PALB2 КАК НОВЫЙ ПРАКТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЙ МАРКЕР ДЛЯ РМЖ
С.3

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РМЖ
С.5

ГЛАВНЫЕ НОВОСТИ НА СИМПОЗИУМЕ ПО РМЖ В САН-АНТОНИО
С.7

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И КОМБИНАЦИИ ВХОДЯТ В ПРАКТИКУ ОНКОЛОГА
С.13

FDA ОДОБРИЛО 3 НОВЫЕ ОПЦИИ В ОНКОУРОЛОГИИ
С.15

ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

RUSSCO

Выпуск №1 • 2020

ИССЛЕДОВАНИЕ IBIS-II: ХИМИОПРОФИЛАКТИКА РМЖ, ИЛИ ПТИЦА, КОТОРАЯ МОЖЕТ НЕ ВЗЛЕТЕТЬ



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

Химиопрофилактика рака является заманчивой стратегией снижения заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. В патогенезе рака молочной железы (РМЖ), самой частой опухоли у женщин, основную роль играют эстрогены. Поэтому уменьшение их канцерогенного эффекта на ткань молочной железы за счет блокировки рецептора эстрогенов с помощью тамоксифена или снижения синтеза эстрогенов с помощью ингибиторов ароматазы у больных с повышенным риском развития заболевания представляется перспективным и обоснованным подходом.

В 1998 году Бернард Фишер и соавторы опубликовали результаты первого рандомизированного исследования P-1 по изучению профилактической роли тамоксифена у здоровых женщин в возрасте старше 60 лет или 35-59 лет с повышенным риском развития РМЖ [1]. Для определения повышенного риска использовали формулу Гейла (Gail), которая рассчитывается на основании возраста, числа близких родственников с РМЖ, возраста рождения первого ребенка, возраста наступления менопаузы, наличия гиперплазии в молочной железе и количества биопсий молочной железы [2]. Повышенным риском считалась вероятность ежегодного риска развития РМЖ 1,66%. В исследование было включено 13 388 женщин, которые получали в течение 5 лет 20 мг тамоксифена или плацебо. Прием тамоксифена достоверно снизил риск развития РМЖ на 49% в сравнении с плацебо, позитивный эффект наблюдался независимо от возраста женщины. Одновременно прием тамоксифена снизил риск развития carcinoma in situ на 50%. При этом тамоксифен уменьшил риск развития рецепторопозитивного РМЖ и не оказал достоверного влияния на риск возникновения рецепторонегативного рака. Для того чтобы спрофилактировать развитие одного случая РМЖ, необходимо было назначить тамоксифен 59 женщинам. Основным побочным эффектом тамоксифена было умеренное повышение риска развития рака эндометрия, который был диагностирован у всех женщин на этапе I стадии и не привел к смерти ни одной из них. Профилактический прием тамоксифена не оказал достоверного влияния на смертность от РМЖ.

Продемонстрировав потенциальную возможность уменьшить риск развития РМЖ при приеме тамоксифена, логичным выглядел следующий шаг по использованию с этой же целью ингибиторов ароматазы. В исследование IBIS-II были включены женщины 40-70 лет с наступившей менопаузой, наличием родственников 1-2 степени родства с наличием рака молочной железы или яичника, бесплодием или рождением первого ребенка в возрасте старше 30 лет, признаками гиперплазии молочной железы или удаленных неинвазивных опухолей молочной железы. Также условием включения в протокол был определен минимальный риск развития РМЖ 5% в течение ближайших 10 лет по модели Тайер-Кузик (Tyrer-Cuzick) [3]. В исследование было включено 3 864 женщины, которые были рандомизированы в группу плацебо или анастрозола в дозе 1 мг внутрь ежедневно в течение 5 лет. Женщины в процессе лечения и последующего наблюдения ежегодно проводили осмотр молочных желез и маммографию не реже 1 раза в 2 года. Основным критерием эффективности была частота возникновения инвазивного рака и carcinoma in situ. Медиана возраста включенных в исследование составила 59,5 лет, медиана 10-летнего риска развития РМЖ по модели Тайрер-Кузика составила 7,7%. В 2014 году были опубликованы результаты 7-летнего наблюдения, которые сообщили о двукратном сокращении возникновения РМЖ с 4% в группе плацебо до 2% в группе анастрозола (HR=0,47; p<0,0001) [4].

В декабре 2019 года Jack Cuzick и соавторы опубликовали результаты 11-летнего наблюдения, целью которого было оценить длительность эффекта анастрозола и осложнения от его применения [5]. За время наблюдения было зарегистрировано 85 (4,4%) и 165 (8,5%) случаев инвазивного и неинвазивного РМЖ в группе анастрозола и плацебо, что соответствует 49% снижению риска развития РМЖ в группе анастрозола (HR=0,51; p<0,0001). Протективный эффект анастрозола сохранялся после его отмены с достоверным уменьшением риска развития РМЖ на 35% в группе анастрозола по сравнению с плацебо (50 vs 76 случаев соответственно). Частота неинвазивного рака (carcinoma in situ) была достоверно снижена на 59%, инвазивного рецепторопозитивного РМЖ была достоверно снижена на 54%, и недостоверно на 23% для рецептороотрицательного РМЖ. Анастрозол с одинаковой эффективностью снижал риск развития как HER2-позитивного, так и HER2-негативного РМЖ (48% и 43% соответственно). Не отмечено разницы в эффективности анастрозола в зависимости от других клинических и анамнестических характеристик пациенток, в том числе от возраста и семейного анамнеза включенных в исследование. В исследовании отсутствуют сведения о BRCA предрасположенности к развитию РМЖ. Для предотвращения развития одного случая РМЖ необходимо назначить прием анастрозола в течение 5 лет 29 женщинам, что в два раза меньше в сравнении с тамоксифеном (59 женщин).

Также было отмечено достоверное снижение риска развития других злокачественных опухолей в группе анастрозола на 28% (147 и 200 случаев; p=0,0042), главным образом за счет снижения риска развития плоскоклеточного рака кожи. Не отмечено негативного эффекта от приема анастрозола на частоту переломов, инфарктов миокарда, венозных тромбозов и тромбоэмболий легочной артерии за все время наблюдений. На фоне приема анастрозола чаще наблюдались боли в мышцах и суставах, сухость глаз и слизистой влагалища, умеренное повышение артериального давления, более выраженные симптомы вазомоторных нарушений при равной их частоте в обеих группах. Полностью закончили запланированное лечение в течение 5 лет 74,6% в группе анастрозола и 77% в группе плацебо. За время наблюдения 69 и 70 женщин умерли в группе анастрозола и плацебо, смерть по причине РМЖ зарегистрирована у 2 и 3 больных соответственно.

Авторы делают вывод, что прием анастрозола достоверно и на длительный срок снижает частоту возникновения РМЖ у женщин с повышенным риском и может быть рекомендован для использования в клинической практике. Сегодня химиопрофилактика анастрозолом у женщин с повышенным риском развития РМЖ рекомендована в Великобритании и США, правда, при этом нет сведений о популярности ее применения.

Какие перспективы данная методика имеет для использования в рутинной практике?

Для этого надо понять, кто может быть кандидатом для химиопрофилактики. Сразу на ум приходят женщины с генетической предрасположенностью к развитию РМЖ вследствие герминальной мутации генов BRCA1/2. Однако у них РМЖ возникает как правило в более молодом возрасте при сохраненном менструальном цикле, что исключает использование ингибиторов ароматазы. Возможное назначение тамоксифена существенно снижает эффективность химиопрофилактики. Кроме того, у женщин с мутацией генов BRCA чаще развивается агрессивный тройной негативный РМЖ, на частоту которого анастрозол и тамоксифен не оказывают существенного влияния. Все это исключает возможность рассматриваемой химиопрофилактики у этой группы женщин с крайне высоким риском развития РМЖ. Селекция больных с помощью моделей высокого риска Гейла или Тайрера-Кузика оставляет желать лучшего. Об этом свидетельствует факт, что тамоксифен предотвращает развитие РМЖ у одной из 59 женщин, а анастрозол – у одной из 29. Это существенно влияет на экономическую целесообразность назначения этих препаратов, не говоря уже о том, что многие женщины будут принимать и испытывать побочные эффекты от их приема напрасно. Также непонятно, с какого возраста следует начинать химиопрофилактику. Для анастрозола это можно делать с момента наступления менопаузы, но является ли это оптимальным сроком, остается неясным. Без методик определения индивидуального риска и примерного срока возникновения РМЖ, потенциальной эффективности гормональных препаратов для подавления опухолевого роста в ткани молочной железы невозможно правильно определить кандидатов для химиопрофилактики.

Оба проведенных исследования свидетельствуют, что назначение тамоксифена или ингибиторов ароматазы снижает риск развития РМЖ с наличием рецепторов стероидных гормонов и не оказывает влияния на рецептороотрицательные опухоли. А именно этот фенотип отличается агрессивностью течения и неэффективностью скрининговых методик для раннего выявления и является основной причиной смертности от этого заболевания. Возникающий рецептороположительный РМЖ чаще всего имеет индолентное течение, хорошо выявляется при проведении скрининга и имеет хороший прогноз. Поэтому можно думать, что использование данной методики химиопрофилактики потенциально окажет минимальное влияние на смертность от этого заболевания. Ни в одном из проведенных исследований не получено данных о снижении смертности. Без снижения смертности будет

Продолжение на стр. 3



ИТУЛСИ®

палбоциклиб 125/100/75мг

Для широкой популяции пациентов с HR+/HER2- мРМЖ[1]

СИЛА, КОТОРОЙ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ

ПРЕ-/ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗА*[1]

ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЛИНИИ[1-4]

УПРАВЛЕНИЕ ТЕРАПИЕЙ ПОД КОНТРОЛЕМ ОАК[1]

ОДНА КАПСУЛА В ДЕНЬ[1]

PALOMA-2[2]
Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы (N=666)

ИТУЛСИ® + ингибитор ароматазы
в постменопаузе в 1-й линии терапии
27,6 месяца мВБП[3]

PALOMA-3[4]
Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы (N=521)

ИТУЛСИ® + фулвестрант
после прогрессии на предшествующей терапии
в 2 раза снижает риск прогрессирования, улучшая продолжительность[5] и качество жизни[6]

HR+/HER2- мРМЖ = местнораспространенный или метастатический рак молочной железы положительный по гормональным рецепторам (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-); ОАК = общий анализ крови; мВБП = медиана выживаемости без прогрессирования

*Женщинам в пре- или перименопаузе должны назначаться агонисты лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона[1]

Список литературы: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Итулси® для медицинского применения (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003878 от 05.10.2016). **2.** Finn et al. N Engl J Med 2016;375:1925-36. **3.** Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019; 174(3):719-729. **4.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **5.** Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. **6.** Harbeck N. et al. Annals of Oncology 27: 1047–1054, 2016.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИТУЛСИ®

Регистрационный номер: ЛП-003878. **Международное непатентованное название:** палбоциклиб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав** 1 капсула содержит: **Действующее вещество:** палбоциклиб 75 мг, 100 мг, 125 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор протеинкиназы. **Код АТХ:** L01XE33. **Показания к применению:** Препарат Итулси® в сочетании с гормонотерапией показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-): • в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии; • в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию. У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона (ЛГРГ). **Противопоказания:** • повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; • необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось); • беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось); • детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** препарат Итулси® следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, а также у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени и с тяжелым нарушением функции почек. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Способ применения и дозы:** препарат Итулси® следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). В сочетании с летрозолом 2,5 мг, один раз в сутки ежедневно на протяжении 28-дневного цикла или с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. **Модификация дозы:** модификация дозы препарата Итулси® рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в полной инструкции по медицинскому применению (также см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). **Перед применением необходимо внимательно изучить полную инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Побочное действие:** следующие побочные явления отмечались очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 и <1/10): очень часто – инфекции, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; пониженный аппетит; головная боль; стоматит; тошнота, диарея, рвота, запор; сыпь; алопеция; утомляемость, общая слабость, гипертермия; часто – нечёткость зрения, увеличение слезотечения, сухость глаз; дисгевзия; носовое кровотечение, сухость кожных покровов, общая слабость, гипертермия, увеличение АЛТ, увеличение АСТ. **Передозировка:** антидот палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Итулси® должна включать общую поддерживающую терапию. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года.
Полная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата Итулси® для медицинского применения (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003878 от 05.10.2016).

Pfizer Oncology

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Служба медицинской информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте **www.pfizermedinfo.ru**

PP-PLB-RUS-0001
31.12.2019

ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ВЫЯВЛЕНЫ ГЕРМИНАЛЬНЫЕ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТЫ PALB2? РИСК РАЗВИТИЯ РАКА СОСТАВЛЯЕТ ОТ 1% ДО 53%

В журнале клинической онкологии ASCO были опубликованы результаты крупного исследования, задачей которого было оценить риски развития рака молочной железы, яичников, поджелудочной и предстательной желез, колоректального рака при наличии герминальных патогенных вариантов PALB2 (пвPALB2).

Ген PALB2 является партнером BRCA2 и, вероятно, обеспечивает стабильную внутриядерную локализацию и накопление BRCA2. PALB2 играет важную роль в восстановлении гомологичной рекомбинации (HRR) благодаря своей способности привлекать BRCA2 и RAD51 к разрывам ДНК. В исследовании были проанализированы данные 524 семей с пвPALB2 из 21 страны. Комплексный анализ использовался для оценки относительных рисков (ОР; относительно случаев заболеваемости в конкретной стране) и абсолютных рисков развития рака с учетом возраста.

Авторы обнаружили связь между пвPALB2 и риском развития рака молочной железы у женщин (ОР 7,18; $P=6,5\times10^{-76}$), рака яичников (ОР 2,91; $P=4,1\times10^{-3}$), рака поджелудочной железы (ОР 2,37; $P=8,7\times10^{-3}$) и рака молочной железы у мужчин (ОР 7,34; $P=2,6\times10^{-2}$). Доказательств повышенного риска развития рака предстательной железы или колоректального рака обнаружено не было. На основании объединенных данных предполагаемый риск для возраста 80 лет составлял 53% для рака молочной железы у женщин, 5% для рака яичников, 2-3% для рака поджелудочной железы и 1% для рака молочной железы у мужчин. Относительный риск развития рака молочной железы снижался с возрастом (P для тренда = $2,0\times10^{-3}$).

Эти результаты подтверждают, что PALB2 является одним из основных генов, связанных с риском развития рака молочной железы. В исследовании также были выявлены существенные ассоциации между пвPALB2 и риском развития рака яичников, поджелудочной железы и молочной железы у мужчин. Полученные данные будут способствовать включению PALB2 в модели прогнозирования риска и оптимизируют управление риском у носителей пвPALB2, как это было с BRCA, в практике.

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



Имянитов Евгений Наумович Руководитель отдела биологии опухолевого роста, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (С.-Петербург), заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук

Термин «наследственный рак молочной железы» ассоциируется в первую очередь с наследственными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Важно понимать, что еще в середине 1990-х годов, т.е. в период открытия основных генов наследственного рака, представлялось очевидным, что подобное восприятие носит упрощенный характер. Во-первых, к данному заболеванию могут предрасполагать не только мутации BRCA1 и BRCA2, но и повреждения в других хорошо известных генах: к наиболее очевидным примерам относится TP53, причастность которого к синдрому Ли-Фраумени была установлена задолго до идентификации генов BRCA1/2. Во-вторых, каждый ген имеет свой индивидуальный спектр ассоциированных опухолей; например, карциномы молочной железы и яичника характерны как для BRCA1, так и для BRCA2, однако повышенный риск новообразований поджелудочной железы и простаты типичен, по-видимому, только для второго из перечисленных генов [Sokolenko and Imyanitov, 2018].

Причастность гена PALB2 к формированию риска рака молочной была впервые установлена более 10 лет назад [Rahman et al., 2007]. Это наблюдение многократно воспроизвелось в последующих исследованиях, включая наши собственные работы [Bogdanova et al., 2010; Antoniou et al., 2014]. Тем не менее, PALB2 редко упоминается в совокупности с генами BRCA1 и BRCA2, т.к. для него нет достаточной информации ни в отношении степени увеличения рисков, сопряженных с присутствием унаследованной мутации, ни по поводу спектра новообразований, которые ассоциированы с наследственными дефектами данного гена.

Представленное исследование [Yang et al., 2019] имеет колоссальную практическую значимость. Установлено, что степень увеличения риска рака молочной железы для носительниц мутаций в гене PALB2 сопоставима с таковой для женщин с мутациями BRCA2 – это обосновывает целесообразность выполнения соответствующих профилактических операций для данной категории пациенток. Установлены ассоциации с умеренным увеличением риска для рака яичника и рака поджелудочной железы. Помимо этого, выявлена повышенная вероятность возникновения рака молочной железы у мужчин, которые являются носителями мутаций PALB2.

Ограничением исследования является тот факт, что оно проводилось в рамках родословных, а не посредством анализа популяционного регистра [Yang et al., 2019]. Хорошо известно, что в отдельных семьях могут присутствовать дополнительные факторы, которые в значительной мере модифицируют пенетрантность изучаемых генов. Тем не менее, данная работа является исключительно важной для формирования медицинских рекомендаций в отношении индивидуумов, у которых выявлено носительство мутации PALB2.

Источники:

1. Yang X, et al. Journal of Clinical Oncology. DOI: 10.1200/JCO.19.01907.
2. Antoniou AC, et al. N Engl J Med. 2014 Aug7; 371(6): 497-506.
3. Bogdanova N, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011 Apr; 126(2): 545-50.
4. Rahman N, et al. Nat Genet. 2007 Feb; 39(2): 165-7.
5. Sokolenko AP, Imyanitov EN. Front Mol Biosci. 2018 Aug 27; 5:76.

Начало на стр. 1

трудно обосновать целесообразность химиопрофилактики РМЖ для системы здравоохранения.

И остается нерешенным вопрос, имеющий академическое значение. Назначение тамоксифена или анастрозола реализовывало свой клинический эффект за счет снижения негативного эффекта эстрогенов на ткань молочной железы (протективный эффект) или снижение заболеваемости было получено за счет лечебного эффекта препаратов на ранний уже возникший и недиагностированный РМЖ (эффект раннего начала терапии)? Если имеет место второй механизм, то гораздо перспективнее выглядят методики ранней диагностики заболевания, например, развитие жидкостной биопсии с целью определения опухолевой ДНК и характерных мутационных изменений в ней для постановки диагноза на ранних стадиях и выбора последующей терапии.

Таким образом, онкологи получили мощную технологию, которая позволяет уменьшить риск развития РМЖ в 2 раза. При использовании других методов химиопрофилактики (например, прием аспирина для снижения риска колоректального рака) можно только мечтать о подобных результатах. Вместе с тем, на пути широкого внедрения использования ингибиторов ароматазы стоит препятствие в виде отсутствия критериев отбора женщин с повышенным риском, которые получат наибольший выигрыш от ее использования. Вряд ли критерии отбора в исследование IBIS-II могут быть сегодня использованы в рутинной клинической практике. А это означает, что эффективный метод химиопрофилактики будет использоваться в ограниченных масштабах.

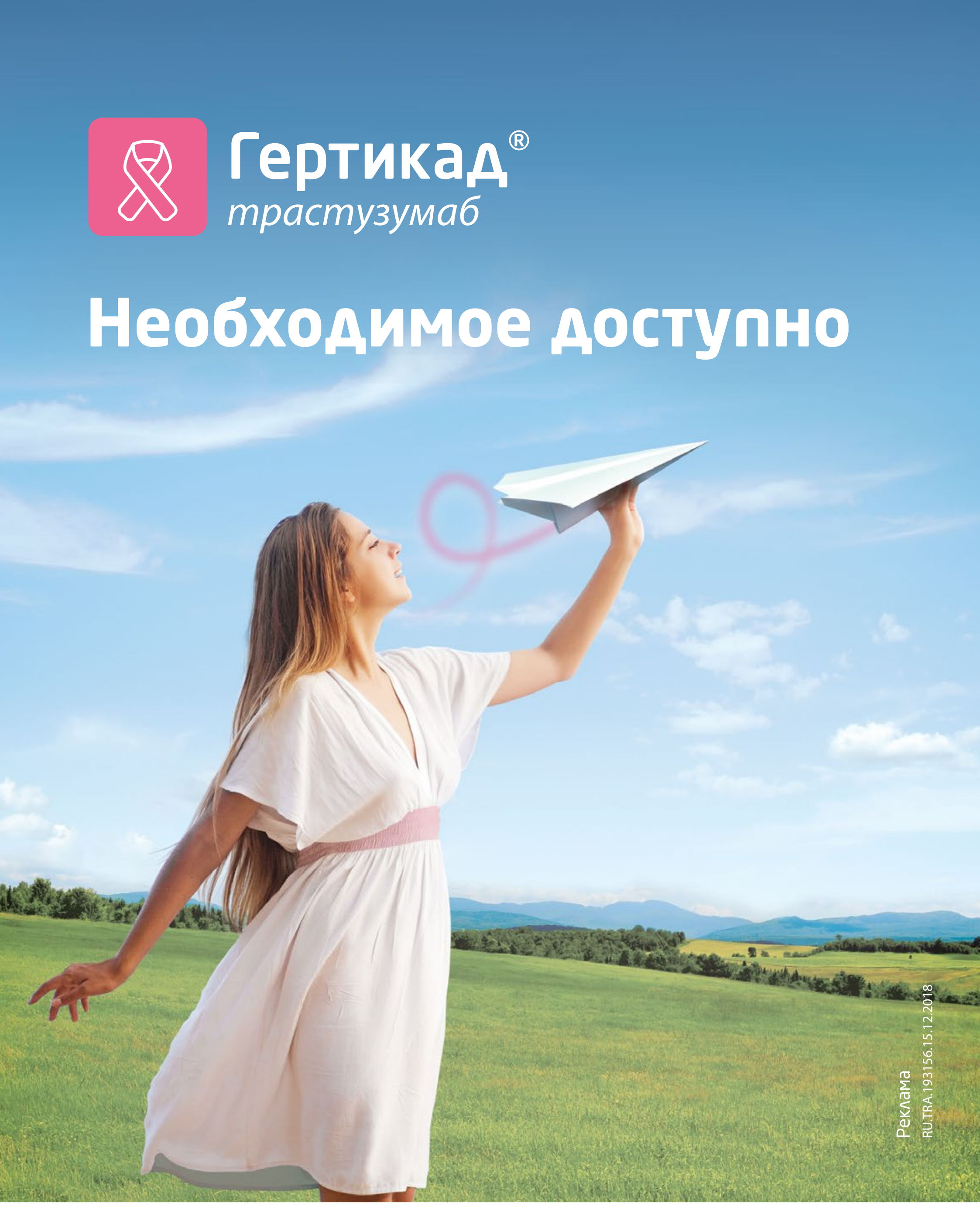
Литература:

1. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention ofbreast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1371-88.
2. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 334-335.
3. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. Stat Med. 2004; 23 (7): 1111-30.
4. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al, on behalf of the IBIS-II investigators.Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausalwomen (IBIS-II): an international, double-blind, randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2013; 381: 1827-34.
Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long term results of a randomized controlled trial. Lancet. Published online: December 12, 2019.



Гертикад®
трастузумаб

Необходимое доступно



Реклама
RU.TRA.193156.15.12.2018

BIOCAD
Biotechnology Company

Адрес

191186, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Итальянская, д.17, лит. А

Контакты

8 (812) 380-49-33
www.biocad.ru

ЧАСТОТА ПОЗДНИХ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАВШИХ АДЪЮВАНТНЫЙ ТРАСТУЗУМАБ

Недавние исследования показали потенциальную пользу адъювантной эндокринной терапии, при этом относительно высокий риск рецидива через 5 лет у больных гормоноположительным HER2-отрицательным раком молочной железы (РМЖ). Что касается больных HER2-положительным РМЖ, получавших адъювантную химиотерапию с включением трастузумаба, риск поздних рецидивов остается неизвестным.

Крупный анализ объединил результаты исследований Северной центральной группы по лечению рака N9831 и Национального проекта адъювантной терапии РМЖ и рака кишки B-31. Суммарно в анализ было включено 3177 больных HER2-положительным РМЖ, получавших только адъювантную химиотерапию или химиотерапию с трастузумабом.

В целом, гормоноположительный РМЖ был в значительной степени связан с лучшей безрецидивной выживаемостью (БРВ) в течение первых 5 лет (отношение рисков 0,65; P<0,001). Среди пациентов, получавших трастузумаб, кумулятивный риск прогрессирования был ниже при гормоноположительном HER2-положительном РМЖ в течение первых 5 лет (10,96% против 17,48%; отношение рисков 0,60; P<0,001). Тем не менее, не было никаких существенных различий в БРВ на основе статуса гормональных рецепторов в течение 5-10 лет (отношение рисков 1,32; P=0,12). Сопоставимая польза от применения трастузумаба наблюдалась как при гормоноположительном, так и при гормонотрицательном РМЖ (P=0,87). Кроме того, в анализе было показано, что частота поздних рецидивов (в течение 5-10 лет) среди пациенток с гормоноположительным HER2-положительным РМЖ является низкой: 3,23% у пациенток без поражения лимфатических узлов (N0) и 6,39% у пациенток с вовлечением от одного до трех лимфатических узлов (N1).

Авторы делают вывод, что польза от адъювантной терапии трастузумабом сохраняется в течение длительного времени. Эффективность этой терапии была продемонстрирована как у больных гормоноположительным, так и гормонотрицательным HER2-положительным РМЖ. Частота рецидивов, возникающих на протяжении 5-10 лет, была низкой, особенно при гормоноположительном HER2-положительном РМЖ и стадии N0 или N1.

Источник: *Saranya Chumsri, et al. Journal of Clinical Oncology. Published online before print October 17, 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.00443.*

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



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

Публикации последних лет, посвященные долгосрочным результатам наблюдения за пациентами, получавшими трастузумаб при раннем HER2-позитивном раке в рамках исследований, инициированных в начале нулевых годов нашего столетия, позволили нам получить первое представление о течении заболевания и значении применения антиHER-терапии уже на этапе адъювантной терапии. Тем не менее, в отличие от гормонопозитивного (ГР+) рака молочной железы, при котором мы имеем уже более чем 25-летние результаты наблюдений, данные о рисках прогрессирования раннего HER2-позитивного рака молочной железы после первых 5 лет наблюдения представлены впервые.

Saranya Chumsri с соавторами были проанализированы данные долгосрочного наблюдения за пациентами, принимавшими участие в исследованиях N9831 и NSABP B-31. Анализ отдаленных (после 5 лет наблюдения) результатов подтверждает значение адъювантного применения трастузумаба при HER2-позитивном раке молочной железы. Однако частота и сроки наступления прогрессирования у больных ГР+ и ГР- HER2+ РМЖ существенно отличаются.

Ожидаемым оказалось, что в первые 5 лет наблюдения риск прогрессирования болезни в целом выше у больных ГР- HER2+ РМЖ, чем у аналогичной подгруппы ГР+ HER2+ РМЖ. Сроки пика прогрессирования болезни у этих двух подгрупп больных также отличаются: при ГР- РМЖ – в первые 2 года, в то время как при ГР+ РМЖ пик прогрессирования болезни приходится на 3-й год наблюдения.

Наиболее важными с точки зрения планирования будущих исследований и возможного изменения подходов к адъювантному лечению являются результаты наблюдения за больными в сроки после 5 лет со времени операции. Установлено, что в срок 5-10 лет наблюдения кумулятивное соотношение рисков прогрессирования или смерти у больных ГР+ HER2+ РМЖ выше, чем у больных ГР- HER2+ РМЖ: 8,6% против 5,75% соответственно. Аналогичные результаты получены и при поданализе с учетом числа пораженных лимфоузлов, в особенности при N3.

Подтверждение более раннего и с большей вероятностью прогрессирования болезни у больных ГР- HER2+ требуют поиска новых возможностей и химио-, и антиHER2-терапии.

С другой стороны, полученные результаты о несколько большем (в цифровом исчислении) риске прогрессирования болезни в сроки 5-10 лет наблюдения у больных с ГР+ HER2+ (по сравнению с ГР- HER2+) позволяют обсуждать дополнительные опции адъювантного лечения, в частности, продолженную после стандартных 5 лет эндокринотерапию.

Таким образом, представленный анализ результатов долгосрочного наблюдения за больными, принимавшими участие в исследованиях N9831 и NSABP B-31, не только еще раз подтверждает значение адъювантного применения трастузумаба у больных ранним HER2-позитивным раком молочной железы, но и позволяет нам планировать новые подходы к лечению этих пациентов уже на этапе адъювантного лечения.

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕНОСУМАБОМ НЕ СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Деносумаб является полностью человеческим моноклональным антителом, которое блокирует RANKL и тем самым влияет на биологию рака молочной железы. Может ли деносумаб в сочетании со стандартной адъювантной или неоадъювантной системной терапией увеличить выживаемость без метастазирования в кости у больных раком молочной железы? Такой вопрос поставил Robert Coleman с соавторами в исследовании 3 фазы D-CARE.

4509 женщин с гистологически подтвержденным раком молочной железы II-III стадий были рандомизированы в группу деносумаба (N=2256) или в группу плацебо (N=2253). Деносумаб назначался в дозе 120 мг каждые 3-4 недели вместе с неоадъювантной или адъювантной химиотерапией в течение 6 месяцев и затем каждые 12 недель в течение 5 лет. Первичной конечной точкой была выживаемость без метастазирования в кости, определяемая как время от старта терапии до момента появления костных метастазов.

Первичный анализ исследования был выполнен, когда все пациентки имели возможность завершить 5-летний период наблюдения. Выживаемость без метастазирования в кости существенно не отличалась между группами (медиана не достигнута ни в одной из групп; HR=0,97, p=0,70). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 степени и выше в группе деносумаба и плацебо соответственно были нейтропения (15% и 15%), фебрильная нейтропения (5% и 6%) и лейкопения (3% и 3%). Подтвержденный остеонекроз челюсти имел место у 122 (5%) из 2241 пациентов, получавших деносумаб, по сравнению с 4 (<1%) из 2218 пациентов, получавших плацебо. Гипокальциемия, возникающая при лечении, наблюдалась у 152 (7%) и 82 (4%) больных в обеих группах. Две связанные с лечением смерти произошли в группе плацебо из-за острого миелоидного лейкоза и угнетенного уровня сознания.

Авторы делают вывод, что, несмотря на доклинические данные, свидетельствующие о том, что ингибирование RANKL может отсрочить метастазирование в кости или рецидив заболевания у женщин с ранними стадиями рака молочной железы, в крупном клиническом исследовании деносумаб не улучшал связанные с болезнью исходы и не снижал риск появления костных метастазов.

Источник: *R. Coleman, et al. Lancet Oncology. Vol.21, issue 1, P.60-72. January 1, 2020.*

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



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

Известно, что у 60-80% больных раком молочной железы по мере развития заболевания появляются метастазы в кости. Данное исследование D-CARE позволило оценить влияние деносумаба в стандартном интенсивном режиме по сравнению с плацебо на важные в онкологии показатели: выживаемость без метастазов в кости, выживаемость без заболевания (рецидив или смерть по любой причине), в том числе у больных в постменопаузе, а также общую и безметастатическую выживаемость. Однако ни одна из первичных или вторичных конечных точек исследования не была достигнута. Также не дал результата ни по одному из показателей проведенный подгрупповой анализ, включающий клинически значимые критерии, такие как статус лимфоузлов, время начала лечения (неоадъювант или адъювант), менопаузальный статус, возраст, статус гормональных и HER2-рецепторов и суррогатные подтипы.

Отрицательные результаты исследования оказались неожиданными, поскольку ранее исследование ABCSG-18, включающее более 3 тыс. пациенток с гормон-позитивными подтипами в постменопаузе с использованием деносумаба в дозе 60 мг раз в полгода при лечении ингибиторами ароматазы, достигло своих целей и показало эффект этого препарата, значимо увеличив время до первого перелома и снизив частоту новых переломов позвоночника. Также были достоверно улучшены показатели выживаемости без проявлений заболевания.

Однако это исследование было проведено в популяции больных с низким риском, что отличает его от исследования D-CARE. Кроме того, как мы уже отметили, отличались и дозовые режимы препарата. Если сравнить отличия в частоте побочных явлений, то они очевидно также связаны с различными дозовыми режимами деносумаба. В исследовании D-CARE чаще встречался остеонекроз челюсти и гипокальциемия, причем развитие остеонекроза было причиной перерыва в лечении у 45% больных.

А теперь давайте обратимся к другой группе остеомодификаторов – бисфосфонатам – и вспомним результаты крупного мета-анализа EBCTCG и другие исследования, которые вошли в отечественные и международные рекомендации. Было показано, что их использование в адъюванте, особенно у больных в постменопаузе, достоверно снижает развитие метастазов в кости и улучшает выживаемость. При этом нельзя не отметить тот факт, что данные исследования D-CARE не подтвердили результатов лечения бисфосфонатами в популяции постменопаузальных больных, возможно, по той причине, что риск в исследованиях определялся по-разному, а больные при использовании бисфосфонатов не получали современного адъювантного лечения, включая анти-HER2 препараты. Заметим, что и популяция больных в исследовании D-CARE была очень разнородной по подтипам опухоли, менопаузальному статусу, уровню экспрессии RANK/RANKL и MAF-статусу. Также сами авторы указали на то, что одним из лимитирующих факторов явился тот факт, что более 10% больных, включенных в исследование, отозвали согласие, что не позволило отследить их судьбу.

А что же позитивного мы можем извлечь в итоге? Исходя из сказанного выше, мы можем предполагать, что бисфосфонаты могут оказывать свое действие не только непосредственно в костной ткани, но и иметь более широкое влияние на процессы метастазирования. При этом давайте вспомним «порочный круг» патогенетических изменений при метастазах в кости, состоящий из опухолевых клеток и клеток костной ткани, находящихся под воздействием ростовых факторов и цитокинов, производимых ими, в результате чего происходит активация остеокластов и резорбция кости. Это подтверждает то, что ингибирование остеокластов является эффективной стратегией, позволяющей влиять на отдаленные метастазы, а имеющиеся различия в механизмах действия бисфосфонатов и ингибитора RANKL могут открыть новые аспекты их практического применения.

Обоснованный выбор в пользу увеличения общей выживаемости

ХАЛАВЕН®

БОЛЬШЕ ЧЕМ ВЫЖИВАЕМОСТЬ



ХАЛАВЕН® ДОКАЗАЛ ЗНАЧИМОЕ И ДОСТОВЕРНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МЕДИАНЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ:

- с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, ранее получавших антрациклины и таксаны[1]*
- с неоперабельной липосаркомой, ранее получавших антрациклины[2,3]**

*по данным объединенного анализа, в сравнении с препаратами группы сравнения, в том числе винорельбином, гемцитабином, капецитабином, таксанами, антрациклинами: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы составила 15,1 месяца, в подгруппе сравнения – 12,0 месяцев, p = 0,008, при назначении после первой линии терапии.
** по данным исследования 309, в сравнении с дакарбазином: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена – 15,6 месяца, в подгруппе дакарбазина – 8,4 месяца, p = 0,0006

Ссылки: 1. Pivot X., et.al. Annals of Oncology 2016; 27: 1525–1531; **2.** Schöffski P., et al. The Lancet 2016; 387: 1629–37; **3.** George D. Demetri, Patrick Sch'offski, Giovanni Grignani et al Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine. J Clin Oncol 35. © 2017 by American Society of Clinical Oncology http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.71.6605 **4.** Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 17.10.2017)

Краткая информация о препарате: Халавен® относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств.
Показания: Халавен® показан пациентам: с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания, предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты; с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространённого или метастатического заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты. **Противопоказания:** гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза 1,4 мг/м^2 вводится внутривенно в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень часто (≥ 1/10 случаев): нейтропения, лейкопения, анемия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, головная боль, диспноэ, кашель, тошнота, запор, диарея, рвота, алопеция, артралгия, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, утомляемость/астения, лихорадка, снижение массы тела. Часто (≥ 1/100, < 1/10): инфекция мочевыводящих путей, пневмония, кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, опоясывающий лишай, лимфопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, гипокалиемия, гипомагниемия, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия, бессонница, депрессия, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, вертиго, звон в ушах, тахикардия, «приливы», тромбоэмболия легочной артерии, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, боль в животе, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вздутие живота, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, гипербилирубинемия, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, сухость кожи, эритема, гипергидроз, ладонно-подошвенная эритродизестезия, боль в костях, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль, мышечная слабость, дизурия, воспаление слизистых оболочек, периферический отек, боль, озноб, гриппоподобный синдром.

RU-HAL-19-00011, февраль 2019

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

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

Халавен®
эрибулин
БОЛЬШЕ ЧЕМ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

НОВОСТИ В СИСТЕМНОМ ЛЕЧЕНИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО МАТЕРИАЛАМ СИМПОЗИУМА SABCS 2019



Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, член правления RUSSCO, Санкт-Петербург

«Мы верим в Бога, но для всего остального должно быть подтверждение.
In God we trust. All others [must] have data». Bernard Fisher (23.08.1918 - 16.10.2019)

По данным Национального Центра Медицинской Статистики (NCHS) отмечено долгосрочное снижение смертности при 4-х социально-значимых заболеваниях, включая рак молочной железы (РМЖ). В январском номере «Cancer Journal of Clinicians» были опубликованы данные по онкологической статистике более чем за 80-летний период (1930-2017гг). Непрерывное снижение уровня смертности от злокачественных новообразований, начиная с 1991 года, привело к общему снижению смертности на 29%, что по сути означает 2,9 миллиона спасенных жизней. В 2017 году было зарегистрировано крупнейшее за всю историю одногодичное снижение смертности от злокачественных новообразований на 2,2%. Очевидно, что снижение смертности от РМЖ и колоректального рака обусловлено прогрессом диагностических процедур и системного лекарственного лечения злокачественных новообразований (Rebecca L. Siegel с соавт., 2020) [1]. UmbertoVeronezi в 2005 году подчеркнул, что «наступила эра лекарственной терапии РМЖ, которая ознаменовалась переходом от максимальных объемов хирургического лечения к минимальным объемам, сохраняющим высокое качество жизни больных РМЖ».

Перейти непосредственно к наиболее интересным результатам клинических исследований симпозиума «SABCS 2019» года мы попросту не имеем права, не отдав дань нашего глубочайшего уважения основоположнику «системной теории» РМЖ –талантливому Хирургу, величайшему Ученому, Новатору и Революционеру - Бернарду Фишеру

(23.08.1918 - 16.10.2019). Исследователь начинал работать в те времена, когда многие хирурги, связанные с традицией радикальных калечащих операций, отказывались направлять своих пациентов в клинические исследования. «Идея проведения менее обширных операций считалась в некоторых учреждениях эквивалентом халатности», - рассказывал Б. Фишер. «Я обнаружил, как мало было информации о биологии РМЖ, и как мало было интереса к пониманию этой болезни», - напишет ученый. Бернард Фишер прожил долгую и плодотворную жизнь длиною в 101 год, оставив за собой блестящую Школу доказательной клинической онкологии.

На 42 Симпозиуме по раку молочной железы (The San Antonio Breast Cancer Symposium®, SABCS 2019), который проходил в этом году с 10 по 14 декабря 2019 года в Сан-Антонио, приняло участие более 7500 медицинских работников из более чем 90 стран. Симпозиум SABCS 2019 по праву считается одной из ведущих конференцией для специалистов в области фундаментальных, трансляционных и клинических исследований РМЖ. Во время работы Симпозиума была предоставлена прекрасная возможность ознакомиться с последними исследованиями и достижениями в области диагностики и лечения РМЖ, а также обсудить результаты этих исследований с коллегами и ключевыми лидерами мнений.

Особо важно, что на крупнейшем международном симпозиуме по изучению РМЖ были представлены постерные доклады по результатам собственных исследований наших отечественных ученых ведущих онкологических Центров [4-6]. Также российские онкологи все чаще выступают в качестве соавторов в публикациях по результатам международных клинических исследований. Что в свою очередь свидетельствует об участии в клинических испытаниях больных злокачественными новообразованиями и возможности получать современное инновационное лечение задолго до регистрации его на территории Российской Федерации.



Наиболее интересные исследования, которые изменят нашу рутинную клиническую практику в скором будущем перечислены в списке источников в конце статьи [3-18]. Особо хотелось бы остановится на двух новых важных таргетных препаратах (трастузумаб дерукстекан и тукатиниб), место которых по сути уже определено в линейке препаратов для лечения метастатического HER2+ РМЖ с практически исчерпанными возможностями системного лечения.

Fam-trastuzumab deruxtecan (трастузумаб дерукстекан, DS-8201) – по сути иммуноконъюгат, состоящий из HER2-направленного гуманизированного моноклонального антитела IgG1, ковалентно связанного расщепляемым мостиком (линкером) с ингибитором топоизомеразы, производным экзатекана. Доказана эффективность Трастузумаб дерукстекана в лечении больных неоперабельным или метастатическим HER2+ РМЖ после предшествующих 2-х и более линий таргетной анти-HER2 терапии. Одобрение Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) трастузумаб дерукстекан в рамках данного показания было получено 20.12.2019 года.

В исследовании DESTINY-Breast 01 больные с предлеченным метастатическим HER2+ РМЖ, в том числе трастузумабом эмтанзином, получали трастузумаб дерукстекан в дозе 5,4 мг на кг массы тела. Медиана продолжительности ответа на лечение составила 14.8 месяцев [95% ДИ, 13.8 - 16.9], медиана выживаемости без прогрессирования - 16.4 месяцев [95% ДИ, 12.7 - не достигнута]. Профиль токсичности препарата в основном определялся нейтропенией <3 степени (20.7%), анемией (8.7%), тошнотой (7.6%), интерстициальной болезнью легких у 13.6% больных (1 или 2 степень были зарегистрированы у 10.9%; 3 или 4 степень у 0.5%; 5 степень - 2.2%соответственно) [3].

Tucatinib (тукатиниб, ONT-380, ARRY-380) – малая молекула, тирозинкиназный ингибитор. В отличие от нератиниба или афатиниба, тукатиниб селективно воздействует на рецепторы эпидермального фактора роста 2-го типа и обладает минимальной активностью по отношению к рецепторам EGFR. Препарат обладает более благоприятным профилем токсичности с меньшей частотой развития диареи и кожной сыпи. Активный метаболит тукатиниба проникает через гематоэнцефалический барьер.

На SABCS 2019 были представлены результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования HER2CLIMB [7]. В исследование были включены 612 интенсивно предлеченных пациентов метастатическим HER2+РМЖ, получавших ранее T-DM1. Рандомизация осуществлялась 2:1 в пользу группы тукатиниба. Тукатиниб в исследовательской группе назначался «с заслеплением», внутрь в дозе 300 мг дважды в день каждые 3 недели. Обе группы больных получали капецитабин 1000 мг/м2 внутрь дважды в день14 дней каждые 21 день и трастузумаб в стандартной дозе. Группы были хорошо сбалансированы между собой по основным клиническим характеристикам. Медиана возраста больных составила 55 лет, 99% из них были женского пола. Общее состояние по ECOG колебалось от 0 до 1. Примерно 2/3 больных метастатическим HER2+РМЖ были эстроген - позитивны. Пациенты получали в среднем 4 режима за всю историю заболевания, из них 3 линии - по поводу метастатического процесса. В группе тукатиниба у 48% (n = 198) больных и у 46% (n = 93) контрольной группы были зарегистрированы метастазы в головном мозге.

Риск смерти был на 34% ниже в группе больных с HER2+ метастатическим РМЖ, получающих триплет на основе тукатиниба, в сравнении с группой больных, получающих стандартную комбинацию «трастузумаб+капецитабин». Медиана общей выживаемости составила 21.9 месяцев [95% ДИ,18.3-31.0] в группе триплета на основе тукатиниба в сравнении 17.4 месяцами [95% ДИ, 13.6-19.9] в группе стандартной терапии трастузумабом и капецитабином (ОР, 0.66; 95% ДИ, 0.50-0.88; P = .0048). Одно- и двух-годичная выживаемость были 76% против 62% и 45% против 27% в группе тукатиниба и контрольной группе соответственно. Добавление малой молекулы тукатиниба к комбинации «трастузумаб + капецитабин» также на 46% снижала риск прогрессирования или смерти в сравнении с контрольной группой - 7.8 месяцев [95% ДИ, 7.5-9.6] против 5.6 месяцев [95% ДИ, 4.2-7.1], соответственно (ОР, 0.54; 95% ДИ, 0.42-0.71; P<.00001). Полугодовая и 1-годичная выживаемость без прогрессирования были 63% и 46% / 33% против 12%, соответственно.

Важно, что у больных HER2+РМЖ с церебральными метастазами триплет тукатиниба также снижал риск прогрессирования заболевания или смерти на 52% (ОР, 0.48; 95% ДИ, 0.34-0.69; P<.00001). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7.6 месяцев в группе триплета тукатиниба против 5.4 месяцев контрольной группы. Одногодичная выживаемость без прогрессирования составила 25% против 0%, соответственно (ОР 0.58, 95% ДИ, 0.40-0.85). Частота объективного ответа составила 41% в группе триплета тукатиниба против 23% контрольной группы (P = .00008). В группе тукатиниба эффективность лечения была оценена следующим образом: полный ответ был отмечен в 1% случаев, частичный – в 40%, стабилизация - в 46% и прогрессирование заболевания - в 8%; в контрольной группе - 1%; 22%, 59% и 14% соответственно (в контрольной группе объективный регресс метастазов в головном мозге достигался значительно реже).

Степень ≥3 побочных эффектов (AEs) была зарегистрирована у 55% больных на фоне триплета в сравнении с 49% больных контрольной группы. Отмечено 6 летальных исходов, связанных с побочными эффектами, в группе триплета тукатиниба и 5 - в контрольной группе. Диарея (все степени токсичности) была наиболее частым побочным эффектом: 81% (13% ≥3 степени токсичности) в основной группе против 53% (9% ≥3 степени) в контрольной группе; однако, профилактика диареи не проводилась. Все степени ладонно-подошвенного синдрома были также наиболее частым осложнением: 63% зарегистрированы в группе триплета (13% ≥3 степени) против 53% (9% ≥3 степени) в контрольной группе [7].

Таким образом, тукатиниб в комбинации с трастузумабом и капецитабином эффективен в лечении больных метастатических HER2+ РМЖ, включая пациентов с церебральными метастазами, предлеченных ранее трастузумабом, пертузумабом и T-DM1.

В заключении, «биология» HER2+ рака молочной железы различна и не предсказуема. В одном случае, назначая современные противоопухолевые препараты, мы изменяем биологию рака, который утрачивают свою былую «агрессивность». В другом же случае, в ответ на ту же системную терапию, опухоль защищается, появляются мутации, которые вначале ученым необходимо обнаружить, а затем к ним же разработать новые таргетные препараты и т.д. Тем не менее, на сегодняшний день парадигма в лечении HER2+ РМЖ остается неизменной, мишень эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) должна быть постоянна «выключена» под влиянием биологически направленной анти-HER2 терапии. В случае прогрессирования назначается очередная линия эффективной анти-HER2 терапии или смена комбинаторного партнера таргетного препарата. Возможности эффективного контроля над заболеванием с каждым годом увеличиваются, а больные получают возможность жить долго и качественно. При этом любое назначение препаратов должно основываться на доказательной медицине, основы которой заложил в свое время Бернард Фишер. На одной из онкологических конференций, комментируя результаты клинических исследований, Бернард Фишер ответил журналистам: «Мы верим в Бога, но для всего остального требуется подтверждение. In God we trust. All others [must] have data».

Продолжение на стр. 15

Подарите женщинам с HR+/HER2- рРМЖ

ЖИЗНЬ*

Никаких сносок, пояснений или условий.
Только жизнь вашей пациентки – белым по черному.
Только один ингибитор CDK4/6 многократно подтвердил преимущество в ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ при улучшении или сохранении качества жизни – РИСАРГ[1,2]

Краткое описание препарата Рисарг

Примечание: перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению. ***Рибоциклиб.*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТПО) 200 мг. **Показания к применению:** препарат Рисарг показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее. **Дозы и способ применения:** рекомендуемая доза препарата Рисарг составляет 600 мг (3 ТПО х 200 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 21 дня подряд с последующим перерывом на 7 дней, что составляет полный цикл в 28 дней. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к рибоциклибу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказана). Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности:** наиболее часто отмечалась нейтропения. Отмечалось повышение активности АлАт и АсАт. В зависимости от степени повышения активности аминотрансфераз может потребоваться временная отмена препарата Рисарг, уменьшение его дозы или его окончательная отмена. На фоне применения препарата Рисарг отмечалось удлинение интервала QT. **Нежелательные лекарственные реакции:** очень часто (≥ 10%): инфекция, нейтропения, лейкопения, анемия, пониженный аппетит, головная боль, головокружение, одышка, кашель, боль в спине, тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боль в животе, алопеция, сыпь, зуд, утомляемость, периферический отек, астения, лихорадка, нарушение биохимических показателей функции печени, пониженное число лейкоцитов, пониженное число нейтрофилов, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аспартатаминотрансферазы, повышенный креатинин и повышенный билирубин, пониженный уровень фосфора, снижение концентрации гамма-ГТ, снижение уровня альбумина, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови. **Взаимодействия:** следует избегать одновременного применения таких препаратов, как кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол, фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой (Hypericum perforatum), алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус, амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид, ондансетрон, тамоксифен. Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока.

1. Im SA, et al. N Engl J Med. 2019; 25: 307–16. **2.** Slamon D, et al. Ann Oncol. 2019 [Submitted to ESMO 2019].

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

NOVARTIS

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru
1256806/Risarg/All/10.19/0

РИСАРГ
рибоциклиб

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РМЖ, ПОЛУЧАВШИХ РИБОЦИКЛИБ В КОМБИНАЦИИ С ФУЛВЕСТРАНТОМ

В рандомизированном исследовании 3 фазы MONALEESA-3 больные были случайным образом распределены в соотношении 2:1 в группу ингибитора циклинзависимых киназ 4/6 рибоциклиба в комбинации с фулвестрантом или в группу плацебо+фульвестрант. При первом анализе рибоциклиб в комбинации с фулвестрантом показал большую выгоду в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) в сравнении с монотерапией фулвестрантом у больных в постменопаузе с HER2-отрицательным диссеминированным раком молочной железой (РМЖ). В новом номере журнала New England Journal of Medicine были представлены результаты общей выживаемости (ОВ) этих пациенток. ОВ оценивалась с помощью стратифицированного логарифмического теста и обобщалась с использованием методов Каплан-Майера.

Комбинация рибоциклиба и фулвестранта продемонстрировала статистически значимые преимущества в ОВ по сравнению с плацебо и фулвестрантом. 42-месячная ОВ составила 57,8% в группе рибоциклиба и 45,9% в группе плацебо. Относительный риск смерти снижался на 28% (отношение рисков 0,72; P=0,00455). Преимущество было одинаковым в большинстве подгрупп. При повторном анализе медиана ВБП больных, получавших лечение в первой линии, составила 33,6 месяца (95% ДИ 27,1-41,3) в группе рибоциклиба и 19,2 месяца (95% ДИ 14,9-23,6) в группе плацебо. Новых нежелательных явлений не наблюдалось.

Дэннис Слэймон с соавторами делают вывод, что рибоциклиб в комбинации с фулвестрантом увеличивает продолжительность жизни больных гормонопозитивным, HER2-негативным диссеминированным РМЖ.

Источник: *Dennis Slamon, et al. NEJM. December 11, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.*

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



Строяковский Даниил Львович
Руководитель химиотерапевтического отделения Городской онкологической больницы №62, член Правления RUSSCO, Председатель Рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, Москва

Исследование MONALEESA-3 является очень важным с практической точки зрения. И позитивные результаты данного исследования дают основания для определенных изменений в реальной клинической практике. В данное исследование были включены 2 группы пациенток. Одна группа пациенток уже ранее получала адъювантную гормонотерапию или одну линию гормонотерапии по поводу метастатического рака, но не могла получать химиотерапию по поводу метастатического рака. Другая группа пациенток – это первая линия гормонотерапии, без предшествовавшей терапии по поводу метастатического рака. Это 2 клинически очень частые популяции. Поэтому было очень важно получить ответ на вопрос: увеличивает ли добавление рибоциклиба к фулвестранту общую выживаемость. Что получилось? В группе пациенток, ранее предлеченных гормонотерапией, рибоциклиб, добавленный к фулвестранту, увеличивает медиану общей выживаемости с 32,5 до 40 месяцев, медиана времени без прогрессирования в этой группе увеличивается с 9,1 до 14,6 месяца. То есть полученная разница в ВБП не теряется со временем, а сохраняется и даже немного увеличивается. В группе больных, которые ранее не получали лечения, медиана общей выживаемости в группе с рибоциклибом и фулвестрантом не достигнута, тогда как в группе только фулвестранта составила 45 месяцев (что, кстати, тоже очень достойная цифра), при том что медиана времени без прогрессирования в этой популяции с рибоциклибом составила 33,6 месяца против 19,2 месяца (дельта более 1 года). Цифры очень впечатляющие и статистически достоверные в обеих группах.

Данные результаты однозначно позволяют использовать рибоциклиб как партнера фулвестранта в 1 и 2 линии терапии. Надо сказать, что в первой линии терапии эффективность лечения в комбинации с фулвестрантном не оценивалась в исследованиях с палбоциклибом и абемациклибом. Поэтому данные этого исследования так важны с клинической точки зрения. Мы не только получили доказательство эффективности комбинированной стратегии во второй линии, но и в первой. Токсичность лечения была вполне приемлемой и это позволяет использовать данную комбинацию в реальной жизни. Кроме того, удается существенно увеличить время до начала химиотерапии, что также является одним из важных оценочных пунктов в проведении лечения при гормонозависимом, HER2 негативном раке молочной железы.

По сути, на сегодня мы имеем возможность использования ингибиторов CDK 4/6 в первой линии с нестероидными ингибиторами ароматазы и с фулвестрантом, а также во второй линии с фулвестрантом. И понимаем, что данная стратегия не только откладывает прогрессирование у пациенток, но и увеличивает продолжительность жизни при сохранении хорошего качества жизни.

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

Экспертный Совет: **«Существующие потребности и новые возможности терапии гормоноположительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Персонифицированный подход к терапии»**
Место проведения мероприятия: **г. Калининград, пл. Победы, 10, Отель Radisson**
Дата и время проведения мероприятия: **24 августа 2019 года, 13.00-17.45**

Участники:

1. **Артамонова Е.В.** - д.м.н., зав.отделения д.м.н., заведующая отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», г. Москва
2. **Болотина Л.В.** - д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
3. **Демидова И.А.** - к.м.н., заведующая лабораторией молекулярной биологии МГОБ №62, г. Москва
4. **Жукова Л.Г.** – д.м.н., профессор, заместитель директора по онкологии, зав. химиотерапевтическим отделением ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗ Москвы, г. Москва
5. **Колядина И.В.** - д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, г. Москва
6. **Семиглазова Т.Ю.** - д.м.н., профессор, заведующая научным отделом – в.н.с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
7. **Слонимская Е.М.** - д.м.н., профессор, доцент кафедры онкологии медицинского факультета СПБГУ, г. Санкт-Петербург
8. **Снеговой А.В.** - д.м.н., профессор, заведующий отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», г. Москва
9. **Стенина М.Б.** - д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва
10. **Строяковский Д.Л.** - к.м.н., заведующий отделением химиотерапии МГОБ №62, г. Москва
11. **Филипенко М.Л.** - к.б.н., зав. лабораторией фармакогеномики института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск
12. **Чубенко В.А.** - к.м.н., заведующий онкологическим химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) солидных опухолей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург

Эффективность каждой опции лечения HR+ HER2- распространенного РМЖ (HR+ HER2- рРМЖ), во многом, зависит от индивидуальных особенностей каждой конкретной опухоли. Таким образом, для планирования тактики терапии с целью получения максимальной клинической пользы необходим персонифицированный подход, где знание предикторов ответа является ключевым.

"Кто здесь главный": Более 40 лет назад в диагностическом арсенале онколога появились лекарственные средства, направленно воздействующие на рецепторы эстрогенов и прогестерона, которые существенно улучшили прогноз и увеличили выживаемость пациентов с гормон-зависимыми опухолями РМЖ (1-3). 20 лет назад с внедрением ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста человека II типа (HER2), наиболее агрессивный подтип РМЖ стал прогностически относительно благоприятным (4). Не так давно, были созданы препараты, направленные на лечение опухолей с BRCA1/2 –опосредованными нарушениями механизмов репарации ДНК, которые позволили улучшить результаты лечения пациентов с BRCA1/2 –ассоциированным тройным негативным подтипом РМЖ (5).

"Другое лицо": Другой фундаментальной особенностью злокачественных новообразований в целом, и РМЖ, в частности, является постоянная трансформация опухоли, приводящая к изменению течения заболевания и развитию резистентности к проводимой терапии. (6).

Прогнозирование эффективности той или иной опции лечения для каждого отдельного пациента представляет собой одну из ключевых задач практической онкологии.

"Новый игрок": Впервые за последние 40 лет, 24 мая 2019 года, FDA* был одобрен первый молекулярно-направленный препарат для терапии HR+ HER2- рРМЖ - ингибитор α-субъединицы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3Kα) – алпелисиб. Алпелисиб в комбинации с фулвестрантом показан для терапии женщин в постменопаузе и мужчин с диагнозом HR+HER2- распространенный или метастатический РМЖ при прогрессировании заболевания во время/после проведения моно- и комбинированных режимов эндокринной терапии при наличии в опухоли мутации гена PIK3CA (7).

"Историческая справка": За последние 20 лет было предпринято множество попыток создания эффективного и безопасного ингибитора PI3K. Однако, комплексная и мультифункциональная роль PI3K в процессах жизнедеятельности клетки явились причиной многолетних попыток и неудач (8).

PI3Kα кодирует ген PIK3CA, а точечные мутации в гене PIK3CA (PIK3CA+) – одни из самых частых молекулярно-генетических изменений при раке молочной железы (РМЖ) и встречаются во всех его подтипах с различной частотой. Высокая частота встречаемости PIK3CA+ при гормонозависимом РМЖ предполагает их доминирующую роль в процессе опухолевой дифференцировки люминальных подтипов, при которых частота встречаемости PIK3CA+составляет 49% и 32%, для подтипов A и B соответственно (9).

Наличие мутации в гене PIK3CA может способствовать развитию резистентности к эндокринной терапии при HR + HER2– рРМЖ, а подавление активности PI3K возвращает чувствительность опухолевых клеток к данному виду лечения (10).

Результаты подгрупповых анализов клинических исследований препаратов, применяемых для терапии HR+ HER2- РМЖ, - рибоциклиба (MonaLEEsa-2/-3), палбоциклиба (Paloma-2) и эверолимуса (Bolero-2) – выявили группу пациентов с мутацией в гене PIK3CA (PIK3CA+) как группу неблагоприятного прогноза с численно меньшими показателями выживаемости без прогрессирования (ВБП) (±Δ 6-10 месяцев) (8).

Алпелисиб (BYL719) – первый специфичный ингибитор каталитической α-субъединицы PI3K, который продемонстрировал благоприятное соотношение риск/польза у пациентов с мутацией гена PIK3CA HR+ HER2- рРМЖ, резистентных к ЭТ (групп исходной и вторичной резистентности) (11).

По данным опорного исследования по изучению эффективности и безопасности алпелисиба SOLAR-1 было показано утроение медианы ВБП (11.1 месяц в группе алпелисиба vs 3.7 месяцев в группе монотерапии фулвестрантом) совместно со снижением риска рецидива на 52% (95% ДИ; ОР=0.48), которые наблюдались у всех пациентов с мутацией гена PIK3CA по оценке независимого комитета. Для пациентов без мутации PIK3CA показатели эффективности были сопоставимы в обеих группах сравнения (12).

Преимущество комбинации алпелисиба с фулвестрантом по сравнению с терапией фулвестрантом было доказано как в 1-ой (ОР=0.71), так и

Продолжение на стр. 11

* FDA (Food and Drug Administration, США), управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств

ИКЗЕМПРА®

возможность преодолеть
резистентность



Сильная духом как и ее терапия

- повышение частоты объективных ответов до 35-43% (p<0,0001)[1,2]
- увеличение выживаемости без прогрессирования до 6,2 мес. (p=0,0005)[2] и снижение риска прогрессирования заболевания на 25% (p=0,0003)[1]
- в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом увеличение общей выживаемости до 14 мес. (ОР=0,76; 95% ДИ, 0,6-0,96)[2] и снижение риска смерти на 15% (ОР= 0,85; 95% ДИ, 0,75-0,98, p=0,0231)[2]

Терапия местно-распространенного и метастатического РМЖ при резистентности к таксанам, антрациклинам и капецитабину

Краткая информация по препарату Иксабепилон (Икземпра)[3]

Регистрационный номер: ЛП–000585
Торговое название: Икземпра® (Ixempra®)
Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство
Код АТХ: L01DC04

Икземпра® (иксабепилон) - представитель класса эпотилонов, ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ тубулина, включая повышающую устойчивость к таксанам BIII-изоформу, обладает низкой чувствительностью к факторам опухолевой устойчивости (MRP-1 и P-gp), а также антиангиогенным эффектом, что приводит к апоптозу опухолевых клеток. **Показания к применению:** Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии: в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами; в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата Икземпра® - 40 мг/м² в виде 3-х часовой в/в инфузии каждые 3 недели. Коррекцию дозы проводят в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови. Необходимо снизить дозу на 20% в случае развития: нейропатии 2 степени ≥ 7 дней и 3 степени < 7 дней, любой токсической реакции 3 степени, нейтропении <500 клеток/мкл в течение ≥7 дней, фебрильной нейтропении, количества тромбоцитов <25000/мкл или тромбоцитов <50000/мкл с кровотечением. Если токсические реакции рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.

При повышении АСТ и АЛТ требуется коррекция дозы согласно инструкции по медицинскому применению. **Противопоказания:** Выраженная (3-4 степени) гиперчувствительность в анамнезе к Кремофору EL или его производным; абсолютное количество нейтрофилов <1500 клеток/мкл или тромбоцитов <100000 клеток/мкл; в комбинации с капецитабином: при активности АСТ или АЛТ в 2,5 раза >ВГН, или сывороточного билирубина >ВГН; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** сахарный диабет (СД), нейропатия, печеночная недостаточность, нарушения функции сердечно-сосудистой системы в анамнезе. **Побочное действие:** Наиболее частые (>20% пациентов) нежелательные явления при монотерапии: периферическая нейропатия, в основном, сенсорная, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, алопеция, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея. У >20% пациентов на комбинированной терапии также развивались следующие реакции: ладонно-подошвенная эритродизэстезия, анорексия, боли в животе, поражения ногтей, запор. Очень частые (≥1/10) и частые (≥1/100, <1/10) побочные явления: нейтропения (в т.ч. фебрильная), тромбоцитопения, анемия, лейкопения; головные боли; периферическая двигательная нейропатия, головокружение, изменение вкуса, бессонница; алопеция; синдром эритродизэстезии пальцев рук и ног; гиперпигментация, высыпания, зуд, шелушение кожи; поражение ногтей; боли скелетных мышц; одышка, кашель; анорексия; дегидратация; абдоминальные боли, тошнота; ГЭРБ; ИВДП; лихорадка, отек, боли в области грудины, слезотечение; гиперчувствительность. **Особые указания:** Всем пациентам проводят премедикацию блокаторами H_1- и H_2–гистаминовых рецепторов. При развитии реакций гиперчувствительности при последующих циклах вводят глюкокортикостероиды, возможно увеличение времени инфузии. Миелосупрессия дозозависима. При СД или уже имеющейся нейропатии повышен риск тяжелой нейропатии. При впервые возникшей или усугубляющейся периферической нейропатии – снизить дозу, прервать курс лечения, либо отменить препарат. **Условия хранения:** В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. **Срок годности:** 3 года.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни коей мере её не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Икземпра®.

Литература: 1. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., et al. J. Clin. Oncol. 2007;25(33):5210–1
2. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., et al. J. Clin. Oncol. 2010;28(20):3256–63
3. Инструкция по медицинскому применению препарата иксабепилон (Икземпра) от 18.10.2016

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Икземпра® просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506, Факс +7 (495) 956-79-38,
E-mail: safety@rpharm.ru

«Р-Фарм», 123154, Россия,
г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел. +7(495) 956-79-37, факс +7(495) 956-79-38
www.r-pharm.com

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

На правах рекламы.

Начало на стр. 9

во 2-ой (ОР=0.61) линиях терапии у пациентов с диагнозом HR+HER2- рРМЖ. Преимущество группы алпелисиб+фулвестрант в сравнении с плацебо+фулвестрант сохранялось у пациентов с первичной резистентностью к ЭТ при снижении риска прогрессирования на 31% (95% ДИ, ОР=0,69). Эффективность действия исследуемой терапии дополнялась быстрым достижением ответа на лечение: расхождение кривых зарегистрировано при 1 оценке, через 8 недель от начала приема (12). Обсудив существующие потребности и новые возможности терапии гормоноположительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы, Эксперты пришли к следующим выводам:

1. Мутации гена PIK3CA – фактор неблагоприятного прогноза для патогенеза гормонозависимого рака молочной железы независимо от статуса HER2. Наличие мутации гена PIK3CA, вероятно, определяет более агрессивное течение заболевания у ряда больных с люминальным подтипом РМЖ
2. Определение мутации в гене PIK3CA, возможно, является более точным прогностическим маркером, чем Ki67 и его определение должно войти в клинические рекомендации наряду с рецепторами эстрогенов, прогестерона и HER2*

*за исключением одного эксперта

3. Рекомендован алгоритм определения мутации гена PIK3CA на текущий момент: мутацию необходимо определять всем пациентам с гормон-положительным подтипом РМЖ независимо от статуса HER2. Принимая во внимание бюджетные ограничения и учитывая ближайшие регистрационные показания, проводить тестирование рекомендовано всем пациентам с HR+ HER2- распространенным РМЖ
4. Отмечена необходимость определения мутации в тройном негативном подтипе.
5. Обсуждена необходимость включения тестирования на мутацию гена PIK3CA в клинические рекомендации после регистрации препарата и рассмотрение включения тестирования в ОМС

Тестирование на мутацию гена PIK3CA

1. Молекулярно-генетический анализ на основании материала из гистологического блока является предпочтительной опцией. При его отсутствии или низком качестве, при невозможности проведения тканевой биопсии рекомендовано проводить жидкостную биопсию у пациентов с метастатическим процессом и высокой опухолевой нагрузкой.

*Если жидкостная биопсия показала отрицательный результат, необходимо перепроверить статус мутации гена PIK3CA по материалам ткани опухоли.

2. Лабораториям необходимо указывать патологическое значение гена PIK3CA при выполнении анализов

«Место под солнцем». Алпелисиб на сегодняшний день

1. На основании обсужденного алпелисиб в комбинации с фулвестрантом является эффективной опцией для пациентов, резистентных к эндокринной терапии. Определяющим является наличие мутации, а не тип резистентности (первичная или вторичная).

2. "Нюансы SOLAR-1":

2.1. По причине недостаточной доказательной базы по эффективности алпелисиба в популяции пациентов, чувствительных к эндокринной терапии, и исключения этой группы при 1-ой поправке к протоколу исследования SOLAR-1 необходимы дополнительные исследования для подтверждения применения алпелисиба в «истинно» 1 линии распространенного РМЖ

2.2. По причине ограниченной информации применения алпелисиба в комбинации с фулвестрантом после прогрессирования на iCDK4/6 данная возможность применения препарата требует дальнейшего изучения. Назначение алпелисиба в данной клинической ситуации нельзя рассматривать как предпочтительную опцию

Необходимость проведения дальнейших клинических исследований

1. В связи с существующими данными, косвенно указывающими на некоторые отличия в биологии опухолей в российской популяции пациентов - преобладающим количеством нетипично агрессивного люминального В подтипа РМЖ - существует необходимость проведения проспективной оценки распространенности мутаций гена PIK3CA при РМЖ стадий II-III и выявлению их прогностической роли в перспективе наблюдения 5 лет.
2. Выявлена потребность в исследовании распространённости мутации гена PIK3CA при дольковом подтипе РМЖ

Необходимость проведения дальнейших клинических исследований и рекомендации по предотвращению НЯ на фоне терапии

1. Данные подгрупповых и метаанализов применения ингибиторов CDK4/6 и mTOR у PIK3CA+ пациентов указывают на неблагоприятную роль мутации гена PIK3CA в реализации противоопухолевого ответа при применении вышеупомянутых опций. Однако, для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение рандомизированных исследований, направленных на определение оптимальной последовательности назначения таргетных препаратов.
2. Отмечена необходимость проведения исследования по изучению эффективности и безопасности алпелисиба в меньшей дозировке для снижения количества и степени тяжести развития НЯ

Рекомендации по предотвращению НЯ на фоне терапии

1. В связи с известным профилем безопасности алпелисиб-содержащей терапии, рекомендовано разработать программу, направленную на оптимизацию контроля над переносимостью лечения и профилактику развития тяжелых НЯ. Поскольку одним из ведущих НЯ терапии, содержащей алпелисиб, является гипергликемия, необходимо рассмотреть возможность обеспечения пациентов глюкометрами, сахароснижающими препаратами
2. Отмечена необходимость обучения эндокринологов принципам коррекции алпелисиб-опосредованной гипергликемии.

Идеальный портрет пациента для терапии комбинацией алпелисиб+фулвестрант на настоящий день

- PIK3CA+ HR+ HER2- распространенный РМЖ
- Постменопауза
- Резистентность к ИА

⊙ Предпочтительно: прогрессия на адъювантной терапии, содержащей ИА, или в срок менее 1 года после ее завершения

- Пациенты без признаков висцерального криза
- Пациенты без сахарного диабета типа I и неконтролируемого II типа
- Пациенты с приверженностью к лечению

Таким образом, Совет Экспертов считает возможным рекомендовать нижеследующее:

- Для планирования стратегии лечения необходимо внедрение тестирования на мутацию гена PIK3CA в рутинную клиническую практику всем пациентам на этапе постановке диагноза HR+ HER2- рРМЖ.
- В целях адекватного и своевременного мониторинга состояния пациентов, получающих лечение алпелисибом, целесообразно внедрение компанией Новартис программы поддержки пациентов.
- Для повышения осведомленности онкологов и врачей смежных специальностей об особенностях мониторинга и переносимости алпелисиба целесообразно создание брошюры по коррекции НЯ для врачей.
- Для увеличения количества пациентов с осознанным подходом к лечению и улучшения переносимости терапии целесообразно создание брошюры пациента, получающего терапию алпелисибом.
- Для обсуждения и консолидации опыта применения незарегистрированного в РФ препарата – алпелисиба целесообразно, в рамках проведения научно-медицинских мероприятий Новартис, уделять внимание разбору клинических случаев применения алпелисиба в рамках программы раннего доступа.
- С целью формирования более глубокого понимания роли алпелисиба в парадигме лечения больных РМЖ отмечена необходимость проведения дополнительных КИ

Список использованной литературы:

1. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. Ther Adv Med Oncol. (2015) 7:304–20. doi: 10.1177/1758834015608993

2. Kaklamani VG, Gradishar WJ. Endocrine therapy in the current management of postmenopausal estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. Oncologist (2017) 22:507–17. doi: 10.1634/theoncologist.2015–0464

3. Rugo HS. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. Ann Oncol. (2008) 19:16–27. doi: 10.1093/annonc/mdm282

4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-792

5. Nicolas E, Bertucci F, Sabatier R, Gonçalves A. Targeting BRCA Deficiency in Breast Cancer: What are the Clinical Evidences and the Next Perspectives?. Cancers (Basel). 2018;10(12):506. Published 2018 Dec 11. doi:10.3390/cancers10120506

6. Salgia R, Kulkarni P. The Genetic/Non-genetic Duality of Drug 'Resistance' in Cancer. Trends Cancer. 2018;4(2):110–118. doi:10.1016/j.trecan.2018.01.001 7. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alpelisib-metastatic-breast-cancer

8. Семиглазова Т.Ю., Сорокина И.В. Прогностическое и предиктивное значения мутации гена PIK3CA у больных раком молочной железы. Фарматека. 2019; 7: 10-20 https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.7.10-20

9. Kaklamani V.G., Richardson A.L., Arteaga C.L. Exploring Biomarkers of Phosphoinositide 3-Kinase Pathway Activation in the Treatment of Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Receptor 2 Negative Advanced Breast Cancer. Oncologist. 2019;24(3):305–12. Doi: 10.1634/theoncologist.2018-0314.

10. Niamh M Keegan, Jack P Gleeson, Bryan T Hennessy & Patrick G Morris (2018) PI3K inhibition to overcome endocrine resistance in breast cancer, Expert Opinion on Investigational Drugs, 27:1, 1-15, DOI: 10.1080/13543784.2018.1417384

11. Stirrups R., Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated breast cancer. Lancet Oncol. 2019 Jul;20(7):e347. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30372-9. Epub 2019 May 23.

12. André F1, Ciruelos E1, Rubovszky G1, Campone M1, Loibl S1, Rugo HS1, Iwata H1, Conte P1, Mayer IA1, Kaufman B1, Yamashita T1, Lu YS1, Inoue K1, Takahashi M1, Pápai Z1, Longin AS1, Mills D1, Wilke C1, Hirawat S1, Juric D1; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.

1283694/onco/pdf/01.20/2

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров и иных подобных мероприятий

Резолюция публикуется на правах рекламы. Текст авторов представлен без изменений.

КОМБИНАЦИЯ ФУЛВЕСТРАНТА С АНАСТРОЗОЛОМ УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ РМЖ. ИТОГОВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ SWOG S0226

Комбинация анастрозола и фулвестранта в первой линии терапии метастатического гормонозависимого рака молочной железы (РМЖ) увеличивает общую выживаемость (ОВ) почти на 20%. Это улучшение зарегистрировано даже несмотря на то, что почти половина больных из контрольной группы после прогрессирования на фоне анастрозола получала фулвестрант. Наибольшего выигрыша достигли больные, которые в адъюванте не получали гормональную терапию.

В этом открытом исследовании 3 фазы приняли участие 694 пациентки с метастатическим гормонозависимым РМЖ. Они были рандомизированы в две группы. Стратификацию проводили на основании предшествующего применения тамоксифена в рамках адъювантного лечения. Первая группа (n=349) получала фулвестрант 500 мг – нагрузочная доза в 1 день, далее 250 мг в дни 14 и 28, затем по 250 мг каждые 28 дней + анастрозол. Больные во второй группе (n=345) получали только анастрозол. При фиксации случая прогрессирования в группе анастрозола в качестве препарата второй линии рекомендовали фулвестрант. Лечение продолжали до прогрессирования, непереносимой токсичности, задержки лечения до 4 недель и более или добровольного отказа больной. Медиана наблюдения составила 7 лет. На момент анализа было зарегистрировано 247 случаев смерти (71%) в экспериментальной группе и 261 (76%) – в контрольной. Приблизительно 45% больных после прогрессирования на фоне анастрозола получали дальнейшее лечение фулвестрантом.

Медиана ОВ составила 49,8 мес. в экспериментальной группе и 42,0 мес. в контрольной (отношение рисков 0,82; P=0,03). Среди больных, которые ранее не получали тамоксифен, комбинация двух препаратов значительно увеличила медиану ОВ до 52,2 мес. в экспериментальной группе против 40,3 мес. в контрольной (ОР 0,73). Среди больных, которые получали тамоксифен, значительных различий не было зарегистрировано: медиана ОВ составила 48,2 мес. против 43,5 мес. соответственно (ОР 0,97; P=0,09).

Обновленные данные в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) показали, что она составляет 15,0 мес. в экспериментальной группе и 13,5 мес. в контрольной (ОР 0,81; P=0,007) у всех больных. У больных, которые не получали тамоксифен, медиана ВБП составила 16,7 мес. и 12,7 мес. соответственно (ОР 0,73). У больных, которые получали тамоксифен, она составила

Продолжение на стр. 13



ВПЕРВЫЕ В ТЕРАПИИ ТНРМЖ[1]

ТЕЦЕНТРИК®+НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛ

Первая одобренная в России схема терапии пациенток с распространенным PD-L1+ ТНРМЖ[1]

ВПЕРВЫЕ
каждая вторая пациентка с распространенным PD-L1+ ТНРМЖ переживает 2-летний рубеж[2]

ТЕЦЕНТРИК®
атезолизумаб
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ*

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ КОМБИНАЦИИ ТЕЦЕНТРИК® С НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛОМ:

Первая линия терапии неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы при наличии экспрессии PD-L1 ⩾1% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли

*Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.[3-9]

1. Неоперабельный местнораспространенный или метастатический тройной негативный рак молочной железы при наличии экспрессии PD-L1 ≥1% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли; **2.** Peter Schmid, Sylvia Adams, Hope S. Rugo, Andreas Schneeweiss, Carlos H. Barrios, Hiroji Iwata, Veronique Dieras, Volkmar Henschel, Luciana Molinero, Stephen Y. Chui, Amreen Husain, Eric P. Winer, Sherene Loi, Leisha A. Emens. https://meetinglibrary.asco.org/record/170934/abstract. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 1003); **3.** Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик®, РУ № ЛП-004652; **4.** Chen, et al. Clin Cancer Res 2012; **5.** Brown, et al. J Immunol 2003; **6.** Akbari, et al. Mucosal Immunol 2010; **7.** Latchman, et al. Nat Immunol 2001; **8.** Matsumoto, et al. Biochem Biophys Res Commun 2008; **9.** Herbst, et al. Nature 2014.

Показания к применению. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых пациентов:* с наличием экспрессии PD-L1 ≥5% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения цисплатином; при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1; у пациентов с прогрессированием заболевания в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной химиотерапии. *Комбинированная терапия метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию; в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* после предшествующей химиотерапии. *Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* распространенный мелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии. *Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациентов:* в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 ≥1% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® у детей и подростков <18 лет не изучались). **С осторожностью.** Нарушение функции печени средней или тяжелой степеней тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Препарат Тецентрик® необходимо вводить только в виде внутривенной (в/в) инфузии. Первую дозу необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут. *Монотерапия препаратом Тецентрик®.* Рекомендуемая доза составляет: 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. *Комбинированная терапия препаратом Тецентрик®.* Начальная рекомендуемая доза препарата Тецентрик® составляет: 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов (при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии); 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением наб-паклитаксела и карбоплатина, каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов, препарат Тецентрик® в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином применяется в день 1 каждого 21-дневного цикла, наб-паклитаксел дополнительно применяется в день 8 и день 15 (при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии); 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением карбоплатина и затем этопозида в виде в/в инфузии в первый день цикла, далее этопозид применяется в виде в/в инфузии на 2 и 3 дни цикла каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (при распространенном мелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии). Поддерживающая доза (следует за начальной дозой) препарата Тецентрик® составляет 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели без сопутствующего применения химиотерапии или с последующим введением бевацизумаба каждые 3 недели (при начальной терапии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином). Рекомендуемая доза при тройном негативном раке молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом (экспрессия PD-L1 ≥1%) составляет 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели с последовательным введением наб-паклитаксела в дозе 100 мг/м^2, препарат Тецентрик® применяется в день 1 и день 15, наб-паклитаксел применяется в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Тецентрик®, возникали у ≥10% пациентов: инфекция мочевыводящего тракта, инфекция легкого, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, гипотиреоз, снижение аппетита, гипомагниемия, периферическая нейропатия, головокружение, одышка, кашель, диарея, тошнота, рвота, запор, сыпь, зуд, артралгия, боль в спине, боль в мышцах и костях, повышенная утомляемость, астения, лихорадка, головная боль. **Описание отдельных нежелательных реакций (возникали у ≥1% пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®).** Развитие иммуноопосредованного пневмонита наблюдалось у 2,7% пациентов, иммуноопосредованного гепатита у 2,0% пациентов, иммуноопосредованного колита у 1,1% пациентов, иммуноопосредованного гипотиреоза у 5,2% пациентов. **Дополнительная информация.** Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать высокоэффективные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик® и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата. Препарат Тецентрик® не следует применять во время беременности. Поскольку возможность отрицательного воздействия препарата Тецентрик® на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик®. **Регистрационное удостоверение: ЛП-004652 от 15.04.2019 г. Полная информация о препарате Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий) представлена в инструкции по медицинскому применению. О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com**

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

RU/TCN/1908/0183

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

Roche

Начало на стр. 11

13,6 мес. и 13,9 мес. соответственно (ОР 0,93).

Новых нежелательных явлений 4-5 ст., по сравнению с предыдущим анализом, не было зарегистрировано. Нежелательные явления 3 ст. незначительно чаще (15% против 13%) отмечались в экспериментальной группе. Они включали в себя костно-мышечные боли, слабость, приливы, эмоциональную лабильность и расстройства ЖКТ. В экспериментальной группе 12 больных прекратили лечение из-за токсичности, в контрольной группе таких было 5.

«Мы показали, что комбинация анастрозола и фулвестранта в первой линии терапии гормонозависимого метастатического РМЖ значительно увеличивает (по сравнению с монотерапией анастрозолом) ВБП (P=0,007) и ОВ (P=0,03) у больных в постменопаузе. Более того, последовательная терапия анастрозолом и фулвестрантом (45% больных получали фулвестрант после прогрессирования) не повлияла на клиническую значимость выигрыша в ОВ, которую дает комбинация этих двух препаратов», – пишут авторы исследования.

Авторы признают, что результаты SWOGS0226 противоречат результатам двух других рандомизированных исследований, в которых изучали комбинацию ингибитора ароматазы и фулвестранта – FACT и SoFEA. Тем не менее, они отмечают, что исследование FACT было небольшим и включало более гетерогенную группу больных. Например, там были пациентки как в пре-, так и в постменопаузе, а также с местнораспространенным и метастатическим РМЖ. Кроме того, был большой процент больных, которые ранее уже получали гормональную терапию, а сами группы не были сбалансированы в отношении этого критерия. Позднее результаты исследования CONFIRM подтвердили, что предшествующее применение тамоксифена снижает показатели выживаемости в среднем до двух лет, несмотря на высокие дозы фулвестранта. В исследование SoFEA вообще включали только больных с подтвержденной резистентностью к гормональной терапии, а потому результаты лечения также были скромны (менее двух лет).

Ключевые моменты:

В общей популяции медиана ОВ в группе анастрозол + фулвестрант составила 49,8 мес. и 42,0 мес. в группе анастрозола (ОР 0,82; P=0,03).

В популяции, которая не получала тамоксифен ранее, медиана ОВ в группе анастрозол + фулвестрант составила 52,2 мес. и 40,3 мес. в группе анастрозола (ОР 0,73).

В популяции, которая ранее получала тамоксифен, медиана ОВ в группе анастрозол + фулвестрант составила 48,2 мес. и 43,5 мес. в группе анастрозола (ОР 0,97).

Источник: *Rita S. Mehta, William E. Barlow, Kathy S. Albain, Ted A. Vandenberg, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 1226-1234.*

ИТОГИ 2019: НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И КОМБИНАЦИИ ВХОДЯТ В ПРАКТИКУ ОНКОЛОГА

В 2019 году Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило ряд лекарственных препаратов по различным показаниям в онкологии, которые уже стали доступными для назначения в практической онкологии. В скором будущем эти препараты будут одобрены для использования на территории России. Некоторые препараты и комбинации уже зарегистрированы в России. Арсенал онколога существенно пополнился.

Дата одобрения	Препарат (МНН)	Показание
27 декабря	Олапариб	Метастатический рак поджелудочной железы с мутацией BRCA, прогрессирование на первой линии платиносодержащей терапии
20 декабря	Фам-трастузумаб дерукстекан	Неоперабельный или метастатический HER2-положительный рак молочной железы (РМЖ), две или более предшествующие линии терапии на основе анти-HER2 препаратов для метастатического РМЖ.
18 декабря	Энфортумаб ведотин	Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, предшествующая терапия ингибиторами PD-1/PD-L1 и платиносодержащая химиотерапия.
16 декабря	Энзалутамид	Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы.
3 декабря	Атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином	Первая линия терапии метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого без мутаций EGFR или перестроек ALK.
23 октября	Нирапариб	Распространенный эпителиальный рак яичников и маточных труб, первичный перитонеальный рак, 3 и более предшествующие линии химиотерапии, нарушение гомологичной репарации (HRD).
17 сентября	Апалутамид	Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы.
17 сентября	Пембролизумаб в комбинации с ленватинибом	Распространенный рак эндометрия без микросателлитной нестабильности или dMMR.
15 августа	Энтректиниб	Солидные опухоли с перестройками генов NTRK без известной мутации приобретенной резистентности, при наличии метастазов или когда хирургическая резекция может привести к тяжелым осложнениям, и при прогрессировании болезни или при отсутствии приемлемой стандартной терапии. Метастатический немелкоклеточный рак легкого с перестройками гена ROS1.
2 августа	Пексидартиниб	Симптомная теносиновиальная гигантоклеточная опухоль без возможности улучшения после хирургического лечения.
30 июля	Даролутамид	Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.
17 июня	Пембролизумаб	Метастатический мелкоклеточный рак легкого, прогрессирование болезни во время или после химиотерапии на основе препаратов платины и, по крайней мере, еще одной предшествующей линии терапии.
10 июня	Пембролизумаб	Первая линия терапии метастатического или неоперабельного рецидивирующего плоскоклеточного рака головы и шеи.
24 мая	Альпелисиб в комбинации с фулвестрантом	PIK3CA-положительный, гормоноположительный, HER2-отрицательный метастатический рак молочной железы, прогрессирование болезни на предшествующей эндокринной терапии, постменопауза.
14 мая	Авелумаб в комбинации с акситинибом	Первая линия терапии метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака.
10 мая	Рамуцирумаб	Распространенный гепатоцеллюлярный рак, уровень альфа-фетопротеина ≥400 нг/мл, прогрессирование болезни на предшествующей терапии сорафенибом.
3 мая	Трастузумаб эмтанзин	Адъювантная терапия HER2-положительного раннего рака молочной железы, резидуальная опухоль после неоадъювантной терапии таксанами и трастузумабом.
19 апреля	Пембролизумаб в комбинации с акситинибом	Первая линия терапии метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака.
12 апреля	Эрдафитиниб	Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак с мутациями генов FGFR3 или FGFR2, прогрессирование болезни на платиносодержащей (в т.ч. нео- или адъювантной) химиотерапии. ***Ускоренное одобрение***
6 мая	Пембролизумаб	Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с экспрессией PD-L1 ≥1%.
18 марта	Атезолизумаб в комбинации с карбоплатином и этопозидом	Первая линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого.
8 марта	Атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом	Нерезектабельный местнораспространенный или метастатический тройной негативный рак молочной железы с экспрессией PD-L1 ≥1%.
28 февраля	Трастузумаб и гиалуронидаза (подкожное введение)	HER2-положительный рак молочной железы.
22 февраля	Трифлуридин в комбинации с типирацилом	Метастатическая аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода, после двух и более линий химиотерапии на основе фторпиримидинов, препаратов платины, таксанов, иринотекана или после анти-HER2-терапии.
15 февраля	Пембролизумаб	Адъювантная терапия меланомы с метастазами в регионарные лимфоузлы после полной резекции.
14 января	Кабозантиниб	Распространенный гепатоцеллюлярный рак, прогрессирование болезни на предшествующей терапии сорафенибом.

ПРОЖЕСТОЖЕЛЬ®

трансдермальный микронизированный 1% прогестерон

Патогенетическое лечение мастодинии и фиброзно-кистозной мастопатии

- Повышает концентрацию прогестерона в тканях молочной железы, не оказывая системного действия[1]
- Блокирует рецепторы эстрогенов и пролактина в ткани молочной железы[1]
- Ограничивает пролиферативное действие эстрогенов на ткани молочной железы[1]
- Уменьшает степень отёка тканей молочной железы[1]
- Может назначаться при мастодинии, связанной с приёмом пероральных контрацептивов, пубертатным периодом, предменструальным синдромом[1]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Прожестожель.



BESINS HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ООО «**Безен Хелскеа РУС**».
Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

PROG.05.2019.0332

FDA ОДОБРИЛО ЭНЗАЛУТАМИД ДЛЯ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

16 декабря 2019 года Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило энзалутамид для лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ). Таким образом, в настоящее время энзалутамид является первым и единственным препаратом, одобренным FDA для лечения трех различных стадий распространенного РПЖ: неметастатического и метастатического кастрационно-резистентного РПЖ и метастатического ГЧРПЖ.

Текущее одобрение FDA основывалось на результатах крупных рандомизированных исследований 3 фазы ENZAMET (n=1125) и ARCHES (n=1150), в которых изучали эффективность и токсичность комбинации энзалутамида (160 мг в сутки) и андрогендепривационной терапии (АДТ) у больных мГЧРПЖ в сравнении с АДТ. При первом промежуточном анализе была достигнута первичная цель исследования ENZAMET в виде увеличения общей выживаемости больных мГЧРПЖ в группе раннего назначения энзалутамида в комбинации с АДТ (ОР=0,67), что соответствует снижению риска смерти на 33% (p=0,002). Также была достигнута первичная цель исследования ARCHES в виде увеличения радиологической выживаемости без прогрессирования у больных мГЧРПЖ в группе назначения энзалутамида в комбинации с АДТ со снижением риска прогрессирования или смерти на 61% (ОР=0,39; p<0,001).

Профиль безопасности энзалутамида соответствовал полученным ранее данным в исследованиях с участием больных кастрационно-резистентным РПЖ. Наиболее встречаемыми нежелательными явлениями энзалутамида, отмеченными у ≥5% больных, были приливы, астения, гипертензия, переломы и костно-мышечная боль.

Источник: *веб-сайт FDA.*

FDA ОДОБРИЛО В УСКОРЕННОМ ПОРЯДКЕ ЭНФОРТУМАБ ВЕДОТИН ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ

18 декабря 2019 года Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило в ускоренном порядке энфортумаб ведотин для лечения больных местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших ранее ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) и химиотерапию на основе препаратов платины. Энфортумаб одобрен в рамках программы ускоренного рассмотрения на основании высокой частоты ответов опухоли по данным исследования II фазы EV-201. Энфортумаб является первым препаратом, одобренным FDA для данной категории пациентов. Также энфортумаб ведотин – это первый в своем классе препарат, представляющий собой конъюгат моноклонального антитела к белку Нектин-4, который имеет высокую частоту экспрессии при уротелиальном раке, и цитотоксического препарата, действующего на микротрубочки (монометил ауристатин Е – MMAE).

По данным исследования II фазы EV-201 с участием 125 больных местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших ранее ИИКТ и химиотерапию на основе препаратов платины, применение энфортумаба ведотина приводило к быстрому уменьшению объема опухоли у большинства пациентов с частотой объективного ответа 44% (55/125; 95% доверительный интервал (ДИ): 35,1-53,2). Полные ответы наблюдались у 12% пациентов (15/125) и у 32% пациентов (40/125) наблюдались частичные ответы. Средняя длительность ответа составила 7,6 месяца (95% ДИ: 6.3, не определена). Наиболее частыми (≥3%) серьезными нежелательными явлениями (НЯ) были инфекции мочевых путей (6%), воспаление подкожной клетчатки (5%), фебрильная нейтропения (4%), диарея (4%), сепсис (3%), острая почечная недостаточность (3%), одышка (3%) и сыпь (3%). Наиболее частым НЯ, приводившим к прекращению лечения, была периферическая нейропатия (6%). Наиболее частые НЯ (≥20%) включали усталость (56%), периферическую нейропатию (56%), снижение аппетита (52%), сыпь (52%), алопецию (50%), тошноту (45%), нарушение вкуса (42%), диарею (42%), сухость глаз (40%), кожный зуд (26%) и сухость кожи (26%).

В настоящее время продолжается международное рандомизированное клиническое исследование III фазы (EV-301), необходимое для регистрации препарата в остальных странах.

Источник: *веб-сайт FDA.*

FDA ОДОБРИЛО ПЕМБРОЛИЗУМАБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

8 января состоялось первое в 2020 году одобрение Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Одобренным препаратом стал пембролизумаб. FDA разрешило использовать этот ингибитор контрольных точек для лечения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (карцинома in situ), резистентным к БЦЖ-терапии, которые не являются кандидатами для цистэктомии по каким-либо причинам.

Основанием были результаты многоцентрового исследования KEYNOTE-057. В нем 148 больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (карцинома in situ, папиллярный или непапиллярный вариант опухоли) получили пембролизумаб. Критериями БЦЖ-рефрактерности в данном исследовании стали прогрессирование в течение 3 месяцев после адекватной БЦЖ-индукции или персистенция немышечно-инвазивного рака высокого риска в течение 6 месяцев после адекватной БЦЖ-терапии. Пациентам не могла быть выполнена цистэктомия по разным причинам.

Первичными конечными точками были частота полных ответов и продолжительность ответа. Под полными ответами понимали отсутствие опухоли при цистоскопии (с возможной биопсией), негативный цитологический анализ мочи, а также отсутствие данных за опухоль на компьютерной томографии с урографией. Частота полных ответов у 96 пациентов с резистентностью к БЦЖ-терапии составила 41% (95% ДИ 31-51), а медиана продолжительности ответа – 16,2 месяца (0,0+…30,4+). 46% респондентов имели полный ответ, продолжавшийся не менее 12 месяцев.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥10%) были усталость, диарея, сыпь, зуд, мышечная боль, гематурия, кашель, артралгия, тошнота, запор, инфекция мочевыводящих путей, периферические отеки, гипотония и назофарингит.

Пембролизумаб рекомендуется в стандартной дозировке 200 мг каждые 3 недели.

Источник: *веб-сайт FDA.*

Начало на стр. 11

Источники:

1.https://doi.org/10.3322/caac.21590

2. https://www.nytimes.com/2019/10/19/science/dr-bernard-fisher-dead.html

3. Shanu Modi et al.Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer.The New England Journal of Medicine. December 11, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510

4. Gordeeva O, Kolyadina I, Zhukova L, Ganshina I, Komov D, Meshcheryakov A.Patterns of survival and efficacy of chemotherapy in elderly patients with triple-negative breast cancer treated in the neoadjuvant setting. The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019.P2-16-34.

5. Klimenko V, Semiglazova T, Kasparov B, Krutov A, Zernova M, Kondrateva K, Kluge V, Kharchenko E, Poltoratsky A, Khidishyan K, Semiglazov V, Donskih R, Krivorotko P, Semiglazov V, Belyaev A.Preventing alopecia caused by chemotherapy among patients with breast cancer efficacy of applying the cooling hood. The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019.P5-14-23.

6. Krivorotko P, Yerechshenko S, E. Zhiltsova G. Dashyan A. Bessonov T. TabaguaK. Zernov O. Ivanova L. Gigolaeva, K. Nikolaev A. Komyahov A. Emelyanov R. Pesotskiy T. Semiglazova V.F.Semiglazov. Comparison of non-invasive and invasive methods for evaluating pathologic response in patients with triple negative and HER2+ BC after neoadjuvant systemic therapy. The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019.P4-03-02.

7. Murthy R.et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. December11, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609

8. Rugo HS, Im S-A, Cardoso F, et al. Phase 3 SOPHIA study of margetuximab + chemotherapy vs trastuzumab + chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer after prior anti-HER2 therapies: second interim overall survival analysis. Presented at: 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2019; San Antonio, TX. Abstract GS1-02. bit.ly/2N0wKZn.

9. Piccart M. et al. Interim overall survival snalysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. GS1-04.

10. Tolaney SM et al. TBCRC 033: A randomized phase II study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs paclitaxel (T) in combination with trastuzumab (H) for stage I HER2-positive breast cancer (BC) (ATEMPT).The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019.GS1-05.

11. Gavilá J et al. Primary results of SOLTI-1402/CORALLEEN phase 2 trial of neoadjuvant ribociclib plus letrozole versus chemotherapy in PAM50 Luminal B early breast cancer: An open-label, multicenter, two-arm, randomized study. The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. GS2-06.

12. Dalenc F et al. Durvalumab compared to maintenance chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: Results from phase II randomized trial SAFIR02-IMMUNO. The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. GS3-02.

13. Turner N. et al. Results from plasmaMATCH trial treatment Cohort D: A phase II trial of capivasertib in patients with an AKT activation basket mutation identified via ctDNA testing or tumour sequencing (CRUK/15/010). The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. P1-19-14.

14. Cardoso F. Should age be integrated together with clinical and genomic risk for adjuvant chemotherapy decision in early luminal breast cancer? MINDACT results compared to those of TAILOR-X. The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. GS4-05.

15. Tung N. et al. Cisplatin versus doxorubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant treatment ingermline BRCA mutation carriers (BRCA carriers) with HER2-negative breast cancer:Results from the INFORM trial (TBCRC 031). The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. GS6-03.

16. Cuzick J et al. Ten year results of the international breast cancer intervention study II. The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. GS4-04.

17. Mamounas E.P. et al. 10-year results from NRG Oncology/NSABP B-42: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy with letrozole in postmenopausal women with ER+ BC who have completed previous adjuvant therapy with an AI. The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. GS4-01.

18. Schmid P. et al. Keynote-522 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab vs placebo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer: pCR in key subgroupsand by treatment exposure, residual cancer burden, and breast-conserving surgery. The San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. GS3-03.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 1. 2020 – тираж
5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.

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



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **КСТАНДИ®**

Регистрационный номер: ЛП-003605. **Торговое наименование препарата:** Кстанди®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Энзалутамид. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания для применения.** Кстанди® показан для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу (энзалутамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказан у женщин и детей. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог; у пациентов с синдромом задней обратимой энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди® при подтвержденном диагнозе); при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; следует проявлять осторожность у пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса **III** или IV по шкале NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском удлинения интервала QT; при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела; наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8. **Способ применения и дозы.** ***Дозы.*** Рекомендуемая суточная доза Кстанди® составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. ***Способ применения.*** Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием энзалутамида в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозы. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом энзалутамид, особенно беременным и женщинам детородного возраста. *Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8.* По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалутамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалутамида следует повысить до первоначального уровня. *Особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста.* Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. *Пациенты с нарушением функции печени.* У пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс A, B, C по классификации Чайлд-Пью соответственно) коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения. *Пациенты с нарушением функции почек.* У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью. *Дети.* Применение энзалутамида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», головная боль и гипертония. Другие важные нежелательные реакции включают падения, непатологические переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,4% пациентов, получавших энзалутамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома обратимой задней энцефалопатии у пациентов, получавших энзалутамид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1, 000), очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Система органов	Частота
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	нечасто: лейкопения, нейтропения неизвестно*: тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	неизвестно*: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки
Психические расстройства	часто: тревожность нечасто: галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимания, синдром беспокойных ног нечасто: когнитивные расстройства, судороги[1] неизвестно*: синдром задней обратимой энцефалопатии
Нарушения со стороны сердца	часто: ишемическая болезнь сердца[2] неизвестно: удлинение интервала QT
Нарушения со стороны сосудов	очень часто: «приливы», артериальная гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	неизвестно*: тошнота, рвота, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто: сухость кожи, кожный зуд неизвестно*: сыпь
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	очень часто: переломы[3] неизвестно*: миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	часто: гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто: астения, утомляемость
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	часто: падения

* Сообщения, полученные в пострегистрационный период.
[1] По оценке с использованием узкого термина SMQ «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.
[2] По оценке с использованием узких терминов SMQ «Инфаркт миокарда» и «Другие виды ишемической болезни сердца», включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях **III** фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и артериосклероз коронарных артерий.
[3] Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костях.

Судороги. В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 13 пациентов (0,4%) из 3179 пациентов, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, у 1 пациента (0,1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалутамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасполагающими факторами их развития 1,6 % пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2 %) пациентов, получавших энзалутамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого энзалутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro,* которые показали, что энзалутамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов. *Ишемическая болезнь сердца.* В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,5% пациентов, получавших энзалутамид плюс АДТ, по сравнению с 1,3 % пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** ***Влияние других препаратов на энзалутамид.*** *Ингибиторы CYP2C8.* Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалутамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола AUC энзалутамида увеличилась на 326%, тогда как C_{max} энзалутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит AUC увеличилась на 77%, в то время как C_{max} снизилась на 19%. Во время лечения энзалутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзил) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалутамида следует снизить до 80 мг один раз в день. *Ингибиторы CYP3A4.* Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалутамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, AUC энзалутамида увеличилась на 41%, в то время как C max не изменилась. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 27%, тогда как C max снова осталась без изменений. При совместном применении энзалутамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. *Индукторы CYP2C8 и CYP3A4.* После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола AUC энзалутамида и активного метаболита снижалась на 37 %, в то время как C_{max} оставалась неизменённой. При одновременном применении энзалутамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекции дозы не требуется. ***Влияние энзалутамида на другие препараты.*** *Индукция ферментов.* Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортерами. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образование которых может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C9, CYP1C19 и уридин-5'- дифосфат глюкуронозилтрансфераза. Также возможна индукция транспортного белка P-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1B1 (OATP1B1). Исследования *in vivo* показали, что энзалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалутамида (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению AUC мидазолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению AUC S-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению AUC омепразола (субстрата CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием Кстанди® (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м² в/в каждые 3 недели). AUC доцетаксела снизилась на 12% [среднее геометрическое отношение (СГО) = 0,882 (90% ДИ: 0,767;1,02)], тогда как Cmax снизилась на 4% [СГО =0,963 (90% ДИ: 0,834; 1.11)]. Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекцию дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что, риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: анальгетики (например, фентанил, трамадол); антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин); противоопухолевые агенты (например, кабазитаксел); антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота); нейролептики (например, галоперидол); антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел); бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигоксин); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); снотворные средства (например, диазепам, мидазолам, золпидем); иммуносупрессанты (например, такролимус); ингибиторы протонной помпы (например, омепразол); статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности энзалутамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалутамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения энзалутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалутамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалутамида. При прекращении лечения энзалутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. *Субстраты CYP2C8 и CYP1A2.* Энзалутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в AUC или C_{max} кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглитазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как C_{max} снизилась на 18%. AUC и C_{max} кофеина снизились на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяют совместно с энзалутамидом, коррекция дозы не требуется. *Субстраты P-гликопротеина.* Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера P-гликопротеина. Действие энзалутамида на субстраты P-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалутамид может быть индуктором P-гликопротеина через активацию ядерного прегнан-рецептора (прегнан-X- рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для P-гликопротеина (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с энзалутамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. *Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортера органических катионов человека 1 (OCT1).* На основе данных лабораторных исследований нельзя исключить ингибирования BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. *Препараты, удлиняющие интервал QT.* В связи с тем, что андрогенде-привационная терапия может удлинять интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди® вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса **III** (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др. *Влияние пищи на прием энзалутамида.* Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзалутамида. В клинических исследованиях Кстанди® применяли независимо от приема пищи. **Особые указания.** *Риск развития судорог.* Применение энзалутамида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. *Синдром задней обратимой энцефалопатии.* В ходе применения пациентами препарата Кстанди® были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратимой энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или несопровождаемые гипертензией. Диагноз синдром задней обратимой энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди® при подтвержденном диагнозе. *Одновременное применение с другими лекарственными средствами.* Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди® используется совместно с антикоагулянтом, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). *Почечная недостаточность.* С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие энзалутамида в этой группе пациентов не изучено. *Тяжелая печеночная недостаточность.* У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что возможно связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, а также время до начала и снижения индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). *Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания.* В исследования III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса **III** или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди® таким пациентам. *Андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT.* У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT, врачи перед назначением Кстанди® должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». *Применение с химиотерапией.* Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди® с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение энзалутамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключать. *Вспомогательные вещества.* Кстанди® содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. *Реакции гиперчувствительности.* При применении энзалутамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. *Контрацепция для мужчин и женщин.* Нет данных, присутствует ли энзалутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалутамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

КРРПЖ — кастрационно-резистентный рак предстательной железы.
АДТ — андроген-депривационная терапия.

Лекарственный препарат Кстанди® показан для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы.[1]

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди® (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru.
2. Hussain M et al. NEJM. 2018; 378: 2465-2474.
3. Beer TM et al. Eur Urol. 2017; 71: 151-4.

XTD_2019_0005_RU_SEPT_2019_1_Borges

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ