

ASCO 2019:  
ЗАМЕТКИ  
РАДИОТЕРАПЕВТА

C.5

ASCO 2019:  
РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

C.5

ЮРИСТ: ПРИЗНАНИЕ  
МЕЖДУНАРОДНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ  
В РОССИИ  
C.10

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO  
**ВОСТОК**

ВЛАДИВОСТОК,  
18-19 ОКТЯБРЯ 2019

Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов 2019



# RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 07 • 2019

## RUSSCO ПРОВЕДЕТ СОБСТВЕННУЮ СЕССИЮ НА КОНГРЕССЕ ASTRO

Приближающийся ежегодный конгресс ASTRO – крупнейшее научное мероприятие для радиационных онкологов всего мира – станет знаковым событием для российской онкологии. Впервые в истории состоится первая совместная сессия RUSSCO-ASTRO-SPRO под названием «Palliative Radiation Therapy in Incurable Patients: Keeping symptoms down and hope high» – «Паллиативная лучевая терапия для incurable больных: сдерживая симптомы, укрепим надежду».

Подобная сессия по этой проблеме впервые состоялась на XXII Российском онкологическом конгрессе 15 ноября 2018 года совместно с Американским обществом радиационных терапевтических онкологов (ASTRO); позитивные отзывы о ней от представителей ASTRO, а также высокая посещаемость сессии в Москве способствовали тому, что предложение продублировать ее на предстоящем конгрессе в Чикаго 15-18 сентября 2019 года было принято практически сразу. Более того, эта сессия попала в число 10 (из предложенных 42) сессий для живой трансляции с начислением кредитных баллов по системе CME (непрерывного медицинского образования),

для чего участникам и слушателям будет предложено ответить на ряд вопросов, составленных лекторами. Приятно отметить, что председателем сессии будет д-р Тимур Митин из Oregon Health&Science University, который хорошо известен российским онкологам, а в качестве модератора и одного из лекторов выступит Наталья Деньгина, заведующая радиологическим отделением Ульяновского областного клинического онкологического диспансера, член правления RUSSCO.

Это будет первый доклад от России на крупнейшем конгрессе радиационных онкологов мира. Пожелаем нашим коллегам успеха!

## ASCO 2019: РАК ЛЕГКОГО



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

На прошедшем конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) были озвучены результаты нескольких интересных исследований, расширяющие наши возможности при лечении больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Среди них несколько исследований, посвященных лечению пациентов НМРЛ с наличием активирующих мутаций. У больных с мутацией гена EGFR (del19/L858R) признано оптимальным назначение в первой линии осимертиниба, что позволяет достигнуть медианы времени до прогрессирования 18,9 мес. [1]. Ранее в небольшом рандомизированном исследовании II фазы было проведено сравнение эрлотиниба и комбинации эрлотиниба и бевацизумаба [2]. Использование

Таблица 1. Результаты первой линии системной терапии больных НМРЛ с мутацией гена EGFR.

|                             | Число больных | Медиана PFS                    | Медиана OS                    |
|-----------------------------|---------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Осимертиниб                 | 279           | 18,9 мес.<br>HR=0,46; p<0,001  | NR<br>NS                      |
| Гефитиниб [1]               | 277           | 10,2 мес.                      | NR                            |
| Эрлотириб                   | 77            | 9,7 мес.<br>HR=0,54; p=0,0015  | 47 мес.<br>NS                 |
| Эрлотиниб + бевацизумаб [2] | 77            | 16,0 мес.                      | 47 мес.                       |
| Эрлотиниб                   | 225           | 12,4 мес.<br>HR=0,53; p<0,0001 | NR<br>NS                      |
| Эрлотиниб + рамицирумаб [3] | 224           | 19,4 мес.                      | NR                            |
| Гефитиниб                   | 172           | 11,2 мес.<br>HR=0,49; p<0,001  | 38,8 мес.<br>HR=0,63; p=0,013 |
| Гефитиниб + карбо + пем [4] | 172           | 20,9 мес.                      | 52,2 мес.                     |
| Гефитиниб                   | 172           | 8,0 мес.<br>HR=0,51; p<0,0001  | 17 мес.                       |
| Гефитиниб + карбо + пем [5] | 172           | 16 мес.                        | NR                            |

комбинации позволило увеличить медиану времени до прогрессирования с 9,7 до 16 мес. при медиане общей выживаемости 47 мес. в той и другой группе. Стало очевидным, что комбинация тирозинкиназного ингибитора и антиангиогенного препарата демонстрирует синергетический эффект. Это послужило основанием для проведения рандомизированного исследования RELAY, в котором сравнивали эффективность и токсичность эрлотиниба и комбинации эрлотиниба и рамицирумаба – моноклонального антитела, блокирующего рецептор VEGF второго типа [3]. В исследование было включено 449 больных, которые ранее не получали противоопухолевой системной терапии. Медиана времени до прогрессирования составила 12,4 мес. в группе эрлотиниба и 19,4 мес. в группе комбинации, что соответствует статистически достоверному снижению риска прогрессирования на 47%. Добавление рамицирумаба сочеталось с проявлениями артериальной гипертензии у 45% больных (степень 3 у 24%), протеинурией у 34% и кровотечением у 3%, что послужило причиной досрочного прекращения приема препарата каждым третьим больным. Короткий срок наблюдения недостаточен для оценки общей выживаемости в исследовании RELAY и будет сообщен позже.

Другой возможный путь повышения эффективности первой линии системной терапии больных НМРЛ с мутацией EGFR – совместное назначение ингибиторов тирозинкиназы и химиотерапии. В японском рандомизированном исследовании у 344 больных добавление к гефитинибу

4 курсов химиотерапии карбоплатином и пеметрекседом достоверно снизило относительный риск прогрессирования на 51% (медиана времени до прогрессирования составила 11,2 мес. и 20,9 мес.) и риск смерти на 30% (медиана общей выживаемости 38,8 мес. в группе гефитиниба и 52,2 мес. в группе комбинации) [4]. Результаты данного исследования стимулировали индийских онкологов на проведение подобного исследования, результаты которого были доложены на конгрессе. Больным с активирующей мутацией гена EGFR в качестве первой линии назначали гефитиниб или комбинацию гефитиниба и химиотерапии с включением 4 курсов карбоплатина и пеметрекседа с последующей поддержкой пеметрекседом [5]. В исследование было включено 350 больных. Добавление химиотерапии достоверно увеличило частоту гематологической токсичности и фебрильной нейтропении (12%), слабости (39%) и нефротоксичности (16%). При этом в группе комбинации медиана времени до прогрессирования составила 16,0 мес. в сравнении с 8,0 мес. в группе гефитиниба, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 49%. Медиана продолжительности жизни в группе гефитиниба составила 17 мес. и не достигнута в группе комбинации, достоверное снижение относительного риска смерти на 55%.

Результаты данных исследований очень актуальны для нашей страны, где осимертиниб назначается лишь отдельным больным в качестве первой линии. В случае недоступности препарата можно получить примерные с ним результаты, комбинируя ингибиторы тирозинкиназы первого поколения (гефитиниб и эрлотиниб) с ингибиторами VEGF (бевацизумаб и рамицирумаб) или химиотерапией. Добавление рамицирумаба в исследование RELAY не привело к снижению частоты прогрессирования за счет роста опухолевого клона с наличием мутации резистентности к ингибиторам первого поколения T790M, которая составила 42% в группе эрлотиниба и 47% в группе эрлотиниба и рамицирумаба. Это свидетельствует о потенциальной эффективности и перспективности назначения осимертиниба в качестве системной терапии второй линии у

Продолжение на стр. 5

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ КУРС  
ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ ОНКОЛОГИИ  
INTERNATIONAL PALLIATIVE  
CARE WORKSHOP (IPCW)**

Владивосток, 12-14 сентября 2019  
Vladivostok, 12-14 September 2019

Проводится Organised by  
При поддержке In partnership with

ASCO  
www.asco.org

www.rgsoncweb.ru

# КИТРУДА®

## Открывает эру PD-1-ингибиторов в России<sup>1</sup>

Для терапии пациентов с:

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

Препарат Китруда® показан для лечения пациентов<sup>2</sup>:

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

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

**Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® (SSI длинная версия) в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-010818**

Торговое название: Китруда®. МНН – пембролизумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг).

Показания к применению: Меланома – для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – в качестве терапии 1-ой линии у пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1  $\geq 50\%$ , при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с химиотерапией препаратом платины-пеметрекседом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ. Для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$ , к ранее получавших терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®. Рак головы и шеи – для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины. Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ) – для лечения пациентов с рефрактерной КЛХ или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. Уротелиальная карцинома – для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которым невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS)  $\geq 1$ ). У больных должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu. Противопоказания: Повышенная чувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет. Беременность. Период грудного вскармливания. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммуносупрессантов до начала терапии препаратом Китруда®, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата Китруда®. Тем не менее, системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций. Особые указания. У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. Применение в период беременности и кормления грудью: Данные о применении пембролизумаба у беременных женщин отсутствуют. Нет данных о секреции пембролизумаба в грудное молоко. Пембролизумаб противопоказан в период грудного вскармливания. Применение у детей: Эффективность и безопасность препарата Китруда® у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют. Побочное действие: Безопасность препарата Китруда® изучалась у 3830 пациентов с распространенной меланомой, НМРЛ, КЛХ или уротелиальной карциномой. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 10%) при применении препарата Китруда®: утомляемость (21%), зуд (16%), сыпь (13%), диарея (12%) и тошнота (10%). Большинство сообщенных нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Иммуноопосредованные нежелательные реакции (все степени тяжести): гипотиреоз – 9,0%, гипертиреоз – 3,5%, пневмонит – 3,6%, колит – 1,9%, гепатит – 0,6%, гипофизит – 0,5%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. РУ выдано на ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия; ONCO-1209684-0044; 08-2018.

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

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



Начало на стр. 1

больных с прогрессированием после получения комбинированной системной терапии.

Еще два исследования были проведены для выбора оптимальной поддерживающей терапии у больных с аденокарциномой, получавших химиотерапию карбоплатином и пеметрекседом или паклитакселом в сочетании с бевацизумабом [6,7]. Больных с отсутствием прогрессирования заболевания рандомизировали в группу поддержки бевацизумабом, пеметрекседом или комбинацией этих препаратов. Было показано, что монотерапия любым из этих препаратов демонстрирует одинаковую с комбинацией медиану общей продолжительности жизни. Отсюда следует, что у больных аденокарциномой, получавших первую линию комбинацией карбоплатин, паклитаксел и бевацизумаб, следует проводить поддерживающую терапию бевацизумабом. В случае назначения в качестве первой линии карбоплатина (цисплатина) и пеметрекседа следует продолжить поддерживающую терапию пеметрекседом.

В этом году не было блокбастеров, обусловленных успехами иммунотерапии. Это объясняется тем, что сейчас большинство рандомизированных исследований по изучению моноклональных антител, ингибирующих контрольные точки иммунного ответа, переместились в ранние стадии НМРЛ в качестве предоперационной или адьювантной терапии. А для получения результатов этих исследований требуется более длительное время. Были озвучены результаты предоперационного назначения атезолизумаба у больных с резектабельным НМРЛ [8]. Больным проводили 2 введения препарата с последующей операцией. Основным критерием была частота значительного морфологического ответа (ЗМО), который определяли как менее 10% жизнеспособных опухолевых клеток в препарате. В исследование были включены 84 больных стадией IB-IIIВ, у которых на фоне атезолизумаба частичная регрессия опухоли отмечена у 6 (7%), стабилизация – у 80 (89%) и прогрессирование – у 4 (4%) больных. При оценке удаленной опухоли ЗМО зарегистрирован у 15 (18%) больных, из них у 5 – полная регрессия опухоли, и не зависел от экспрессии PD-L1. У большинства больных отмечался меньший по выраженности морфологический эффект, сопровождавшийся лимфоцитарной инфильтрацией опухоли, косвенно свидетельствующий об активации противоопухолевого иммунного ответа.

В другом исследовании больным НМРЛ I-IIIА стадиями предоперационно назначали либо 3 введения ниволумаба 3 мг/кг в 1, 15 и 29 дни, либо 3 введения комбинации ниволумаба 3 мг/кг в 1, 15, 29 дни и ипилимумаб в дозе 1 мг/кг 1 день [9]. Основным критерием эффективности была частота ЗМО (менее 10% жизнеспособных клеток в удаленной опухоли). В исследование было включено 44 больных, из них у 7 (16%) больных отмечено прогрессирование заболевания. Прооперировано 37 больных (ниволумаб – 21 и комбинация – 16 больных). ЗМО зарегистрирован у 4 (19%) и 7 (44%) больных соответственно, частота полных морфологических ответов у 2 (10%) и 5 (31%) больных соответствен-

Таблица 2. Результаты неoadьювантной терапии операбельных больных НМРЛ.

| Препарат                                   | Число больных | Стадия  | Число введений | ЗМО | Объективный ответ |
|--------------------------------------------|---------------|---------|----------------|-----|-------------------|
| <b>Иммунотерапия</b>                       |               |         |                |     |                   |
| Атезолизумаб [8]                           | 84            | IB–IIIВ | 2              | 18% | 7%                |
| Ниволумаб                                  | 23            | IA–IIIA | 3              | 17% | 22%               |
| Ниво + ипилимумаб [9]                      | 21            | IA–IIIA | 3              | 33% | 19%               |
| Ниволумаб [10]                             | 20            | IB–IIIA | 2              | 45% | 10%               |
| <b>Иммунотерапия и химиотерапия</b>        |               |         |                |     |                   |
| Ниволумаб + карбоплатин + паклитаксел [11] | 30            | IIIA    | 3              | 80% | 70%               |
| <b>Исторический контроль</b>               |               |         |                |     |                   |
| Цисплатин + доцетаксел + бевацизумаб [12]  | 41            | IB–IIIA | 4              | 27% | 45%               |

но. Эти два исследования подтверждают результаты ранее опубликованного исследования по предоперационному назначению двух введений ниволумаба [10]. Все вместе это свидетельствует о высокой эффективности даже ограниченного двумя введениями ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (таблица 2). Двух введений было достаточно для достижения полного или значительного морфологического ответа у части больных, активации противоопухолевого иммунного ответа у большинства. Предоперационная иммунотерапия не увеличила риск послеоперационных осложнений и лишь в отдельных случаях сопровождалась клиническим прогрессированием. Отсутствие отдаленных результатов не позволяет в настоящее время оценить влияние предоперационной иммунотерапии на прогноз заболевания и будет предметом изучения в рамках проводящихся рандомизированных исследований.

Об успехах иммунотерапии при раке легкого напомнили результаты исследования I фазы пембролизума KEYNOTE 001, опубликованные в приуроченном к началу конгресса номере New England of Medicine [13]. В исследование включались больные с метастатическим НМРЛ с наличием экспрессии PD-L1 1% и более опухолевых клеток и отсутствием активирующих мутаций в гене EGFR и транслокаций ALK. Они получали пембролизумаб в дозе 2 мг/кг в/в 2 раза в неделю или 10 мг/кг в/в 2 или 3 раза в неделю. В исследование был включен 101 больной без предшествующей терапии и 449 больных с ранее проведенной лекарственной терапией. Медиана времени наблюдения составила 60 мес. Медиана продолжительности жизни составила 22,3 мес. для ранее нелеченных и 10,5 мес. для ранее предлеченных больных. Ожидаемая 5-летняя общая выживаемость составила 23,2% и 15,5% соответственно. У больных с экспрессией PD-L1 более 50% 5-летняя общая выживаемость достигла 29,6% и 25% соответственно. Следует вспомнить, что 5-летняя общая выживаемость больных метастатическим НМРЛ, получавших платиносодержащую химиотерапию, не превышала 5%.

За последние годы достигнут существенный прогресс при использовании второго-третьего поколения ингибиторов тирозинкиназы, комбинаций тирозинкиназных ингибиторов с ингибиторами ангиогенеза или химиотерапией для больных с мутацией EGFR и транслокацией ALK. Медиана общей выживаемости вплотную приблизилась к 5 годам. У больных НМРЛ с отсутствием активирующих мутаций основным методом лечения стала иммунотерапия или комбинация иммунотерапии и химиотерапии. Первый опыт, полученный в рамках

первой фазы, продемонстрировал способность иммунотерапии индуцировать длительные ремиссии (5 лет и более) или даже выздоровление у каждого четвертого больного. Можно надеяться, что в ближайшие годы и для больных, получавших иммунотерапию, медиана продолжительности жизни вплотную приблизится к пяти годам.

**Литература:**

- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. *Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med. 2018; 378: 113-125.
- Seto T, Kato T, Nishio M, et al. *Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (JQ25567): an open-label, randomized, multicenter, phase 2 study.* Lancet Oncol. 2014; 15: 1236-1244.
- Nakafawe K, Garon EB, Seto T, et al. *RELAY: a multicenter, double-blind, randomized phase 3 study of erlotinib in combination with ramcicirumab or placebo in previously untreated patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer.* ASCO 2019, abstract 9000.
- Nakamura A, Inoue A, Morita S, et al. *Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009).* ASCO 2018, abstract 9005.
- Voronha V. *Gefitinib versus gefitinib-pemetrexed-carboplatin in EGFR mutated lung cancer.* ASCO 2019, abstract 9001.
- Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, et al. *ECOG-ACRIN 5008: pemetrexed, bevacizumab or the combination as maintenance therapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer.* ASCO 2019, abstract 9002.
- Seto T, Azuma K, Yamanaka T, et al. *A randomized phase III study of continuation maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after induction therapy with carboplatin, pemetrexed and bevacizumab for advanced non-squamous non-small cell lung cancer without sensitizing EGFR mutations: a COMPASS study.* ASCO 2019, abstract 9003.
- Kwiatkowski DJ, Rusch V, Chafit J, et al. *Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer: interim analysis and biomarkers data from a multicenter study.* ASCO 2019, abstract 8503.
- Cascone T, William W, Weissserferd A, et al. *Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab for resectable non-small cell lung cancer: clinical and correlative results from the NEOSTAR study.* ASCO 2019, abstract 8504.
- Forde PM, Chafit JE, Smith KN, et al. *Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer.* N Engl J Med 2018; 378: 1976-1986.
- Chafit JE, Rusch V, Ginsberg MS, et al.

Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab plus chemotherapy and adjuvant bevacizumab in patients with resectable nonsquamous non-small-cell lung cancers. J Thorac Oncol. 2013; 8: 1084-90.

12. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. *Phase II study of neo-adjuvant chemo/immunotherapy for resectable stage IIIA non small cell lung cancer-NADIM study.* IASLC 19th World Conference on Lung Cancer 2018, abstract OA01.05.

13. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. *Five-year overall survival for patients with advanced non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study.* N. Engl J Med, published online June 2, 2019.

## НОВЫЙ МЕТОД ПРОГНОЗА РЕЦИДИВА У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПОЧКИ НА ОСНОВЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Группа ученых из Китая опубликовала в The Lancet Oncology работу, в которой предложила новый метод прогноза рецидива у больных локализованным светлоклеточным почечно-клеточным раком (ПКР) на основе панели из шести однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП).

Авторы сперва ретроспективно проанализировали 227 опухолевых образцов больных локализованным светлоклеточным ПКР из архива Sun Yat-sen University (внутренняя выборка) для того, чтобы проверить 44 ОНП, ответственных за развитие рецидива по данным исследования The Cancer Genome Atlas (выборка TCGA на основе 114 образцов). Авторы разработали классификатор на основе шести ОНП, опираясь на предположительную связь безрецидивной выживаемости (БВ) больных и этих ОНП. Этот классификатор был валидирован на ретроспективной когорте исследования с участием 441 больного локализованным светлоклеточным ПКР (контрольная выборка). Первичными конечными точками были БВ и общая выживаемость (ОВ).

Несмотря на то, что внутриопухолевая гетерогенность была обнаружена у 48 (23%) из 206 доступных образцов, предиктивная способность шести ОНП была примерно одинаковой во всех трех контрольных наборах: площадь под кривой AUC через 5 лет составила 0,749; 0,734 и 0,736 соответственно. Классификатор на основе шести ОНП точно предсказал БВ пациентов во всех наборах валидации (отношение рисков 5,32 во внутреннем тестовом наборе, 5,39 в контрольном наборе и 4,62 в наборе TCGA; все p<0,0001) независимо от возраста и пола пациента, стадии опухоли, степени злокачественности опухоли или некроза. Авторы объединили классификатор и клинико-патологические факторы риска (стадия опухоли, степень злокачественности и некроз) для создания номограммы, предсказательная точность которой была значительно выше, чем у каждой отдельной переменной (AUC через 5 лет 0,811).

Эксперты Yair Lotan и Vitaly Margulis из Department of Urology, UT Southwestern Medical Center (Даллас) отметили необходимость точных инструментов прогноза рецидива локализованного ПКР, особенно у больных, получающих адьювантную терапию в лечении ПКР. «Были два больших исследования, в которых изучали эффективность ингибиторов тирозинкиназ в адьювантном режиме, которые получили совсем разные результаты», – пишут Yair Lotan и Vitaly Margulis. Результаты исследования S-TRAC, в котором изучали сунитиниб в адьюванте у больных светлоклеточным ПКР высокого риска, продемонстрировали выигрыш в БВ, но не ОВ. В исследовании ASSURE, в котором сравнивали адьювантную терапию сунитинибом, сорафенибом или плацебо, не было продемонстрировано никакой разницы между группами. В исследованиях PROTECT (пазопаниб против плацебо) и ATLAS (акситиниб против плацебо) также не было показано преимуществ адьювантной терапии. Интерес к ней, тем не менее, не угасает. Возможно, считают эксперты, дело в правильном отборе больных. Для оценки прогноза ПКР используют несколько клинических и патоморфологических параметров, которые входят в такие прогностические модели, как University of California Los Angeles integrated staging system, SSIGN и шкала Лейбовича. У них есть свои ограничения, а потому молекулярные маркеры, способные повысить прогностическую значимость существующих методов, представляют наибольший интерес.

Несмотря на то, что предложенный классификатор на основе шести ОНП выглядит многообещающе, есть и другие, которые обладают высокой прогностической значимостью независимо от клинических факторов. Например, Clear Code 34 (34-генная панель) и панель Rini (16-генная), пишут Yair Lotan и Vitaly Margulis. Одно очевидно, продолжают эксперты, что внедрение молекулярных маркеров в клиническую практику необходимо для того, чтобы внедрить персонализированный подход к лечению больных, а не единый, как сейчас, «когда мы перелечиваем одних пациентов и недолечиваем других».

**Источники:**

- Jin-Huan Wei, Zi-Hao Feng, Prof Yun Cao, Prof Hong-Wei Zhao, Zhen-Hua Chen, Prof Bing Liao, et al. *Predictive value of single-nucleotide polymorphism signature for recurrence in localised renal cell carcinoma: a retrospective analysis and multicentre validation study.* Lancet Oncol. 2019 Apr; 20(4): 591-600.
- Yair Lotan, Vitaly Margulis. *Predicting recurrence in patients with localised renal cell carcinoma after nephrectomy.* The Lancet Oncology. Volume 20, Issue 4, P.473-475, April 01, 2019.

# БЫСТРЫЙ, ВЫРАЖЕННЫЙ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ

# RESPONSE

**ЛЕНВИМА® + эверолимус:**  
**первая и единственная комбинация**  
**двух таргетных препаратов, одобренная**  
**для лечения пациентов с распространенным ПКР,**  
**после одной линии анти-VEGF-терапии<sup>1\*</sup>**

 **Быстрый:**  
 Среднее время  
 до объективного  
 ответа: 2 месяца<sup>2</sup>

 **Выраженный:**  
 Частота объективного  
 ответа: 43%<sup>3</sup>

 **Длительный:**  
 Медиана выживаемости  
 без прогрессирования:  
 14,6 месяца<sup>3</sup>

**Литература:** 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕНВИМА®; РУ ЛП 003398 от 29.12.2015, с изменениями от 29.10.2018. 2. Glen H. Lenvatinib therapy for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2016;12(19):2195-2204. 3. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1473-1482;

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕНВИМА® (ленватиниб)

**Показания:** в комбинации с эверолимусом для терапии пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов; для терапии пациентов с прогрессирующей местно-распространенной или метастатической дифференцированной карциномой щитовидной железы, рефрактерной к радиоактивному йоду; для монотерапии взрослых пациентов с прогрессирующим или неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, ранее не получавших системной терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют), хронические заболевания почек в терминальной стадии (данные по эффективности и безопасности отсутствуют). **С осторожностью:** пациентам с артериальной гипертензией; протеинурией; нарушением функции почек; почечной недостаточностью / гастроинтестинальной токсичностью; сердечной дисфункцией; синдромом обратимой задней энцефалопатии / синдромом обратимой задней лейкоэнцефалопатии; с печеночной недостаточностью; с риском тромбоза артерий; с риском кровотечений; возможно образование фистул и гастроинтестинальная перфорация; возможно удлинение интервала QT; с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; с застойной сердечной недостаточностью; брадикардией; при одновременной терапии лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (необходим мониторинг ЭКГ); возможно нарушение баланса электролитов, такие как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомagneмия; возможен гипотиреоз; нарушение подавления уровня ТТГ в крови, дисфункция щитовидной железы; в случае хирургических вмешательств ухудшение заживления ран; пациентами азиатской расы; старше 75 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Рекомендованная суточная доза левватиниба для терапии пациентов с почечно-клеточной карциномой - 18 мг (в комбинации с 5 мг эверолимуса); для терапии пациентов с карциномой щитовидной железы - 24 мг; для пациентов с гепатоцеллюлярным раком суточная доза левватиниба составляет 8 мг (две капсулы 4 мг) один раз в сутки для пациентов с массой тела < 60 кг и 12 мг (три капсулы 4 мг) один раз в сутки для пациентов с массой тела ≥ 60 кг. Доза левватиниба может быть уменьшена в зависимости от проявлений токсичности. Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза либо до проявления неприемлемой токсичности. Рекомендации по коррекции дозы содержатся в полной версии инструкции. **Побочное действие:** *очень часто* (≥1/10): инфекция мочевыводящих путей, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гипотиреоз, гипокальциемия, гипокалиемия, снижение аппетита, снижение массы тела, бессонница, головная боль, головокружение, дисгевзия, кровотечение, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, дисфония, диарея, боль в животе, воспаление полости рта, рвота, тошнота, боль в полости рта, запор, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сыпь, алопеция, боль в спине, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, протеинурия, утомляемость, астения, периферический отек, повышение концентрации билирубина в крови, гипоальбуминемия, повышение активности АЛТ, АСТ. Часто (≥1/10, 1/10<): лимфопения, обезвоживание, гипомagneмия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, удлинение интервала QT, снижение фракции выброса, гиперхолестеринемия, тромбоз легочной артерии, фистула прямой кишки, метеоризм, повышение активности липазы, амилазы, повышение уровня ГГТ, ЩФ, ТТГ, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, почек; холецистит, эпизоды почечной недостаточности, печеночная энцефалопатия, повышение концентрации креатинина, мочевины в крови, гиперкератоз, чувство дискомфорта. *Нечасто* (≥ 1/1000 < 1/100) перинеальный абсцесс, инфаркт селезенки, синдром обратимой задней энцефалопатии, монопарез, транзиторная ишемическая атака, панкреатит, повреждение клеток печени/гепатит.

**Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата ЛЕНВИМА® (РУ: ЛП-003398 от 29.12.2015, с изменениями от 29.10.2018 г.)**

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

\*одобренная в России на сегодняшний день, ПКР = почечно-клеточный рак, VEGF = фактор роста эндотелия сосудов

ООО «Эйсай»  
 Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1, этаж 21  
 Бизнес-центр «Лотте»  
 Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027  
 e-mail: info\_russia@eisai.net, www.eisai.ru



# ASCO 2019: ЗАМЕТКИ РАДИОТЕРАПЕВТА



**Денегина**

**Наталья Владимировна**

Заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», кандидат медицинских наук, Ульяновск

Дни самого крупного онкологического конгресса в мире (в 2019 году ASCO насчитал 45 тысяч участников), к которому научное сообщество готовится целый год, пролетели практически незаметно, вновь оставив ощущение праздника и настоящего восхищения работой организаторов, которые всегда продумывают все до мелочей, начиная от регулярной подачи автобусов из разных уголков Чикаго, указателей, безукоризненного технического и информационного обеспечения и заканчивая едой, отличным кондиционированием залов и многочисленными станциями для подзарядки телефонов. Непосредственной информации для радиотерапевтов в этот раз было не так много, но запоминающихся в целом сессий – достаточно.

## Опухоли головы и шеи

Одной из наиболее интересных сессий по ОГШ стала, на мой взгляд, дискуссия в отношении актуальности (в данный момент) де-интенсификации лечения больных ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком головы и шеи. Выступающие за де-интенсификацию д-р Nathan из университета Луизианы и д-р Burtness из онкологического центра Йельского университета привели абсолютно логичные аргументы, основываясь на имеющихся весьма известных данных, в частности, Faraji et al. о постоянно возрастающем количестве ВПЧ-позитивных ОГШ как среди мужчин, так и среди женщин [1], или Ang et al. 2010 года о значительно лучших отдаленных результатах стандартного лечения и прогнозе для ВПЧ-позитивных опухолей по сравнению с ВПЧ-негативными [2], о роли индукционной химиотерапии в качестве биомаркера чувствительности к ионизирующему излучению (Magur et al., 2017 [3]), о выраженных побочных эффектах стандартного радикального или адьювантного химиолучевого лечения, делающих его поистине мучительным для пациентов, и т.д. Основной стратегией для де-интенсификации в настоящее время представляется сни-

жение ранней и отсроченной токсичности за счет уменьшения доз химиотерапии как компонента лечения, уменьшения продолжительности облучения (опять-таки за счет уменьшения дозы) и, возможно, избегания мультимодального лечения в целом.

Но их оппоненты, профессор Vincent Gregoire, бывший президент ESTRO, и д-р Richmond из медицинской школы Гарварда, были настолько убедительны, что подавляющее большинство слушателей в зале сошлись во мнении: время для де-интенсификации пока еще не настало по причине отсутствия четких доказательств безопасности данного подхода. Основными доводами против стали следующие:

1. Распространенность ВПЧ-ассоциированных опухолей головы и шеи чрезвычайно разнообразна и неоднородна в мире, от 60-80% в странах развитого мира до всего лишь 10-15% в развивающихся странах. При этом мало что произошло с привычкой курения: в большинстве стран Азии и на немалой территории Европы курильщики преобладают, поэтому процент ВПЧ-позитивных некурящих больных (потенциально подходящих для модифицированного де-интенсифицированного лечения) невелик. По результатам крупного исследования из Северной Америки, Бразилии и Европы, основанным на данных регистров, отдаленные показатели лечения ВПЧ-позитивных курильщиков хуже, чем у некурящих – а ведь именно они пока преобладают, составляя до 80% больных [4].

2. При определении показаний к адьювантному лучевому или химиолучевому лечению очень важно иметь полную и адекватную информацию, прежде всего, о крае резекции, поскольку это определяющий фактор развития рецидива. Но при этом существуют весьма значительные расхождения в определении негативного края резекции, варьирующие в рекомендациях различных профессиональных сообществ и зависящие от локализации процесса и типа хирургии. Так, для традиционной открытой хирургии достаточным считается отступ 1 см, при эндоскопическом иссечении опухоли многие сообщества считают близким краем 5 мм и менее, при этом отступ более 1 мм считается адекватным при раке складчатого отдела гортани, тогда как в ротовой полости он должен составлять не менее 4 мм, а при раке ротоглотки – не менее 5 мм. Подобные неоднозначные представления рождают немало вопросов, к примеру, означает ли трансоральная хирургия (TORS) обязательное проведение адьювантного лечения, при каком отступе можно безопасно отказаться от послеоперационного облучения при отсутствии признаков поражения лимфоузлов и т.д. Пока четких ответов на эти вопросы не существует, и до 70% прооперированных больных нуждаются в адьювантном лучевом или химиолучевом лечении.

3. Два крупных рандомизирован-

ных исследования 2018 года (европейское De-ESCALaTE и американское RTOG 1016) по сравнению результатов химиолучевого лечения с применением цетуксимаба (которое рассматривается как де-эскалация ввиду признанной меньшей токсичности) со стандартным радикальным облучением с цисплатином у больных ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки явились своеобразным провалом де-интенсификации, показав достоверное ухудшение показателей общей выживаемости.

4. По данным опроса пациентов (Brotherston et al. [5]), многие больные (более трети) просто не готовы идти на риск даже минимального снижения выживаемости путем отказа от более интенсивного лечения.

Говорить об актуальности вопросов де-интенсификации в России можно будет хотя бы тогда, когда обследование на ВПЧ будет охватывать большую часть контингента больных ОГШ; в настоящее время ни определение p-16 как суррогатного маркера ВПЧ, ни выявление ДНК вируса не входят в стандарт обследования даже больных раком ротоглотки, а осведомленность врачей о ценности этого анализа для определения дальнейшей тактики лечения пациентов невелика.

Среди представленных в виде устных абстрактов результатов новых исследований обращают на себя внимание следующие.

Два исследования от китайских авторов были посвящены химиолучевому лечению рака носоглотки с индукционной химиотерапией или без нее. Jun Ma et al. в своем исследовании 3 фазы постарались определить роль комбинации гемцитабин/цисплатин, которая обычно используется в лечении больных рецидивным или метастатическим раком носоглотки, в качестве индукционной терапии пациентов с местнораспространенным процессом III-IVB стадии [6]. В исследовании были включены 480 больных из 12 центров и рандомизированы в группу стандартного химиолучевого лечения (с цисплатином в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> раз в 3 недели) или группу индукционной химиотерапии (гемцитабин 1 г/м<sup>2</sup> в 1, 8 дни и цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, 3 цикла с интервалом 3 недели) с последующим ХЛЛ. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости (первичная конечная точка) продемонстрировали явные преимущества исследуемого подхода: 85,8% против 77,2%, HR=0,53; p=0,003; перевес был и в общей выживаемости (94,6% против 90,3%), и в выживаемости без метастазов (91,1% против 84,4%) за 3 года. При этом переносимость лечения была очень хорошей (почти 97% больных закончили лечение полностью), правда, при более выраженной и более частой миелосупрессии и гастроинтестинальной токсичности в качестве ранних осложнений в группе индукции.

Отличие второго исследования

3 фазы (n=476) по индукционной химиотерапии при раке носоглотки III-IVB стадии от первого состояло в схеме лекарственного лечения (использовалась стандартная комбинация цисплатин/5-фторурацил, 2 цикла в качестве индукции) и в уменьшении дозы цисплатина для последующего химиолучевого лечения (80 мг/м<sup>2</sup> цисплатина раз в 3 недели). Трехлетние результаты впервые были представлены на конгрессе ASCO 2017 года, и в этот раз авторы показали 5-летние данные [7]. Интересно отметить, что облучение проводилось либо конвенционально (2-D), либо с помощью IMRT; этот факт более всего смущал и самих авторов, поэтому они провели дополнительный анализ в подгруппах 2D и IMRT и статистически достоверных отличий в основных показателях не выявили. И снова высокодостоверное преимущество показала индукционная ХТ: разница в 5-летней выживаемости превысила 10% (73,4% против 63,1%; p=0,005), как и выживаемость без метастазов (82,8% против 73,1%; p=0,013) и общая выживаемость с разницей в 4%. Явных различий в частоте ранних осложнений 3-4 степени между группами не было; интересно, что среди поздних осложнений единственно достоверным оказалось более частое повреждение глаз в группе стандартного химиолучевого лечения – вполне вероятно, что именно эти пациенты получали 2D конвенциональное облучение. В любом случае, результаты этих двух исследований могут изменить существующую стандартную практику лечения больных местнораспространенным раком носоглотки в сторону более широкого применения индукционной химиотерапии. Для радиотерапевтов это хорошая новость: даже при наличии порой огромных очередей на облучение можно спокойно вносить больного в лист ожидания с учетом минимум 6-7 недель индукционного лечения, да еще и появляется возможность облучать меньший опухолевый объем при условии положительного ответа опухоли на химиотерапию.

Ожидаемое, неоднократно упоминаемое и анонсируемое (до самого выступления авторов) рандомизированное исследование 2 фазы ORATOR включало, впрочем, малое число больных из нескольких центров Канады и Австралии – по 34 пациента в каждой группе. Авторы намеревались продемонстрировать возможности трансоральной хирургии (TORS) с более традиционным методом лучевой терапии в плане уменьшения нарушений глотания при раннем раке ротоглотки и показать преимущества элегантного хирургического вмешательства в сравнении с варварским радикальным облучением [8]. Оценка производилась с помощью специальных шкал и опросников. Пациенты с T1-2 получали либо радикальный курс лучевой терапии (при поражении лимфоузлов – на

фоне химиотерапии), либо TORS ± адьювантное лучевое/химиолучевое лечение в зависимости от полученного морфологического результата. Попытка не удалась: последствия облучения оказались менее значительны в плане усугубления дисфагии, чем TORS, хотя разница не соответствовала уровню клинически значимых изменений. Облучение показало преимущества и в плане меньшего болевого синдрома с меньшим потреблением анальгетиков, и менее выраженного тризма, и более низкого риска кровотечений. При этом показатели выживаемости, общей и безрецидивной, за 5 лет не отличались между группами. Эти данные подтверждают необходимость полноценного информирования пациентов о возможном влиянии данных двух методов на последующее качество жизни с предоставлением пациенту собственного выбора.

## Немелкоклеточный рак легкого

Одна из сессий по местнораспространенному раку легкого (который по-прежнему во всем мире диагностируется примерно в трети случаев) была посвящена вопросам меняющейся парадигмы лечения этой коварнейшей опухоли, хотя одновременная химиолучевая терапия пока остается стандартом для большинства больных с III стадией, позволяя достичь медианы выживаемости в 20 месяцев, средней безрецидивной выживаемости в 10-12 месяцев и потолка 5-летней общей выживаемости в 15-20%. Основные проблемы стандартного лечения связаны с высокой агрессивностью опухоли, трудностями облучения опухолей грудной клетки из-за непосредственной близости высоко радиочувствительных критических органов (здоровой легочной ткани, сердечной мышцы и сосудов) и высокой токсичностью именно химиолучевого лечения, особенно для более пожилых пациентов с солидным стажем курения и сниженными функциональными возможностями сердца и легких. Результаты исследования PACIFIC привнесли солидную порцию оптимизма, продемонстрировав весомое улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости при добавлении дурвалумаба у больных нерезектабельным НМРЛ III стадии без признаков прогрессирования после химиолучевого лечения по сравнению с плацебо [9]. При этом более раннее начало введения дурвалумаба (в пределах 14 дней после окончания химиолучевой терапии) приводило к улучшению общей выживаемости, как показал дополнительный анализ. В связи с этим введение дурвалумаба в дозе 10 мг/кг веса каждые 2 недели в течение года, начатое в ближайшие 2 недели после окончания химиолучевой терапии, не просто становится новым терапевтическим подходом для этих больных, но и рождает новые варианты интеграции иммунотерапии в лечение первичных пациентов с местнораспространенным НМРЛ.

Продолжение на стр. 7

Дайте шанс на жизнь  
большему числу пациентов  
с ОПДИВО®



**ОПДИВО®**  
(ниволумаб)



**ЕРВОЙ®**  
(ипилимумаб)

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА  
У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПРОМЕЖУТОЧНЫМ ИЛИ ПЛОХИМ  
ПРОГНОЗОМ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЯ

**ОПДИВО®**  
(ниволумаб)

В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО  
ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА (ПКР) У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ  
ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®<sup>1</sup>

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

**Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

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

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-190219.



Начало на стр. 6

1. Проведение иммунотерапии одновременно с химиолучевым лечением с последующей консолидацией. Этот подход в настоящее время тестируется в исследовании PACIFIC 2 и еще как минимум в 8 других исследованиях с различными иммунопрепаратами, и весь мир с нетерпением ожидает их результатов. На конгрессе в качестве постера были представлены результаты проспективного мультицентрового исследования I фазы по применению пембролизумаба одновременно с ХЛТ у 23 больных нерезектабельным НМРЛ III стадии [10]. Авторы не наблюдали дозозамещающей токсичности ни в одной из когорты пациентов, лечение оказалось толерантным, с наиболее частым осложнением в виде иммуноиндуцированного пневмонита у 4 больных. При этом предварительные данные по средней безрецидивной выживаемости оказались многообещающими: 20,3 месяца у тех больных, кто получил 2 и более дозы препарата.

2. Комбинация иммунотерапии со стереотаксической лучевой терапией при I стадии НМРЛ: восемь продолжающихся исследований, в основном, I/II фазы и PACIFIC 4 (III фаза, сравнение с плацебо).

3. Иммунотерапия после завершения химиолучевого лечения в консолидирующем/поддерживающем режиме с менее частым введением препарата, но в течение более длительного периода (3 исследования, в т.ч. PACIFIC 6).

4. Полное замещение химиотерапевтического компонента иммунотерапией. И химиопрепараты для ХЛТ при НМРЛ, и ингибиторы контрольных точек отлично взаимодействуют с ионизирующим излучением, проявляя радиосенсибилизирующие свойства, но если дозы химиопрепаратов для одновременной ХЛТ являются скорее субоптимальными, радиосенсибилизирующими ввиду высокой токсичности, то введение стандартных доз иммунопрепаратов на фоне облучения грудной клетки не приводит к дозозамещающей токсичности (см. выше), поэтому теоретически можно предположить более высокую эффективность подобной комбинации при приемлемой токсичности, даже при интенсификации лучевой терапии (гипофракционирование). В настоящее время 4 исследования I фазы и 1 – II фазы исследуют безопасность и предварительную эффективность данного подхода.

#### Протонная vs фотонная лучевая терапия

Первый слайд, которым открывалась сессия по данной теме, содержал короткое «У нас есть вопросы!» И действительно, за те десятилетия, в течение которых мир обзавелся 54 центрами протонной терапии (23 из них – в Соединенных Штатах), потратив и продолжая тратить немалое количество средств на их строительство и поддержание, вопросов в итоге накопилось немало: кому же в большей степени показана протонная терапия и на каком этапе лечения? Есть ли разница в токсичности? Какова оптимальная логистика попадания в центры протонной терапии, насколько это доступно и какова, в конце концов, реальная стоимость этого лечения? Протонная терапия насчитывает уже 65-летнюю историю – с 1954 года, когда впервые в Lawrence Berkeley National Lab был запущен первый протонный ускоритель для проведения лучевой терапии больным с доброкачественными новообразованиями, а спустя три года, в 1957 году, в шведском университете Uppsala впервые было использовано основное свойство протонов – пик Брэгга. Но до сих пор в силу невысокой доступности лечение представляется почти экзотическим, а некоторые развитые страны, например, Канада и Израиль, до сих пор не имеют ни одного протонного центра. Дискуссия развернулась в рамках сессии по детской нейроонкологии, и, по сути, авторы спорить друг с другом не собирались, ибо это та самая ниша, которую протоны заняли максимально прочно – опухоли головного мозга у детей. Несмотря на практически идентичную относительную биологическую эффективность протонного излучения в сравнении с фотонным (ОБЭ – показатель, определяющий, во сколько раз какое-либо излучение по своему биологическому эффекту отличается от стандартного рентгеновского или гамма-излучения в ту или иную сторону; ОБЭ для протонов = 1.1), протоны обладают одним чудесным свойством: на пути своего следования в тканях до мишени они вызывают крайне мало актов ионизации, сохраняя ткани практически нетронутыми, так же как и за пределами мишени вследствие резкого падения градиента дозы. Протоны способны практически полностью элиминировать «выходящую» дозу излучения, составляющую при использовании фотонов 10-50% от предписанной. Подобное щажение здоровых тканей мозга жизненно важно у детей для снижения осложнений со стороны растущих структур, чувствительных к малым и умеренным дозам. Интегральная доза, то есть энергия излучения, поглощенная во всей массе облучаемого вещества, в том числе и здоровых тканях, всегда меньше при использовании протонов. К примеру, было установлено, что при облучении опухолей орбиты методом IMRT (фотонами) интегральная доза в 3,5 раза выше, чем при применении протонов (Ladra, 2014 [11]). Это имеет большое значение, особенно в детской нейроонкологии, поскольку даже относительно небольшие дозы излучения на критически важных структурах мозга способны значительно снизить качество жизни юных пациентов в будущем. Но при этом протоны обнаружили дополнительный спектр токсичности, который отсутствует у старых добрых фотонов. В первую очередь это плохо изученная проблема резкого скачка относительной биологической эффективности в конечном участке пучка протонов за пределами мишени, способного привести к тяжелейшим осложнениям, в

частности, к некрозу ствола головного мозга при локализации опухолей в задней черепной ямке, такие случаи описаны в литературе. Изучение каждого из них позволило снизить риск подобной токсичности до минимума, в 2018 году были опубликованы рекомендации Национального Института Рака по предотвращению повреждений ствола [12]. По этой и многим другим причинам обучение работе на протонных ускорителях не должно сводиться только к демонстрации нажатия кнопок. Это должна быть кропотливая и достаточно длительная работа по обучению команды врачей, физиков, инженеров и других специалистов. Но самую, пожалуй, большую проблему могут доставить неудобства, связанные с малым количеством протонных центров и удаленностью их от тех конкретных больных, которым реально может понадобиться такое лечение. Даже если маленький пациент, прооперированный, к примеру, по поводу медуллобластомы или глиомы высокой степени злокачественности, которому требуется незамедлительное начало лучевой терапии через 3 недели максимум, доберется до ближайшего протонного центра, не факт, что центр не будет переполнен, да и «финансовая токсичность» лечения в отсутствие поддержки страховой компании зачастую является непреодолимым фактором. Так и выходит, что фотонная лучевая терапия опухолей любых локализаций, неуклонно совершенствующаяся на протяжении многих десятилетий, видимо, еще долго будет оставаться лидером по востребованности и использованию. Только клинические контролируемые исследования III фазы способны в сравнении показать преимущества и недостатки протонной и фотонной терапии, но они, к сожалению, слишком дороги и потому малочисленны.

Сессия по применению каннабиса в онкологии проходила в большом зале, который оказался абсолютно полон, явившись подтверждением немалого интереса к этой теме. По данным опросов онкологических больных [13], не менее четверти из них принимают марихуану на фоне противоопухолевого лечения, причем треть начали делать это впервые. Основная причина – попытка уменьшить боль и тошноту, но более четверти пациентов полагают, что марихуана обладает и противоопухолевым эффектом. Однако лишь 15% врачей способны дать хоть какие-либо пояснения по этой теме, что говорит о следующем: мы не обладаем достаточными знаниями о роли каннабиса в ведении и лечении наших пациентов – отсюда и огромный интерес. А меж тем противоопухолевая активность каннабиноидов при опухлях легких была продемонстрирована еще в 1975 году Munson и соавторами, но затем последовал более чем 20-летний пробел в подобных работах. Впоследствии была выявлена повышенная экспрессия каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2 у больных

#### Каннабиноиды в онкологии

с агрессивными формами рака яичников, легкого, молочной железы, колоректального рака. При этом данные по влиянию каннабиноидов на опухолевый процесс были весьма противоречивы: исследования на животных первого десятилетия XXI века показали их стимулирующее воздействие на опухоль, тогда как последующие работы продемонстрировали супрессию опухоли, синергию с такими препаратами, как темозоломид, паклитаксел, гемцитабин, 5-фторурацил, и протективное воздействие, в частности, на нормальную мозговую ткань. Предполагается немалое количество механизмов противоопухолевой активности каннабиноидов, а также их радиосенсибилизирующее действие – но, увы, пока есть лишь единичные исследования, поэтому противоопухолевый эффект каннабиса точно неизвестен. Правда, имеются данные о его иммуносупрессивном эффекте: по результатам ретроспективного исследования на 140 больных, получавших иммунотерапию ниволумабом, каннабис был единственным фактором, ассоциированным со сниженным ответом на лечение (15,9% против 37,5% [14]). Однако основной целью к назначению каннабиноидов в тех странах, где это разрешено, остается уменьшение негативных симптомов, сопровождающих опухолевый процесс и развивающихся в процессе противоопухолевого лечения. В проспективном анализе по безопасности и эффективности каннабиса на большой популяции больных установлен позитивный эффект у 95,9% больных: улучшение сна у 71%, уменьшение слабости у 56%, снижение депрессии и тревожности у 74%, тошноты и рвоты у 55%, и 36% больных отказались от приема опиатов [15]. В отношении уменьшения болевого синдрома имеется немало статей, обзоров, абстрактов с весьма неоднозначными мнениями авторов, но основной вывод таков: наиболее вероятно, что каннабиноиды играют роль в уменьшении нейропатической боли и, возможно, других видов боли. Маловероятно, что количество клинических исследований по применению каннабиса у онкологических больных резко увеличится в ближайшее время из-за политики однозначного запрета на его употребление во многих странах – но будем следить за новыми данными, в частности, из США, где широкое медицинское использование марихуаны легализовано в 33 штатах, а ограниченное применение в медицинских целях – в 14 штатах. Лекторы сошлись во мнении, что медицинское сообщество должно настаивать на ослаблении жестких ограничений по проведению клинических исследований с использованием медицинской марихуаны. Полагаю, что радиотерапевты с большим нетерпением ожидали бы данных о возможностях каннабиса в уменьшении боли на фоне, например, химиолучевого лечения больных с ОГС, а также в предотвращении развития как ранних (мукозиты), так и поздних лучевых осложнений, в частности, лучевых пневмонитов.

#### Литература:

- Faraji F, et al. The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer is increasing regardless of sex or race, and the influence of sex and race on survival is modified by human papillomavirus tumor status. *Cancer*. 2019 Mar 1; 125(5): 761-769.
- Ang KK, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1; 363(1): 24-35.
- Marur S, et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx – ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol*. 35: 490-497.
- D'Souza G, et al. Effect of HPV on head and neck cancer patient survival, by region and tumor site: A comparison of 1362 cases across three continents. *Oral Oncology* 2016; 62: 20-27.
- Brotherston DC, et al. Patient preferences for oropharyngeal cancer treatment de-escalation. *Head Neck*. 2013 Feb; 35(2): 151-9.
- Jun Ma, et al. Gemcitabine and cisplatin (GP) induction chemotherapy (IC) plus concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC): A phase 3, multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 37, 2019 (suppl; abstr 6003).
- Ming-Yuan Chen, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 37, 2019 (suppl; abstr 6004).
- Nichols AC, et al. A phase II randomized trial for early-stage squamous cell carcinoma of the oropharynx: Radiotherapy versus trans-oral robotic surgery (ORATOR). *J Clin Oncol*. 37, 2019 (suppl; abstr 6006).
- Antonia SJ, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919-1929.
- Jabbour SK, et al. Prospective phase I multi-institutional trial of PD-1 blockade with pembrolizumab during concurrent chemoradiation for locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 37, 2019 (suppl; abstr 8511).
- Ladra MM, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. *Radiat Oncol*. 2014 Oct; 113(1): 77-83.
- Haas-Kogan D, et al. National Cancer Institute Workshop on Proton Therapy for Children: Considerations Regarding Brainstem Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 May 1; 101(1): 152-168.
- Pergam SA, et al. Cannabis use among patients at a comprehensive cancer center in a state with legalized medicinal and recreational use. *Cancer*. 2017 Nov 15; 123(22): 4488-4497.
- Taha T, et al. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist*. 2019 Apr; 24(4): 549-554.

# РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ОСНОВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОНГРЕССА ASCO 2019



**Гафанов Рустем Айратович**  
Старший научный сотрудник  
ФГБУ «Российский научный центр  
рентгенодиагностики»,  
Москва

В лечении метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) продолжается революция. Абиратерон и доцетаксел являются стандартными вариантами лечения для пациентов с мГЧРПЖ. В исследовании CHAARTED было продемонстрировано, что доцетаксел в комбинации с андрогендепривационной терапией (АДТ) увеличивал общую выживаемость по сравнению только с АДТ. При медиане наблюдения в 53,7 месяца общая выживаемость (ОВ) составила 57,6 месяца в группе химиогормональной терапии и 47,2 месяца в группе только с АДТ [1]. В группе пациентов с большим объемом метастатического поражения разница была наиболее выраженной: медиана ОВ составила 51,2 месяца при комбинированном лечении по сравнению с 34,4 месяца только с АДТ (HR 0,63; 95% CI 0,50-0,79). Не было выявлено достоверной разницы в ОВ при малом объеме метастатического поражения.

Что касается абиратерона, то в двух исследованиях LATITUDE и STAMPEDE было предоставлено достаточно доказательств преимущества общей выживаемости комбинации абиратерона с АДТ и преднизолоном по сравнению только с АДТ. В исследовании LATITUDE после медианы наблюдения в 51,8 месяца медиана ОВ с абиратероном составила 53,3 месяца по сравнению с 36,5 месяца в группе только с АДТ (HR 0,66). В исследовании STAMPEDE было продемонстрировано увеличение ОВ как при большом, так и при малом объеме метастатического поражения, эти данные были представлены на конгрессе ESMO в 2018 году (HR 0,64;  $p=0,034$ ) [2, 3]. Однако ни одно из этих исследований не сравнивало экспериментальную группу с АДТ в сочетании с нестероидными антиандрогенами (НСАА) 1 поколения (бикалутамид, нилутамид или флутамид). Кроме того, в исследованиях с абиратероном пациентам не проводилась предварительная химиотерапия доцетакселом. Согласно промежуточным ре-

зультатам исследования III фазы ENZAMET, энзалутамид статистически достоверно увеличивал время до прогрессирования (ВВП) и ОВ при раннем добавлении к стандартной терапии при мГЧРПЖ. Из 1125 пациентов, включенных в исследование, 503 получали дополнительно раннюю химиотерапию доцетакселом, а 622 не получали доцетаксел. При медиане наблюдения 34 месяца общая выживаемость (первичная конечная точка) была выше при применении энзалутамида (HR 0,67; 95% CI 0,52-0,86). Таким образом, отмечалось снижение риска смерти на 33% по сравнению с контрольной группой. В целом, через 3 года наблюдения 80% пациентов, которые получали энзалутамид наряду с андрогендепривационной терапией и с ранним назначением доцетаксела или без него, были живы по сравнению с 72% пациентов, которые получали любой НСАА ( $p=0,002$ ). В группе с большим объемом метастатического поражения (588 пациентов) 71% выживших получали энзалутамид, а 64% выживших принимали НСАА. Среди 537 мужчин с малым объемом метастатического поражения ОВ составила 90% и 82% соответственно для тех, кто получал энзалутамид или НСАА. Увеличение ОВ при использовании энзалутамида было наибольшим у пациентов, не получавших доцетаксел (83% против 70% для энзалутамида или НСАА). При малом объеме метастатического поражения энзалутамид увеличивал ОВ, а в случае раннего использования доцетаксела показатели ОВ достоверно не различались. Также энзалутамид достоверно увеличивал время до клинической прогрессии заболевания (HR 0,40; 95% CI 0,33-0,49), с 60% снижением риска смерти или прогрессии по сравнению с НСАА. Преимущество в отношении клинической прогрессии наблюдалось во всех подгруппах пациентов, независимо от объема метастатического поражения или раннего применения доцетаксела. Частота серьезных нежелательных явлений была выше (42%) с энзалутамидом, чем с НСАА (34%), а при добавлении доцетаксела было зарегистрировано больше токсичности, связанной с доцетакселом. Частота выбывания из-за побочных явлений была низкой (6% энзалутамид, 3% НСАА). Через 3 года 64% мужчин, которым был назначен энзалутамид, все еще получали терапию по сравнению с 36% пациентов, получавших НСАА [4].

В исследовании III фазы TITAN апалутамид, еще один мощный антагонист андрогенных рецепторов (АР), сходный по механизму действия с энзалутамидом, предотвращающий ядерную транскрипцию АР и транскрипцию генов-мишеней АР, изучался у пациентов с мГЧРПЖ. Всего было рандомизировано 525 пациентов в группу апалутамида и 527 для пла-

цебо. Средний возраст составил 68 лет, 8% ранее получали лечение по поводу локализованного заболевания, а 11% – доцетаксел. Что касается степени распространенности метастазов, то 63% имели заболевание с большим, а 37% – с малым объемом метастатического поражения. При медиане наблюдения 22,6 месяца 66% пациентов, принимавших апалутамид, и 46% пациентов, получавших плацебо, оставались на лечении. Исследование показало, что, во-первых, применение апалутамида статистически достоверно увеличивало радиологическую (р) ВВП (HR 0,48; 95% CI 0,39-0,60), с 52% снижением риска смерти или рВВП. Важно отметить, что это преимущество наблюдалось во всех проанализированных подгруппах. Медиана рВВП не была достигнута в группе апалутамида и составила 22,1 месяца в группе плацебо. Во-вторых, апалутамид достоверно улучшил ОВ (HR 0,67; 95% CI 0,51-0,89) с уменьшением риска смерти на 33%. При этом в подгруппах больных с ранним использованием доцетаксела (58 и 55 пациентов соответственно) достоверных различий ОВ между апалутамидом и плацебо получено не было (HR 0,47; 95% CI 0,22-1,01). Время до начала цитотоксической химиотерапии было достоверно улучшено при применении апалутамида (HR 0,39; 95% CI 0,27-0,56). Не было получено достоверных различий во времени до начала постоянного применения опиоидов или времени до развития костных осложнений. Апалутамид также уменьшал время до прогрессирования по ПСА и увеличивал выживаемость без прогрессирования. Частота нежелательных явлений 3/4 степени (42% апалутамид, 41% плацебо) была сопоставимой, а прекращение лечения из-за побочных эффектов (8% апалутамид, 5% плацебо) было низким. Основываясь на этих результатах, независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал расслепить исследование, чтобы позволить пациентам, получавшим плацебо, принимать апалутамид [5].

В настоящее время существует два одобренных FDA метода системной терапии при мГЧРПЖ: химиотерапия доцетакселом и абиратерон. Энзалутамид и апалутамид, учитывая представленные новые данные во время конгресса ASCO, а также результаты исследования ARCHES, которые были доложены на симпозиуме GU ASCO 2019 [6], скорее всего, скоро расширят возможности терапии пациентов с мГЧРПЖ. Выбор того, с какой терапии начинать, является сложным и требует учета уникальных профилей побочных эффектов каждого из видов терапии, а также сопутствующих заболеваний пациента. Одобренных комбинаций препаратов при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы

(мКРПЖ) пока не будет. Передача сигналов АР является важным механизмом роста при мКРПЖ, обеспечивая обоснование для лечения ингибиторами оси андрогенной регуляции, такими как энзалутамид и абиратерон плюс преднизон. Обоснование комбинированной терапии включало то, что оба варианта лечения, каждый из которых продлевает жизнь пациентам с мКРПЖ, должны были совместно усилить терапевтический эффект. Механизмы резистентности к энзалутамиду включают активацию внутриопухолевого биосинтеза андрогенов, а механизмы устойчивости к абиратерону повышенную экспрессию АР. Воздействие энзалутамида на АР приводит к компенсаторной аутокринной и паракринной андрогенной стимуляции. Следовательно, использование энзалутамида с ингибитором биосинтеза андрогенов абиратероном и преднизолоном для ослабления этих механизмов резистентности может улучшить клинические результаты по сравнению с одним энзалутамидом.

Michael J. Morris et al. представили результаты исследования III фазы Alliance A031201, посвященные изучению энзалутамида в сравнении с комбинацией энзалутамида, абиратерона и преднизона при мКРПЖ [7]. Гипотеза авторов состояла в том, что комбинированная терапия будет взаимно предупреждать развитие резистентности и увеличивать выживаемость. В это исследование включались пациенты с мКРПЖ, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 на прием энзалутамида или энзалутамида/абиратерона в стандартных дозах, одобренных FDA. Рандомизация была стратифицирована по предшествующей химиотерапии и группам прогностического риска по Halabi. Всего было рандомизировано 1311 мужчин, в том числе 657 в группу энзалутамида и 654 в группу энзалутамида/абиратерона. На момент анализа 45,8% пациентов были живы, а у 34,4% пациентов прогрессирование не наблюдалось. Медиана ОВ для группы энзалутамида составила 32,5 месяца (95% CI 30,4-35,4) и 34,2 месяца (95% CI 31,8-37,5) для энзалутамида/абиратерона (HR 0,90; 95% CI 0,78-1,05;  $p=0,53$ ). Медиана рВВП составила 25,2 месяца (95% CI 22,6-27,3) для энзалутамида/абиратерона по сравнению с 20,7 месяца (95% CI 19,3-22,5) для энзалутамида, демонстрируя статистически достоверное улучшение в пользу энзалутамида/абиратерона (HR 0,85; 95% CI 0,74-0,97). Не было разницы в показателях степени снижения уровня ПСА на 50% и выше (80% против 76,5%). Побочные эффекты 3-5 степени (все пациенты) составили 55,6% для энзалутамида и 68,8% для энзалутамида/абиратерона. Прекращение лечения из-за нежелательных явлений произошло у 5% и

12% у пациентов, получавших энзалутамид и энзалутамид/абиратерон соответственно. Таким образом, добавление абиратерона к энзалутамиду не увеличивало общую выживаемость при мКРПЖ, комбинация приводила к большему количеству нежелательных явлений, текущий стандарт терапии при мКРПЖ по результатам этого исследованием изменен не будет.

Оптимальное ведение пациентов с плохим прогнозом при мКРПЖ до сих пор четко не определено. Плохие характеристики включают метастазы в печень, быстрое развитие устойчивости к кастрационной терапии (длительность ответа на АДТ менее 12 мес.) и другие клинические/лабораторные параметры. Консенсусное мнение состоит в поддержке применения химиотерапии перед лечением, направленным на андрогенную ось регуляции [8]. Молекулярные биомаркеры, связанные с плохим прогнозом мКРПЖ, были идентифицированы, но их полезность для определения тактики лечения остается неподтвержденной. Эти маркеры включают внеклеточную концентрацию опухолевой ДНК, сплайс-варианты АР, амплификацию и перестройки АР, изменения в TP53, генах репарации ДНК и путь PTEN/PI3K/AKT.

Kim N. Chi et al. представили результаты исследования II фазы, в котором оценивалась эффективность кабазитаксела, абиратерона или энзалутамида у пациентов мКРПЖ с плохим прогнозом [9]. Плохой прогноз для этого исследования был определен как метастазы в печень, ранняя кастрационная резистентность (<12 месяцев от начала АДТ) и/или >3 из 6 плохих прогностических критериев: ЛДГ > верхней границы нормы, ECOG 2, наличие висцеральных метастазов, альбумин <4 г/дл, щелочная фосфатаза > верхней границы нормы, <36 месяцев от начала АДТ. Пациенты были рандомизированы для получения кабазитаксела (группа А) или новых антиандрогенных препаратов (группа В, абиратерон или энзалутамид по выбору исследователя) с перекрестным переходом при прогрессировании. Основной целью было определить частоту клинического эффекта (определяемого как снижение уровня ПСА  $\geq 50\%$ , объективный ответ или стабилизация  $\geq 12$  недель). Было рандомизировано 95 пациентов (группа А: 45, группа В: 50), из которых 18% имели метастазы в печени, 88% – раннее развитие кастрационной резистентности, а 30% – >3 из 6 неблагоприятных прогностических критериев. Из всех пациентов 52% ранее получали химиотерапию доцетакселом. Больные, получавшие кабазитаксел, имели более высокий клинический эффект (88%) по сравнению с пациентами, получавшими абиратерон или энзалу-

Начало на стр. 9

таמיד (70%; p=0,043). ПСА ответ на лечение в первой линии был сопоставим между двумя группами. Не было различий между группами по времени до ПСА прогрессии в первой линии (HR 0,94; 95% CI 0,57-1,56): Кроме того, не было разницы в общей выживаемости после корректировки в мультипараметрической модели (HR 0,77; 95% CI 0,41-1,44): исходная фракция свободно циркулирующей ДНК >15% (медиана) была связана с более короткой ВВП в 1-й линии терапии (медиана 2,8 против 8,4 месяца; HR 2,54; p<0,001) и общей выживаемостью (медиана 14,0 против 38,7 месяца; HR 2,64; p=0,001). Кроме того, изменения в свободно циркулирующем ДНК в AP, TP53, пути PI3K, RB1 и репарации ДНК были обнаружены у 53%, 45%, 31%, 23% и 21% пациентов соответственно. Более короткое отсутствие прогрессии и общая выживаемость были связаны с ростом экспрессии AP (HR 2,57; 95% CI 1,63-4,06; HR 3,59; 95% CI 1,9-6,69 соответственно) и дефектами TP53 (HR 2,62; 95% CI 1,65-4,15; HR 3,33; 95% CI 1,8-6,14 соответственно). Пациенты с сопутствующими дефектами в TP53 и RB1 имели тенденцию к худшей ВВП и ОВ, чем пациенты с одним только дефектом TP53. В заключении авторы резюмируют, что при использовании кабазитаксела был отмечен более высокий уровень клинической пользы по сравнению с абиратероном или энзалутамидом, но, несмотря на это, уместна стратегия назначения как химиотерапии, так и препаратов, воздействующих на андрогенный рецептор, в качестве лечения при плохом прогнозе мКРПЖ. Олапариб продемонстрировал противоопухолевую активность у ранее леченых пациентов с мКРПЖ с дефектами гена репарации повреждения ДНК (DDR), причем опухоли, связанные с дефектами в BRCA1/2, оказались наиболее чувствительными. В исследовании II фазы TOPARP-B было включено 98 пациентов с мКРПЖ, которые прогрессировали после ≥1 линии химиотерапии на основе таксанов. Все больные подвергались секвенированию опухолевой ткани и признавались приемлемыми для исследования при обнаружении DDR [10]. Пациенты были рандомизированы для приема олапариба по 400 мг или 300 мг два раза в день с целью исключения ≤30% частоты объективного ответа (ЧОО) в любой из групп. Всего 92 пациента лечились и оценивались по первичной конечной точке (70 по RECIST; 89 по снижению уровня ПСА 50%; 55 по циркулирующим опухолевым клеткам (ЦОК)). Все пациенты ранее прогрессировали на АДТ, 99% получали доцетаксел, 90% – абиратерон/энзалутамид, 38% – кабазитаксел. ЧОО составила 54% (95% CI 39-69%, это соответствовало пороговому значению для первичной конечной точки) в когорте 400 мг и 37% (95% CI 23-53%) в когорте 300 мг. При медиане наблюдения 17,6 месяца ВВП составила 5,4 месяца. Анализ подгрупп по выявленному измененному гену показал, что ЧОО для BRCA1/2 составляет 83% (ВВП 8,1 мес.), PALB2 – 57% (ВВП 5,3 мес.), ATM – 37% (ВВП 6,1 мес.), CDK12 – 25% (ВВП 2,9 мес.) и для других

[ATRX, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCF, FANCG, FANCI, FANCM, RAD50, WRN] – 20% (БВП 2,8 мес.). Самые высокие показатели ответа ПСА 50% отмечались в подгруппах BRCA1/2 (77%) и PALB2 (67%). Среди пациентов, получавших дозу 300 мг, в 12,2% снижалась доза препарата, в то время как 26,7% прекратили прием препарата из-за побочных эффектов. Среди пациентов, получавших дозу 400 мг, снижение дозы было в 36,7% случаев, в то время как 10,4% прекратили прием препарата из-за побочных эффектов. Таким образом, было продемонстрировано, что олапариб обладает противоопухолевой активностью при мКРПЖ при наличии изменений в генах репарации повреждений ДНК. Тип генной аберрации имеет значение: ЧОО и ВВП различаются между подгруппами генов, у пациентов с изменениями в BRCA1/2 уровень ответа составляет 80% при ВВП >8 месяцев. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в монотерапии имеют ограниченную активность у неопределенных пациентов при мКРПЖ. В исследовании KEYNOTE 199 оценивалась монотерапия пембролизумабом при мКРПЖ, и было определено, что ЧОО составила 3-5% [11]. В другом исследовании с 23 пациентами ЧОО составила 17,6%, при этом у 35% наблюдалась стабилизация заболевания [12]. KEYNOTE 365 – это исследование Ib-II фазы с 4 когортами, оценивающее эффективность пембролизумаба в сочетании с олапарибом, доцетакселом, энзалутамидом и абиратероном. Christophe Massard et al. представили результаты лечения когорты В, где изучалась комбинация пембролизумаба с доцетакселом и преднизолоном у пациентов, ранее получавших абиратерон или энзалутамид при мКРПЖ [13]. В этом сообщении приводятся данные о 72 пациентах, которые получали доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> с пембролизумабом по 200 мг в/в каждые 3 недели. Средний возраст этой группы составил 68 лет, 50% пациентов имели измеримое заболевание, а 36% – висцеральные метастазы. Почти все больные имели различные нежелательные явления, связанные с лечением, включая алопецию (43%), усталость (30%) и диарею (39%). У двух пациентов был иммуноопосредованный пневмонит, который привел к смерти. Наиболее распространенными побочными эффектами, вызванными иммунной системой, были колит (10%) и реакции, связанные с инфузией (11%). С точки зрения эффективности объективный показатель ответа для пациентов с измеримым заболеванием составил 14%. Снижение уровня ПСА на уровне 50% и более было отмечено у 31% пациентов. Это на самом деле ниже, чем частота ответов в TAX327, где ответ составлял 45-48%. Медиана ВВП составила 8 месяцев, а медиана общей выживаемости в этом исследовании еще не была достигнута. Комбинация доцетаксела и пембролизумаба активна у 20-30% пациентов с прогрессирующим заболеванием после энзалутамида или абиратерона. Учитывая токсичность такой терапии, эта комбинация может не подходить для всех пациентов. Необходимы дополнительные исследования с биомаркерами, чтобы определить, какие пациенты получат наибольшую пользу от иммунотерапии в этих условиях. Кро-

ме того, будущие работы должны включать исследования по биомаркерам на токсичность, особенно прогностические маркеры для колитов и пневмонитов.

**Литература:**

1. Kyriakopoulos CE, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36: 1080.
2. Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May; 20(5): 686-700.
3. Hoyle A, et al. Role of AAP + ADT in low- and high-risk mHNPC. *ESMO 2018. Oral LBA4*.
4. Christopher Sweeney, et al. Overall survival (OS) results of a phase III randomized trial of standard-of-care therapy with or without enzalutamide for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): ENZAMET (ANZUP 1304), an ANZUP-led international co-

- operative group trial. *Journal of Clinical Oncology*. 37, 2019 (suppl; abstr LBA2).
5. Kim N. Chi, et al. First results from TITAN: A phase III double-blind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). *Journal of Clinical Oncology*. 37, 2019 (suppl; abstr 5006).
6. Andrew J. Armstrong, et al. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *Journal of Clinical Oncology*. 37, no. 7\_suppl (March 1 2019), 687-687.
7. Michael J. Morris, et al. Alliance A031201: A phase III trial of enzalutamide (ENZ) versus enzalutamide, abiraterone, and prednisone (ENZ/AAP) for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 37, 2019 (suppl; abstr 5008).
8. Gillessen S, Omin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1589-1604.

9. Kim N. Chi, et al. Updated results from a randomized phase II study of cabazitaxel (CAB) versus abiraterone (ABI) or enzalutamide (ENZ) in poor prognosis metastatic CRPC. *J Clin Oncol*. 37, 2019 (suppl; abstr 5003).
10. Joaquin Mateo, et al. TOPARP-B: A phase II randomized trial of the poly(ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitor olaparib for metastatic castration resistant prostate cancers (mCRPC) with DNA damage repair (DDR) alterations. *J Clin Oncol*. 37, 2019 (suppl; abstr 5005).
11. De Bono JS, et al. KEYNOTE-199: Pembrolizumab (pembro) for docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 36, 2018 (suppl; abstr 5007).
12. Hansen A, et al. Pembrolizumab for patients with advanced prostate adenocarcinoma: preliminary results from the KEYNOTE-028 study. *Annals of Oncology*. 2016; 27.
13. Christophe Massard, et al. Pembrolizumab (pembro) plus docetaxel and prednisone in abiraterone (abi) or enzalutamide (enza)-pretreated patients (pts) with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC): Cohort B of the phase 1b/2 KEYNOTE-365 study. *J Clin Oncol*. 37, 2019 (suppl; abstr 5029).

**ASCO 2019: СУЩЕСТВУЮЩИЕ КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЯ НЕ СООТВЕТСТВУЮТ КРИТЕРИЯМ ТЕРАПИИ ПОЛОВИНЫ БОЛЬНЫХ ИЗ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

Ограничительные критерии включения часто лимитируют возможности пациентов для участия в клинических исследованиях, равно как и вероятность воспроизвести результаты исследования в клинической практике. Совместное исследование Harvey и соавт. показало, что почти половина больных из реальной клинической практики (46,2%) не попадают в клинические исследования из-за несоответствия традиционным критериям включения. Ученые проанализировали базу данных ASCO Cancer LinQ. Они изучали медицинские записи больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (мНМРЛ), у которых было более двух визитов к онкологу и которые получили по крайней мере одно системное введение химиопрепаратов в период 2011-2018. Кроме того, необходимы были данные клиренса креатинина

(КК). Пациентов сначала сгруппировали в соответствии с традиционными для клинических исследований критериями включения (отсутствие метастазов в головной мозг, других злокачественных новообразований и КК более 60 мл/мин), а затем в соответствии с расширенными критериями ASCO и Friends of Cancer Research (допускались метастазы в головной мозг и другие злокачественные опухоли, КК не менее 30 мл/мин). Всего были проанализированы данные 10 500 больных. Медиана возраста составила 67,6 лет, 56% были мужчинами, 65% – европеоидной расы. У 60% больных была IV стадия болезни, 80% были курьльщиками или курили ранее. Традиционные критерии включения признали неподходящими для клинических исследований у 5 005 больных (47,7%), в то время как расширенные критерии исключили всего 154 пациента (1,5%). Больные, которые попали в расширенную группу, были старше (67,5 против 66,1; p<0,001); среди

них было больше женщин (44% против 40%), чаще встречалась IV стадия болезни (60% против 55%), неплоскоклеточный рак (47% против 45%) и те, кто никогда не курил (16% против 13%). Позднее авторы планируют провести дополнительные анализы, чтобы выявить различия у больных с активными и стабильными очагами в головном мозге.

**Источник:** R. Donald Harvey, Wendy S. Rubinstein, Gwynn Ison, Sean Khozin, Li Chen, Robert S. Miller, Monika Jun, Edward Stepanski, Brigham Hyde, Thomas S. Uldrick, George Anthony Komatsoulis, Jeremy Roberts, Elizabeth Garrett-Mayer, Richard L. Schilsky, Caroline Schenkel, Edward S. Kim, Suanna S. Bruinooge. Impact of broadening clinical trial eligibility criteria for advanced non-small cell lung cancer patients: Real-world analysis. *J Clin Oncol*. 37, 2019 (suppl; abstr LBA108).

| Оригинальная когорта                                                          | 10 500 (100%) |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Традиционные критерии исключения</b>                                       |               |
| Больные с метастазами в головной мозг                                         | 2226 (21,2%)  |
| Больные с мета/синхронным раком                                               | 2254 (21,5%)  |
| Больные с КК менее 60 мл/мин.                                                 | 1509 (14,4%)  |
| Больные с 1 из 3 традиционных критериев исключения                            | 5005 (47,7%)  |
| Больные, включенные в соответствии с традиционными критериями                 | 5495 (52,3%)  |
| <b>Расширенные критерии (метастазы в головной мозг и мета/синхронный рак)</b> |               |
| Больные с КК менее 30 мл/мин.                                                 | 154 (1,5%)    |
| Больные, включенные в соответствии с расширенными критериями                  | 10346 (98,5%) |

# ВОЗМОЖНО ЛИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРИЗНАТЬ ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОВЕДЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ДРУГИХ ГОСУДАРСТВ?



**Пиличева Анна Владимировна**

Кандидат юридических наук,  
«Фонд поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд)»

Лекарственные средства<sup>1</sup> напрямую связаны со здоровьем человека и поэтому обладают чрезвычайной важностью как для пациентов, принимающих лекарства, так и для государства в целом. Любое лекарственное средство, прежде чем оно поступит в обращение, должно пройти доклинические и клинические исследования. Проведение данных исследований необходимо для подтверждения безопасности и эффективности лекарственного средства. При этом клинические исследования – это длительный и дорогостоящий процесс<sup>2</sup>: разработка и исследование одного активного химического ингредиента, составляющего основу лекарственного средства, может достигать 600-700 миллионов долларов<sup>3</sup> и занимать от 10 до 15 лет<sup>4</sup>.

## 1. Как проведение клинических исследований регулируется в Российской Федерации?

В Российской Федерации правовое регулирование проведения клинических исследований содержится в Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее – ФЗ о лекарственных средствах). Лекарственное средство, успешно прошедшее все стадии исследований, получает регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее также – Минздрав). Данное регистрационное удостоверение является, во-первых, подтверждением безопасности и эффективности лекарственного средства и, во-вторых, является формальным допуском препарата на рынок.

В соответствии с ФЗ о лекарственных средствах, по общему правилу, клинические исследования лекарственного средства должны быть проведены на территории Российской Федерации. Данное правило является понятным и логичным: государство в лице Минздрава должно убедиться в безопасности и эффективности лекарственного средства, предназначенного для применения на территории Российской Федерации.

Очевидно, что лекарственные средства вводятся в оборот и на территории других государств, законодательство которых также содержит требования о проведении клинических исследований.

Следовательно, с учетом длительности и высокой стоимости проведения клинических исследований целесообразно признавать данные клинических исследований, проведенных на территории других государств в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики (далее – GMP, от англ. «good manufacturing practice»).

## 2. Инициативы по признанию в Российской Федерации данных клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных на территории других государств

24 мая 2011 года на заседании Комиссии по модернизации и технологическому развитию экономики России президент Российской Федерации Дмитрий Медведев утвердил перечень поручений. В частности, правительству Российской Федерации было поручено подготовить предложения по внесению изменений в законодательство об обращении лекарственных средств<sup>5</sup>.

Основная идея одного из поручений заключалась в том, чтобы внести изменения в законодательство Российской Федерации, позволяющие тем лекарственным средствам, которые уже прошли клинические исследования в странах Европейского союза и США (включая лекарственные средства, предназначенные для применения в педиатрической практике), попасть на российский рынок без обязательного проведения повторных исследований в России. Ответственным за исполнение данного поручения был назначен председатель Правительства Российской Федерации Владимир Путин. Срок для исполнения поручения был установлен до 1 сентября 2011 года<sup>6</sup>.

В результате в 2014 году в ФЗ о лекарственных средствах было внесено изменение, в соответствии с которым на территории Российской Федерации стали признаваться результаты клинических исследований, проведенных за пределами Российской Федерации в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и правилами надлежащей клинической практики, но только в отношении орфанных препаратов. При этом в отношении иных лекарственных средств, не подпадающих под категорию орфанных, никаких законодательных изменений не произошло.

Орфанные препараты предназначены для лечения редких заболеваний. Учитывая небольшое количество больных, ничтожно малую долю фармацевтического рынка, которую занимают орфанные препараты по сравнению с обычными препаратами, их разработка и производство в целом являются невыгодными для фармацевтических компаний. Именно поэтому во многих правопорядках государство дополнительно поддерживает и стимулирует разработку орфанных препаратов<sup>7</sup>.

Таким образом, в 2014 году в ФЗ о лекарственных средствах были внесены незначительные изменения, не влияющие существенным образом на признание в Российской Федерации данных клинических исследований, проведенных на территории других

государств.

В 2016 году руководитель Федеральной антимонопольной службы России (ФАС) Игорь Артемьев вернулся к данному вопросу и выступил с инициативой о признании в Российской Федерации результатов клинических исследований лекарств, проведенных в США и странах Евросоюза<sup>8</sup>. Данная инициатива вызвала широкую поддержку в профессиональных кругах, благодаря чему был инициирован очередной раунд дискуссий по данному вопросу.

## 3. Как в настоящее время в Российской Федерации урегулирована возможность признания данных клинических исследований, проведенных на территории иностранных государств?

В настоящее время в Российской Федерации правовое регулирование признания данных клинических исследований, проведенных на территории иностранных государств, содержится в ФЗ о лекарственных средствах. В частности, в соответствии с п.5 ст.3 ФЗ о лекарственных средствах «в соответствии с международными договорами Российской Федерации и (или) на основе принципа взаимности признаются результаты клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, проведенных за пределами территории Российской Федерации».

Интересно отметить, что Минздрав России в своем официальном ответе<sup>9</sup> на вышеупомянутую инициативу ФАС также сослался на норму п.5 ст.3 ФЗ о лекарственных средствах, отметив при этом, что «действующая в настоящее время норма Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» уже предполагает возможность признания результатов клинических исследований лекарственных средств, проведенных в иностранном государстве, на условиях взаимности». При этом в настоящее время Российской Федерацией не заключено ни одного международного договора, в соответствии с которым в Российской Федерации могли бы признаваться данные клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных на территории других государств.

На наш взгляд, в данном случае трудно согласиться с позицией Минздрава. Более того, с юридической точки зрения вышеуказанная норма ФЗ о лекарственных средствах нуждается в существенной переработке по следующим причинам.

Во-первых, действующая редакция п.5 ст.3 не содержит основания заключения соответствующего международного договора с другим государством. Фактически, в п.5 ст.3 ФЗ о лекарственных средствах речь идет о любом международном договоре Российской Федерации с любым государством, заключенным по любому основанию, в том числе по основанию, не имеющему отношения к проверке безопасности и эффективности лекарственного средства. Именно поэтому, исходя из буквального толкования действующей редакции п.5

ст.3 ФЗ о лекарственных средствах, можно представить ситуацию, при которой международный договор о признании данных клинических исследований будет заключен с государством, с которым Российская Федерация успешно поддерживает международные отношения, но которое не доказало соответствие клинических исследований лекарственных препаратов стандартам GMP.

Другим примером буквального толкования п.5 ст.3 может послужить ситуация, при которой Российская Федерация заключает международный договор о признании данных клинических исследований с государством, которое способно обеспечить поставку на территорию Российской Федерации лекарственных препаратов по ценам, которые значительно ниже тех цен, которые предлагают ведущие фармацевтические компании, поставляющие препараты, успешно прошедшие клинические испытания. Подобная ситуация уже имела место с иммуноглобулином для пациентов с первичным иммунодефицитом, когда Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга закупил у китайского производителя иммуноглобулин, не прошедший клинические исследования на территории Российской Федерации<sup>10</sup>. В этом случае лекарственный препарат предназначался для пациентов, получающих иммуноглобулин бесплатно по рецепту.

Таким образом, на наш взгляд, единственным основанием заключения международного договора о признании данных клинических исследований препаратов, проведенных на территории другого государства, может являться исключительно проведение клинических исследований на территории иностранного государства в соответствии со стандартами GMP и одобренных протоколом проведения клинических исследований.

Во-вторых, другое основание признания данных клинических исследований на территории Российской Федерации, а именно «принцип взаимности», по своей сути является субъективным критерием и так же, как международный договор, заключенный без привязки к стандартам GMP, фактически не имеет ничего общего с безопасностью и эффективностью лекарственных средств.

Более того, применение вышеуказанных критериев создает широкое поле для интерпретации, так как, исходя из буквального толкования п.5 ст.3 ФЗ о лекарственных средствах, неясно, что подразумевается под взаимностью при признании результатов клинических исследований лекарственных препаратов, а также кто и по каким критериям определяет наличие или отсутствие взаимности. На наш взгляд, точно как и в случае с международными договорами Российской Федерации о признании зарубежных данных клинических исследований, единственным основанием для применения принципа взаимности может быть только и исключительно проведение клинических исследований в соответствии с принципами GMP.

В-третьих, сам по себе принцип вза-

имности является категорией международного права, а проведение клинических исследований находится преимущественно в области частного права. Клинические исследования – область деятельности фармацевтических компаний, являющихся субъектами частного права, а не договаривающихся государств. Конечно, при проведении клинических исследований лекарственных препаратов есть и должен быть существенный государственный интерес и, как следствие, соответствующее правовое регулирование. Но цель реализации данного государственного интереса в данном случае может быть только одна – обеспечение эффективности и безопасности лекарственных препаратов, поступающих в обращение на территории Российской Федерации. Именно поэтому единственным основанием признания данных клинических исследований, проведенных на территории других государств, может быть проведение данных исследований на территории другого государства в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, но никак не принцип взаимности или международный договор как таковой. Таким образом, государство, признавая данные клинических исследований, проведенных на территории других государств в соответствии со стандартами GMP, выражает свое доверие и соглашается с профессионализмом и неукоснительным следованием вышеуказанным стандартам лиц, уполномоченных на проведение и проверку результатов клинических исследований на территории других государств. И именно по такому пути идет развитие законодательства и правоприменительной практики зарубежных государств.

## 4. Признание данных клинических исследований лекарственных препаратов в законодательстве зарубежных государств

В странах Европейского союза правовое регулирование клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных на территории других государств, содержится в Регламенте № 726/2004 Европейского парламента и Совета от 31 марта 2004 года, устанавливающего процедуры Сообщества по регистрации и надзору лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения и учреждающего Европейское агентство по лекарственным средствам<sup>11</sup> (далее – Регламент). В соответствии с разделом 16 Регламента, в том случае, если клинические исследования лекарственного препарата проводились за пределами Европейского союза и заявитель подает заявление на регистрацию лекарственного средства в Европейском союзе, то обязательной проверке подлежит обстоятельство, что исследования были проведены в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и этическими требованиями, установленными в Директиве 2001/20/ЕС Европейского парламента и Совета от 4 апреля 2001 года<sup>12</sup>.

Продолжение на стр. 11

Начало на стр. 10

Кроме того, Европейским союзом заключены соглашения о взаимном признании данных клинических исследований лекарственных средств, проведенных в Австралии<sup>13</sup>, Канаде<sup>14</sup>, Израиле<sup>15</sup>, Японии<sup>16</sup>, Новой Зеландии<sup>17</sup>, Швейцарии<sup>18</sup> и США<sup>19</sup>. При этом каждое из заключенных соглашений имеет самостоятельный предмет регулирования и требования, предъявляемые к признанию данных клинических исследований, однако общим является тот факт, что все исследования должны быть проведены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики.

В Швейцарии, которая не является членом Европейского союза, но имеет права и обязанности члена Европейского экономического пространства (англ. European Economic Area – EEA), проведение клинических исследований лекарственных средств регулируется Указом о клинических испытаниях в исследованиях на людях от 20 сентября 2013 года (далее – Указ) (Ordinance on Clinical Trials in Human Research of 20 September 2013; перевод А.П.).

В соответствии со ст.64 Указа клинические исследования лекарственных препаратов должны быть в обязательном порядке зарегистрированы либо на Международной платформе для регистрации клинических испытаний<sup>20</sup> Всемирной организации здравоохранения, либо в регистре Национальной библиотеки медицины США<sup>21</sup>, которая в настоящее время содержит более 305 тысяч зарегистрированных клинических исследований.

При этом в Швейцарии в соответствии с вышеупомянутым соглашением с Европейским союзом признаются результаты клинических исследований лекарственных средств, проведенных на территории стран Европейского союза. Обе стороны при этом ведут базу клинических исследований EudraGMDP<sup>22</sup>, проведенных в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики. Лекарственные средства, прошедшие клинические исследования за пределами Европейского союза и Швейцарии, повторно проверяет регулирующий орган любой из сторон. США демонстрируют взвешенный и продуманный подход к признанию данных клинических исследований, проведенных на территории других государств. Так, в США действует ряд соглашений о взаимном признании данных клинических исследований между США и некоторыми государствами Европейского союза. При этом в США признаются данные клинических исследований, проведенных в следующих странах: Польша и Словения (начиная с февраля 2019), Бельгия, Дания, Эстония, Финляндия и Латвия (с ноября 2018 года), Португалия (с сентября 2018 года), Ирландия и Латвия (с июня 2018 года), Чехия, Греция, Венгрия, Румыния (с марта 2018 года), Австрия, Хорватия, Франция, Италия, Мальта, Испания, Швеция, Великобритания (с ноября 2017 года). Во всех указанных государствах при проведении клинических исследований применяются стандарты надлежащей клинической практики. Интересно отметить, что в дополнение к вышеуказанным соглашениям США с другими государствами о признании данных клинических исследований в разделе 21 параграфа 312.120

Кодекса федеральных правил США<sup>23</sup> содержится детальное правовое регулирование в отношении возможностей и порядка признания данных клинических исследований, проведенных за пределами США.

В частности, в указанном разделе установлено правило, в соответствии с которым в качестве документов, прилагаемых к заявлению о получении разрешения на сбыт лекарственного средства (англ. «marketing approval»), допускается предоставление данных «хорошо разработанных и хорошо проведенных зарубежных клинических исследований» (англ. «well-designed and well-conducted foreign clinical study»; перевод А.П.) в том случае, если данные исследования проводились в соответствии с принципами надлежащей клинической практики. При этом в тексте закона также дается определение того, что понимается под принципами надлежащей клинической практики. Одновременно с этим Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration – FDA) оставляет за собой право в любое время проверять данные зарубежных клинических исследований путем проведения инспекций в месте их проведения. При этом отдельный параграф 314.106 «Данные зарубежных клинических исследований»<sup>24</sup> посвящен рассмотрению заявления о получении разрешения на сбыт лекарственного средства, к которому прилагаются только данные о клинических исследованиях на территории иностранного государства без предоставления данных об исследовании лекарственного средства на территории США<sup>25</sup>.

В Японии признаются результаты клинических исследований, проведенных в других странах, в том случае, если они были проведены в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (GCP, от англ. good clinical practice), а также соответствуют требованиям Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств для человека (ICH)<sup>26</sup>. В частности, в Японии признаются результаты клинических испытаний, проведенных в США, Великобритании, Германии, Франции и Швейцарии<sup>27</sup>.

При этом в законодательстве Японии существует следующее требование: при проведении клинических испытаний в разных регионах и группах населения должны быть учтены этнические различия при сборе и представлении данных исследований для лекарств, предназначенных для продажи в Японии<sup>28</sup>. В ходе проведения клинических исследований в обязательном порядке должны быть оценены эффективность и безопасность исследуемого препарата именно для японских пациентов<sup>29</sup>. Кроме того, рекомендуется проведение ранних исследований фармакологии и разовых доз с участием здоровых добровольцев и пациентов из Японии. Другое обязательное условие признания в Японии проведенных за рубежом исследований – возможность проведения японскими регулирующими органами инспекций в местах проведения клинических исследований, включая проверку не только условий проведения исследований, но и соответствующих протоколов и иной документации.

**5. Рекомендации по внесению изме-**

**нений в действующее законодательство Российской Федерации**

На наш взгляд, существующая инициатива по признанию в Российской Федерации данных клинических исследований лекарственных средств, проведенных на территории зарубежных государств и соответствующих правилам надлежащей клинической практики, заслуживает поддержки. Принятие данной меры упростит выход на российский рынок качественных лекарственных средств, позволит фармацевтическим компаниям снизить затраты на проведение повторных клинических исследований и, как следствие, будет стимулировать здоровую конкуренцию и способствовать снижению цен на оригинальные лекарственные средства.

К сожалению, существующая редакция п.5 ст.3 ФЗ о лекарственных средствах не способствует достижению вышеуказанных целей. Именно поэтому Европейская комиссия еще в 2012 году обратила внимание на неудачные формулировки п.5 ст.3 ФЗ о лекарственных средствах, препятствующих признанию в Российской Федерации данных клинических исследований лекарственных средств, проведенных на территории иностранных государств<sup>30</sup>.

Одним из вариантов разрешения указанной проблемы, на наш взгляд, может являться внесение изменений в п.5 ст.3 ФЗ об обращении лекарственных средств. При этом в качестве критерия признания результатов клинических исследований, проведенных в других государствах, может быть избран критерий соответствия условий проведения исследований принципам надлежащей производственной практики, которые являются гарантией безопасности и эффективности лекарственных средств. В связи с этим можно предложить изложить п.5 ст.3 ФЗ о лекарственных средствах в следующей редакции:

«В Российской Федерации признаются результаты клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, проведенных за пределами территории Российской Федерации, в случае, если указанные исследования были проведены в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики. Уполномоченный федеральный орган исполнительной власти может в любое время проверить предоставленные данные клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, проведенных за пределами территории Российской Федерации, путем проведения инспекции в месте проведения клинических исследований, если почитает это необходимым».

По нашему мнению, юридически точное и продуманное разрешение данного вопроса в законодательстве Российской Федерации будет способствовать не только более быстрому поступлению на российский рынок качественных зарубежных препаратов по сниженным ценам, но и стимулировать развитие отечественной фармацевтической промышленности, а также повысит привлекательность отечественного рынка для зарубежных высокотехнологичных компаний. В этом отношении соответствующий зарубежный опыт может стать основой для разработки качественно правового регулирования, учитывающего существующие в Российской Федерации особенности.

**Литература:**

1. Chi-Jen Lee, Lucia H. Lee, Christopher L. Wu, Benjamin R. Lee, Mei-Ling Chen. *Clinical Trials of Drugs and Biopharmaceuticals*. CRC Press, 2005.
2. Francis D, Roberts I, Elbourne DR, et al. *Marketing and clinical trials: a case study*. *Trials*. 2007; 8: 37. Published 2007 Nov 20. doi: 10.1186/1745-6215-8-37.
3. *Global Competitiveness of U.S. Advanced-technology Manufacturing Industries: Pharmaceuticals: Report to the Committee on Finance, United States Senate, on Investigation No. 332-302 Under Section 332(g) of the Tariff Act of 1930*. U.S. International Trade Commission, 1991.

4. Lori A. Nesbitt. *Clinical Research: What it is and how it Works*. Jones & Bartlett Learning, 2004.

5. Marc Hertzman M.D. *The Handbook of Psychopharmacology Trials: An Overview of Scientific, Political, and Ethical Concerns*. NYU Press, 1997.

6. John E. Steiner. *Clinical Research Law and Compliance Handbook*. Jones & Bartlett Learning, 2006.

7. U Sahoo. *Clinical Research in Asia: Opportunities and Challenges*. Elsevier, 2012.

8. William Kevin Kelly, DO, Susan Halabi, PhD. *Oncology Clinical Trials: Successful Design, Conduct, and Analysis*. Springer Publishing Company, 2018.

## КОМБИНАЦИЯ ДАБРАФЕНИБА И ТРАМЕНИБА НЕ СНИЖАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ПОПУЛЯЦИИ ИССЛЕДОВАНИЯ COMBI-AD

Комбинация дабрафениба и траметиниба не влияет значительно на качество жизни больных меланомой III ст. с мутацией BRAF V600E или BRAF V600K как в адьювантном, так и в терапевтическом режимах. Таковы результаты анализа опроса больных, которые принимали участие в оригинальном исследовании COMBI-AD, на основании которого FDA одобрило данную комбинацию препаратов.

В этом двойном слепом исследовании 3 фазы приняли участие 870 больных. Они получали дабрафениб 150 мг внутрь 2 раза в день и траметиниб 2 мг внутрь ежедневно или монотерапию дабрафенибом в течение 12 мес. Качество жизни, связанное со здоровьем, – изначально выбранная конечная точка исследования – оценивали с помощью Европейского опросника для оценки качества жизни по 5 показателям (European Quality of Life 5-Dimensions 3-Levels, EQ-5D-3L) в общей популяции (intention-to-treat). Ответы больных собирали в самом начале и далее каждые 3 месяца в процессе лечения. За время наблюдения больные без рецидива болезни отвечали на вопросы каждые 3 месяца в течение 24 мес. и далее 1 раз в полгода до завершения исследования, добровольного отказа или смерти.

Медиана наблюдения составила 34 мес. в экспериментальной группе и 33 мес. в группе плацебо. За 12 мес. лечения не было отмечено статистически или клинически значимых отличий в качестве жизни больных по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) опросника EQ-5D-3L(EQ-VAS). Не было отмечено значимых различий ни в количестве баллов, набранных больными, ни в структуре наиболее частых нежелательных явлений. За время наблюдения (15–48 мес.) данные ВАШ и общая сумма баллов между двумя группами были похожи и не отличались значительно от исходных. В случае рецидива болезни отрицательная динамика по данным ВАШ и общая сумма баллов отмечалась в обеих группах и значительно не различалась по ключевым показателям.

По мнению эксперта Mark Smithers из Queensland Melanoma Project, University of Queensland, Princess Alexandra Hospital (Австралия), поводом для публикации этих данных послужило то, что почти 63% больных в исследовании страдали от лихорадки, еще 47% – от слабости. Наконец, четверть больных (26%) прекратили участие в исследовании как раз из-за нежелательных явлений. Несмотря на то, что авторы показали, что профиль нежелательных явлений при данном лечении в целом благоприятный, есть ряд моментов, которые вызывают вопросы. Во-первых, опросник EQ-5D нацелен на оценку качества жизни больных, страдающих метастатическим раком, а больные в исследовании COMBI-AD получали адьювантную (профилактическую) терапию после радикального лечения. Во-вторых, этот опросник не был валидирован для иммунотерапевтических препаратов и в нем не отражены, в частности, такие нежелательные явления, как эндокринопатии и дерматологические реакции. В-третьих, частота опросов – раз в несколько месяцев – могла способствовать тому, что часть нежелательных явлений (например, короткая лихорадка) были упущены самими больными. И, наконец, в опросах не участвовали те больные, которые добровольно вышли из исследования по причине нежелательных реакций.

**Источники:** 1. Dirk Schadendorf, Axel Hauschild, et al. *Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2019 May; 20(5): 701-710. 2.B Mark Smithers. *Conclusions from quality of life studies in patients with resected high-risk melanoma: one part of the full story*. *The Lancet Oncology*.

Газета  
Российского общества  
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.  
Выпуск 7. 2019 – тираж  
5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется  
бесплатно.

При перепечатке  
материалов необходимо  
получить разрешение  
редакции.

# Инлита® рекомендована в качестве второй линии терапии мПЖР после любого предшествующего лечения<sup>1,2</sup>



- ▶ **ИНЛИТА® способствует увеличению медианы ВВП на 43% по сравнению с сорафенибом во второй линии терапии мПЖР<sup>3</sup>**
- ▶ **ИНЛИТА® – единственный ИТК, позволяющий индивидуально повышать дозу для достижения максимальной эффективности<sup>4,5</sup>**

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛЛП 002115

Международное непатентованное название: акситиниб

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

Активное вещество: акситиниб 1 мг или 5 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат; пленочная оболочка – опадрай красный.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE17

Показания к применению

Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к акситинибу и другим компонентам препарата;
- Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбозы в течение предшествующих 12 месяцев;
- Венозные тромбозы в течение предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения;
- Недавно перенесенные или имеющиеся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью

Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбозов, венозных тромбозов или имеющих их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией и у пациентов с нарушением функции печени средней тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин) следует соблюдать осторожность при применении акситиниба.

Способ применения и дозы

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза – 5 мг 2 раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: коррекция дозы при нарушении функции печени легкой степени тяжести не требуется. При нарушении функции печени средней степени тяжести рекомендуется снижение дозы акситиниба примерно вдвое. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение препарата не изучалось.

Применение у больных с нарушением функции почек: при нарушении функции почек с легкой до тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина 15–89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности препарат Инлита® следует принимать с осторожностью.

Побочное действие

Следующие побочные явления отмечались часто (≥1 % и <10 %) и очень часто (≥10 %): повышение артериального давления, кровотечения (в том числе носовое кровотечение, гематурия, ректальное кровотечение, кровоизлияние в головной мозг, желудочное кровотечение и кровотечение в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта); венозные эмболические и тромботические явления (в том числе легочная эмболия, окклюзия/тромбоз вены сетчатки и тромбоз глубоких вен), артериальные эмболические и тромботические явления (в том числе транзиторная ишемическая атака и острое нарушение мозгового кровообращения), явления сердечной недостаточности (в том числе сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, сердечно-легочная недостаточность, дисфункция левого желудочка, сниженная фракция выброса и правожелудочковая недостаточность); гипотиреоз, гипертиреоз; шум в ушах; диарея, рвота, тошнота, боль в области живота, стоматит, запор, диспепсия, геморрой, боль в верхней части живота, перфорация желудочно-кишечного тракта, свищи, метеоризм, глоссодиния; снижение аппетита, дегидратация, гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипокальциемия; головная боль,

дисгевзия, головокружение; артралгия, боль в конечностях, миалгия; анемия, полицитемия, тромбоцитопения; диспноэ, кашель, дисфония, кровохарканье, боль в ротоглотке; синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ладонно-подошвенный синдром), кожная сыпь, сухость кожи, эритема, кожный зуд, алопеция; протеинурия, почечная недостаточность; повышенная утомляемость, астения, воспаление слизистых оболочек; снижение массы тела; повышение концентрации креатинина, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, липазы, амилазы; гипогликемия, гипергликемия, снижение концентрации бикарбонатов, гипернатриемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, снижение количества тромбоцитов, белых кровяных телец, лимфоцитов, снижение гемоглобина, повышение концентрации тиреотропного гормона.

Передозировка

Специфическое лечение передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение. Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита®.

Список литературы

1. Bernard Escudier, Camillo Porta, Manuela Schmidinger et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology: Feb 2019.
2. Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Попов А. М., Харкевич Г. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 440–446
3. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931–1939.
4. B. Rini, M. Garrett, D. Poland, et al. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. The Journal of Clinical Pharmacology 2013 53(5) 491–504.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-002115 от 01.07.2013 г. Дата переоформления РУ 02.07.2018).