рукапарива и присвоило ему статус приоритетного рассмотрения.

28 февраля 2018 г. рукапарив был добавлен в рекомендации NCCN в качестве препарата поддерживающей терапии больных платиночувствительным эпителиальным раком яичников, фаллопиевой трубы или первичным раком брюшины, получивших полный или частичный ответ после проведения 2 и более линий платиносодержащей химиотерапии.

Принятое на сегодняшний день решение основано на положительных результатах, полученных в клиническом исследовании 3

фазы ARIEL3. Его целью была оценка поддерживающей терапии рукапаривом у больных раком яичников, имеющих мутацию гена BRCA (1 группа); пациенток с немутантным («диким») типом BRCA при высокой степени утраты гетерозиготности (что в совокупности обозначается термином «дефицит гомологичной рекомбинации», 2 группа); популяции «согласно назначенному лечению» (общая исследуемая популяция, 3 группа). В общей сложности в исследование вошли 564 пациентки.

В ARIEL3 были с успехом достигнуты как первичные, так и вторичные точки исследования. Его результаты были сообщены Clovis и соавторами в июне 2017

г. Дополнительные данные были представлены на конгрессе ESMO в 2017 г. и опубликованы в журнале The Lancet.

Безопасность исследуемой терапии соответствовала ранее известным данным. Среди нежелательных явлений 1-4 степени, зарегистрированных у ≥20% больных, чаще всего встречались тошнота, утомляемость/астения, боль в животе, кожная сыпь, нарушение вкуса, анемия, подъем АСТ/АЛТ, запор, рвота, диарея, тромбоцитопения, инфекции верхних дыхательных путей, стоматит, снижение аппетита и нейтропения.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ FDA ОДОБРИЛО АБЕМАЦИКЛИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГОРМОНОПОЗИТИВНЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

26 февраля 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило абемациклиб (Верzenio) в комбинации с ингибитором ароматазы в первой линии терапии больных гормоночувствительным HER2-негативным распространенным или метастатическим раком молочной железы.

Настоящее одобрение основано на результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования 3 фазы MONARCH 3. В общей сложности в исследовании приняли участие 493 больных, которые были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы. Пациентки получали абемациклиб или плацебо в дозе 150 мг перорально 2 р/д и летрозол (Фемара) или анастрозол. Медиана выживаемости

без прогрессирования составила 28,2 мес. (95% ДИ 23,5 – не достигнуто) в группе абемациклиба и 14,8 мес. (95% ДИ 11,2-19,2) в группе плацебо (ОР 0,540; 95% ДИ 0,418-0,698; p<0,0001).

Среди нежелательных явлений, зарегистрированных не менее чем у 20% больных, находившихся на терапии абемациклибом, и более 2% пациентов, получавших плацебо, были диарея, нейтропения, утомляемость, инфекции, тошнота, боль в животе, анемия, рвота, алопеция, снижение аппетита и лейкопения.

Рекомендуемая стартовая доза абемациклиба, принимаемого в комбинации с ингибитором ароматазы, составляет 150 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA В ПРИОРИТЕТНОМ ПОРЯДКЕ РАССМОТРИТ РЕГИСТРАЦИЮ САЦИТУЗУМАБА ГОВИТЕКАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ РМЖ

FDA в приоритетном порядке рассмотрит заявление на регистрацию сацитузумаба говитекана для лечения больных метастатическим тройным негативным раком молочной железы (РМЖ), которые получили не менее 2 линий терапии по поводу метастатической болезни.

Впервые результаты исследования сацитузумаба говитекана были представлены на 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). В исследовании 2 фазы приняли участие 110 больных, средний возраст составил 55 лет. Статус ECOG был 0-1, медиана длительности метастатической болезни составила 1,5 года. 41% получали экспериментальное лечение в качестве 3 линии терапии, 59% – в качестве 4 и более линий. Ранее пациенты получали в основном таксаны (98%), антрациклины (86%), циклофосфамид (85%) и препараты платины (75%). 17% пациентов получали ингибиторы контрольных точек. Большая часть пациентов имели висцеральные метастазы (80%). Все они получали сацитузумаб говитекан в дозировке 10 мг/кг в дни 1 и 8 каждые 28, эту же дозу изучали за-

тем в исследовании 3 фазы. Пациенты получили в среднем 14,5 доз препарата, средняя продолжительность лечения составила 4,9 месяца.

Частота объективных ответов (ЧОО) составила 31% по данным зашлепленного центрального обзора. Стабилизацию болезни более чем на 6 месяцев зафиксировали у 11%, общий уровень контроля болезни составил 45%. Исследователи зафиксировали 6 случаев полных ответов и 28 – частичных. Уменьшение размеров образования зафиксировали у 74% пациентов. Средняя продолжительность ответа составила 9,1 месяца. Было отмечено 9 продолжительных ответов, которые более года жили без прогрессирования. У 4 пациенток ответ длился более 2 лет. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,5 месяца, медиана общей выживаемости – 12,7 месяца.

При подгрупповом анализе ответы были примерно одинаковыми. Выраженность экспрессии TROP-2 не оказала существенного влияния, хотя данных было немного. Пациенты, которые ранее получали ингибиторы контрольных точек, имели ЧОО 47% (9/19), что было похоже на ответы у пациентов, которые получали экспериментальное лечение в 3 линии (36% и 32% соответственно). У пациентов с висцеральными метастазами и без ЧОО были 30% и 50% соответственно.

Наиболее частыми нежелательными явлениями всех степеней были нейтропения (63%), тошнота (63%), диарея (56%), анемия (52%), слабость (50%), рвота (46%). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 ст. были нейтропения (41%), лейкопения (14%), анемия (10%), диарея (8%), гипофосфатемия (8%), слабость (7%). Фебрильную нейтропению фиксировали в 8% случаев.

Сацитузумаб говитекан – конъюгированный препарат, который состоит из активной части иринотекана, метаболита SN-38, связанного с гуманизированным антителом IgG, который действует направленно против поверхностного клеточного гликопротеина TROP-2 (tumor-associated calcium signal transducer 2). Этот гликопротеин экспрессируется в более 90% случаев тройного негативного РМЖ. В исследовании, представленном на SABCS, 57 пациентов имели умеренную (2+) или выраженную (3+) экспрессию TROP-2 по данным ИГХ, 5 – слабую, данные остальных пациентов не были доступны.

Источники:

1. Jason M. Broderick. FDA Grants Sacituzumab Govitecan Priority Review for Triple-Negative Breast Cancer. OncLive. Published: Wednesday, Jul 18, 2018.

2. Sacituzumab Govitecan (IMMU-132). Immunomedics website.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 9, 2018 – тираж
3000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.

Адрес редакции:
127051, Москва, Трубная ул.,
д.25, стр.1, 7 этаж
email: subscribe@rosoncweb.ru