



№ 1 (68)
2021 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



Подія

UP20DATE IN ONCOLOGY 2020 –
АКТУАЛЬНЕ В ОНКОЛОГІЇ

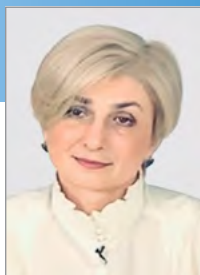
Читайте на сторінці 5



Доктор медичних наук,
професор
Едуард Стаховський

Новий погляд
на поширені проблеми
в галузі онкоурології

Читайте на сторінці 30



Доктор медичних наук
Олександра Сташин

Вроджені коагулопатії:
сучасні погляди
на діагностику та лікування

Читайте на сторінці 44



Кандидат медичних наук

Андрій Безносенко

Онкологія-2020:
здобутки і пріоритети

Читайте на сторінці 16



Кандидат медичних наук

Юрій Кондрацький

Наукові досягнення
у світовій
онкологічній практиці
в умовах пандемії
COVID-19

Читайте на сторінці 25

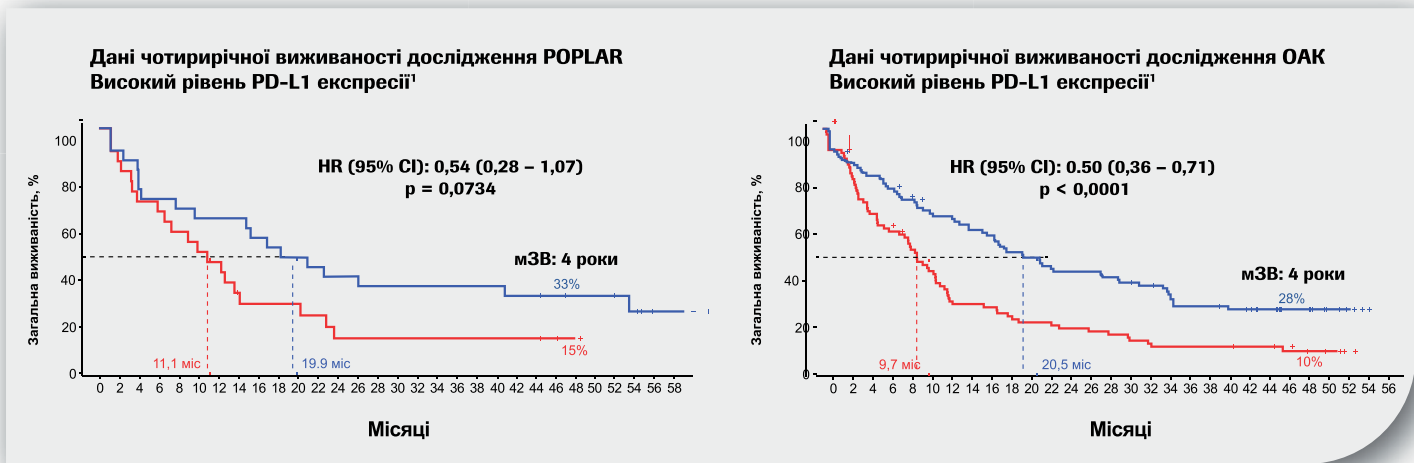
ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ (мНДКРЛ)

4-РІЧНА ЗАГАЛЬНА ВИЖИВАНІСТЬ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕНЬ POPLAR TA OAK*

Застосування препарату Тецентрик у монорежимі для лікування мНДКРЛ

- Монорежим¹
- 2-га лінія лікування метастатичного недрібноклітинного раку легені¹
- Незалежно від рівня PD-L1 експресії¹

Фінальний аналіз результатів досліджень POPLAR та OAK продемонстрував послідовну та стійку перевагу збільшення загальної виживаності при застосуванні атезолізумабу проти доцетакселу у пацієнтів із раніше лікованим НДКРЛ, з різним рівнем експресії PD-L1 та у різних гістологічних підгрупах. Найбільша користь спостерігалася у підгрупі з високою експресією PD-L1 (експресія $\geq 50\%$ на TC або $\geq 10\%$ на IC [TC3 або IC3])¹



Тецентрик®. **Склад:** Діюча речовина: atezolizumab. 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузії) містить 1200 мг атезолізумабу. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузії. Механізм дії. Атезолізумаб є моноклональним антитілом, що блокує ліганд 1 програмованої смерті клітин (PD-L1) та блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і BTLA, наслідком чого є усунення опосередкованого PD-L1/PD-1 пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитілозалежної клітинної цитотоксичності. **Показання. Уротеліальна карцинома:** Лікування дорослих пацієнтів з місцевим поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не підходить цисплатинна хіміотерапія та у яких пухлина експресує PD-L1 (PD-L1-позитивні імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 5\%$ площі пухлини) або яким не підходить жодна платиновмісна хіміотерапія незалежно від рівня експресії PD-L1 пухлиною, або у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії або протягом 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії. **Недрібноклітинний рак легень:** Лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування першої лінії у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДКРЛ без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування першої лінії у комбінації з паклітакселом, зв'язаним з білком, та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДКРЛ без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування дорослих пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини. У пацієнтів з EGFR- або ALK-генотипом пухлинними абераціями до отримання препарату Тецентрик® повинно спостерігатися прогресування захворювання на фоні терапії, що схвалена для НДКРЛ з такими абераціями. **Дрібноклітинний рак легені:** Лікування першої лінії у комбінації з карбоплатином та етопозидом дорослих пацієнтів з дрібноклітинним раком легені на поширеній стадії (ПС-ДКРЛ). **Гепатоцелюлярна карцинома:** Лікування у комбінації з бевацизумабом пацієнтів із неоперабельною або метастатичною гепатоцелюлярною карциномою, які не отримували попередню системну терапію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Рекомендоване дозування** при уротеліальній карциномі, НДКРЛ: 840 мг кожні 2 тижні, або 1200 мг кожні 3 тижні, або 1680 мг кожні 4 тижні. Рекомендована доза препарату Тецентрик® при НДКРЛ становить 1200 мг кожні 3 тижні внутрішньовенно при застосуванні в комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином. Після завершення 4-6 циклів лікування паклітакселом та карбоплатином та у разі припинення застосування бевацизумабу рекомендована доза становить: 840 мг кожні 2 тижні або 1200 мг кожні 3 тижні або 1680 мг кожні 4 тижні. Рекомендована доза препарату Тецентрик® при ДКРЛ становить 1200 мг кожні тижні. Після завершення 4 циклів лікування карбоплатином та етопозидом рекомендована доза препарату Тецентрик® становить: 840 мг кожні 2 тижні або 1200 мг кожні 3 тижні або 1680 мг кожні 4 тижні. При ЦКК рекомендоване дозування препарату Тецентрик® становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії, із наступним введенням бевацизумабу в дозі 15 мг/кг у той же день, кожні 3 тижні до прогресування захворювання або виникнення непереносимості токсичності. **Побічні реакції.** Для пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® як монотерапію, найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 20\%$) пацієнтів були слабкість/астенія (48%), зниження апетиту (25%), нудота (24%), кашель (22%) та задишка (22%) та інші. У пацієнтів з НДКРЛ та ДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик® у комбінації з іншими протипухлинними засобами, найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 20\%$) пацієнтів були слабкість/астенія (49%), нудота (38%), алопеція (35%), запор (29%), діарея (28%) та зниження апетиту (27%) та інші. При ЦКК найбільш поширеними побічними реакціями, що призвели до відміни препарату Тецентрик®, були крокотяч (1,2%), підвищення рівня трансаміназ або білірубину (1,2%), інфузійні реакції/синдром вивільнення цитокінів (0,9%), аутоімунний гепатит (0,6%) та інші. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** Ф.Хоффманн-Ля Рош Літд, Бурмисвер, 4303 Кайсерштут, Швейцарія. Інформація наведена у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо лікарського засобу Тецентрик® міститься у інструкції для медичного застосування, що затверджена наказом МОЗ України від 20.03.2017 № 295, реєстраційне посвідчення №UA/15872/01/01. Зміни внесені Наказом МОЗ України від 9.09.2020 № 2069

ТС - пухлинні клітини, IC - імунні клітини

1. Mazieres et al Journal of Thoracic Oncology. 2020 <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.022>.

2. Інструкція для медичного застосування, що затверджена наказом МОЗ України від 20.03.2017 № 295, реєстраційне посвідчення №UA/15872/01/01. Зміни внесені Наказом МОЗ України від 9.09.2020 № 2069

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників
ТОВ «Рош Україна», м.Київ, 04070, вул. П.Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 4. www.roche.ua
Повідомити про побічні явища під час лікування лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або пошкодитися на якість лікарського засобу ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com
Підготовлено при інформаційній підтримці ТОВ «Рош Україна»
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я
Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com
M-UA-00000190

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



У комбінації з хіміотерапією пемтрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактору росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).



У комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ.



Монотерапія для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.



Як монотерапія першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 ($\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:

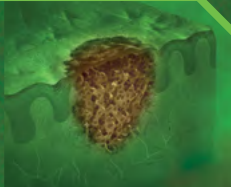
- III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточно хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.



Лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.



Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.



Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.



Лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).



Показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії.



Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu.



Для пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії.



Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (HCC), яким раніше проводили лікування сорafenібом.



Лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації:

- солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також за відсутності вибору альтернативного лікування, або
- колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.



Для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії.



Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї.



В якості монотерапії як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї, коли пухлини експресують PD-L1 (≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.



У комбінації з акситинібом як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком.



Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.



Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.



Для пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ (бацилою Кальметта-Герена), з карциномою in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії.

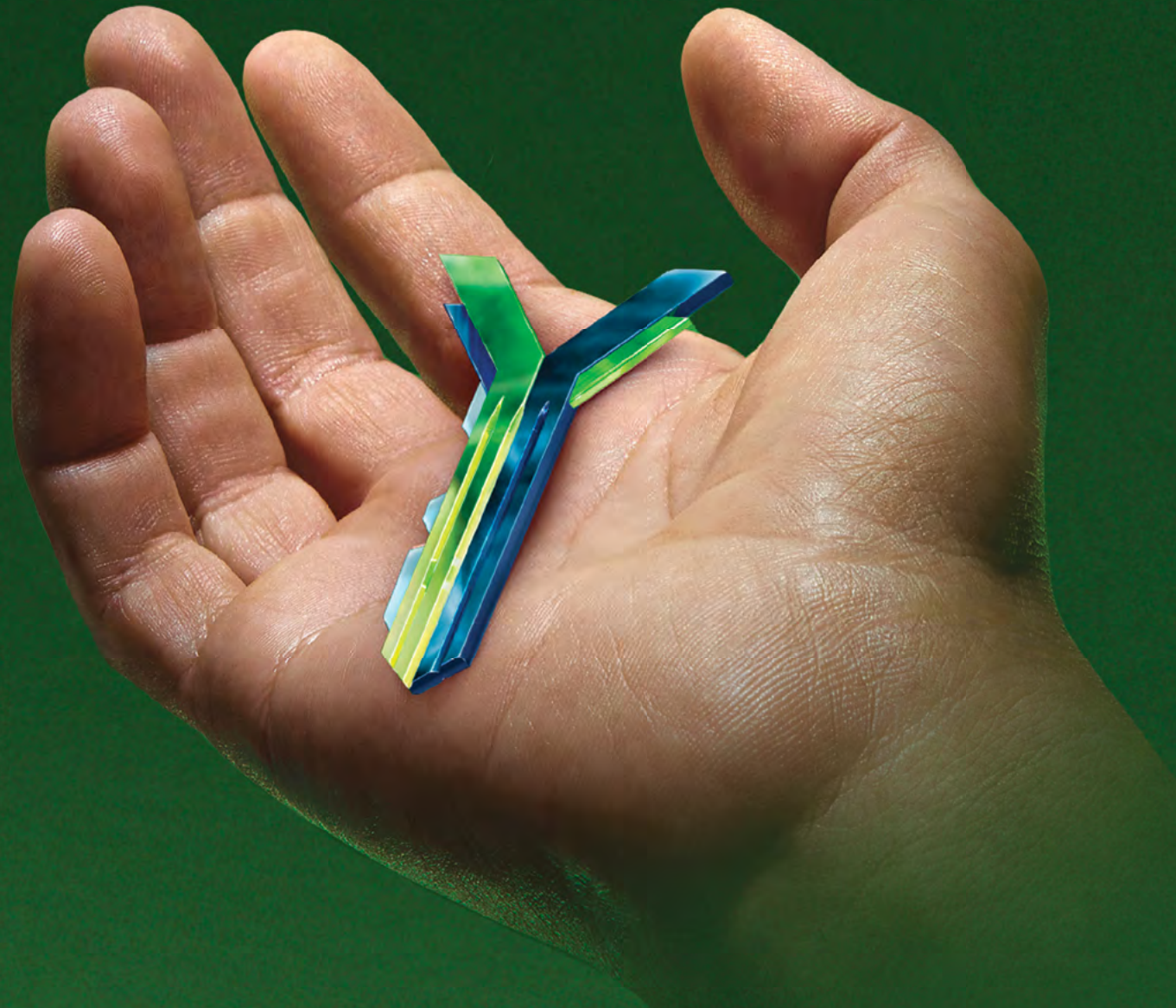


Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.



Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.





НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ*

* На основі даних досліджень, наведених у зносках 1–10, щодо зареєстрованих показань.

Посилання: **1.** Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 0: 1–7, 2019. **2.** Eggermont A.M.M. et al. Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (19): 1789–1801. **3.** Roy S., Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10027): 1540–1550. **4.** Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833. **5.** Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgeel, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092. **6.** Chung H.C., Pihl-Paul S.A., Lopez-Martin J. et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020; 15 (4): 618–627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870883>. **7.** Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16; 376 (11): 1015–1026. **8.** Vuky J. et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Ph II First-Line Pembrolizumab in Cis-Ineligible Pat with Loc Adv or Met UC. *J Clin Oncol* 38: 2658–2666. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01213>. Last accessed 24 March 2021. **9.** Seiwert T.Y., Burtress B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul; 17 (7): 956–965. **10.** Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Clinical Oncology* 35, no. 19, 2017 2125–2132. **11.** Armand P.S. et al. Pembrolizumab in Patients with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL): Data from the Keynote-013 and Keynote-170 Studies. *Blood* 2018. 132: 228; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110220>. Accessed: 29.03.21. **12.** Andre T. et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207–2218. **13.** Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 10; 4 (5): e180013. **14.** Takashi Kojima et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab vs Chemo in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38: 4138–4148. ASCO 2020. **15.** Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15, suppl (May 20 2018) 5522–5522. **16.** Andrew X. Zhu et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940–952. **17.** Nghiem P. et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol* 37: 693–702. ASCO 2019. **18.** Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380 (12): 1116–1127. **19.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад. діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Допоміжні речовини:** L-гістидин, L-гістидин моногідроклорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості.** Відпрозорого до легка опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2–5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC18. **Показання.** Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. **Недобріоклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неліпоклітинним недобріоклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутації в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної ліфноми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платинової схіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій. **Дрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії. **Площоклітинний рак голови та шиї.** Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (FU) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим кі метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. **Класична лімфома Ходжкіна.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній попередньої терапії. **Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих та дітей із рефракторною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (Primary Medastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Обмеження застосування:** препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з РМБСЛ, які потребують термінової циторедуктивної терапії. **Уротеляльна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевим прогресуючою або метастатичною уротеляльною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платинозвмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевим прогресуючою або метастатичною уротеляльною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платинозвмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної платинозвмісної хіміотерапії. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із раком сечового міхура високого ризику без простатитом у язурі стіпки при неадекватності терапії (ELUX (базиліна Кальманта–Герена), з карциномою in situ з рапілярними пухлинками або без них, які не підлягають або не згодні на проведення цистектомії. **Рак з високою мікрোসателітною нестабільністю.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або після двох ліній терапії (метастатичний раб (dMMR)) солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування вторинними ліками, оксаліплатином та іринотеканом. **Обмеження застосування:** безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. **Рак шлунку.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцевим прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроентерогастрального зв'язання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторурацилін або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu. **Езофагіальний рак.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючим місцевим прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагіальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії. **Рак шийки матки.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. **Гепатоцелюлярна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорafenібом. **Карцинома клітин Меркеля.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцевим поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). **Нирково-клітинний рак.** Препарат Кітруда® у комбінації з актинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). **Протипоказання.** Також гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумабу) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системою кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Пацієнти літнього віку.** З 3991 пацієнтів з меланомою, NSCLC, HNSCC, cHL або уротеляльною карциномою, які отримували препарат Кітруда® в клінічних дослідженнях, 46% були віком 65 років і старші, і 16% були віком 75 років і старші. Загалом не спостерігалось відмінностей в безпеці або ефективності між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Особливості застосування.** Імунотерапевтичні побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®, включаючи гіпотиреоз ступеня тяжкості 2 (6,2%) і 3 (0,1%). Гіпотиреоз призвів до відміни препарату Кітруда® у 1 (< 0,1%) пацієнта. Гіпотиреоз викликував у 48 (20%) із 237 пацієнтів. **Цукровий діабет 1 типу.** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку цукрового діабету 1 типу, включаючи діабетичний кетозидоз, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. **Імунотерапевтичний нефрит і порушення функції нирок.** Нефрит спостерігався у 9 (0,3%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®, включаючи нефрит ступеня тяжкості 2 (0,1%), 3 (0,1%) і 4 (< 0,1%). Нефрит призвів до відміни препарату Кітруда® у 3 (0,1%) пацієнтів. Нефрит викликував у 5 (56%) із 9 пацієнтів. **Тяжкі шкірні реакції.** Можуть виникати імунотерапевтичні висипи, включаючи випадки синдрому Стивенса–Джонсона (SJS), токсичного епідермального некролізу (TEN) (у тому числі з летальним наслідком), експлоативний дерматит і бульбозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії.** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Слід спостерігати за станом пацієнтів стосовно появи ознак та симптомів побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи ригор, озноб, свистяче дихання, свербіж, гіперемію, висип, гіпотензію, гіпоксемію і ліхоманку. **Термін придатності.** Невідкритий флакон – 2 роки. Після приготування розчину для інфузії – з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморозувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакон і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. Не використовувати препарат після дати, вказаної на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Виробник.** Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Реєстраційне посвідчення.** № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року, термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року. **Дата останнього перегляду.** 30.11.2020 р.



ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

**безперервний рух
в наукових досягненнях**

Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів.

Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.

Матеріал виготовлений: червень 2020. Матеріал придатний до: червень 2021.

ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М. Амосова, 12, 3 поверх. Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс: +38 (044) 393-74-81.

Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: 4medouacis@merck.com.

UA-KEY-00070

Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.



UPTODATE IN ONCOLOGY 2020 — АКТУАЛЬНЕ В ОНКОЛОГІЇ

17-18 грудня 2020 р. відбувся міжнародний онкологічний онлайн-конгрес UPTODATE IN ONCOLOGY 2020 — АКТУАЛЬНЕ В ОНКОЛОГІЇ 2020, організований ГО «Українська спілка клінічних онкологів». Уперше в Україні в рамках подібного конгресу обговорювали такі нагальні питання, як державні медичні гарантії, звіт Міжнародного агентства з атомної енергії (МАГАТЕ) щодо стану онкології в Україні, COVID-19 та онкологічна допомога, проблеми клінічних досліджень та доступність інноваційного лікування для українських пацієнтів.



А. Безносенко



І. Івашенко



Г. Узлова

Модератор заходу, співзасновник Української спілки клінічних онкологів, головний лікар Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук **Андрій Безносенко** висловив жаль з приводу того, що у зв'язку з пандемією у 2020 р. довелося відмінити усі офлайн-заходи, зокрема приурочені 100-річчю Національного інституту раку. Проте виходом з цієї непрості ситуації стало використання комунікаційної платформи OncoHub, мета якої — об'єднання професіоналів у галузі онкології та пацієнтів.

Конгрес відбувся у новому форматі. Перша секція пройшла у вигляді панельних дискусій, у яких взяли участь представники Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Національної служби здоров'я України (НСЗУ), Державного підприємства «Медичні закупівлі України», Державного експертного центру МОЗ України та пацієнтських організацій.

Спікерами першої панельної дискусії стали **заступник міністра охорони здоров'я України з питань європейської інтеграції Ігор Івашенко** та **директорка Благодійного фонду InspirationFamily, Ганна Узлова**. Учасники обговорили Національну стратегію контролю онкологічних захворювань до 2030 року, ініційовану головою підкомітету з питань профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування **Валерієм Зубом** та МОЗ України.

Як зазначив **Ігор Івашенко**, світова практика показує, що протидіяти поширенню онкологічних захворювань можна лише шляхом реалізації цілісних системних підходів, що й стало передумовою створення Національної стратегії контролю онкологічних захворювань (далі — стратегії). Одним з основних завдань цієї стратегії є фокус на раннє виявлення онкологічних захворювань. Зокрема, із цією метою передбачені програми скринінгу колоректального раку, раку шийки матки, а також рання діагностика та лікування раку молочної залози. Наступним важливим напрямом є удосконалення Національного канцер-реєстру України та його взаємодія з електронною системою галузі охорони здоров'я, що дасть змогу покращити спостереження онкологічних пацієнтів, відстежувати динаміку й оцінювати результати заходів контролю онкологічних захворювань. Важливими елементами є забезпечення онкохворих соціальною, фізичною реабілітацією та паліативною допомогою, а також розвиток ядерної медицини, впровадження новітніх методів лікування та доступність інноваційних лікарських засобів. У цьому контексті необхідне впровадження оцінки медичних технологій (ОМТ) та договорів керованого доступу (ДКД), що дозволить пацієнтам отримати доступ до оригінальних інноваційних лікарських засобів (ЛЗ) за кошти державного та/або місцевих бюджетів. Варто зазначити, що в ДКД передбачена спільна відповідальність компанії-постачальника ЛЗ і медичного закладу за результат лікування, а фінансування здійснюватиметься з урахуванням показників ефективності лікування за результатами моніторингу.

Останнім часом спостерігається тенденція до зростання активності пацієнтських організацій і їх впливу, зокрема, і на розроблення стратегії. Позицію пацієнтської спільноти представила **Ганна Узлова**, яка виступила як представниця 18 пацієнтських організацій. Доповідачка зазначила, що найвагомішою проблемою сьогодні є саме лікування онкологічних пацієнтів, вирішення її повинно відбуватися паралельно із вирішенням проблемних питань профілактики та ранньої діагностики злоякісних новоутворень.

Як відомо, у квітні цього року стартував другий етап медичної реформи, що полягає у зміні шляхів фінансування надання медичних послуг і надання медичних послуг шляхом прямої співпраці із НСЗУ (стосується й онкології). Як зазначив **Андрій Безносенко**, якість медичних послуг залежить від фінансового забезпечення, тому наразі актуальним є питання майбутніх тарифів на надання медичних послуг в онкології, таких як хіміо- та променева терапія.

Зі слів **Ігоря Івашенка**, незважаючи на недоотримання МОЗ України передбаченого обсягу коштів з державного бюджету, тариф на фінансування онкологічної допомоги в 2021 р. все ж збільшиться. Так, близько 27 тис. грн виділятиметься на хіміотерапію та близько 40 тис. на променеву терапію на одного пацієнта. При цьому у перспективі одним з основних пріоритетів стане деталізація розрахунку тарифів, зокрема, передбачається різна вартість хіміотерапії при різних нозологіях.

Надзвичайно актуальним питанням є ведення онкологічних хворих в умовах пандемії COVID-19. Враховуючи те, що сьогодні кількість звернень онкологічних пацієнтів до лікарів значно зменшилася, це може призвести до подальшого істотного зростання кількості запущених випадків. Незважаючи на перспективу вакцинації, МОЗ України не розглядає COVID-19 як тимчасове явище, а готується діяти в умовах його постійної наявності. Як зазначив **Ігор Івашенко**, наразі триває робота МОЗ України над впровадженням клінічних настанов щодо лікування раку в умовах пандемії COVID-19.

Що стосується пацієнтів, то **Ганна Узлова** також відмітила їх відносну адаптацію до епідемічної ситуації. Проте вказала, що не вирішеною залишається проблема незареєстрованих ЛЗ, які входять до міжнародних протоколів та є необхідними, але недоступними онкологічним хворим в умовах карантину. Можливі шляхи вирішення цієї проблеми озвучив **Ігор Івашенко**: МОЗ України намагається всіляко сприяти реєстрації препаратів, які не мають великого ринкового попиту, так званих препаратів-сиріт. Для прикладу, на початку року було запропоновано механізм швидкої реєстрації цих препаратів за рахунок здійснення державних закупівель. Згодом планується запровадити механізм одностороннього визнання ЛЗ з моменту їх реєстрації у Європейському агентстві з лікарських засобів без заявника в Україні.

Пакет медичних гарантій в онкології на 2021 р.

З 1 квітня 2020 р. оплата медичних послуг здійснюється через НСЗУ. За даними МОЗ України та НСЗУ, у цьому році збільшилося фінансування всіх онкологічних закладів на лікування пацієнтів. Проте чи відбулися системні зміни у якості надання медичної допомоги онкологічним хворим? Яке бачення НСЗУ щодо майбутнього пакета на 2021 р.? Чи планується розширення пакетів та умов надання медичної допомоги? На ці та інші питання дали відповідь **заступниця директорки департаменту замовлення медичних послуг та лікарських засобів Національної служби здоров'я України Анна Фенчак**, **хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії Національного інституту раку, експерт групи з розробки пакета медичних гарантій з хіміотерапії та променевого лікування В'ячеслав Копецький** і **начальниця відділу розробки програми медичних гарантій департаменту замовлення медичних послуг та лікарських засобів Національної служби здоров'я України Олена Сініцина**.

Анна Фенчак розповіла про програму державних гарантій медичного обслуговування населення.

— Програма медичних гарантій — це перелік та обсяг медичних послуг і ЛЗ, які оплачуються з державного бюджету за єдиними національними тарифами. У перспективі кількість пакетів медичних послуг буде збільшуватися за рахунок деталізації наявних, що дасть змогу чіткіше визначати специфікації, умови закупівлі, а також потреби пацієнтів і медичних працівників. Також планується виокремити новий пакет медичних послуг, такий як лікування онкогематологічних захворювань. Загалом у сфері онкології передбачаються такі пакети медичних послуг,

як пріоритетна діагностика для раннього виявлення новоутворень, амбулаторна діагностика та пакети лікування, зокрема хірургічна допомога, хіміотерапія, променева й онкогематологічне лікування, а також 2 пакети зі стаціонарної та мобільної паліативної допомоги.

Сума, виділена у державному бюджеті на програму медичних гарантій на 2021 р., дещо більша за минулорічну — 123 млрд грн, проте конкретні тарифи на лікування онкологічних хворих ще не затверджені Кабінетом Міністрів України.

Сьогодні заробітна плата лікаря залежить від колективного договору, укладеного безпосередньо з медичною установою. При цьому всі видатки, які медичний заклад планує здійснювати на наступний і поточний рік, мають бути прописані у фінансовому плані, що затверджується на початку року. Відповідальними за призначення належних заробітних плат і закупівлю необхідних ЛЗ, виробів медичного призначення та розхідного матеріалу є керівники медичних закладів та місцеві органи влади, які виступають від імені власників цих закладів і призначають керівників.

Як зазначив **Андрій Безносенко**, дискусійним питанням медичної реформи залишається покриття фактичних витрат закладу на лікування окремого пацієнта. Тому неможливість медичного закладу покрити витрати у повному обсязі, а також непризначення у деяких випадках бажаного пацієнтом, проте недоцільного з точки зору лікаря обстеження часто призводить до виникнення конфліктних ситуацій між лікарями та пацієнтами.

Продовження на стор. 23.



А. Фенчак



В. Копецький

Тактика ведення та лікування пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (НДРЛ), який сьогодні займає одну з лідируючих позицій у структурі захворюваності та смертності, потребує особливої уваги лікарів-онкологів та науковців. Хіміотерапія, яка є матеріальним та психологічним тягарем для хворого, не завжди призводить до бажаного зростання загальної виживаності (ЗВ) і виживаності без прогресування (ВБП). Тому пошук нових напрямів лікування пацієнтів з НДРЛ може надати хворим реальний шанс і надію на продовження життя та покращення його якості.

Світові тенденції та дані доказової медицини щодо ведення пацієнтів із прогресуючим недрібноклітинним раком легені

Вчені та лікарі сьогодні приділяють багато уваги застосуванню імунотерапії як інноваційного методу лікування НДРЛ. Її призначення ґрунтується на даних доказової медицини та досвіді провідних вітчизняних та іноземних онкологів, які постійно обмінюються знаннями у рамках різноманітних науково-практичних форумів. Одним із заходів, головною метою якого було обговорення нових даних щодо застосування препарату Кітруда® у боротьбі з прогресуючим НДРЛ, став науковий форум Key4Life. У ньому взяли участь провідні українські й іноземні фахівці, які не тільки представили наукову базу щодо застосування імунотерапевтичних препаратів, а й активно обмінювалися тактикою ведення онкохворих в умовах пандемії COVID-19. У рамках форуму активно обговорювалися світові тренди у медицині, роль штучного інтелекту та проблема формування поваги та довіри до лікаря як до професіонала.



Про світові тенденції в підходах до лікування пацієнтів розповів засновник і генеральний директор групи компаній Advanter group, доцент кафедри міжнародної економіки та маркетингу Київського національного університету імені Тараса Шевченка, доктор економічних наук Андрій Олександрович Длігач.

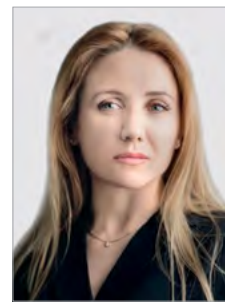
— Вивчення нових технологій у найрізноманітніших сферах життя та криза дали можливість сьогодні зрозуміти, що нова ера — це не ера технологій, а ера гуманізації, тобто у центрі технологій перебуває людина. У цей нелегкий період зазнає змін не тільки економіка, змінюється й поведінка людини, її стратегія мислення та дій. Тобто сьогодні потрібно чітко розуміти, що від власного світосприйняття залежить сприйняття світу пацієнтами та клієнтами. Період кризи не породжує нові тренди, він може тільки вплинути на тимчасове зупинення чи прискорення тенденцій, які були розроблені раніше. Наприклад, поняття «віддалена робота» та «персоналізована медицина» зародилися ще у 2010 р. У цей нелегкий період також змінилося ставлення людей до власного здоров'я та якості життя. Згідно з дослідженням компанії GRADUS, головною умовою щасливого життя у 2019 р. був достаток, у 2015 р. — мир та безпека, а у 2020 р. 93,8% опитуваних найбільшою цінністю вважали власне здоров'я та здоров'я близьких. Сьогодні люди більше задумуються над веденням здорового способу життя, про що свідчить цікава тенденція на харчовому ринку до зростання попиту на альтернативне молоко. Люди хочуть навчитися керувати власним здоров'ям і якістю життя. Згідно з аналізом даних компанії Wellbeing, 45% лікарняних листків були пов'язані з захворюваннями, спричиненими стресами. 60% осіб, які працюють у компаніях та бізнесі, не отримують достатньої психологічної підтримки, що свідчить про нездатність населення керувати власним психічним здоров'ям.

Іншим викликом сьогодення є неготовність до нового світу технологізації, в якому провідне місце належить штучному інтелекту. Хто міг раніше подумати про те, що роботи виконуватимуть операції замість хірургів? Крім того, штучний інтелект сьогодні може передбачати можливі зміни у стані здоров'я, зокрема, діагностувати хворобу Альцгеймера чи Паркінсона. Проте медицина ніколи не буде дегуманізованою, оскільки когнітивним здібностям людини та можливостям вирішувати нестандартні задачі немає альтернативи. Здатність лікарів і науковців активно дискутувати, взаємодіяти на шляху вирішення непростих завдань, довіряти та враховувати альтернативний досвід у рамках найрізноманітніших заходів дають можливість зробити оптимальний вибір при нестандартних клінічних випадках.

Одним із сучасних напрямів медичної сфери є цифрова медицина, яка повинна бути персоналізованою, предиктивною та дистанційною. За допомогою штучного інтелекту шляхом збору даних потрібно навчитися керувати здоров'ям. Таким чином, адаптивність та управління мають стати невід'ємною складовою медицини майбутнього. Через наступні 5 років аналіз геному, віртуалізація медичної роботи та штучний інтелект стануть головними трендами, а через 25 років звичними будуть нанотехнології, проектування дитини, заміна органів та їх копіювання. Участь лікаря також буде змінюватися, він стане радше організатором простору здоров'я, партнером з формування здорового способу життя.

Поняття «пацієнт» також дещо змінилося. Якщо раніше хворий приходив до лікаря для вирішення проблеми, пов'язаної зі здоров'ям, то сьогодні він потребує ще й сервісу, комфорту, розуміння та соціалізації. Важливим аспектом у лікувальному процесі є довіра, тобто здатність лікаря викликати інтерес у пацієнта та підтримувати прихильне ставлення до своєї думки. Крім того, повинно змінитися ставлення

українців до самих себе та свого віку. Таким чином, головними завданнями людини в цифровому світі є навчання та вибір професії, творіння, пізнання, пошук, наука, комунікація, співіснування з технікою та в цілому покращення якості життя.



Практичні аспекти застосування імунотерапії при НДРЛ висвітлює у своїй доповіді лікар-онколог Медичного центру імені Іцхака Рабіна (м. Петах-Тиква, Ізраїль), доктор медичних наук Єлизабет Дудник.

— Впровадження імунотерапії в онкології значно вплинуло на прогноз і виживаність у пацієнтів з НДРЛ. У дослідженні I фази KEYNOTE-001 було показано, що при використанні пембролізумабу (Кітруда®) у попередньо не лікованих пацієнтів з метастатичним НДРЛ, експресією ліганду програмованої смерті 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) та TPS (tumor proportion score)-статусом $\geq 50\%$ медіана ЗВ складала 35,4 міс (95% довірчий інтервал — ДІ — 20,3-63,5), а 5-річна ЗВ — 29,6%. У групі пацієнтів з експресією PD-L1 та TPS-статусом від 1-49% медіана ЗВ дорівнювала 19,5 міс (95% ДІ 10,7-26,3), а 5-річна ЗВ — 15,7%. Медіана ЗВ у групі попередньо лікованих хворих складала 10,5 міс (95% ДІ 8,6-13,2), а 5-річна ЗВ — 15,5%. Найчастіше у пацієнтів фіксували побічні реакції 3 ступеня тяжкості (підвищення артеріального тиску, порушення толерантності до глюкози та реакції гіперчутливості), проте реакції 4 та 5 ступенів тяжкості не спостерігалися. Таким чином, монотерапія пембролізумабом забезпечувала тривалу протипухлинну активність та високу 5-річну ЗВ у попередньо не лікованих пацієнтів та у хворих, які раніше отримували хіміотерапію (E.B. Garon et al., 2019).

У відкритому рандомізованому дослідженні III фази KEYNOTE-024 порівнювали ефективність монотерапії пембролізумабом і хіміотерапії на основі препаратів платини. У попередньо не лікованих пацієнтів з метастатичним НДРЛ, експресією PD-L1 і TPS $\geq 50\%$ та відсутністю EGFR-мутацій чи ALK-транслокацій медіана ЗВ становила 30,0 міс (95% ДІ 18,3 — не досягнуто) у групі пембролізумабу та 14,2 міс (95% ДІ 9,8-19,0) у групі хіміотерапії (відношення ризиків — BP — 0,63; 95% ДІ 0,47-0,86). Незважаючи на те що 82 пацієнти, яким було попередньо призначено хіміотерапію, перейшли на пембролізумаб, BP з поправкою на кросінговер становило 0,49 (95% ДІ 0,34-0,69), що було статистично значущим і свідчило про більшу ЗВ у групі пембролізумабу порівняно з групою хіміотерапії (Reck et al., 2019).

Оновлені дані дослідження KEYNOTE-024 свідчать про перевагу монотерапії пембролізумабом у I-й лінії над платиновмісною хіміотерапією у пацієнтів з метастатичним НДРЛ з експресією PD-L1 і TPS $\geq 50\%$ та відсутністю EGFR-мутацій чи ALK-транслокацій. Перевага полягала у тому, що незважаючи на високий коефіцієнт кросінговеру, медіана ЗВ була більшою у групі пембролізумабу та складала 26,3 міс (95% ДІ 18,3-40,4), а у пацієнтів, які приймали хіміотерапію, — 13,4 міс (95% ДІ 9,4-18,3; BP 0,62; 95% ДІ 0,48-0,81). Тобто, незважаючи на високий коефіцієнт кросінговеру, 5-річна ЗВ, визначена методом Каплана — Маєра, була приблизно вдвічі більшою у хворих, яким призначали пембролізумаб, ніж у пацієнтів, які отримували хіміотерапію (31,9 проти 16,3%; J.R. Brahmer et al., 2020).

Крім того, у дослідженні KEYNOTE-042 у раніше не лікованих хворих з місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ з експресією PD-L1 та відсутністю EGFR-мутацій чи ALK-транслокацій ЗВ у групі пембролізумабу була тривалішою, ніж у групі хіміотерапії, при TPS $\geq 50\%$ (BP 0,69; 95% ДІ 0,56-0,85; $p=0,0003$); TPS $\geq 20\%$ (BP 0,77; 95% ДІ 0,64-0,92; $p=0,0020$) та TPS $\geq 1\%$ (BP 0,81; 95% ДІ 0,71-0,93; $p=0,0018$). Отримані результати свідчать про перевагу використання

пембролізумабу порівняно з хіміотерапією у пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ без EGFR-мутацій чи ALK-транслокацій та з низьким рівнем експресії PD-L1 (T.S.K. Mok et al., 2019).

У дослідженні III фази KEYNOTE-189 у попередньо не лікованих пацієнтів з метастатичним несквамозним НДРЛ і відсутністю EGFR-мутацій чи ALK-транслокацій було встановлено більшу медіану ЗВ — 22,0 міс (95% ДІ 19,5-24,5) — у групі пембролізумабу з хіміотерапією порівняно з групою плацебо та хіміотерапії — 10,6 міс (95% ДІ 8,7-13,6; ВР 0,56; 95% ДІ 0,46-0,69). Медіана ВБП у групі пембролізумабу та хіміотерапії була вірогідно тривалішою, ніж у групі плацебо та хіміотерапії — 9,0 міс (95% ДІ 8,1-10,4) та 4,9 міс (95% ДІ 4,7-5,5) відповідно (ВР 0,49; 95% ДІ 0,41-0,59). Дворічна ЗВ та ВБП дорівнювали відповідно 45,7 та 22,0% у досліджуваній групі та 27,3 й 3,4% у групі плацебо. Частота загальної відповіді при застосуванні пембролізумабу та хіміотерапії складала 48,3%, а при використанні плацебо та хіміотерапії — 19,9% (Rodriguez-Abreu et al.,

2020). Таким чином, отримані результати свідчать, що застосування пембролізумабу та хіміотерапії супроводжується кращими порівняно з плацебо та хіміотерапією показниками ЗВ, ВБП, частоти загальної відповіді у попередньо не лікованих пацієнтів з метастатичним несквамозним НДРЛ з відсутністю EGFR-мутацій чи ALK-транслокацій.

У рандомізованому дослідженні KEYNOTE-407 у раніше не лікованих пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ спостерігалася значно більша медіана ЗВ у групі пембролізумабу, карбоплатину та хіміотерапії порівняно із групою плацебо та хіміотерапії: 17,1 міс (95% ДІ 14,4-19,9) та 11,6 міс (95% ДІ 10,1-13,7) відповідно (ВР 0,71; 95% ДІ 0,58-0,88). Медіана ВБП складала 8,0 міс у групі пембролізумабу (95% ДІ 6,3-8,4) та 5,1 міс (95% ДІ 4,3-6,0) у групі плацебо (ВР 0,57; 95% ДІ 0,47-0,69). Таким чином, застосування препарату **Кітруда®** у поєднанні з хіміотерапією супроводжується вищими ЗВ і ВБП у пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним НДРЛ (L. Paz-Ares et al., 2020).

У рамках заходу відбулася панельна дискусія, у якій взяли участь завідувач хіміотерапевтичного відділення КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик, завідувачка відділення хіміотерапії № 1 Київського міського клінічного онкологічного центру, доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова, клінічний онколог, хіміотерапевт Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ) Андрій Вікторович Саулов і доктор медичних наук Елізабет Дудник.



Модератор дискусії, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов, запропонував обговорити тему ведення онкологічних хворих, зокрема тих, які отримують лікування препаратом Кітруда®, в умовах пандемії COVID-19. Так, нещодавно Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США надало рекомендації щодо відстроченого застосування пембролізумабу, тобто не як зазначено в інструкції — 1 раз на 3 тижні, а 1 раз на 6 тижнів.



Е. Дудник зазначила, що в Ізраїлі під час пандемії було рекомендовано застосовувати пембролізумаб 1 раз на 6 тижнів. Однак робити висновки про ефективність такої тактики сьогодні складно, тому що ці рекомендації не є клінічними, а базуються на фармакологічних моделях.



Я.В. Шпарик з цього приводу зазначив, що тактика ведення онкологічних пацієнтів, які захворіли на коронавірусну інфекцію, є досвідом лише окремих лікарів.



О.В. Пономарьова розповіла, що у пацієнтів, які отримують імунотерапію, використовує тактику відстроченого введення імунопрепаратів до стабілізації соматичного стану. У двох її онкологічних пацієнтів коронавірусна інфекція мала середньотяжкий перебіг. Становить інтерес клінічний випадок пацієнта, у якого через 3 тижні після закінчення циклу лікування з приводу метастатичної хвороби діагностували коронавірусну інфекцію. Хворому було проведено комп'ютерну томографію, на якій відмічалася позитивна динаміка з боку метастазів у легенях.



А.В. Саулов повідомив про випадок відстрочення імунотерапії на 2 тижні у пацієнта з метастатичною меланою. Після двох негативних результатів ПЛР-тесту лікування було відновлено. За цей час прогресування хвороби не спостерігалось. Тобто, з досвіду спікерів, у веденні пацієнтів з COVID-19, які отримують імунотерапію, слід використовувати тактику відстроченого лікування.



В онлайн-чаті своїм досвідом ведення онкологічних хворих із коронавірусною інфекцією поділилася завідувачка відділення хіміотерапії Центру міжнародних клінічних досліджень (м. Дніпро), кандидат медичних наук Наталя Григорівна Уржумова. На її думку, відновлювати лікування після коронавірусної інфекції слід тільки після отримання негативного результату ПЛР-тесту та не раніше ніж через 14 днів від появи перших симптомів. Крім того, перед наступним курсом лікування пацієнтам доцільно провести аналіз на Д-димер та призначити прийом ривароксабану упродовж до 2 міс. При максимальному відстроченні імунотерапії на 4 тижні у жодного з 20 онкологічних пацієнтів не спостерігалось прогресування основного захворювання.



Про фундацію #ВАРТОЖИТИ, значення психологічної підтримки у лікуванні онкохворих, проблему адекватного знеболювання та застосування медичного канабісу в Україні розповіла учасником журналістка, телеведуча Яніна Михайлівна Соколова.

Е. Дудник зазначила, що знеболюванням в Ізраїлі займаються окремі клініки паліативної медицини при великих онкологічних центрах. У них лікують усі супутні симптоми, які спостерігаються в онкохворих. Використання медичного канабісу в Ізраїлі легалізоване, проте сьогодні наявні дані, які свідчать як про його позитивний, так і про негативний вплив на ефективність імунотерапії.



Про формування в суспільстві поваги та довіри до лікаря як до професіонала, що рятує життя, розповіла провідний науковий співробітник Інституту психології імені Г.С. Костюка Національної академії педагогічних наук України (м. Київ), кандидат психологічних наук Юона Миколаївна Лотоцька.

— Насамперед потрібно зазначити, що лікар — це людина, яка у своїй діяльності має керуватися трьома масштабами мислення, пов'язаними з конкретною людиною (певною проблемою чи хворобою), її близьким оточенням і людством загалом (даними доказової медицини). Використання цих трьох складових дозволить лікарю бути менш вразливим до певних клінічних ситуацій.

Окремої уваги потребує й поняття «права» у лікарській діяльності, особливо в сфері онкології. Повідомити хворому про діагноз завжди емоційно складно, проте кожен пацієнт має право знати про своє захворювання. Якщо хворий починає звинувачувати лікаря, насамперед важливо зрозуміти, що ці звинувачення стосуються не його, а обставин, у яких перебуває пацієнт.

При наданні певних рекомендацій щодо лікування чи його доцільності потрібно говорити про те, що робите все можливе для покращення стану хворого, керуєтесь даними досліджень і власним досвідом, проте гарантій не може дати, адже кожен випадок є унікальним.

Повага до лікаря сьогодні визначається трьома способами «психологічної оплати»: визнанням (цінність роботи для суспільства), матеріальною складовою та можливістю експериментувати. Часто у клініцистів через незадоволення потреби у цих трьох складових розвивається «ілюзія контролю» — певна чітка схема дій, яка повинна призвести до отримання бажаного ефекту лікування.

Цікавим для розуміння власної спеціальності та призначення є виконання спеціального кейсу «Моє персональне Навіщо?». Для цього треба відповісти собі на 5 простих питань. Хто ви? Що ви любите у власній роботі? Для кого ви це робите? Чого хочуть, потребують ті, для яких ви це робите? Що змінюється завдяки вам у їхньому житті? Ці питання допоможуть краще зрозуміти власну цінність і значення дій лікаря для пацієнта. Іншим важливим психологічним аспектом, яким потрібно керуватися у лікарській діяльності, є вдячність: собі, родині, друзям, пацієнтам, науковцям.

Таким чином, обмін досвідом, наукові дискусії у рамках форуму Key4Life дали можливість учасникам заходу по-новому осмислити психологічну взаємодію лікаря та пацієнта, а також чітко зрозуміти перевагу використання імунотерапії у хворих із прогресуючим НДРЛ, яка сьогодні є реальним шансом продовження життя навіть у період пандемії COVID-19.

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкцій. КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/1 мл, № 2: по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019. **Склад.** Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загально хірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалітичного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.20. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки № 2. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна» Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

MAT-UA-2001097 (31.12.20)

Медична газета «Здоров'я України».	
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	
Редакційна колегія	
К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України	
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет	
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика	
Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імунітохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України	
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології	
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»	
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика	
О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»	
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України	
О.О. Колесник, д. мед. н., Національний інститут раку	
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»	
І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку	
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика	
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова	
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин	
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України	
Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»	
В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу	
Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку	
І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»	
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»	
Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»	
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика	
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України	
В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України	
В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України	
А.А. Шудрак, д. мед. н., Національний інститут раку	

Медична газета «Здоров'я України».	
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович	
Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»	
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко	Свідоцтво KB №14880-3851P від 15.01.2009 р. Передплатний індекс: 37634 Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Адреса для листів: вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
Контактні телефони: Редакція (044) 364-40-12 Відділ маркетингу (044) 364-40-16 Відділ передплати та розповсюдження ... (044) 364-40-28 Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА» 04053, Київ, Вознесенський узвіз, 14, офіс 16/50 Замовлення № 0159. Наклад 12 000 прим. Юридично підтверджений наклад.	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

З М І С Т	
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я	
UPTODATE IN ONCOLOGY 2020 – АКТУАЛЬНЕ В ОНКОЛОГІЇ	
А. Безносенко, І. Іващенко, Г. Узлова та ін. 5, 23-24	
Онкологія-2020: здобутки і пріоритети	
А.П. Безносенко 16-17	
Створення Української спілки клінічних онкологів та проєкту OncoHub: співпраця та просвітництво в онкології 24	
Художня експозиція у київському музеї виявилась проєктом про рак легені 29	

ОНКОЛОГІЯ	
Світові тенденції та дані доказової медицини щодо ведення пацієнтів із прогресуючим недрібноклітинним раком легені. 6-7	
Атезолізумаб проти доцетакселу у попередньо лікованих пацієнтів з недрібноклітинним раком легені	
Кінцеві результати рандомізованих клінічних досліджень II фази POPLAR та III фази OAK 12-13	
Сучасне лікування меланоми: де ми перебуваємо?	
А. Moreira, L. Heinzerling, N. Bhardwaj та ін. 15	
Роль кабозантинібу у терапії гепатоцелюлярної карциноми	
О.Г. Котенко, О.В. Пономарьова 18-19	
Наукові досягнення у світовій онкологічній практиці в умовах пандемії COVID-19	
Ю.М. Кондрацький, Й. Глігоров, О.П. Колеснік та ін. 25	
Інгібітори mTOR як засіб для подолання резистентності до ендокринної терапії у пацієнток з ER+/HER2- раком молочної залози	
О.О. Ковальов 33	
Бригатиніб при рефрактерному до кризотинібу ALK+ недрібноклітинному раку легені	
Результати дворічного спостереження у рамках дослідження II фази ALTA 35-37	
Перспективи використання ксиліту як засобу для селективного пригнічення проліферації ракових клітин 38-39	
Результати дослідження MONALEESA-3: рибоцикліб збільшує загальну виживаність пацієнток з поширеним HR+ раком молочної залози 41	

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ	
Оновлені рекомендації щодо лікування хронічного мієлоїдного лейкозу 21-22	
Даратумумаб у лікуванні рецидивів та рефрактерних форм множинної мієломи	
І.А. Крячок, З.В. Масляк 42-43	

ГЕМАТОЛОГІЯ	
Сучасні можливості профілактики та зниження частоти кровотеч у дітей і дорослих із гемофілією А	
Б. Бренд-Штауфер, М.В. Адиров, Н.Л. Глушко 27-28	
Вроджені коагулопатії: сучасні погляди на діагностику та лікування	
О.В. Сташишин 44-45	
Пегільований рекомбінантний повноланцюговий фактор згортання VIII із подовженим періодом напіввиведення у лікуванні дітей з тяжкою формою гемофілії А	
E.S. Mullins, O. Stasyshyn, M.T. Alvarez-Rom та ін. 47-48	

ОНКОУРОЛОГІЯ	
Новий погляд на поширені проблеми в галузі онкоурології	
Е.О. Стаховський, О.А. Кононенко, Ю.В. Вітрук та ін. 30-31	
Системна терапія при метастатичному раку нирки	
Аналіз сучасних рекомендацій	
О.А. Войленко, О.В. Пономарьова, Я.М. Куляба. 49-50	

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Профілактика венозної тромбоемболії, асоційованої з раком	
За матеріалами клінічних настанов NCCN, версія 1.2020 від 16 квітня 2020 р. 10-11	

NCCN

Профілактика венозної тромбоемболії, асоційованої з раком

За матеріалами клінічних настанов NCCN, версія 1.2020 від 16 квітня 2020 р.

ПРОФІЛАКТИКА ВТЕ У СТАЦІОНАРНИХ ХВОРИХ

ГРУПА РИЗИКУ

• Дорослий пацієнт, який отримує консервативне/хірургічне лікування
• Діагностований рак або клінічна підозра на рак^a
Обговорення факторів ризику ВТЕ, користі профілактики ВТЕ та важливості дотримання пацієнтом програми лікування^b

ОБСТЕЖЕННЯ

Початкове обстеження:
• Анамнез і фізикальне обстеження
• ЗАК (у тому числі тромбоцити крові)
• ПТЧ
• АЧТЧ
• Дослідження функції печінки та нирок
• Оцінка ризику розвитку ВТЕ

Протипоказання до антикоагулянтної терапії^c

Ні

Так

ПОЧАТКОВА ПРОФІЛАКТИКА

Профілактична антикоагулянтна терапія^d (розглянути можливість призначення НФГ або НМГ пацієнтам із високим ризиком – абдомінальні/тазові операції) ± ППК

Профілактика за допомогою механічних методів
• ППК

Див. Профілактика ВТЕ після виписування зі стаціонару та в амбулаторних ракових хворих групи ризику (ВТЕ-2)

ВТЕ – венозна тромбоемболія; ЗАК – загальний аналіз крові; ПТЧ – протромбінний час; АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час; НФГ – нефракційований гепарин; НМГ – низькомолекулярний гепарин; ППК – переміжна пневматична компресія.

^aДив. Фактори ризику ВТЕ у хворих на рак (ВТЕ-А).

^bNCCN рекомендує проводити профілактику ВТЕ усім стаціонарним хворим на рак. Незважаючи на те що для стаціонарних хворих терапевтичного та хірургічного профілю розроблено багато моделей оцінювання ризику (RAM), жодна з них не підтверджена в перспективних дослідженнях для стаціонарних онкологічних хворих.

^cДив. Протипоказання до профілактики ВТЕ (ВТЕ-В).

^dСлід обговорити ризик/користь медикаментозної та механічної профілактики ВТЕ. Рекомендується систематичний підхід до оцінювання ризику у пацієнта.

ВТЕ-1

ПРОФІЛАКТИКА ВТЕ ПІСЛЯ ВИПУСУВАННЯ ЗІ СТАЦІОНАРУ ТА В АМБУЛАТОРНИХ РАКОВИХ ХВОРИХ ГРУПИ РИЗИКУ

ГРУПА РИЗИКУ

• Дорослий пацієнт, який отримує консервативне/хірургічне лікування
• Діагностований рак
• Пацієнт отримувач профілактики ВТЕ під час стаціонарного лікування
• Амбулаторні пацієнти групи ризику
Обговорення факторів ризику розвитку ВТЕ та кровотечі, ризику/користі профілактики ВТЕ та важливості дотримання пацієнтом програми догляду

Онкологічний пацієнт, хірургічне лікування

Онкологічний пацієнт, консервативне лікування

Рекомендована первинна профілактика ВТЕ поза стаціонаром протягом 4 тижнів після операції пацієнтам із високим ризиком, яким проводилася абдомінальна/тазова операція

Хворий на ММ, який отримувач імуномодулюючі препарати

Інші хворі на рак: оцінювання ризику ВТЕ за шкалою Хорана (Khorana score) – див. ВТЕ-D

Див. Опції профілактичного застосування антикоагулянтів в амбулаторних онкологічних пацієнтів та стаціонарних хворих, які перенесли хірургічне втручання (ВТЕ-С)

Див. Моделі оцінювання ризику ВТЕ та визначення потреби у профілактиці на основі шкал SAVED (ВТЕ-3) та IMPEDE VTE (ВТЕ-4)

Проміжний або високий ризик розвитку ВТЕ (оцінка за шкалою Хорана ≥ 2)
• Розглянути можливість пероральної антикоагулянтної профілактики протягом 6 міс:
▶ Апіксабан 2,5 мг 2 р/добу перорально
▶ Ривароксабан 10 мг 1 р/добу перорально

Низький ризик розвитку ВТЕ (оцінка за шкалою Хорана < 2)
• Рутинна профілактика ВТЕ не проводиться

ММ – множинна мієлома.

ВТЕ-2

МОДЕЛІ ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКУ ВТЕ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ У ПРОФІЛАКТИЦІ У ПАЦІЄНТІВ З ММ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ІМУНОМОДУЛЯТОРИ

Шкала SAVED

Критерій	Бали
Операція в межах 90 днів	+2
Азіатська раса	-3
ВТЕ в анамнезі	+3
Вік ≥ 80 років	+1
Лікування дексаметазоном (режим прийому):	
• Стандартна доза (120-160 мг/цикл)	+1
• Висока доза (> 160 мг/цикл)	+2

Розрахунок ризику

Високий ризик (≥ 2 балів)

Низький ризик (< 2 балів)

Рекомендовано:
• Еноксапарин 40 мг п/шк 1 р/добу
• Дальтепарин 5000 ОД п/шк 1 р/добу (категорія 2В)
• Варфарин (МНВ 2-3)

Рекомендовано:
• Не призначати лікарські препарати
• Аспірин 81-325 мг/добу

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення.

ВТЕ-3

МОДЕЛІ ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКУ ВТЕ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ У ПРОФІЛАКТИЦІ У ПАЦІЄНТІВ З ММ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ІМУНОМОДУЛЯТОРИ

Шкала IMPEDE VTE

Критерій	Бали
Імуномодулююча терапія	+4
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	+1
Перелом кісток таза або стегна	+4
ФСЕ	+1
Лікування дексаметазоном (режим прийому):	
• Стандартна доза (≤ 160 мг/міс)	+2
• Висока доза (> 160 мг/міс)	+4
Доксорубіцин	+3
Етнічна належність/азіатська раса/Тихоокеанський регіон	-3
ВТЕ в анамнезі до виявлення ММ	+5
Тунельний катетер або ЦВК	+2
Поточна тромбопрофілактика: терапевтичний режим НМГ або варфарин	-4
Поточна тромбопрофілактика: профілактичний режим НМГ або аспірин	-3

Розрахунок ризику

Високий ризик (> 3 балів)

Низький ризик (≤ 3 балів)

Рекомендується антикоагулянт, якщо він не був призначений раніше:
• Еноксапарин 40 мг п/шк 1 р/добу
• Дальтепарин 5000 ОД/добу (категорія 2В)
• Варфарин (МНВ 2-3)

Рекомендовано:
• Не призначати лікарські препарати
• Аспірин 81-325 мг/добу

ІМТ – індекс маси тіла; ЦВК – центральний венозний катетер; ФСЕ – фактор стимуляції еритропоезу.

ВТЕ-4

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВТЕ У ХВОРИХ НА РАК

Загальні фактори ризику	Модифіковані фактори ризику	Фактори високого ризику для амбулаторних пацієнтів, які отримують ХТ	Фактори ризику, асоційовані з лікуванням
- Активний рак - Пізні стадії раку - Рак із високим ризиком прогресування (рак головного мозку, підшлункової залози, шлунка, сечового міхура, легені, нирки, статевих органів, лімфома, мієлопроліферативні утворення, метастатичний рак) - Регіонарна об'ємна лімфаденопатія із зовнішньою судинною компресією - Сімейна та/або набута гіперкоагуляція (включаючи вагітність) - Супутні захворювання: інфекція, захворювання нирок чи легень, застійна серцева недостатність, артеріальна тромбоемболія - Поганий загальний стан онкопациєнта - Похилий вік	- Куріння - Ожиріння - Рівень активності/виконання вправ	- Активний рак, пов'язаний із високою частотою ВТЕ: рак шлунка, підшлункової залози, легені, сечового міхура, яєчка, статевих органів, лімфома - Рівень тромбоцитів до ХТ >350 000/мкл - Рівень лейкоцитів до ХТ >1100/мкл - Рівень гемоглобіну <100 г/л - Приєм ФСЕ - ІМТ ≥35 кг/м² - ВТЕ в анамнезі	- Велика хірургічна операція - ЦВК/в/в катетер - Застосування імуномодуляторів з високими дозами дексаметазону - Приєм інгібіторів протеасом - Екзогенна гормональна терапія (замісна гормональна терапія, пероральні контрацептиви, тамоксифен/ралоксифен, діетилstilбестрол)

ХТ – хіміотерапія.

ВТЕ-А

ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ВТЕ

Протипоказання до профілактичного застосування антикоагулянтів	Протипоказання до механічної профілактики ВТЕ
- Активна кровотеча - Тромбоцитопенія (<30 000-50 000/мкл або клінічні ознаки) - Супутня геморагічна коагулопатія або інші геморагічні захворювання при відсутності замісної терапії - Постійний нейроаксіальний катетер (протипоказано застосовувати апіксабан, дабігатран, едоксaban, фондапаринукс, ривароксaban або еноксапарин у дозі вище 40 мг/добу) - Нейроаксіальна анестезія/люмбальна пункція - Спінальні маніпуляції та процедури з контролю болю	Абсолютні: - Гострий тромбоз глибоких вен - Тяжка артеріальна недостатність (стосується лише застосування ПГК) Відносні: - Велика гематома - Виразки шкіри або рани - Тромбоцитопенія (<20 000/мкл) - Легка артеріальна недостатність (лише для ПГК) - Периферична нейропатія (лише для ПГК)

ПГК – панчохи з градуйованою компресією.

ВТЕ-В

ОПЦІЇ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИКОАГУЛЯНТІВ В АМБУЛАТОРНИХ ОНКОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА СТАЦІОНАРНИХ ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ХІРУРГІЧНЕ ВТРУЧАННЯ

ОПЦІЇ ДЛЯ АМБУЛАТОРНИХ ПАЦІЄНТІВ (ВТЕ-1) ТА СТАЦІОНАРНИХ ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ХІРУРГІЧНЕ ВТРУЧАННЯ (ВТЕ-2)

Засіб	Стандартна доза	Доза при ІМТ ≥40 кг/м²
НМГ: дальтепарин	5000 ОД/добу п/шк (категорія 1 для стаціонарних хворих)	Розглянути 7500 ОД/добу п/шк (обмежені дані)
НМГ: еноксапарин	40 мг/добу п/шк (категорія 1 для стаціонарних хворих)	Розглянути 40 мг через кожні 12 год п/шк
Фондапаринукс	2,5 мг/добу п/шк (категорія 1 для стаціонарних хворих)	Розглянути 5 мг/добу (обмежені дані)
НФГ	5000 ОД/добу п/шк через кожні 8-12 год (категорія 1 для стаціонарних хворих)	Розглянути 7500 ОД через кожні 8 год п/шк

ВТЕ-С

ОЦІНКА РИЗИКУ ВТЕ В АМБУЛАТОРНИХ ОНКОПАЦІЄНТІВ

ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ХОРАНА ДЛЯ ВТЕ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ХТ

Характеристики пацієнта	Бали
Локалізація первинної пухлини: - Стравохід, підшлункова залоза (дуже високий ризик) - Лімфома, легені, статеві органи, сечовий міхур, яєчка (високий ризик)	2
Рівень тромбоцитів перед ХТ ≥350×10 ⁹ /л	1
Вміст гемоглобіну <100 г/л або використання ФСЕ	1
Рівень лейкоцитів перед ХТ >11×10 ⁹ /л	1
ІМТ ≥35 кг/м²	1

Загальний бал	Група ризику	Ризик симптомної ВТЕ
0	Низький	0,3-1,5%
1-2	Проміжний	1,8-4,8%
3 і більше	Високий	6,7-12,9%

ВТЕ-Д

За матеріалами NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. V.1.2020. – April 16, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

Підготувала Ілона Цюпа



Атезолізумаб проти доцетакселу у попередньо лікованих пацієнтів з недрібноклітинним раком легені

Кінцеві результати рандомізованих клінічних досліджень II фази POPLAR та III фази OAK

До активного клінічного застосування імунотерапії у пацієнтів із прогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легені (НДРЛ) прогноз і результати терапії доцетакселом були поганими. Застосування імунотерапії, наприклад атезолізумабом, пембролізумабом та ніволумабом, спрямоване на ліганд програмованої смерті 1 (PD-L1) або білок програмованої смерті клітин 1 (PD-1), змінило підхід до лікування пацієнтів з прогресуванням захворювання після першої лінії лікування, надаючи додаткові можливості таким пацієнтам.

Ефективність і безпеку імунотерапії анти-PD-L1 препаратом атезолізумабом у пацієнтів із попередньо лікованим НДРЛ вивчали спочатку у дослідженні II фази POPLAR, а згодом у дослідженні III фази OAK. Перші результати цих досліджень виявили значне покращення виживаності з прийнятим профілем безпеки імунотерапії порівняно з доцетакселом. Первинний аналіз досліджень POPLAR та OAK показав більшу загальну виживаність (ЗВ) у разі використання атезолізумабу порівняно з доцетакселом (незалежно від експресії PD-L1) у пацієнтів із прогресуванням захворювання після попередньої терапії препаратами платини та найбільші переваги у пацієнтів з найвищою експресією PD-L1.

У дослідженнях, присвячених імунотерапії, клінічна користь для пацієнтів зазвичай відзначається протягом певного періоду. Однак такі показники, як виживаність і виживаність без прогресування (ВБП), не можуть дати повного уявлення про користь імунотерапії. Таким чином, для оцінювання користі для пацієнтів цього методу лікування необхідний аналіз тривалої виживаності та інших показників. Опорні дослідження, OAK та POPLAR, підтримують позитивну оцінку тривалих переваг атезолізумабу у попередньо лікованих пацієнтів, враховуючи подібність у методології та структурі цих досліджень.

Матеріали та методи

Дизайн і характеристику досліджень POPLAR та OAK опубліковано раніше. POPLAR – рандомізоване відкрите дослідження II фази (NCT01903993), проведене в Європі, Азії та Північній Америці. OAK – рандомізоване відкрите дослідження III фази (NCT02008227), проведене в Європі, Азії, Північній і Південній Америці та Новій Зеландії. В обох дослідженнях брали участь дорослі (≥ 18 років) із вимірюваними вогнищами відповідно до критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST, версія 1.1) та показником за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) 0 або 1. Учасники цих досліджень раніше отримували від одного до двох режимів цитотоксичної хіміотерапії (≥ 1 комбінована терапія на основі препарату платини) з приводу НДРЛ III або IV стадії. Крім того, пацієнти з мутацією *EGFR* або онкогеном *ALK* приймали інгібітор тирозинкінази.

Пацієнти були стратифіковані за рівнем експресії PD-L1, кількістю попередніх ліній хіміотерапії та гістологічним варіантом пухлини (плоскоклітинний порівняно з неплоскоклітинним). Групи експресії PD-L1 на пухлинних клітинах (ПК) та імунних клітинах (ІК), що інфільтрують пухлину, були такими: менш ніж 1% – на ПК0 та ІК0; 1% чи більше – на ПК1/2/3 або ІК1/2/3; 50% або більше – на ПК3 та 10% чи більше – у ІК3. Експресію PD-L1 оцінювали централізовано за допомогою імуністохімічного аналізу VENTANA SP142 (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ).

Учасників дослідження рандомізували у співвідношенні 1:1 на дві групи для лікування атезолізумабом (фіксована доза 1200 мг) або доцетакселом (75 мг/м² площі поверхні тіла) через кожні 3 тижні. Пацієнти отримували атезолізумаб або доцетаксел до настання значної токсичності або прогресування захворювання за оцінкою дослідника. Лікування атезолізумабом можна було продовжувати і після прогресування захворювання, якщо, на думку дослідника, пацієнт отримував клінічну користь. Зміна

лікування з доцетакселу на атезолізумаб була дозволена лише після того, як первинний аналіз даних OAK виявив клінічну користь атезолізумабу.

Основними кінцевими точками POPLAR та OAK були ЗВ у групі атезолізумабу vs доцетаксел та підгрупах за експресією PD-L1. Для оцінювання медіани ЗВ використовували метод Каплана – Меєра.

Аналіз безпеки проводили у всіх пацієнтів, які отримували будь-яку дозу препарату протягом періоду дослідження, причому пацієнтів групували залежно від того, чи приймали вони атезолізумаб.

Аналіз безпеки небажаних явищ (НЯ) проводили у пацієнтів з періодом спостереження ≥ 1 рік, який визначали як час від першого застосування атезолізумабу до 3 міс спостереження після введення останньої дози або останньої відомої дати спостереження.

Результати дослідження

Характеристики пацієнтів

У дослідженні POPLAR 287 пацієнтів рандомізовано у групи атезолізумабу (n=144) або доцетакселу (n=143), всі вони були включені в популяцію ІТТ (Intention-to-treat analysis). У дослідженні OAK 1225 пацієнтів рандомізовано для введення атезолізумабу (n=613) або доцетакселу (n=612), усіх їх було визначено як популяцію вторинного аналізу (ІТТ1225 або ІТТ). У цьому остаточному аналізі медіана спостереження становила 48,6 міс для POPLAR (точка відсікання даних 31 серпня 2018 р.) та 47,7 міс для OAK (точка відсікання даних 9 січня 2019 р.). У дослідженні POPLAR було зафіксовано 121 (84,0%) випадок смерті у групі атезолізумабу та 120 (83,9%) в групі доцетакселу. У дослідженні OAK зареєстровано 486 (79,3%) випадків смерті у групі атезолізумабу та 496 (81,0%) у групі доцетакселу.

Загальна виживаність

Медіана ЗВ та відповідні показники відношення ризиків (ВР) після тривалого спостереження були подібними до таких у попередніх аналізах при більшій ЗВ у пацієнтів, які отримували атезолізумаб порівняно з доцетакселом: у POPLAR медіана ЗВ дорівнювала 12,6 проти 9,7 міс (ВР 0,76; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,58–1,00; рис. 1А), в OAK медіана ЗВ становила 13,3 проти 9,8 міс (ВР 0,78; 95% ДІ 0,68–0,89; рис. 1Б). Трирічна ЗВ у дослідженні POPLAR становила 18,7% (95% ДІ 12,1–25,3) та 10,0% (95% ДІ 4,7–15,2), а у дослідженні OAK – 21,0% (95% ДІ 17,7–24,4) та 12,4% (95% ДІ 9,6–15,2) для пацієнтів, які отримували атезолізумаб або доцетаксел відповідно (рис. 1). Чотирирічна ЗВ у дослідженні POPLAR

дорівнювала 14,8% (95% ДІ 8,7–20,8) та 8,1% (95% ДІ 3,2–13,0), а у дослідженні OAK – 15,5% (95% ДІ 12,4–18,7) та 8,7% (95% ДІ 6,2–11,3) для пацієнтів, які отримували атезолізумаб або доцетаксел відповідно (рис. 1).

Медіана ЗВ була найдовшою у групах з найвищою експресією PD-L1 (експресія на $\geq 50\%$ ПК3 або на 10% ІК3; рис. 2А і Б). Медіана ЗВ була довшою у пацієнтів підгрупи з експресією менше 1% на ПК0 та ІК0 порівняно з тими, хто отримував доцетаксел в OAK, а медіана ЗВ у пацієнтів у підгрупах ПК0 та ІК0 була такою ж, як у тих учасників дослідження POPLAR, що приймали атезолізумаб і доцетаксел (рис. 2В та Г).

Пацієнти, які отримували атезолізумаб, мали вищу 3- та 4-річну ЗВ ніж ті, хто отримував доцетаксел у підгрупах експресії PD-L1. Так, у пацієнтів підгруп ПК3 або ІК3, які приймали атезолізумаб або доцетаксел відповідно, 4-річна ЗВ у дослідженні POPLAR становила 33,3% (95% ДІ 14,5–52,2) та 14,9% (95% ДІ 0–30,1), а в дослідженні OAK – 27,8% (95% ДІ 18,1–37,5) та 9,8% (95% ДІ 2,8–16,7; рис. 2А, Б). У пацієнтів підгруп ПК0 та ІК0 4-річна ЗВ у дослідженні POPLAR становила 15,2% (95% ДІ 4,4–26,0) та 6,8% (95% ДІ 0–15,8), а в дослідженні OAK – 13,9% (95% ДІ 9,30–18,45) та 5,1% (95% ДІ 2,2–8,1; рис. 2В та Г).

Довша медіана ЗВ і вища 3- та 4-річна ЗВ спостерігались у пацієнтів як з неплоскоклітинною, так і з плоскоклітинною гістологічною формою пухлин, що приймали атезолізумаб (рис. 2Г, Є). У пацієнтів з неплоскоклітинною карциномою, які отримували атезолізумаб або доцетаксел відповідно, 4-річна ЗВ у дослідженні POPLAR становила 18,6% (95% ДІ 10,5–26,7) та 10,0% (95% ДІ 3,5–16,4), а в дослідженні OAK – 17,9% (95% ДІ 14,0–21,7) та 10,1% (95% ДІ 7,0–13,3; рис. 2Г, Д). У дослідженні POPLAR 4-річна ЗВ становила 7,0% (95% ДІ 0–14,7) у пацієнтів із плоскоклітинною карциномою, які отримували атезолізумаб; її не можна було оцінити (НЄ) у групі доцетакселу через невеликий обсяг вибірки, тоді як 3-річна ЗВ у підгрупах атезолізумабу та доцетакселу дорівнювала 9,4% (95% ДІ 0,70–18,06) та 5,2% (95% ДІ 0–12,0) відповідно. У дослідженні OAK 4-річна ЗВ становила 8,5% (95% ДІ 3,6–13,5) та 4,8% (95% ДІ 1,2–8,4) відповідно.

Пацієнти, які прожили 4 роки і довше

Загалом 19 пацієнтів у дослідженні POPLAR та 69 пацієнтів у дослідженні OAK були живими на 4-му році дослідження (48 міс), з них 15 і 4 у POPLAR та 43 і 26 в OAK були відповідно в групах атезолізумабу та доцетакселу. Порівняно з популяцією ІТТ у групі атезолізумабу більша кількість пацієнтів прожила 4 роки та мала неплоскоклітинну гістологічну форму (POPLAR – 87%; OAK – 88%)

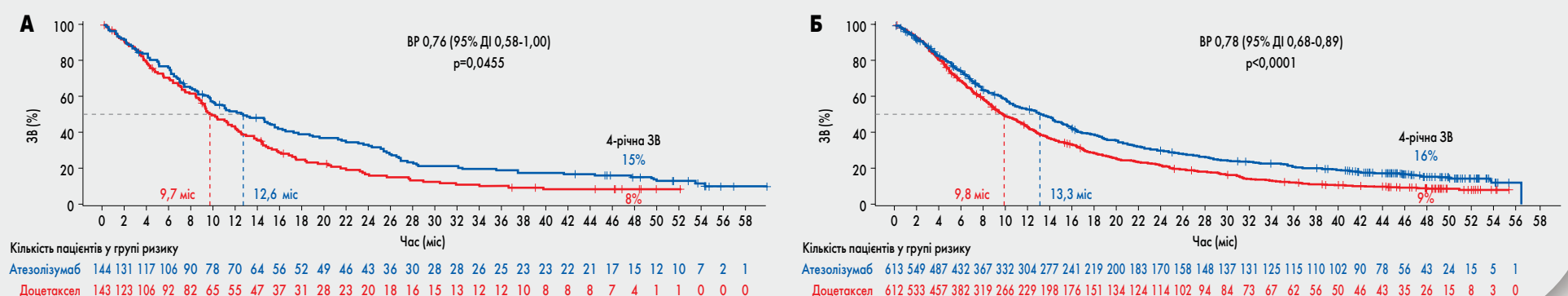


Рис. 1. ЗВ у групах ІТТ POPLAR та OAK. А – група ІТТ дослідження POPLAR (31 серпня 2018 р.; медіана спостереження 48,6 міс). Б – група ІТТ дослідження OAK (ІТТ1225, 9 січня 2019 р.; медіана спостереження 47,7 міс)

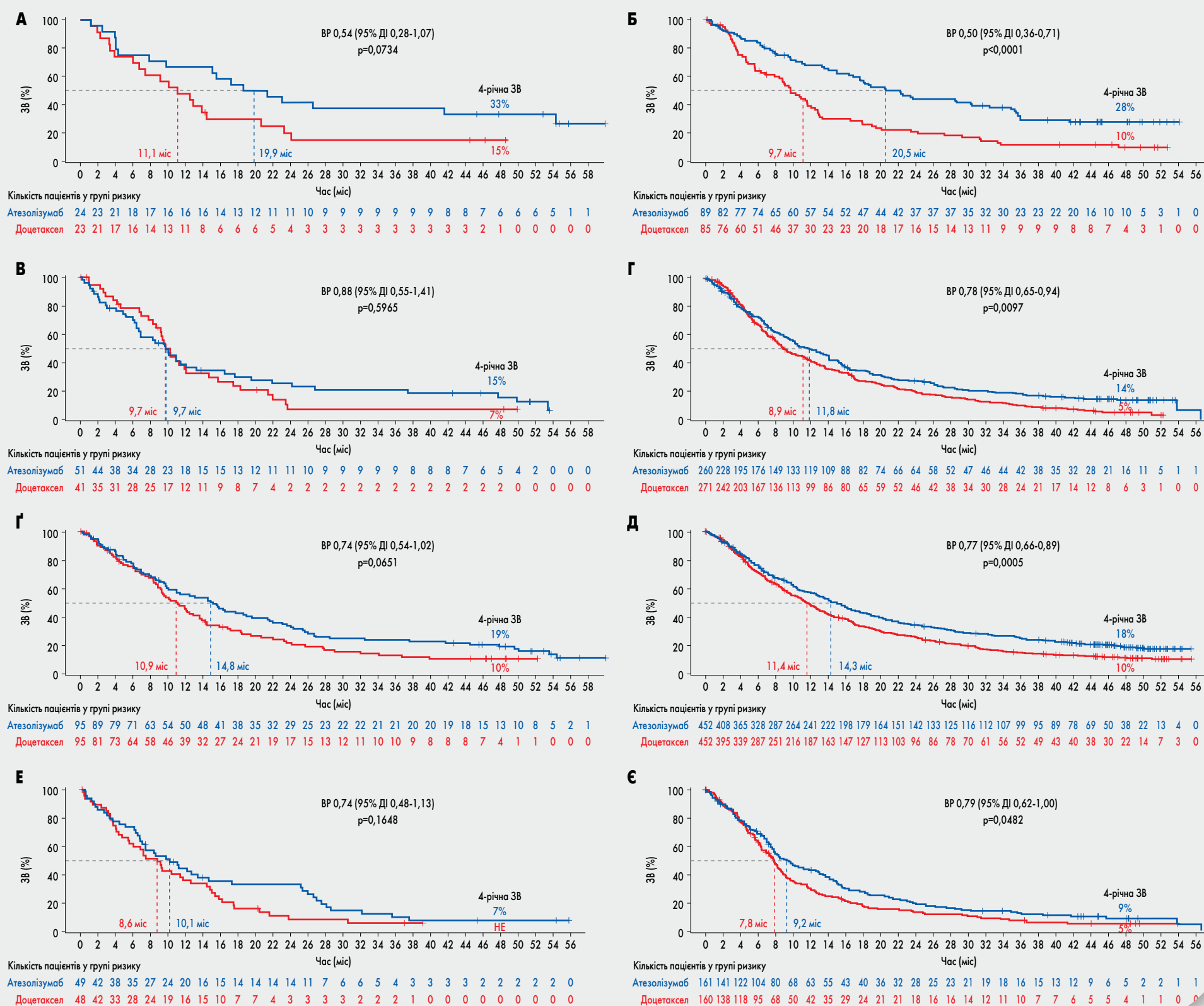


Рис. 2. ЗВ в учасників досліджень POPLAR та OAK за підгрупами залежно від експресії PD-L1 та гістологічного типу пухлини. А – при найвищій експресії PD-L1 (на >50% ПК3 або 10% ІК3) в дослідженні POPLAR. Б – при найвищій експресії PD-L1 на ПК3 та ІК3 в учасників дослідження OAK. В – при PD-L1-негативному статусі (експресії на <1% ПК0 та ІК0) у дослідженні POPLAR. Г – при PD-L1-негативному статусі у дослідженні OAK. Д – при плоскоклітинному типі у дослідженні POPLAR. Е – при плоскоклітинному типі у дослідженні OAK. Ж – при плоскоклітинному типі у дослідженні OAK.

і оцінку 0 за шкалою ECOG (POPLAR – 73%; OAK – 56%). Крім того, ці пацієнти належали до підгрупи ПК3 або ІК3 експресії PD-L1 (POPLAR – 40%; OAK – 23%); також були пацієнти підгруп ПК0 та ІК0 (POPLAR – 33%; OAK – 37%). Серед пацієнтів з 4-річною виживаністю у групі атезоліумабу (з відомим статусом KRAS) – 2 з 5 в дослідженні POPLAR та 3 з 17 в дослідженні OAK – мали мутації *KRAS*; 1 з 8 в POPLAR і 4 з 38 в OAK мали мутацію *EGFR*; жоден в POPLAR і 2 з 28 в OAK мали мутації *EML4-ALK*.

Приблизно половина пацієнтів, що прожили 4 роки, мали клінічну відповідь на лікування. У дослідженні POPLAR у пацієнтів, що прожили 4 роки і довше, ВБП становила 13,3% (95% ДІ 0-30,5) у групі атезоліумабу та не оцінена у групі доцетакселу. У дослідженні OAK у пацієнтів, що прожили 4 роки, ВБП дорівнювала 34,6% (95% ДІ 19,6-49,6) у групі атезоліумабу та 19,2% (95% ДІ 2,4-36,0) у групі доцетакселу.

Приблизно половина пацієнтів, що прожили 4 роки і довше, отримували атезоліумаб після прогресування захворювання.

Безпека

Середня тривалість лікування у загальній популяції групи атезоліумабу становила 3,7 міс (діапазон 0-51 міс) та 3,4 міс (діапазон 0-55 міс) у дослідженнях POPLAR та OAK відповідно. Побічні ефекти, що спостерігались через 4 роки в обох групах лікування, відповідали відомим профілям безпеки атезоліумабу та доцетакселу.

Середня тривалість лікування у пацієнтів групи атезоліумабу, які прожили 4 роки і довше, становила 26,5 міс

(діапазон 3,7-50,6 міс) та 35,2 міс (діапазон 0,0-54,6 міс) у дослідженнях POPLAR та OAK відповідно. НЯ 3 або 4 ступеня, пов'язані з лікуванням, спостерігались у 27 та 16% пацієнтів, що отримували атезоліумаб і прожили 4 роки. НЯ, що призвели до переривання лікування, мали місце у 40 та 51% пацієнтів; НЯ, що зумовили відміну лікування, зареєстровано у 13 і 16% пацієнтів відповідно в дослідженнях POPLAR та OAK. У пацієнтів, що отримували атезоліумаб з принаймні 1 роком спостереження за безпекою, більшість НЯ мали місце протягом першого року (POPLAR – 97,7%; OAK – 98,1%).

Обговорення

Підсумковий аналіз досліджень POPLAR та OAK виявив послідовну та стійку перевагу ЗВ у групі атезоліумабу порівняно з доцетакселом у пацієнтів з раніше лікованим НДРЛ з експресією PD-L1 та за гістологічними підгрупами. Хоча найбільша користь спостерігалась у підгрупі найвищої експресії PD-L1 (експресія на ≥50% ПК3 або 10% ІК3), пацієнти з PD-L1-негативними пухлинами (експресія на <1% ПК0 та ІК0) також мали перевагу щодо виживаності при застосуванні атезоліумабу протягом 3 та 4 років лікування.

Пацієнти, які прожили 4 роки і довше, мали неплоскоклітинний рак і кращий статус за шкалою ECOG порівняно із загальною популяцією досліджень. Лише у незначної частини хворих були мутації *EGFR*, *KRAS* або *EML4-ALK*. У групі атезоліумабу 4-річної виживаності досягнули пацієнти з усіх підгруп за експресією PD-L1. Приблизно половина пацієнтів у кожній групі, які прожили 4 роки і довше, мали клінічну відповідь

на лікування, проте у групі атезоліумабу тривалість відповіді була більша. Один пацієнт із 3 (POPLAR) та 6 з 11 (OAK), які прожили 4 роки і більше та мали клінічну відповідь на лікування, надалі отримували імунотерапію.

Тривале лікування атезоліумабом характеризується керованим профілем безпеки, що відповідає попереднім повідомленням із цих досліджень. У всіх пацієнтів атезоліумаб переносився добре, з меншим співвідношенням НЯ 3 або 4 ступеня, ніж у групі доцетакселу. Менше половини випадків припинення лікування було пов'язано з НЯ в групі атезоліумабу порівняно з групою доцетакселу.

На закінчення слід зазначити, що тривале спостереження за цими двома рандомізованими клінічними дослідженнями II та III фази свідчить про стабільно більшу перевагу виживаності у разі застосування атезоліумабу порівняно з доцетакселом у пацієнтів із раніше лікованим НДРЛ незалежно від рівня експресії PD-L1 або гістологічної форми пухлини. Встановлено, що атезоліумаб має послідовний і керований профіль безпеки з меншою кількістю пов'язаних із лікуванням НЯ та меншою кількістю випадків припинення лікування з приводу НЯ порівняно з доцетакселом. Більшість пацієнтів продовжували отримувати атезоліумаб або імунотерапію після прогресування захворювання, що свідчить про клінічну перевагу цих методів лікування у тривалій перспективі.

За матеріалами Mazieres J., Rittmeyer A., Gadgeel Sh. et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. Journal of Thoracic Oncology. September 2020.

Підготував Назар Лукавецький

У ПАЦІЄНТІВ З BRAF+ МЕЛАНОМОЮ IV СТАДІЇ... КОЛИ ВИ ЗНАЄТЕ, З ЧИМ БОРОТИСЯ, ВИ МОЖЕТЕ АТАКУВАТИ



* Усередині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: дабрафеніб; 1 капсула містить 50 або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кінази родини RAF для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. **Показання.** Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною чи метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування дабрафенібом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку дабрафенібу не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза дабрафенібу як для використання у вигляді монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). При використанні в комбінації з дабрафенібом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу. **Тривалість лікування.** Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності. **Побічні реакції.** Дуже часто: папіломи; зниження апетиту; гіпофосфатемія; гіперглікемія; головний біль; нашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; алопеція; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астения. Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себореїний кератоз, акрохордон (міякі бородавки), базальноклітинна карцинома; гіпофосфатемія, гіперглікемія; запор. **Упаковка.** Білі непрозорі флакони з поліетилену високої щільності з пропіленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 120 капсул у флаконі. Кожний флакон містить поглинач волги з силікагелю. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Затверджено наказом МОЗ України № 577 від 27.02.2020. Реєстраційне посвідчення № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®.

МЕКІНІСТ

Склад: діюча речовина: траметиніб; 1 таблетка по 0,5 мг містить траметинібу диметилсульфоксид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб. Код АТХ L01X E25. **Фармакологічні властивості.** Траметиніб – це зворотний високоселективний алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. **Показання.** Меланома. Траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією гена BRAF V600. Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF. **Ад'ювантне лікування меланоми.** Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланомою III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з дабрафенібом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом останній слід застосовувати в дозі 150 мг 2 рази на добу. Контроль побічних реакцій може потребувати тимчасового припинення лікування, зниження дози препарату або остаточного припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Дабрафеніб слід приймати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Рекомендується приймати дабрафеніб в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та дабрафенібу в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою дабрафенібу. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб, щодо способу застосування препарату в комбінації з траметинібом. Перед початком застосування траметинібу у пацієнтів має бути підтверджена наявність мутації BRAF V600 за допомогою валідованого тесту. **Побічні реакції.** Дуже часто: нашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закреп; біль у животі; сухість у роті; висип; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; алопеція; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 до 8 °C). Зберігати в оригінальній упаковці (щільно закритому флаконі) для захисту від дії світла та вологості. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Затверджено наказом МОЗ України № 1309 від 13.07.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 1128 від 13.05.2020. Реєстраційне посвідчення № UA/16836/01/01, UA/16836/01/02. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мекініст.

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389 39 33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, пр-т Степана Бандери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

Alvaro Moreira, Lucie Heinzerling, Nina Bhardwaj, Philip Friedlander

Сучасне лікування меланоми: де ми перебуваємо?

Від 2010 р. у лікуванні пацієнтів з меланою були досягнуті значні успіхи. Вони сприяли схваленню регуляторними органами принципово нових методів лікування, таких як імунотерапія антитілами до рецепторів програмованої смерті клітин (PD-1, пембролізумаб і ніволумаб) та антитілами до антигену 4 цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTLA-4, іпіліумаб). Також було встановлено, що приблизно 40% пацієнтів з меланою мають мутацію V600 у гені *BRAF*, яка призводить до конститутивної активації сигнального шляху MAPK. Подвійне інгібування цього шляху, яке досягається завдяки комбінованій терапії інгібіторами *BRAF* та інгібіторами мітогенактивованих кіназ (MEK), забезпечує високу частоту відповіді на лікування та покращення виживаності у пацієнтів з неоперабельною меланою та з наявністю вказаної мутації гена *BRAF*.

Наразі схвалення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США для застосування при неоперабельній меланомі отримали 3 комбінації таргетних препаратів (інгібітори *BRAF*/MEK): дабрафеніб і траметиніб; вемурафеніб та кобіметиніб; енкарафеніб і бініметиніб. При цьому дабрафеніб і траметиніб також схвалені для застосування з метою ад'ювантної терапії після резекції меланоми III/IV стадії. Для місцевого лікування неоперабельних шкірних, підшкірних і вузлових уражень у пацієнтів з рецидивом меланоми після початкового оперативного втручання FDA також схвалений онкологічний герпес-вірус талімоген лагер-парепекс (T-VEC).

Таргетна терапія та інгібітори контрольних точок імунної відповіді залишаються домінуючими методами лікування меланоми за наявності метастазів та в умовах ад'ювантної терапії. Нові дані клінічних досліджень, котрі зумовили схвалення інгібіторів контрольних точок імунної відповіді та таргетної терапії у пацієнтів з метастатичною меланою, демонструють очікуваний ефект плато у показнику загальної виживаності (ЗВ) — при цьому більшість хворих, у яких досягнута відповідь на лікування, залишаються у фазі ремісії після його завершення. У 2020 р. для застосування при неоперабельній або метастатичній меланомі з наявністю мутації V600 у гені *BRAF* була схвалена перша потрійна терапія, що включає комбінацію таргетних препаратів (інгібіторів *BRAF*/MEK) та імунотерапію інгібітором PD-1 (атезолізумаб, вемурафеніб і кобіметиніб). Оновлені дані продовжують підтримувати застосування в умовах ад'ювантної терапії або інгібіторів PD-1, або інгібіторів *BRAF*/MEK.

Однак клінічне рішення про те, коли і в яких умовах починати лікування, ймовірно, буде ускладнено у найближчому майбутньому, оскільки з'являється все більше доказів того, що неоад'ювантна терапія також асоціюється з високою безрецидивною виживаністю (БРВ). Вирішальне значення для відповіді на це питання матимуть клінічні дослідження з порівняння ад'ювантного та неоад'ювантного підходів.

Метастатична меланома

Оновлені дані щодо ефективності інгібіторів контрольних точок імунної відповіді

Оновлені дані тривалих клінічних досліджень, у ході яких оцінювали ефективність монотерапії інгібіторами PD-1 чи інгібіторами CTLA-4 або ж їх комбінації при неоперабельній метастатичній меланомі, були представлені у рамках наукової програми проведеного у 2020 р. конгресу Американського товариства клінічної онкології (ASCO). Отримані докази надали додаткове підтвердження сприятливого впливу та безпеки цих препаратів. Так, результати дослідження III фази KEYNOTE-006, в якому оцінювали 2 різні режими дозування пембролізумабу (10 мг/кг маси тіла в/в 1 раз на 2 тижні або 1 раз на 3 тижні) порівняно з іпіліумабом (3 мг/кг), підкреслили, що обидва режими застосування пембролізумабу характеризувалися вищою ЗВ порівняно з монотерапією іпіліумабом (3-річне подальше спостереження після 2 років лікування). При цьому всі пацієнти, які досягли повної відповіді (ПВ), залишалися живими через 5 років [1]. Медіана ЗВ

склала 38,7 міс у пацієнтів, які отримували пембролізумаб як першу лінію терапії, 23,5 міс — як другу лінію. На тлі лікування іпіліумабом медіана ЗВ дорівнювала 17,1 міс при його застосуванні як препарату першої лінії та 13,6 міс — як препарату другої лінії [1].

Значний інтерес становить раннє виявлення пацієнтів, у яких не досягається відповідь на терапію інгібіторами контрольних точок імунної відповіді, зокрема, за допомогою серологічних маркерів [6]. Це може уможливити раніший перехід до застосування інших видів терапії та обмежити ризики, пов'язані з токсичністю лікування. Реальні дані з оцінювання виживаності у пацієнтів з меланою для порівняння першої та другої ліній терапії свідчать про те, що при застосуванні як другої та подальших ліній терапії подвійне інгібування *BRAF* та MEK має перевагу над монотерапією PD-1 протягом перших 3 років [7].

Таргетна терапія

Що стосується терапії, мішенню для якої є мутації гена *BRAF*, то оновлення даних дослідження COLUMBUS (медіана періоду подальшого спостереження за пацієнтами усіх груп — 5 років) дало змогу виявити: у групі застосування комбінації енкарафенібу та бініметинібу медіана ЗВ складала 33,6 міс порівняно лише з 23,5 та 16,9 міс у групах монотерапії енкарафенібом та вемурафенібом відповідно. Ці дані підтверджують доцільність подвійної блокади сигнального шляху MAPK на відміну від інгібування лише *BRAF* [8].

Враховуючи відсутність даних рандомізованих досліджень, у яких би систематично порівнювався порядок призначення таргетної терапії інгібіторами PD-1 та *BRAF*, оптимальна послідовність лікування пацієнтів з меланою з наявністю мутації V600 у гені *BRAF* залишається невідомою. Дослідження потрійної терапії з одночасним застосуванням інгібіторів PD-1/PD-L1 і *BRAF* та інгібіторів MEK продемонстрували змішані результати. У ході дослідження IMspire150 було рандомізовано 514 пацієнтів із мутацією V600 у гені *BRAF*, які раніше не отримували лікування та мали неоперабельну меланому III/IV стадії. Їм проводили лікування вемурафенібом та кобіметинібом (V/C) у поєднанні з інгібітором PD-L1 атезолізумабом або ж без нього. Оцінювання первинної кінцевої точки — виживаності без прогресування (ВБП) — продемонструвало достовірне покращення: при включенні до схеми лікування атезолізумабу різниця складала 4,5 міс (15,1 порівняно з 10,6 міс) [9]. Це сприяло схваленню FDA цієї схеми потрійної терапії для лікування вказаної популяції пацієнтів.

У рамках дослідження II фази IMPemBra через 6 тижнів лікування пембролізумабом пацієнти з поширеною меланою та експресією *BRAF* V600E/К були рандомізовані для продовження монотерапії пембролізумабом або ж для його застосування у поєднанні з дабрафенібом і траметинібом (дві когорти переривчастого дозування та когорта безперервного дозування протягом 6 тижнів). На тлі безперервної таргетної терапії частота пов'язаних із лікуванням небажаних явищ (НЯ) 3 ступеня та вище становила 62%, при цьому більшість пацієнтів потребували переривання дозування або припинення терапії (особливо через

лихоманку та гепатит). Лише 38% пацієнтів, що отримували комбінацію дабрафенібу та траметинібу (D/T) у режимі безперервного дозування, пройшли все заплановане лікування порівняно із 88% пацієнтів, які приймали D/T у режимі переривчастого дозування 2х1 тиждень, та 63% пацієнтів — переривчастого дозування 2х2 тижні. Медіана ВБП у пацієнтів, які отримували монотерапію пембролізумабом, становила 10,6 міс; цей показник недостовірно збільшився до 16,4 та 27,0 міс у пацієнтів, які приймали пембролізумаб у комбінації з короткочасним застосуванням дабрафенібу та траметинібу у режимі переривчастого дозування (p=0,13) [11]. Для підтвердження цих результатів, а також для визначення наявності переваг комбінованого лікування з позиції ЗВ необхідне тривале подальше спостереження за пацієнтами та більш масштабні дослідження.

Рандомізоване дослідження III фази COMBI-i (дабрафеніб + траметиніб ± інгібітор PD-1 спарталізумаб) продемонструвало високу частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) та ПВ (78 та 44% відповідно) при проведенні потрійної терапії, а також високу частоту стійкої відповіді (2-річна ЗВ — 74%), у тому числі у пацієнтів з несприятливими прогностичними факторами (ЧОВ у пацієнтів з підвищеним рівнем лактатдегідрогенази — 67%) [12].

Нові методи лікування, ефективність яких оцінюється на пізніх стадіях досліджень

Попри численні досягнення у фундаментальних дослідженнях, лише незначна кількість нових терапевтичних стратегій наразі демонструє свою успішність у клінічних дослідженнях пізніх стадій. Зокрема, перспективним підходом є застосування ліфліуцелу — терапії метастатичної меланоми аутологічними лімфоцитами, що інфільтрують пухлину, у комбінації з високими дозами інтерлейкіну-2. Розпочалося вивчення у клінічних дослідженнях ефективності застосування у пацієнтів з меланою 9-ING-41 — інгібітору серин-треонінової кінази GSK-3β (у монотерапії або у комбінації з хіміотерапією), CX-2029 — кон'югату антитіл до CD71 з лікарським препаратом, а також ларотректектинібу та ентректинібу, що є інгібіторами тропоміозинрецепторної кінази (TRK). У сфері розроблення протиракових вакцин обнадійливі результати були отримані у дослідженні II фази з оцінювання ефективності застосування у пацієнтів з прогресуванням меланоми на тлі терапії інгібіторами контрольних точок ліпосомальної РНК-вакцини. Мішенню останньої є 4 немутантні спільні антигени, асоційовані з пухлиною: MAGE-A3, NY-ESO-1, тирозиназа, TPTE.

Ад'ювантна терапія

Трирічне спостереження за учасниками дослідження KEYNOTE-054 з оцінювання ефективності пембролізумабу продемонструвало покращення БРВ в усіх підгрупах (стадії IIIA, IIIB та IIIC; PD-L1-позитивні та PD-L1-негативні; з мутацією у гені *BRAF* та його «диким» типом) [26]. Як засвідчив аналіз даних загальної популяції, 3-річна БРВ у групі лікування пембролізумабом складала 64%, у групі плацебо — 44%. При цьому у пацієнтів із захворюванням IIIA стадії цей показник дорівнював 81 та 66% відповідно.

П'ятирічний аналіз ад'ювантного лікування дабрафенібом і траметинібом у пацієнтів з резектованою меланою III стадії з наявністю мутації V600 у гені *BRAF* підтвердили віддалену перевагу цієї терапії: медіана БРВ у групі комбінації дабрафенібу та траметинібу не була досягнута, у той час як у групі плацебо вона становила 16,1 міс [28]. П'ятирічна БРВ складала 52 та 36% відповідно.

Багатоцентровий аналіз даних 87 пацієнтів з рецидивом меланоми після ад'ювантної таргетної терапії продемонстрував високу частоту відповіді на лікування інгібіторами PD-1. Це свідчить, що відповідь на подальшу імунотерапію аналогічна такій у пацієнтів, які раніше її не отримували [18]. Однак з точки зору вибору методу ад'ювантної терапії рандомізовані дані, що дали б змогу порівняти застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу з інгібіторами PD-1, залишаються недостатніми. Таким чином, вибір терапії у цих умовах може визначатися профілями токсичності препаратів.

Неоад'ювантна терапія

Досі немає схваленого режиму неоад'ювантної терапії при меланомі. Однак з'являється все більше доказів того, що вона можлива. Існують великі надії щодо потенційного впливу неоад'ювантної терапії на ведення пацієнтів з меланою, причому не лише на прямі наслідки хірургічного втручання, а й на подальшу ад'ювантну терапію та на лікування пацієнтів після прогресування захворювання.

Меланома нешкірної локалізації

На жаль, меланома слизових оболонок та увеальна меланома характеризуються гіршими показниками відповіді на імунотерапію інгібіторами PD-1 та інгібіторами CTLA-4 порівняно з меланою шкіри.

Висновки

Таким чином, вагомі досягнення у дерматоонкології сприяли тому, що наразі 5-річна виживаність пацієнтів з метастатичною меланою шкіри складає близько 50%. Оптимальну послідовність використання наявних варіантів терапії у пацієнтів з мутацією гена *BRAF* ще слід визначити. Крім того, започаткована тенденція лікування пацієнтів на більш ранніх стадіях захворювання, і в цьому контексті ще більш важливого значення набуває аналіз потенційно небезпечних для життя НЯ. Пацієнти з первинною резистентністю до інгібіторів контрольних точок імунної відповіді та складні для лікування підгрупи хворих (такі як пацієнти з меланою слизових оболонок та увеальною меланою) все ще потребують інноваційних підходів до лікування для покращення прогнозу захворювання.

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури, що включає 41 джерело, знаходиться в редакції.

Moreira A., Heinzerling L., Bhardwaj N., Friedlander P. Current Melanoma Treatments: Where Do We Stand? *Cancers*. 2021; 13: 221. <https://doi.org/10.3390/cancers13020221>.

Переклала з англ. Ірина Горобець

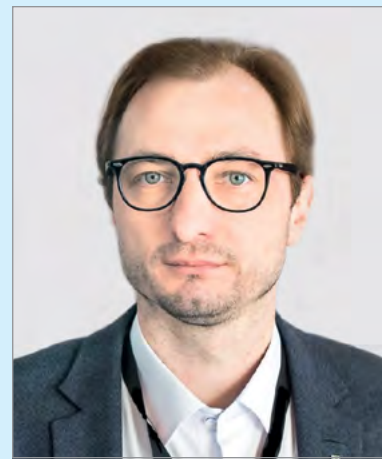
Більше матеріалів тут:



А.П. Безносенко, к. мед. н., головний лікар Національного інституту раку, м. Київ

Онкологія-2020: здобутки і пріоритети

2020 р. був результативним для медицини загалом і для онкологічної галузі України зокрема. І це не лише через боротьбу з COVID-19, а й через комплексні зміни, які відбулися в системі надання державної медичної допомоги, а також завдяки публікації результатів наукових досліджень, що докорінно змінюють медикаментозне лікування раку у майбутньому. Підбиваючи підсумки 2020 р., неможливо перерахувати усі опубліковані результати наукових досліджень, які вже сьогодні впливають на тактику лікування майже кожного онкологічного пацієнта. Однак зафіксувати найважливіші системні зміни, що відбулися, необхідно. І навіть скасування XIV Конгресу онкологів та радіологів України, присвяченого сторіччю Національного інституту раку, та перенесення конкурсу на посаду керівника Національного інституту раку не вплинули на розвиток онкологічної служби країни. На мою думку, зміни, що сталися в онкології в 2020 р. як в Україні, так і в світі, найістотніші за останні кілька десятиліть.



А.П. Безносенко

Розшифровано геном пухлини

Торік через пандемію коронавірусу медична наука викликала неабиякий інтерес суспільства. Усі стежили за вивченням вірусу, пошуком дієвих ліків і розробленням вакцини. Однак якби не коронавірус, то найбільшим науковим досягненням у медицині 2020 р., можливо, стало б розшифрування пухлинного геному, яке відбулося в рамках проекту The Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes від The International Cancer Genome Consortium.

Стрімкий прогрес біотехнологій, молекулярної генетики та молекулярного профілювання дав змогу науковцям спершу припустити, а потім і почати дослідження ролі мутацій у розвитку пухлинних захворювань. Згодом молекулярна генетика стала засобом прогнозування перебігу хвороби або її рецидиву, вибору лікування та запобігання розвитку недуги.

Все розпочалося з проекту The Cancer Genome Atlas (TCGA) у 2006 р., у якому увагу було зосереджено на трьох типах раку: легені, яєчника та гліобластомі. Після попереднього успіху проект вдалося розширити й у 2009 р. стартував новий його етап. Упродовж наступних десяти років було проаналізовано близько 11 тисяч зразків 33 типів пухлин. Відтак сформовані геномні карти викликали жвавий інтерес у науковців, передусім фармакологічних компаній, зайнятих пошуком нових ліків.

Робота цієї групи вчених стала передумовою та базою для створення нового спільного проекту із The International Cancer Genome Consortium за назвою The Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (The Pan-Cancer Analysis). Він координує провідні світові дослідження раку та геному 50 найбільш значущих типів раку (сечового міхура, крові, кісток, мозку, грудної, підшлункової, передміхурової, щитоподібної залози, шийки матки, товстої, прямої кишки, нирки, печінки, легені, ротової порожнини, яєчника, шлунка, матки тощо). Остання з публікацій серії з'явилася на шпальтах журналу Nature 5 лютого 2020 р.

Над цим проектом працювали 1300 вчених і клініцистів із 37 країн світу, які проаналізували понад 2600 геномів 38 різних видів пухлин і створили величезну відкрити базу даних. Надалі 16 робочих груп займалися вивченням багатьох аспектів причин виникнення мутацій, розвитку пухлин, їх прогресування та класифікації.

Розуміння порядку та ролі мутацій, які спричиняють розвиток пухлини, дасть

змогу науковцям досліджувати еволюцію пухлинної клітини та пухлинної маси в цілому. Ці знання допоможуть розробити нові стратегії для лікування або запобігання розвитку вже не пухлин, а мутацій, які призводять до прогресування новоутворень.

The Pan-Cancer Analysis є найбільшим успіхом у галузі біомедичних досліджень із моменту вивчення геному людини. Його результати дадуть можливість ученим всього світу розробити кращі способи діагностики, лікування та профілактики багатьох видів раку.

Системна зміна фінансування надання онкологічних медичних послуг

Доки весь світ думав над тим, як приборкати епідемію, винайти вакцину та вирішувати інші завдання для подолання наслідків пандемії, українська система охорони здоров'я готувалася до запровадження нової форми фінансування медичної допомоги на вторинній і третинній ланках, в тому числі й онкологічній. В державі з'явився новий суб'єкт — Національна служба здоров'я України (НСЗУ).

Зміну фінансування первинної ланки медична спільнота пережила відносно спокійно, і вже 2 роки первинна ланка працює за нових умов. А от очікування 1 квітня 2020-го для медичної сфери було справжнім випробуванням.

Мережа державних онкологічних закладів охорони здоров'я станом на 1 листопада 2020 р. була представлена 30 онкологічними диспансерами, трьома онкологічними центрами та Національним інститутом раку. У 2020 р. НСЗУ уклала контракти зі 118 закладами охорони здоров'я на надання послуг з діагностики та лікування онкологічних захворювань, із них із 33 закладами — послуг із діагностики та радіологічного лікування, 117 — діагностики та хіміотерапії. Послуги з 6 інструментальних досліджень, спрямованих на ранню діагностику найпоширеніших в країні онкозахворювань, у межах програми медичних гарантій у 2020 р. надавали 683 заклади охорони здоров'я. На надання паліативної медичної допомоги укладено контракти з 485 закладами охорони здоров'я, з них 431 заклад пропонує паліативну допомогу пацієнтам у стаціонарних умовах і 203 — мобільну паліативну допомогу.

Онкологічну допомогу населенню України надають 1673 лікарі-онкологи. Забезпеченість онкологами на 10 тисяч

населення становить по Україні загалом 0,40; в м. Києві — 0,85; в областях: Миколаївській — 0,22; Луганській — 0,32, Донецькій — 0,23 (на 2018 р.). У 2020 р. за 10 місяців реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення понад 192 тисячі пацієнтів безплатно пройшли ранню діагностику щодо виявлення онкологічних захворювань.

Багато керівників онкологічних закладів перехід на нову форму фінансування із НСЗУ у ролі стратегічного закупівельника медичної послуги зустрічали конструктивною критикою, переважно через занижкі тарифи та надто жорсткі вимоги до укладання договорів. Однак попередній тариф на 2021 р. ще не затверджений, але за програмою медичних гарантій (ПМГ) хіміотерапія пацієнта до 18 років із коригувальним коефіцієнтом на 9 місяців становитиме 91 739 грн, дорослого — 25 031 грн; ПМГ із променевої терапії передбачає тариф 43 398 грн для закладів, які не мають лінійного прискорювача, гамма- або кіберножа чи можливості проводити брахітерапію, і 52 066 грн для тих, що мають.

Хай там як, і в лікуванні онкологічного пацієнта, і в фінансуванні охорони здоров'я немає простих рішень. З одного боку, не зрозуміла модель формування специфікацій пакетів медичних гарантій за майже повної відсутності галузевих стандартів, на яких ці пакети базуються. З іншого боку — замість 5% валового внутрішнього продукту і прогнозованих 296 млрд грн у бюджеті на 2021 р. на фінансування галузі охорони здоров'я передбачено лише 159 млрд грн, з яких 123 млрд грн виділено на реалізацію ПМГ, і це — ще не остаточні цифри.

ДП «Медичні закупівлі України»

Пересічному лікарю-онкологу не відомі терміни «Національний перелік лікарських засобів», «номенклатурний список МОЗ України», «регіональні програми допомоги населенню». Серед усіх суб'єктів, які ведуть свою діяльність у контексті роботи з лікарськими засобами із цих списків, найнеочікуванішим, мабуть, була поява Державного підприємства «Медичні закупівлі України» (ДПМЗУ). Але за 2020 р. ДПМЗУ змінило алгоритми закупівель, тож майбутні масштаби роботи повинні якісно змінити забезпеченість лікарськими засобами онкологічних пацієнтів.

У 2020 р. закупівлі ліків та інших медичних товарів з 14 напрямів із 38, що закуповуються в межах централізованих

бюджетних програм, було передано до виконання ДПМЗУ. Зокрема, ця структура купувала ліки для боротьби з онкозахворюваннями. Вперше процедури відбувалися із використанням електронної системи Prozorro i, відповідно, системи аукціонів, а це вплинуло на ціни, за якими вдалося придбати онкопрепарати. Так, наприклад, вартість препарату трастузумаб становила 60 доларів США за флакон, що майже на 60% дешевше від ціни закупівлі міжнародними організаціями у 2019 р. Леналідомід (10 мг) було придбано за ціною 1,5 долара США, що на 86% дешевше за ціну попереднього року.

Примітним прикладом стала закупівля препаратів для лікування раку нирки: у 2020 р. вона вперше була здійснена для пацієнтів державним підприємством. Для зниження ціни на «монополні» препарати предмет закупівлі було сформовано як сунітиніб 12,5 мг або пазопаніб 400 мг, а критерієм для перемоги стала вартість курсу лікування, а не пряме порівняння вартості за одну таблетку/упаковку. Таким чином дві «монополні» молекули були змушені конкурувати в аукціоні. Це призвело до значного зниження очікуваної вартості, яка була запланована з огляду на ціни, гарантовані виробниками на етапі формування номенклатури. Так, запланована вартість закупівлі становила 311,7 млн грн, пропозиція переможця — 175 млн грн. Саме на таких дорогих закупівлях економія у 43% трансформується у відчутті для державного бюджету 135 млн грн, які можуть бути витрачені на додаткові закупівлі ліків. Загальна ж економія ДПМЗУ в результаті проведених аукціонів становить понад 1,08 млрд гривень, а пацієнти з раком нирки вперше в історії країни будуть забезпечені таргетним лікарським засобом вже у 2021 р.

На жаль, зекономлені підприємством на торгах 2020 р. кошти не були спрямовані на додаткову закупівлю ліків для онкохворих, оскільки закупівлі почалися значно пізніше, ніж мали, — у червні 2020 р. Для уникнення такої ситуації в майбутньому наприкінці 2020 р. ДПМЗУ було надано право брати середньострокові бюджетні зобов'язання. Це дасть можливість здійснювати прогнозування та планування закупівель на декілька років і потенційно сприятиме побудові системності.

Наказом МОЗ № 32 від 12.01.2021 до закупівлі ДПМЗУ у 2021 р. було доведено 19 напрямів, у тому числі придбання онкопрепаратів. Відповідно до рівня фінансування у 2021 р., обсяг доведених закупівель сягає приблизно 8,1 млрд грн, проте планування витрат за напрямками у 2021 р.

(на час подання статті у редакцію) ще триває, а отже, остаточні обсяги закупівель через ДПМЗУ будуть відомі згодом.

Ще однією можливістю для закупівель онкопрепаратів є застосування механізму договорів керованого доступу (ДКД). Прийняття необхідних нормативно-правових актів, які дозволять ДПМЗУ використовувати ДКД, планується у 2021 р. Цей інструмент дає змогу укладати прямі контракти на придбання інноваційних лікарських засобів, а це відкриває можливість українським пацієнтам отримувати в Україні безкоштовну інноваційну терапію. Нині починають складати список препаратів, переговорні процедури щодо яких мають відбутися в першу чергу (після затвердження всієї необхідної нормативної бази). Достеменно відомо, що в переліку знайшлося місце пембролізумабу, алектинібу, ланреотиду й олапарибу та іншим вкрай потрібним запатентованим лікарським засобам. На сьогодні Кабінет Міністрів України прийняв постанову щодо впровадження ДКД, тепер слово за Верховною Радою для внесення змін до чинного законодавства та за МОЗ України, яке має видати підзаконні акти для остаточного використання ДКД. Одним із найочікуваніших лікарями-онкологами та пацієнтами у 2021 р. є саме затвердження і використання ДКД для забезпечення лікування онкологічних захворювань інноваційними лікарськими засобами.

Трансплантація

2020 р. ознаменувався бурхливим стартом трансплантації в Україні. На урядову програму з трансплантації було витрачено 111 млн гривень. У 2021 р. на неї передбачено 501 млн гривень. У 2021 р. кількість закладів, що мають право провадити діяльність, пов'язану з трансплантацією органів людини, збільшено до 34, а пов'язану з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин — до 6. Наведемо перелік закладів і проведених ними трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин протягом 2020 р.:

- Національна дитяча спеціалізована лікарня ОХМАТДИТ МОЗ України — 26 трансплантацій: 2 ауто-, 8 гаплотрансплантацій, 6 родинних, 4 неродинних; з них у межах пілотного проекту — 4;
- Національний інститут раку МОЗ України: 22 аутотрансплантації дорослих, 27 аутотрансплантацій дитячих, з них 0 у межах пілотного проекту;
- КНП «Київський центр трансплантації кісткового мозку» КМДА: 69 ауто-трансплантацій дорослих, з них у межах пілотного проекту — 29;
- КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР: 33 ауто-трансплантації дорослих, всі в межах пілотного проекту;
- ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»: 18 ауто-трансплантацій дорослих, з них у межах пілотного проекту — 6;
- КНП КОР «Київський обласний онкологічний диспансер»: 13 ауто-трансплантацій дорослих, в межах пілотного проекту — 1.

Загалом 208 трансплантацій, з них у межах пілотного проекту — 73.

Відповідно до постанови Кабміну № 1083 зі змінами, прийнятими у постанові № 649, для трансплантації кісткового мозку (аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

з донорським етапом) заплановано тариф 757 767 грн.

Національна онкологічна стратегія 2020-2030

Державна програма «Онкологія» завершила своє існування в 2016 р. і в цілому не була реалізована. Навіть пересічному громадянину згодом стало зрозуміло, що функціонування такого високотехнологічного медичного напрямку, як онкологія, без національної стратегії проблематичне і супроводжується хаотичними рішеннями, які дозволяють здобувати тільки локальні й короточасні перемоги, тоді як якість і тривалість життя пацієнтів залежать від довгострокових перспектив. Тому наприкінці 2020 р. було створено експертну групу з розроблення Національної стратегії контролю онкологічних захворювань до 2030 р. У розробленні стратегії взяли участь держслужбовці МОЗ, НСЗУ, Державного експертного центру, лікарі та представники пацієнтської спільноти. Наразі документ пройшов юридичну перевірку та перебуває на стадії фіналізації у МОЗ, далі його чекає погодження у різних міністерствах, потім — схвалення урядом. Метою реалізації стратегії є зниження рівня онкологічної захворюваності та смертності; забезпечення фінансового захисту та скорочення витрат домогосподарств унаслідок онкологічних захворювань, а також покращення якості життя пацієнтів онкологічного профілю та їхніх сімей шляхом вирішення низки завдань, спрямованих на первинну профілактику; впровадження скринінгових програм для раку шийки матки та колоректального раку; покращення якісних характеристик закладів спеціалізованої допомоги для дітей і дорослих; посилення ролі паліативної медицини.

Хоча стратегія має радше декларативний характер, вона може бути інструментом для втілення багатьох національних програм, реалізація яких розтягнута у часі (наприклад, програми популяційного скринінгу чи медико-технологічних документів, які унормовують стандарти лікування). І саме цей інструмент здатен забезпечити спадкоємність при зміні політичного циклу.

Українська спілка клінічних онкологів

У всьому світі медичні спільноти відіграють провідну роль у побудові національних медичних стратегій, відповідають за розроблення галузевих стандартів і національних рекомендацій, підтримують високі моральні та професійні стандарти. Кінець 2020 р. ознаменувався появою ще однієї асоціації — Української асоціації клінічних онкологів та проекту OncoHub. Основною місією організації є об'єднання лікарів, пацієнтів та їхніх родичів для зміни ставлення до онкологічного захворювання та його подолання шляхом просвітницької роботи, а також створення висококонкурентного середовища для лікарів та підґрунтя, завдяки якому ці лікарі були б конкурентоздатними на світовій арені.

Пацієнтські спільноти

Роль пацієнтської спільноти в житті людини, яка протистоїть раковій пухлині, важко переоцінити. Останніми роками одразу кілька пацієнтських об'єднань заявили про себе та перейшли від пасивної позиції моральної та інформаційної

підтримки і об'єднання коштів до активної взаємодії з головними зацікавленими суб'єктами охорони здоров'я у питанні реалізації державної політики у цій сфері.

Класична роль пацієнтських організацій передбачає створення майданчика для спілкування й обміну досвідом. Сьогодні під майданчиком розуміють не тільки фізичне приміщення, де пацієнти можуть зібратися, поділитися досвідом та переживаннями, а й різні віртуальні сервіси, через які поширюється інформація про лікування того чи іншого захворювання зрозумілими для пацієнта словами, інформація про клінічні дослідження, налагоджується взаємодія між фахівцями, що проводять клінічні дослідження, та пацієнтами.

Багато спільнот із представництва та захисту інтересів пацієнтів сьогодні взаємодіють з урядовими організаціями. Вони борються за суспільне визнання їхніх проблем і потреб, можуть чинити політичний вплив на прийняття стратегічних рішень. Нині представники пацієнтських спільнот в Україні входять до експертних груп із розроблення пакетів медичних гарантій, експертних груп МОЗ України з онкостратегії, постійної робочої групи, яка опікується номенклатурним списком.

Часто представники пацієнтської спільноти починають займатися науковою і терапевтичною діяльністю шляхом внесення свого унікального досвіду в дослідження та охорону здоров'я. Ці групи працюють над тим, аби забезпечити пацієнтам належну та своєчасну допомогу, освітню і фінансову підтримку, організовують форуми та конференції, просвітницькі семінари. Об'єднання пацієнтів традиційно виконувало допоміжну роль для нужденних, але сьогодні їхня діяльність розвивається в Україні особливо стрімко.

Здебільшого ці групи створюють пацієнти, які подолали рак. Крізь призму власної історії вони допомагають тим людям, котрі проходять лікування. Вони реалізують суспільний запит, на який лікарі-онкологи та представники держави не звертали увагу.

Пацієнтський досвід

Дуже рідко переживання пацієнтів під час лікування втілюються у вигляді художнього твору чи мемуарів. Такі твори є ще одним джерелом інформації та керівництвом до дії для багатьох інших пацієнтів, які не мають хисту, бажання або насаги викладати свої думки письмово, але гостро потребують чогось подібного для власної боротьби.

Вперше за роки незалежності у 2020 р. кілька подібних творів з'явилося на полицях книжкових магазинів:

- «Зовсім не страшна книга» Анастасії Леухіної, викладачки Київської школи економіки, співзасновниці проекту «Освітній експеримент». Книга розповідає, як прожити погані новини, як спілкуватися з хворою людиною, як організувати догляд удома і що робити, якщо смерть станеться вдома або в реанімації, як знеболювати, як допомогти дітям пережити хворобу або смерть близької людини, як дбати про себе, коли хворіють рідні. «Зовсім не страшна книга» буде корисною насамперед родинам пацієнтів;
- «Я, Ніна» — книга української телеведучої, журналістки та громадської діячки Яніни Соколової та Ольги Купріян. Видання побачило світ у 2019-му і здобуло широке визнання у 2020 р. Авторки написали повість

на основі пережитих ними подій, які тісно переплітаються з художнім висловом. Це оповідь зі щасливим фіналом, сповнена чесних емоцій та фізичних переживань. Героїня ділиться тим, як поступово змінювалися її фізичний стан і зовнішність, потрясіннями, які спіткали її у складний період на шляху до одужання. В книзі описані переживання, біль людини, яка пройшла складний курс лікування і перебуває у повній ремісії. Цей твір про те, як зберегти себе й чому варто жити.

- «Начеку! Схватка с раком без права на поражение» — книга українського лікаря-підприємця Юрія Чертковя. Автор ділиться з читачем власним досвідом лікування раку та дає практичні поради щодо первинної профілактики та дій при появі у рідної людини діагнозу рак. Досвід лікаря, який хворіє на рак IV стадії, є особливим і вартим уваги.

Усі видання будуть корисні і пацієнтам, і лікарям, і пересічному читачу.

Що очікувати у 2021-му

2021 р. може видатися навіть більш результативним, аніж 2020-й. Адже медична та пацієнтська спільноти цьогоріч очікують іще кілька значних змін у системі онкологічної допомоги, а саме:

- ухвалення закону про медичний каннабіс, що дозволить багатьом пацієнтам полегшити біль та мобілізувати сили на боротьбу з основним захворюванням, а не з його наслідками;
- до номенклатурного списку МОЗ для закупівлі на цей рік вже включено 9 нових лікарських засобів для лікування дорослих пацієнтів і 6 нових молекул для лікування дітей;
- прийняття всієї нормативної бази для реалізації статті № 79 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», яка стосується ДКД, для забезпечення пацієнтів інноваційними лікарськими засобами та формування переліку цих засобів для закупівлі;
- затвердження Національної стратегії контролю над онкологічними захворюваннями на 2020-2030 роки — декларативного документа, який створить підґрунтя для реалізації багатьох національних програм;
- розроблення та затвердження національних галузевих стандартів, адже НСЗУ своїх позицій здавати не планує, а реалізація пакетів медичних гарантій цілком базується на галузевих стандартах. Відсутність чинних нормативних стандартів призводить до хаосу в системі надання медичної допомоги і неможливості оцінити її якість;
- введення в експлуатацію нових лінійних прискорювачів та сучасних кобальтових апаратів для опромінення у Запоріжжі, Вінниці та Миколаєві. Це вагоме підсилення можливостей променевої терапії з урахуванням вже встановлених за останні декілька років нових апаратів у Київській області, Херсоні та Чернігові.

Прогрес у нових методах лікування раку, впровадження сучасних стратегій і системні перетворення в організації надання медичної допомоги змінюють світ уже сьогодні.

Роль кабозантинібу у терапії гепатоцелюлярної карциноми

У квітні 2020 р. було зареєстровано нове показання до застосування препарату Кабометикс® (IPSEN PHARMA) – гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) у дорослих пацієнтів, яких раніше лікували сорафенібом (реєстраційне посвідчення № UA/16766/01/03). Для обговорення цієї вагової події було проведено круглий стіл, до роботи якого запрошено провідних експертів у галузі онкології й онкохірургії.



Керівник центру хірургії печінки та підшлункової залози Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг», доктор медичних наук, професор Олег Геннадійович Котенко розповів про сучасні методи хірургічного лікування при ГЦК.

— ГЦК – найчастіша злоякісна пухлина печінки, яка характеризується вкрай агресивним перебігом і низькою виживаністю хворих (рівень 5-річної виживаності не перевищує 15%; R. Siegel et al., 2014). Сьогодні результати лікування ГЦК незадовільні, що визначає актуальність цієї проблеми, необхідність удосконалення наявних і пошуку нових методів діагностики та лікування.

ГЦК найчастіше розвивається на тлі цирозу печінки або хронічного гепатиту будь-якої етіології. Морфологічними особливостями ГЦК є часте формування пухлинного тромбозу ворітної вени (ВВ), пухлинна інвазія ВВ, паренхіми печінки, а також інвазія жовчних проток, яка є причиною розвитку жовтяниці. Характерним для ГЦК є переважне поширення метастазів через систему ВВ у паренхіму печінки, формування пухлинних мікросателітів і здатність до інкапсуляції. У процесі росту злоякісне новоутворення може ускладнюватись розвитком некрозів і крововиливів у пухлину. Пухлинна інвазія стінки ВВ і тромбоз ВВ, за різними даними, зустрічаються у 12,5-39,7% пацієнтів із ГЦК та є визначальними факторами несприятливого прогнозу ГЦК (N. Portolani et al., 2006). Переважне поширення пухлинних тромбів портальною системою зумовлене особливостями печінкової гемодинаміки. Збільшуючись у розмірах, пухлина порушує відтік крові перитуморозними гілками печінкових вен, що призводить до реверсного кровотоку у ВВ. Із ретроградним потоком крові пухлинний тромб може досягати гілок ВВ та її стовбура, порушуючи надходження крові по ВВ, внаслідок чого зменшується печінковий кровотік та доставляння у печінку гепатотрофічних факторів. Це супроводжується наростанням печінкової недостатності та портальної гіпертензії з варикозним розширенням вен стравоходу і їх подальшими розривами та кровотечею. Хірургічний метод є єдиним можливим і радикальним методом лікування ГЦК з пухлинним тромбозом ВВ. Враховуючи серйозність цього стану, у провідних онкологічних клініках світу лікування ГЦК, як правило, проводиться із залученням великої мультидисциплінарної команди, до якої входять хірурги-гепатологи, трансплантологи, хіміотерапевти, рентгенологи, інтервенційні радіологи та морфологи.

В Україні ГЦК часто виявляють вже на пізній стадії, при значному поширенні пухлинного процесу та виражених порушеннях функції печінки, що обмежує терапевтичні можливості із використанням сучасних методів. Тому вагоме значення для успішного лікування має активне виявлення ГЦК на ранніх стадіях, коли ще можливе радикальне хірургічне лікування, а саме резекція, трансплантація або абляція.

Сучасні підходи до хірургії при ГЦК полягають у виконанні передопераційної біліарної декомпресії при пухлинному тромбозі жовчних проток, передопераційної емболізації гілок ВВ, використанні Pringle-маневру, перетискання нижньої порожнистої вени, тотальної васкулярної екслюзії, резекції вісцеральних судин при пухлинному тромбозі чи інвазії, виконанні біопсії печінки, лімфаденектомії, проведенні трансплантації та використанні трансплантативних технологій, сучасного анестезіологічного забезпечення й таргетної терапії. При хронічному вірусному гепатиті В проводять противірусну терапію аналогами нуклеотидів. Резекція – метод вибору для пацієнтів з поодинокими пухлинними вогнищами та збереженою функцією печінки (клас А за Child – Pugh – CP; EASL, 2018). З метою уникнення розвитку рецидивів у післяопераційний період сьогодні виконують лише анатомічну резекцію печінки. Сучасні тенденції у виконанні резекції печінки при ГЦК демонструють нижчий рівень інтраопераційної крововтрати, виконання резекції вісцеральних судин, збільшення кількості великих резекцій і використання переднього доступу. Віддалена 5-річна виживаність хворих, яким проводили резекцію печінки з приводу ГЦК, сягає 35-45%, а при макроваскулярній інвазії – лише 5-8% (I. Ikai et al., 2007).

Трансплантація печінки, згідно з рекомендаціями EASL (2018), є методом вибору при ранній ГЦК (стадія А за модифікованою Барселонською класифікацією – BCLC), при виявленні декількох внутрішньопечінкових вузлів <3 см та збереженій функції печінки. Показаннями до трансплантації у нових рекомендаціях ESMO є стадії ГЦК 0, А та В за BCLC (ESMO, 2019). Доведено, що вища 5-річна виживаність після трансплантації печінки спостерігається в осіб із меншим розміром пухлини. Так, у групі хворих із менше ніж 2 пухлинними вогнищами (<2 см кожне) 5-річна виживаність склала 89,5% (S. Hwang, 2011).

За відсутності ознак інвазії та тромбозу магістральних печінкових судин і позапечінкових проявів захворювання як паліативне лікування хворих із неоперабельною ГЦК, перед трансплантацією, при ізольованому внутрішньопечінковому прогресуванні після оперативного лікування та абляції може бути проведена трансартеріальна хіміо-емболізація у комбінації з іншими методами локального та системного лікування.

Сьогодні відомо, що ГЦК є хіміорезистентною пухлиною, тому системна хіміотерапія не проводиться. У деяких випадках можлива внутрішньоартеріальна хіміотерапія із введенням хіміопрепаратів безпосередньо в артеріальну систему печінки.

Таким чином, запорукою ефективного лікування при ГЦК є своєчасне встановлення діагнозу із визначенням стадії захворювання. Найпоширенішою системою стадіювання ГЦК залишається класифікація BCLC. Крім прогностично значущих характеристик пухлинного процесу, об'єктивного стану хворого та ступеня вираженості цирозу (клас за CP) вона також включає рекомендації щодо тактики лікування залежної від стадії хвороби. В останній редакції класифікації (2018 р.) визначення «класи цирозу А-В за CP» було замінено на «збережена функція печінки». На вибір методу лікування також впливає рівень білірубіну, наявність чи відсутність портальної гіпертензії, наявність асоційованих із пухлиною симптомів та об'єктивний стан хворого (шкала ECOG). За шкалою BCLC виділяють 5 стадій ГЦК: стадія 0 – дуже рання, А – рання, В – проміжна, С – поширена та D – термінальна ГЦК. Резекція та трансплантація печінки є терапією вибору для хворих із стадією А зі збереженою функцією печінки, а очікувана виживаність таких пацієнтів становить >5 років. У хворих із проміжною стадією (В) із порушеною функцією печінки рекомендоване проведення хіміоемболізації, при цьому очікувана тривалість життя становить >2,5 року. Для лікування пацієнтів зі стадією захворювання С при портальній інвазії, позапечінковому метастазуванні, збереженій функції печінки та оцінкою об'єктивного стану 1-2 бали за шкалою ECOG рекомендована системна медикаментозна терапія із використанням таргетних препаратів (EASL Guideline, 2018). Згідно з рекомендаціями EASL (2018) та NCCN (2019), препаратами вибору для застосування у першій лінії терапії при поширеній ГЦК є сорафеніб і ленватиніб (в Україні не зареєстрований), а препаратами другої лінії – регорафеніб, кабозантиніб (Кабометикс®, IPSEN PHARMA) та рамупірумаб (рекомендований лише при рівні альфа-фетопротейну (АФП) ≥400 нг/мл, в Україні не зареєстрований).

Отже, оптимальним методом лікування ГЦК з пухлинним тромбозом ВВ є резекція печінки в комбінації з резекцією та пластикою ВВ. Використання сучасних трансплантативних технологій з резекцією і реконструкцією нижньої порожнистої вени розширює спектр сучасних можливостей хірургічного лікування хворих з інвазією ГЦК в нижню порожнисту вену, а трансплантація є оптимальним методом лікування при ГЦК на фоні цирозу печінки.



Аспекти сучасної терапії ГЦК висвітлює **завідувачка відділення хіміотерапії № 1 Київського міського клінічного онкологічного центру, доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова.**

— Рак печінки у світі посідає 5-те місце за рівнем захворюваності серед усіх злоякісних новоутворень у чоловіків та є другою за частотою причиною канцерспецифічної смертності (S. Mittal et al., 2013). Близько 90% усіх випадків первинного раку печінки припадає саме на ГЦК (F. Ahmed, 2008).

ГЦК є комплексною патологією із гетерогенною етіологією, складним молекулярним канцерогенезом, здатністю до судинної інвазії а також наявністю численних систем стадіювання й прогнозу (E.P. Weledji et al., 2014). До групи ризику розвитку ГЦК належать пацієнти із цирозом печінки будь-якої етіології та вірусним гепатитом. Проте останнім часом хворобу все частіше виявляють в осіб без ознак цирозу печінки.

Запровадження сучасних методів діагностики та скринінгових програм у групах ризику в економічно розвинутих країнах світу сприяє підвищенню частоти виявлення ГЦК на ранній стадії та дозволяє збільшити кількість хворих, які є кандидатами на радикальне лікування. В Україні захворювання часто виявляють вже на пізніх стадіях, при значному поширенні пухлинного процесу, коли проведення радикального лікування неможливе.

Наразі накопичений певний досвід лікування ГЦК та, що не менш важливо, останнім часом розширився вибір активних протипухлинних препаратів, які можна використовувати для терапії хворих із ГЦК у різних лініях. Відомо, що на прогноз та вибір тактики ведення хворого впливають такі фактори, як анатомічна поширеність пухлинного процесу, біологічна агресивність (ступінь диференціювання та рівень АФП), вираженість цирозу, наявність супутньої патології та функціональний стан пацієнта.

Для стадіювання ГЦК обов'язкове проведення мультифазової комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) органів черевної порожнини, КТ органів грудної порожнини та остеосцинтиграфії. Важливою залишається оцінка функціонального стану печінки за шкалою CP.

Системна терапія при ГЦК застосовується у разі неможливості використання локальних методів (резекції, трансплантації тощо) для лікування пацієнтів із локалізованою формою раку. Як терапія очікування перед трансплантацією печінки bridge-терапія може поєднуватись із різними методами локальної терапії при позапечінковому метастазуванні або внутрішньопечінковому прогресуванні процесу після локального лікування. За класифікацією BCLC, до цієї категорії належать пацієнти із стадією не вище С (EASL Guideline, 2018). Для проведення медикаментозної терапії необхідною умовою є попередня морфологічна (цитологічна/патоморфологічна) верифікація онкологічного процесу, крім випадку, коли у пацієнтів із попередньо встановленим цирозом печінки при виконанні двох незалежних досліджень (КТ і МРТ) із контрастуванням виявляють типову для ГЦК рентгенологічну картину гіперваскулярної пухлини печінки з вимиванням контрастної речовини у венозну фазу. Крім цього, необхідними умовами є задовільний загальний стан хворого (0-2 бали за ECOG), збережена функція печінки за шкалою CP (клас А/В, 5-7 балів), відсутність декомпенсованої супутньої патології та виражених змін лабораторних показників крові, а саме: рівень загального білірубіну <51 мкмоль/л, співвідношення аспартат- і аланінамінотрансферази <5 значень верхньої межі норми (ВМН), міжнародне нормалізоване відношення <1,7, кількість тромбоцитів >50×10⁹/л, рівень креатиніну <1,5 значення ВМН, альбуміну >28 г/л і відсутність електролітичних порушень (В.В. Бредер та співавт., 2019).

Що стосується ад'ювантної терапії (АТ), то її проведення при ГЦК не рекомендоване, про що, зокрема, свідчать результати оцінювання загальної виживаності (ЗВ) при проведенні АТ після резекції чи абляції ГЦК, отримані у дослідженні ІІІ фази STORM (J. Bruix et al., 2015).

ГЦК вважається хіміорезистентною пухлиною. Монохіміотерапія ефективна у <10% випадків, незалежно від засобів та їх механізму дії, а поліхіміотерапія – приблизно у 15-30%, проте не впливає на ЗВ.

Сьогодні, згідно з EASL Guideline (2018), до першої лінії терапії при поширеній ГЦК належать мультикіназні інгібітори сорафеніб та ленватиніб (не зареєстрований в Україні), а оновлені клінічні рекомендації NCCN разом із сорафенібом і ленватинібом включають також терапію атезоліумабом у комбінації із бевацизумабом, проте із нижчим рівнем доказовості (NCCN, 2020).

ЗВ хворих, які отримували сорафеніб, вивчали у рандомізованих контрольованих дослідженнях ІІІ фази. Так, у дослідженні SHARP медіана ЗВ склала 10,7 міс (J.M. Llovet, 2008), а у дослідженні CheckMate-459, у якому порівнювали ефективність сорафенібу та імунотерапевтичного препарату ніволумабу, – 14,7 міс (Yau et al., 2019).

Більше опцій розглядається для другої лінії терапії. Сьогодні рекомендоване застосування мультикіназних інгібіторів із різними молекулярними мішенями — регорафенібу та кабозантинібу (**Кабометикс**[®], IPSEN PHARMA), а також моноклонального антитіла до рецептора судинного ендотеліального фактора росту 2 типу — рамуцирумабу. Проте загалом середня ЗВ, якої нині вдається досягти за допомогою лікарських препаратів, не перевищує 15 міс. Це свідчить про актуальність проблеми пошуку оптимальних варіантів терапії для пацієнтів із прогресуючою ГЦК.

Першим препаратом, рекомендованим до застосування у другій лінії лікування при ГЦК, був регорафеніб. Регорафеніб продемонстрував свою ефективність при рефрактерній до сорафенібу ГЦК у плацебо-контрольованому дослідженні III фази RESORCE. У ньому він забезпечував достовірне збільшення медіани ЗВ на 2,8 міс порівняно із плацебо (10,6 vs 7,8 міс; J. Bruix et al., 2017; N. Personeni et al., 2018).

Наступним препаратом став кабозантиніб (**Кабометикс**[®]) — низькомолекулярний інгібітор різних рецепторів тирозинкінази, таких як MET, AXL, RET та VEGFR-1, -2, -3, що забезпечує багатоцільовий (multi-targeted) підхід при лікуванні

ГЦК. **Кабометикс**[®] призначений для перорального прийому. Ефективність і безпеку застосування кабозантинібу (**Кабометикс**[®]) для лікування пацієнтів із поширеною ГЦК після прогресування на тлі терапії сорафенібом вивчали у великому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні III фази CELESTIAL. Згідно із дизайном, у дослідження було включено та рандомізовано у співвідношенні 2:1 на дві групи 707 хворих із поширеною нерезектабельною ГЦК із класом А за шкалою CP, які попередньо отримували терапію сорафенібом та ≤2 лінії системної терапії з приводу поширеної ГЦК. Кабозантиніб призначали у дозі 60 мг 1 раз на добу. Первинною кінцевою точкою була медіана ЗВ, вторинними — медіана виживаності без прогресування (ВБП) та частота об'єктивної відповіді (ОВ). Лікування кабозантинібом продовжували до втрати клінічного ефекту або до появи ознак вираженої токсичності. Медіана ЗВ у групі кабозантинібу (n=470) сягала 10,2 міс (95% довірчий інтервал — ДІ — 9,1-12,0) та була достовірно більшою порівняно з групою плацебо (n=237) — 8,0 міс (95% ДІ 6,8-9,4; рис. 1А). Медіана ВБП у групі кабозантинібу становила 5,2 проти 1,9 міс у групі плацебо (рис. 1Б), а частота контролю захворювання (часткова відповідь + стабілізація

захворювання) — 64 (300 пацієнтів) та 33% (79 пацієнтів) відповідно. Найчастішими побічними реакціями 3-4 ступеня при терапії кабозантинібом були долонно-підшовковий синдром (17%), періодичне підвищення артеріального тиску (16%), підвищення рівня амінотрансфераз (12%), втомлюваність (10%) та періодична діарея (10%; G.K. Abou-Alfa, 2018).

Будь-яке зменшення розміру пухлинних вузликів частіше реєстрували на фоні прийому кабозантинібу (47%) порівняно з плацебо (11%; рис. 2). У 109 (23%) із 470 пацієнтів у групі кабозантинібу та 13 (5%) із 237 у групі плацебо зафіксовано зниження рівня АФП $\geq 50\%$ порівняно з початковим (P. Merle et al., 2018). Клінічна ефективність кабозантинібу була продемонстрована у всіх підгрупах хворих із ГЦК. При цьому у підгрупі пацієнтів, які попередньо отримували лише сорафеніб, медіана ЗВ сягала 11,3 міс у групі кабозантинібу та 7,2 міс у групі плацебо (відносний ризик — ВР — 0,70; 95% ДІ 0,55-0,88), а медіана ВБП — 5,5 та 1,9 міс відповідно (ВР 0,70; 95% ДІ 0,55-0,88).

Медіана тривалості терапії кабозантинібом становила 3,8 міс, плацебо — 2 міс. Зниження дози потребували 62% пацієнтів у групі кабозантинібу та 13% у групі плацебо, а медіана середньої добової дози склала 35,8 та 58,9 мг відповідно (G.K. Abou-Alfa et al., 2018).

На підставі отриманих у дослідженні CELESTIAL даних кабозантиніб (**Кабометикс**[®]) було схвалено Європейським агентством з лікарських засобів у листопаді 2018 р. та Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США у січні 2019 р. для другої лінії лікування пацієнтів із поширеною ГЦК після терапії сорафенібом.

Критеріями включення у дослідження RESORCE були пацієнти із прогресуванням хвороби на фоні прийому сорафенібу в першій лінії лікування; хворі із непереносимістю сорафенібу були виключені. У дослідження CELESTIAL було включено пацієнтів із прогресуванням захворювання на тлі першої та другої ліній терапії, однією з яких був сорафеніб, а також хворі з непереносимістю сорафенібу. Медіана ЗВ та ВБП були вищими у групі пацієнтів, які отримували кабозантиніб (11,3 та 5,5 міс відповідно), ніж у тих, яким проводили терапію регорафенібом (10,6 та 3,1 міс відповідно; рис. 3, 4). Частота ОВ та контролю захворювання у цих дослідженнях істотно не відрізнялися (J. Bruix et al., 2016; R.K. Kelley et al., 2018).

Рауцирумаб не забезпечував значного підвищення ЗВ у плацебо-контрольованому дослідженні III фази REACH при ГЦК з рефрактерністю до сорафенібу. Медіана ЗВ склала 9,2 міс для групи рауцирумабу (95% ДІ 8,0-10,6) та 7,6 міс (95% ДІ 6,0-9,3) у групі плацебо (p=0,14; A.X. Zhu, 2015). Проте він виявився ефективнішим у дослідженні REACH-2, у яке були включені лише хворі із високим рівнем АФП (≥ 400 нг/мл). При терапії рауцирумабом вдалося досягти медіани ЗВ 8,5 міс проти 7,3 міс у групі плацебо (P=0,0199); 12-місячна ЗВ склала 36,8% а 18-місячна лише 24,5% у порівнянні із 30,3 та 11,3% відповідно у групі плацебо (A.X. Zhu, 2018).

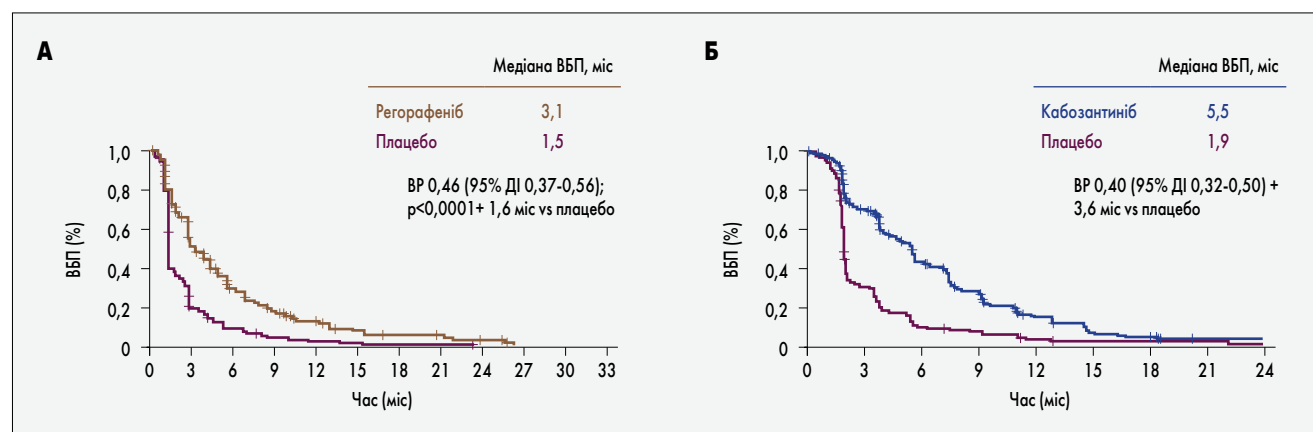
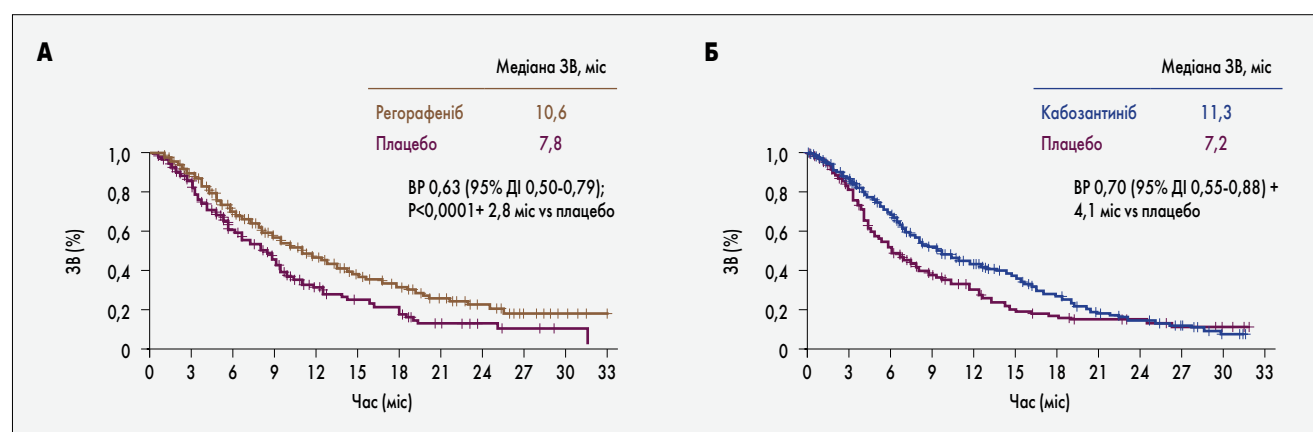
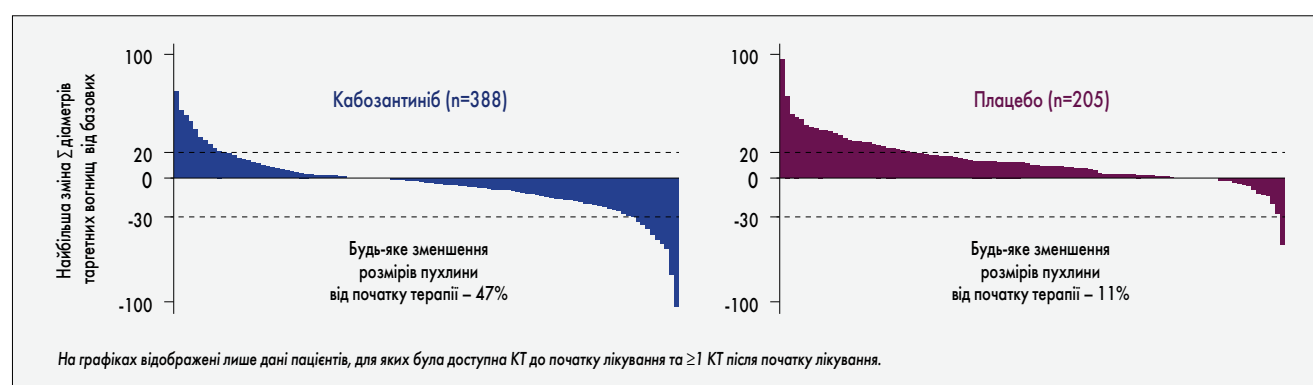
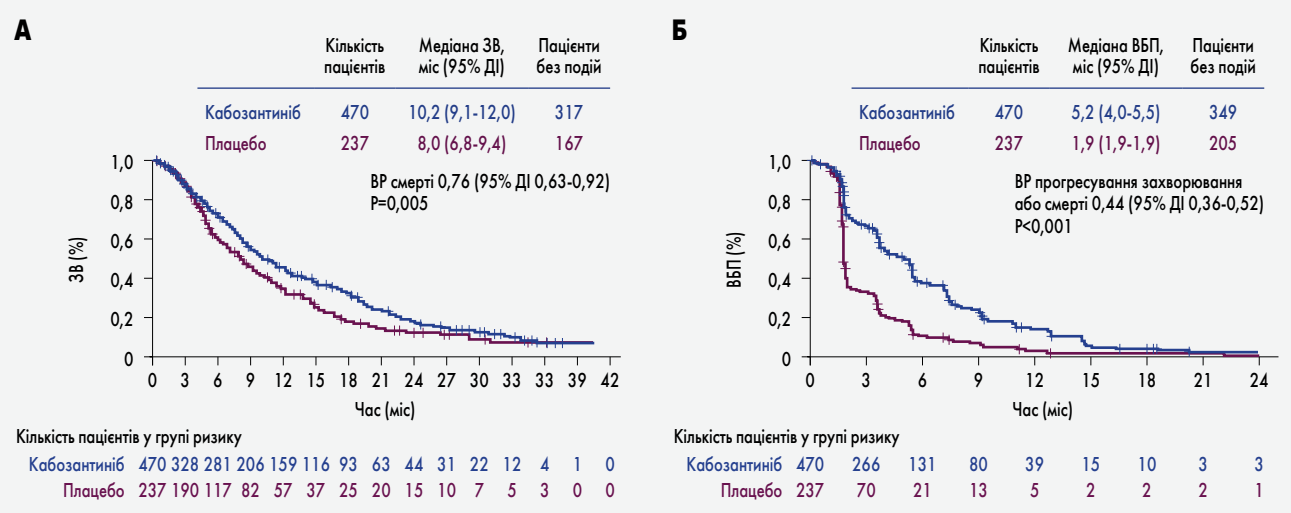
Перспективними є дослідження із застосуванням інгібіторів контрольних точок ніволумабу та пемброліумабу, дія яких полягає у стимуляції протипухлинного імунітету (A.B. El-Khoueiry et al., 2017; R. Finn et al., 2019). Проте побічні явища 3-4 ступеня при використанні імунотерапії переважно представлені аутоімунними реакціями, що робить неможливим їх застосування у хворих із трансплантацією печінки. Призначення навіть 1 дози імунних препаратів пацієнтам із прогресуванням ГЦК після трансплантації печінки може нівелювати ефект імуносупресії та у 50% випадків спричинити втрату трансплантата (Gassmann et al., 2018). Згідно із настановами NCCN (2020) ніволумаб рекомендований пацієнтам із високим рівнем експресії ліганда PD-L1 (programmed cell death pathway) при неможливості призначення інгібіторів тирозинкінази чи інших антиангіогенних засобів (рівень доказовості 2B).

Після виступів спікерів учасники круглого столу обговорили низку питань, що стосуються вітчизняної клінічної практики. Зокрема, професор О.Г. Котенко наголосив на важливості такого критерію, як функція печінки, у визначенні стратегії ведення пацієнта з ГЦК.

Спікери неодноразово наголошували на тому, що ГЦК — це патологія, яка потребує мультидисциплінарного підходу за участю фахівців різних спеціальностей, у тому числі з діагностики. Забезпечення ефективного діалогу між лікарями первинної ланки, гепатологами, радіологами, патоморфологами, хірургами дозволить своєчасно виявити хворобу та призначити найбільш ефективне лікування у кожному конкретному випадку.

Отже, кабозантиніб (Кабометикс**[®]) забезпечував достовірне збільшення ЗВ, ВБП і частоти ОВ порівняно з плацебо у пацієнтів із поширеною ГЦК після попередньої терапії сорафенібом. Лікування кабозантинібом слід продовжувати до припинення отримання пацієнтом клінічних переваг від терапії або до появи непереносимої токсичності.**

Підготувала **Ольга Нестеровська**



БОЗУЛІФ:

поєднання ефективності та безпеки при лікуванні ХМЛ^{1,2,3}



Доведена ефективність зі швидкою та тривалою відповіддю у 2^й лінії терапії ХМЛ¹:

- ВМВ на 24 місяць: 35%¹
 - Час до ВМВ у іматиніб-резистентних пацієнтів: 35,9 тижнів
 - Час до ВМВ у пацієнтів з непереносимістю іматинібу: 12,2 тижнів
- ПЦГВ на 24 місяць: 48%¹

Сприятливий профіль безпеки²

- Найбільш часте побічне явище - діарея⁴
- Найбільш часте побічне явище ступеню 3/4 - тромбоцитопенія⁴
- Можливе коригування дози для менеджменту побічних явищ

ХМЛ – хронічний мієлолейкоз; ВМВ – велика молекулярна відповідь; ПЦГВ – повна цитогенетична відповідь
БОЗУЛІФ (Bosulif®) - таблетки по 100 мг або по 500 мг. Кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 100 мг містить 103,40 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 100мг бозутинібу; кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 500 мг містить 516,98 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 500мг бозутинібу.

Показання до застосування: вперше діагнований хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі; хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі у разі непереносимості або неефективності попередньої терапії. **Спосіб застосування та дози:** рекомендовану дозу приймають перорально один раз на день під час прийому їжі. Якщо після пропуску дози минуло більше 12 годин, цю дозу приймати не потрібно; пацієнт має прийняти звичайну призначену дозу вже наступного дня. Вперше діагнований Ph+ ХМЛ у хронічній фазі: рекомендована доза становить 400 мг бозутинібу один раз на день. Ph+ ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або бластному кризі у разі непереносимості або неефективності попередньої терапії: рекомендована доза становить 500 мг бозутинібу 1 раз/день. У разі розвитку клінічно значущої негематологічної токсичності помірного або важкого ступеня необхідно припинити прийом бозутинібу; після зникнення проявів токсичності можливе відновлення застосування препарату в дозі, зменшеній на 100 мг, 1 раз/день. У разі підвищення рівня печінкових трансаміназ більше ніж у 5 разів від референтного значення верхньої межі норми (ВМН) лікування бозутинібом слід тимчасово припинити; після зниження показника до 2,5xВМН або менше терапію відновлюють у дозі 400 мг 1 раз/день. Якщо показник не зменшується протягом 4 тижнів, слід розглянути повну відміну застосування бозутинібу. У разі підвищення рівня трансаміназ до 3xВМН або більше, що супроводжується збільшенням рівня білірубіну до 2xВМН або більше та рівнем лужної фосфатази менше 2xВМН, лікування бозутинібом слід припинити. У разі появи діареї 3–4 ступеня тяжкості згідно з загальними критеріями оцінки ступеня тяжкості небажаних явищ Національного інституту раку, застосування бозутинібу слід тимчасово припинити. Після зменшення ступеня тяжкості до 1 або нижче терапію бозутинібом можна відновити у дозі 400 мг на добу. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Порушення функції печінки.** **Побічна дія:** інфекції дихальних шляхів, назофарингіт, пневмонія, грип, бронхіт, тромбоцитопенія, нейтропенія, анемія, лейкопенія, зниження апетиту, зневоднення, гіперкаліємія, гіпофосфатемія, головний біль, запаморочення, дисгевзія, шум у вухах, перикардальний випіт, подовження інтервалу QTc на ЕКГ, гіпертензія, диспное, кашель, плевральний випіт, діарея, блювання, нудота, біль у черевній порожнині, гастрит, шлунково-кишкова кровотеча, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, гепатотоксичність, порушення функції печінки, підвищення рівня білірубіну в крові, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, висип, кропив'янка, акне, свербіж, артралгія, біль у спині, міальгія, гостре ураження нирок, порушення функції нирок, ниркова недостатність, лихоманка, астения, набряк, втома, біль у грудях, підвищення рівня ліпази, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня амілази, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Особливості застосування:** у разі підвищення рівня трансаміназ можливі тимчасове припинення терапії бозутинібом (із урахуванням зниження дози після відновлення до 1 ступеня або вихідного рівня) і/або повна відміна застосування бозутинібу. пацієнти з недавніми чи наявними клінічно значущими розладами з боку шлунково-кишкового тракту повинні застосовувати цей лікарський засіб обережно й лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Під час лікування бозутинібом у пацієнтів можлива затримка рідини. Через можливий розвиток синдрому лізису пухлини перед початком лікування бозутинібом рекомендується корекція клінічно значущого зневоднення та лікування високих рівнів сечової кислоти. Лікування бозутинібом може призвести до клінічно значущого зниження функції нирок у пацієнтів із ХМЛ. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: слід уникати одночасного застосування бозутинібу з потужними інгібіторами або індукторами CYP3A, оскільки це може призвести до зміни концентрації бозутинібу в плазмі. Бозутиніб слід застосовувати обережно в разі супутнього застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП). Як альтернативу ІПП слід розглянути антациди короткої дії, проте у всіх випадках, коли це можливо, необхідно приймати бозутиніб і антациди в різний час. Слід з обережністю застосовувати бозутиніб пацієнтам, у яких наявне або може виникнути подовження інтервалу QT, зокрема у пацієнтів, які отримують протиаритмічні лікарські засоби, такі як аміодарон, дизопірамід, прокаїнамід, хінідин і соталол. **Фармакологічні властивості:** бозутиніб є інгібітором тирозинкінази. Препарат пригнічує кіназу кластерного регіону точкового розриву Абельсона (BCR-ABL), що зумовлює розвиток ХМЛ; також бозутиніб є інгібітором кінази родини Src, яка включає кінази Src, Lyn та Hck. Бозутиніб пригнічує 16 з 18 стійких до іматинібу форм кінази Bcr-Abl, що експресуються в мієлоїдних клітинних лініях мишей. Бозутиніб не пригнічує мутантні клітини T3151 та V299L. Категорія випуску: за рецептом. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. Реєстраційні свідоцтва № UA/17245/01/01, UA/17245/01/02 від 22.02.2019 р. за додатковою інформацією звертайтеся в Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, БЦ «ГоризонтПарк». Тел. (044) 391-60-50.

Література:
1. Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim D-W et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. Am J Hematol. 2014 Jul;89(7):732-42.
2. Keller G, Schaffhausen P, Brummendorf TH. Bosutinib: a dual SRC/ABL kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia. Expert Rev Hematol. 2009 Oct;2(5):489-97.
3. Brummendorf TH, Cortes JE, Khoury HJ et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. Br J Haematol. 2016 Jan;172(1):97-110.
4. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. Blood. 2014 Feb 27;123(9):1309-18.

Оновлені рекомендації щодо лікування хронічного мієлоїдного лейкозу

За останні 7 років можливості лікування хворих на хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) значно змінилися. На сьогодні тривалість життя пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ХМЛ у хронічній фазі з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) та BCR-ABL1+ статусом майже така ж, як у загальній популяції (принаймні в економічно розвинутих країнах), що відображає успіх впровадження попередніх рекомендацій. Якщо раніше на вибір препарату впливали його ефективність, переносимість, рання та пізня токсичність і фінансові витрати, то віднедавна спостерігається тенденція до зміни фокусу уваги на користь якості життя та уникнення віддаленої токсичності, а також збільшення шансів пацієнта на припинення терапії після досягнення так званої ремісії без терапії (treatment-free remission, TFR). Провідні міжнародні організації та експертні групи систематично оновлюють рекомендації щодо ведення таких хворих на основі оновлених даних. Нижче представлені оновлені рекомендації групи експертів European LeukemiaNet (ELN) та Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN).

Рекомендації ELN (2020)

До групи ELN входять 34 експерти з Європи, Америки й Азіатсько-Тихоокеанського регіону. Загалом було розглянуто питання за 5 ключовими напрямками. Рекомендації щодо лікування включають лише інгібітори тирозинкінази (ІТК), для яких затверджене щонайменше одне показання для ХМЛ Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (Food and Drug Administration, FDA) або Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicine Agency, EMA). Препарати зазначені в порядку затвердження FDA.

Молекулярна відповідь

Молекулярну відповідь слід оцінювати відповідно до Міжнародної шкали (МШ) як відношення транскриптів BCR/ABL1 до ABL1 або до інших міжнародно прийнятих контрольних транскриптів (наприклад, бета-глюкуронідази, GUSB для тестування при початково високому рівні BCR-ABL1, після рецидиву або при запущеному захворюванні).

Рекомендована кількість копій гена ABL та GUSB для оцінювання молекулярної відповіді (N.C. Cross et al., 2012; 2015)				
	ВМВ	МВ ⁴	МВ ^{4,5}	МВ ⁵
Мінімальна сума еталонних транскриптів генів	10 000 ABL1 ^a 24 000 GUSB ^a	10 000 ABL1 24 000 GUSB	32 000 ABL1 77 000 GUSB	100 000 ABL1 240 000 GUSB
Рівень BCR-ABL1 (МШ)	≤0,1%	≤0,01%	≤0,0032%	≤0,001%

^a Мінімальна чутливість для точної кількісної оцінки. ВМВ – велика молекулярна відповідь. МШ – Міжнародна шкала. МВ – молекулярна відповідь.

Критерії відповіді на застосування ІТК за рівнем BCR-ABL1 (МШ)			
Час	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Початковий	H/3	Високий ризик KXA/Ph+, високий ризик за шкалою ELTS	H/3
3 міс	≤10%	>10%	>10% при підтвердженні протягом 1-3 міс
6 міс	≤1%	>1-10%	>10%
12 міс	≤0,1%	>0,1-1,0%	>1%
Далі – незалежно від часу	≤0,1%	>0,1-1,0% ≤0,1% (ВМВ)	>1%, стійка мутація, високий ризик KXA/Ph+

KXA/Ph+ – клональні хромосомні аберації у клітинах Ph+. ІТК – інгібітор тирозинкінази. H/3 – не застосовується. Для пацієнтів, метою яких є досягнення РБЛ (ремісії без лікування), оптимальною відповіддю (у будь-який час) є BCR-ABL1 ≤0,01% (МВ⁴). Зміна лікування може бути розглянута, якщо ВМВ не досягає 36-48 міс. Втрата ВМВ (BCR-ABL1 >0,1%) вказує на збій після РБЛ.

Тактика терапії залежно від відповіді	
Оптимальна відповідь	Зміна терапії не показана
Застереження	Розглянути можливість продовження або призначення іншого лікування залежно від стану пацієнта, супутніх захворювань та переносимості терапії
Невдача	Необхідно призначити інше лікування

Терапевтичні опції у пацієнтів з ХМЛ	
1-ша лінія терапії (затверджена FDA та EMA)	Іматиніб, дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб і радотиніб*
2-га лінія терапії	Будь-який інший ІТК, затверджений для 1-ї лінії терапії ^o
Наступні лінії терапії	Відсутні визначення прийнятної відповіді на 3-тю, 4-ту, 5-ту лінії терапії ^b , при виборі ІТК необхідно враховувати мутаційний профіль BCR-ABL1 ^c При субоптимальній відповіді на 2 та більше ІТК слід розглянути можливість виконання АТСК

АТСК – аlogenна трансплантація стовбурових клітин. * Затверджений лише в Південній Кореї. ^oПерехід на 2-гу лінію терапії є обов’язковим при невдачі чи резистентності до 1-ї лінії терапії; при переході на 2-гу лінію терапії необхідно визначити мутаційний профіль BCR-ABL1. ^bРівень транскрипту BCR-ABL1 >1% або цитогенетична відповідь нижча за завершену (Ph+ >0%) недостатні для досягнення оптимальної виживаності пацієнта. ^cПонатиніб (не затверджений в Україні) схвалений для застосування при виявленні мутації T315I та при резистентності до 2 і більше ІТК (J.E. Cortes et al., 2013). У вагітних терапія ІТК має бути індивідуалізованою.

ІТК, рекомендовані залежно від мутаційного статусу BCR-ABL1	
T315I	Понатиніб*
F317L/V/I/C, T315A	Нілотиніб, бозутиніб ^a , понатиніб*
V299L	Нілотиніб або понатиніб*
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Дазатиніб, бозутиніб ^a , понатиніб*

* Не зареєстрований в Україні. ^a Наявні обмежені дані щодо мутацій, пов’язаних із клінічною стійкістю до бозутинібу in vivo. Деякі дані in vitro свідчать про те, що мутація E255K і меншою мірою мутація E255V можуть асоціюватися з поганою чутливістю до бозутинібу.

Визначення групи ризику: порівняння прогностичних шкал Sokal (J.E. Sokal et al., 1984) та ELTS (M. Pfirrmann et al., 2016)						
Розрахунок балів						
Шкала	Розрахунок		Група ризику			
Sokal	0,0116x(вік – 43,4) + 0,0345 (розмір селезінки – 7,51) + 0,188x[(тромбоцити/700) ² – 0,563] + 0,0887x(% бластів – 2,10)		Низький ризик <0,8 Проміжний ризик 0,8-1,2 Високий ризик >1,2			
ELTS	0,0025x(вік/10) ³ + 0,0615x(розмір селезінки) + 0,1052x(% бластів периферичної крові) + 0,4104x(тромбоцити/1000) ^{-0,5}		Низький ризик <1,5680 Проміжний ризик 1,5680-2,2185 Високий ризик >2,2185			
Групи ризику та прогноз						
	Низький ризик		Проміжний ризик		Високий ризик	
n=5154	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS
%	38	55	38	28	23	13
10-річна ЗВ, %	89	88	81	79	75	68
6-річна СПЛ, %	3	2	4	5	8	12
СПЛ – смерть, пов’язана з лейкозом; ЗВ – загальна виживаність. Вік вказаний у роках, розмір селезінки – у сантиметрах нижче від ребрового краю, виміряний при пальпації (максимальна відстань); бласти у відсотках у периферичній крові; кількість тромбоцитів у 10 ⁹ /л. Всі значення вимірюють до лікування. Автоматичний розрахунок балів за Sokal та ELTS за посиланням: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html .						

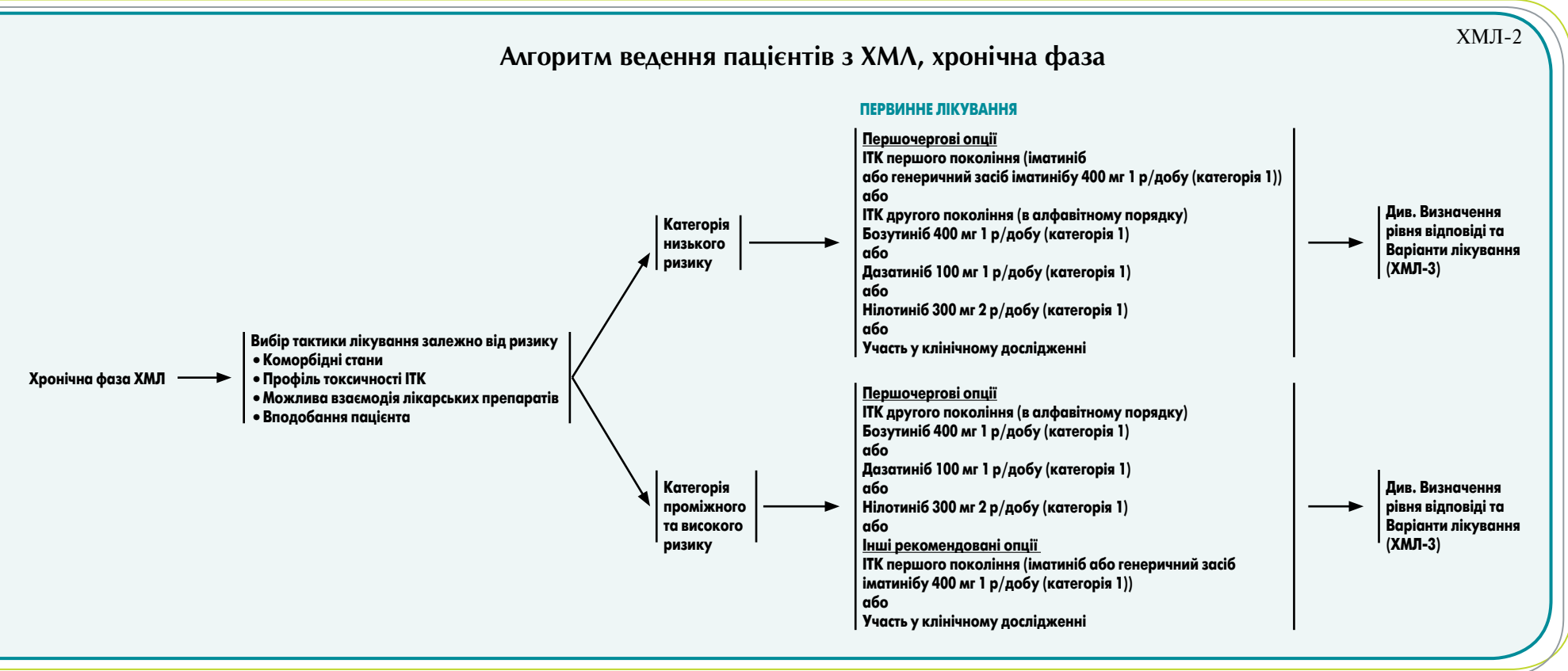
Стратегія лікування при прогресуванні ХМЛ	
Профілактика шляхом усунення BCR-ABL1	Забезпечення ефективного лікування ІТК
Рання стадія: виявлення високого ризику KXA	Ретельне спостереження, розглянути можливість посилення лікування (понатиніб*, раннє проведення АТСК)
Первинна фаза бластного кризу	Початкове лікування іматинібом, перехід на ІТК другого покоління відповідно до мутаційного профілю
Резистентність до ІТК другого покоління (1-ша, 2-га лінії терапії)	Понатиніб* або експериментальний препарат Оцінка можливості проведення АТСК, пошук донорів
Невдача застосування понатинібу*	Високий ризик прогресування хвороби, рекомендується рання АТСК
Фаза акселерації	Лікування як при високому ризику. При неоптимальній відповіді – АТСК
Прогресування до фази бластного кризу	Спроба переходу до хронічної фази II Ефективність терапії ІТК незадовільна Рекомендоване додаткове призначення хіміотерапії: при мієлоїдному бластному кризі призначити схему, як при ГМЛ (наприклад, дазатиніб або понатиніб + FLAG-IDA), при лімфоїдному бластному кризі – як при ГЛЛ (наприклад, іматиніб або дазатиніб + гіперфракційний CVAD) Вибір ІТК має ґрунтуватися на результатах попередньої терапії та мутаційному статусі BCR-ABL1 Після досягнення хронічної фази слід одразу перейти до проведення АТСК

* Не зареєстрований в Україні. ГМЛ – гострий мієлоїдний лейкоз. ГЛЛ – гострий лімфобластний лейкоз. KXA – додаткові хромосомні аберації.

Оновлені рекомендації щодо лікування хронічного мієлоїдного лейкозу

Продовження. Початок на стор. 21.

Настанови NCCN (версія 2, 2021)



ХМЛ-3

Тактика лікування залежно від ранньої відповіді BCR-ABL1

Рівень ранньої відповіді на лікування за Міжнародною шкалою

BCR-ABL1	3 міс	6 міс	12 міс
>10%	Жовтий	Червоний	
>1-10%	Зелений		Жовтий
>0,1-1,0%	Зелений		Світло-зелений
≤0,1%	Зелений		

Колір	Ситуація	Клінічне обговорення	Рекомендації
Червоний	ІТК-резистентний ХМЛ	Оцінка комплаєнтності та медикаментозних взаємодій Мутаційний аналіз	Перехід на альтернативний ІТК (див. ХМЛ-5) та оцінювання можливості проведення АТСК
Жовтий	Можливий розвиток резистентності до ІТК	Оцінка комплаєнтності та медикаментозних взаємодій Мутаційний аналіз Цитогенетичний аналіз кісткового мозку для оцінки ВЦВ через 3 міс та ПЦВ через 12 міс	Перехід на альтернативний ІТК (див. ХМЛ-5) або продовження лікування тим самим ІТК (крім імаїнібу), або підвищення дози імаїнібу до максимальної (800 мг) та оцінювання можливості проведення АТСК
Світло-зелений	ІТК-чутливе захворювання	Якщо метою терапії є тривала виживаність – оптимальна відповідь >0,1-1,0% Якщо метою терапії є ремісія без потреби терапії – оптимальна відповідь ≤0,1%	При оптимальній відповіді – продовження лікування тим самим ІТК При неоптимальній відповіді – прийняття рішення спільно з пацієнтом
Зелений	ІТК-чутливе захворювання	Моніторинг відповіді та побічних ефектів	Продовження лікування тим самим ІТК

ВЦВ – велика цитогенетична відповідь. ПЦВ – повна цитогенетична відповідь. ХМЛ – хронічний мієлобластний лейкоз.

ХМЛ-5

Варіанти лікування залежно від мутаційного профілю BCR-ABL1

Лікування	Протипоказане при мутаціях
Бозутиніб	T315I, V299L, G250E або F317L
Дазатиніб	T315I/A, F317L/V/I/C або V299L
Нілотиніб	T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I або G250E
Понатиніб*, омацетаксин*, АТСК або включення у клінічне дослідження	Немає

* Не зареєстровані в Україні.

Адаптовано за: 1. A. Hochhaus, M. Baccarani, R.T. Silver et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020; 34(4): 966-984.
2. M.W. Deininger, N.P. Shah, J.K. Altman et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.0201. J Natl Compr Canc Netw. 2020; 18(10): 1385-1415.

UP2DATE IN ONCOLOGY 2020 — АКТУАЛЬНЕ В ОНКОЛОГІЇ



О. Сініцина

Продовження. Початок на стор. 5.

Роль НСЗУ у зазначеній ситуації окреслила **Олена Сініцина**. Вона наголосила, що НСЗУ завжди виступає насамперед в інтересах пацієнта. Незважаючи на те, що послуги, передбачені певним окремим пакетом НСЗУ, є безоплатними для пацієнта, все ж вибір обсягу діагностичних процедур і лікування є прерогативою лікаря.

Ще одним важливим питанням, яке потребує чіткого визначення, є маршрут пацієнта. Нині у разі виникнення у сімейного лікаря підозри про наявність у пацієнта онкологічного захворювання наступним кроком має бути направлення пацієнта до онколога. Втім, що стосується

пріоритетних досліджень, таких як мамографія, колоноскопія тощо, то сімейний лікар може самостійно направити пацієнтів, які входять у відповідний віковий «коридор», на проведення цих досліджень у спеціалізованих медичних закладах. Олена Сініцина підкреслила, що лікар повинен призначати пацієнтам необхідний обсяг досліджень та лікування незалежно від їх вартості.

В'ячеслав Копецький зауважив, що перед встановленням відповідних тарифів НСЗУ провела у кількох областях пілотне дослідження. Воно й визначило середню вартість лікування пацієнтів з тим чи іншим діагнозом відповідно до ресурсів, які заклади охорони здоров'я витрачали на таке лікування.

Доступ до інноваційного лікування та ДКД

У панельній дискусії, присвяченій цим питанням, виступили **заступниця міністра охорони здоров'я України Світлана Шаталова**, **генеральний директор ДП «Медичні закупівлі України» Арсен Жумаділов**, **віцепрезидентка Громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» Вікторія Романюк** і **директор з питань доступу до ринку та розвитку бізнесу біофармацевтичної компанії Takeda в Україні, Молдові і Білорусі Ілля Городецький**.

Сьогодні питання забезпечення українських пацієнтів якісним інноваційним та водночас дорогим лікуванням стоїть дуже гостро. Про діяльність МОЗ України в цьому напрямі, програму доступу до інноваційного лікування, а також ДКД розповіла **Світлана Шаталова**.

— У багатьох країнах ДКД почали використовувати з 2010 р. При цьому перевагами постачання інноваційних ЛЗ на умовах ДКД є доступність дорогих оригінальних препаратів для більшої кількості хворих, підвищення раціонального використання бюджетних ресурсів системою охорони здоров'я, а також прискорення доступу пацієнтів до сучасних прогресивних медичних технологій.

На 2021 р. планується змінити підходи до номенклатури в державних закупівлях, додавши застосування ОМТ ЛЗ, фармакоеконіміку, що дозволить державі базуватись у формулюванні своїх потреб на математичних моделях. Подальше вдосконалення системи eHealth дозволить комплексно оцінити пацієнта та результати його лікування, що і буде підставою для виплати бюджетних коштів компаніям, які мають патенти або доступ до інноваційних ЛЗ.

У 2017 р. використання ДКД разом із розширенням доступу пацієнтів до новітніх методів лікування дозволило системі охорони здоров'я Бельгії заощадити 273,4 млн євро, Італії — 531,8 млн євро, Франції — 1,365 млрд євро. І хоча у світі не існує загальноприйнятої моделі ДКД, вона повинна відповідати таким принципам, як прозорість, рівне ставлення до заявників і постачальників, запобігання корупційним діям і забезпечення конфіденційності та захисту інформації під час організації підготовки, проведення переговорів, укладання та виконання ДКД. В Україні модель ДКД передбачає закупівлю саме оригінальних інноваційних ЛЗ, а у разі реєстрації генеричного препарату ДКД підлягає достроковому розірванню. Обов'язковою передумовою також є застосування ОМТ з метою доведення ефективності ЛЗ. Закон України «Про внесення змін до деяких законів України, спрямованих на підвищення доступності лікарських

засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, які закуповуються особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я» № 531-IX від 17.03.2020 доповнив Основи законодавства України про охорону здоров'я статтею 79-1, де вказано, що МОЗ або за його дорученням ДП «Медичні закупівлі України» має право укладати ДКД із заявником з метою постачання оригінальних ЛЗ.

Проте для запровадження ДКД необхідно внести зміни до Закону України «Про публічні закупівлі» з метою виведення з-під сфери його дії процедури ДКД.

Про причини створення ДП «Медичні закупівлі України» та його підготовку до виконання ДКД, а також про закупівлю ЛЗ у міжнародних організаціях розповів **Арсен Жумаділов**. За його словами, ДП «Медичні закупівлі України» сфокусоване саме на стратегічних закупівлях, які інші суб'єкти не можуть проводити з такою ж ефективністю. Ця закупівельна організація в сфері охорони здоров'я була створена 25 жовтня 2018 р. та підпорядковується МОЗ України. Метою утворення ДП «Медичні закупівлі України» було розмежування функцій, таких як формування політики та її реалізація, а також професіоналізація закупівель. Таким чином, МОЗ вирішує, що та скільки закупити (формування політики), а ДП — як та в кого закупити (реалізація політики). Як відомо, часто у замовника недостатньо інформації для ухвалення якісних рішень, чи справді пропонований продукт відповідає тій ціні, за яку його продають. Саме з метою вирівняти цей інформаційний дисбаланс і необхідна професіоналізація закупівель у межах однієї структури.

Арсен Жумаділов зауважив, що хоча найбільш вигідними з економічної точки зору є конкурентні закупівлі, однак щороку реєструються нові молекули, які не мають конкурентів. У такому випадку в дію якраз вступають ДКД, що дає змогу проводити прямі перемовини з виробниками. При цьому однією з переваг для виробників є те, що вони можуть не оприлюднювати інформацію про вартість товару.

Ілля Городецький висловив готовність до співпраці з ДП «Медичні закупівлі України» та до подачі необхідних документів для проведення фармакоеконімічної оцінки. Він також зазначив, що метою кожної великої фармацевтичної компанії є розроблення інноваційних ЛЗ і їх доступність для пацієнтів, чого найефективніше можна досягти саме шляхом запровадження ДКД.

Клінічні дослідження в Україні й ОМТ

Спікерами панельної дискусії стали **співробітник відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології Національного інституту раку, кандидат медичних наук Юрій Остапенко**, **директорка департаменту оцінки медичних технологій Державного експертного центру МОЗ України, кандидат фармацевтичних наук Оresta Піняжко** та **В'ячеслав Копецький**.

Стан проблеми проведення комерційних клінічних досліджень в Україні окреслив **Юрій Остапенко**.

— Все більше наших співгромадян беруть участь у клінічних дослідженнях нових ЛЗ. Особливо це стосується онкологічних хворих, адже сучасні препарати для їх лікування є дорогими. Україна є дуже перспективною країною для проведення досліджень. Це пов'язано і з географічним розташуванням, і з наявністю кваліфікованих лікарів, а також з меншою вартістю проведення таких досліджень порівняно зі США та Західною Європою. За даними Державного експертного центру МОЗ України, у Національному інституті раку на сьогодні тривають 73 клінічних дослідження, в той час як сумарна їх кількість з онкології в Україні складає 96. Участь у таких дослідженнях надає пацієнтам можливість отримати безкоштовне лікування, яке відповідає світовим стандартам, а саме — таргетну терапію, імунотерапію, весь спектр хіміотерапії тощо, а також безкоштовне обстеження у повному обсязі. Для лікувального закладу участь у дослідженнях означає отримання коштів відповідно до контракту, що дозволяє знизити навантаження на бюджет і відповідно розподілити державні кошти на інші медичні потреби.

Проте слід відзначити недостатню інформаційну обізнаність як пацієнтів, так і лікарів у функціонуванні реєстру досліджень, застарілі законодавчі, фінансові та юридичні бази, що ускладнює проведення клінічних досліджень.

Про некомерційні клінічні дослідження розповів **В'ячеслав Копецький**. Він зазначив, що хоча сьогодні в Україні функціонує 2 науково-дослідні та 17 академічних установ, із зареєстрованих на сайті Державного експертного центру 486 клінічних досліджень некомерційних немає. При цьому на сайті <https://clinicaltrials.gov/> зареєстровано 465 клінічних досліджень, які фінансуються фармацевтичною індустрією, та лише 13 некомерційних досліджень, хоча лише 7 із них є повністю некомерційними. Таким чином, співвідношення складає 30:1, тоді як, наприклад, у сусідній Польщі — 8:1.

Також В'ячеслав Копецький зауважив, що необхідно розрізняти такі терміни як «Efficacy» — ефективність, показана в ідеальних умовах проспективного рандомізованого клінічного дослідження, та «Effectiveness» — ефективність, показана в клінічній практиці.

Саме показник «Effectiveness» використовується при ОМТ, про яку розповіла **Оresta Піняжко**.

— ОМТ — міждисциплінарний процес, який використовує точні методи для визначення цінності медичної технології на різних етапах її життєвого циклу з метою отримання інформації для ухвалення рішень для сприяння справедливій, ефективній і високоякісній системі охорони здоров'я. ОМТ — це експертиза медичних технологій з погляду клінічної ефективності, економічної доцільності, організаційних проблем і проблем безпеки для громадян у зв'язку з їх застосуванням. ОМТ є одним з етапів доступу до ринку ЛЗ. Одним із важливих елементів ОМТ є фармакоеконімічний аналіз, який передбачає економічну оцінку досліджуваної технології порівняно з відповідним компаратором, ідентифікованим під час аналізу проблеми. При цьому вимірюють та порівнюють як витрати, так і ефективність лікування, щоб інтерпретувати їх співвідношення для прийняття рішень. Показники економічної ефективності

Продовження на стор. 24.



Ю. Остапенко



В. Копецький



О. Піняжко

UP2DATE IN ONCOLOGY 2020 — АКТУАЛЬНЕ В ОНКОЛОГІЇ

Продовження. Початок на стор. 5.

не переносяться між країнами та є обов'язковими до визначення в умовах клінічної практики окремо у кожній країні.

Також Ореста Піняжко розповіла про використання показника «тягар захворювання DALY», який визначає інтегровану втрату років життя, пов'язану із передчасною смертю пацієнтів, та втрату життя, пов'язану із якістю, а також про результати клінічної ефективності й економічної доцільності. У міжнародній практиці для інтерпретації результатів клінічної ефективності й економічної доцільності використовується інкрементальний показник ICER, який визначає додаткові витрати на одиницю ефективності лікування. Зрештою, цей показник порівнюється із порогом готовності платити у кожній з країн. В Україні цей поріг поки перебуває у стадії розробки та буде формалізований при впровадженні ОМТ відповідно до проекту Кабінету Міністрів України.

Презентація Української спілки клінічних онкологів

Спікерами п'ятої, заключної, панельної дискусії стали **Андрій Безносенко**, старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), співзасновник Української спілки клінічних онкологів, кандидат медичних наук **Олександр Стаховський**, керівник відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку (м. Київ), співзасновник Української спілки клінічних онкологів, кандидат медичних наук **Юрій Кондрацький** та **Валерій Зуб**.

Валерій Зуб розповів про процедуру створення Національної стратегії контролю онкологічних захворювань, метою якої є покращення роботи онкологічної служби в Україні. Також він поділився здобутками підкомітету з питань боротьби з онкологічними захворюваннями за останній рік, зокрема розповів про формування робочих груп, до яких увійшли не лише лікарі, а й пацієнтські та громадські організації, виробники ЛЗ тощо. Спікер повідомив що стратегія вже готова до впровадження та очікує юридичного дооформлення.

Андрій Безносенко наголосив на необхідності об'єднання законодавчої та виконавчої влади, пацієнтської та лікарської спільноти для висловлення спільної позиції щодо державної політики боротьби з онкологічними захворюваннями, без чого подальший розвиток онкології неможливий. Також Андрій Безносенко висловив співчуття з приводу втрати лікарів-онкологів, які померли від COVID-19. Через неможливість живого спілкування на конференціях було створено освітній портал для лікарів-онкологів OncoHub, що об'єднує людей, причетних до лікування раку в Україні, в одну організацію з метою забезпечення комунікації, консультації та обміну інформацією.

Олександр Стаховський зауважив, що проєкт OncoHub також призначений для молодих, активних, зацікавлених осіб, які хочуть навчатися, та висловив готовність представників спілки клінічних онкологів обмінюватися власними здобутими знаннями. Окрім цього, **Олександр Стаховський** поділився планами щодо проведення найближчим часом ще двох подій. Одна з них стосуватиметься хірургічної онкології, а інша, проведення якої планується навесні, буде присвячена розгляду клінічних випадків в онкології.

Юрій Кондрацький підкреслив, що головною метою створення проєкту OncoHub є об'єднання всіх пов'язаних з онкологією людей, не лише лікарів, а й пацієнтів, пацієнтських організацій і родичів хворих, та забезпечення таким чином трансляції всіх нових знань для широкого кола людей. До того ж, для лікарів-онкологів окремо буде створено онко-клуб, у якому вони зможуть обмінюватись досвідом. Усі необхідні умови та варіанти реєстрації в онко-клубі будуть надіслані на електронні скриньки всім зареєстрованим учасникам конгресу.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



Створення Української спілки клінічних онкологів та проєкту OncoHub: співпраця та просвітництво в онкології

В Україні понад 1 млн онкохворих, що чітко визначає рівень здоров'я населення. Можна ставити під сумнів такий високий показник захворюваності, адже це лише офіційні дані, а кількість не діагностованих випадків захворювання лишається тільки припускати.

Унаслідок пізньої діагностики близько 40% онкохворих помирають протягом першого року після верифікації діагнозу. В економічно розвинутих країнах ця цифра майже вдвічі нижча.

Останні офлайн-візити на міжнародні конференції та конгреси змусили нас замислитись, що в Україні неналежно налагоджена комунікація між лікарями. А ще часто недостатньо інформації, бо не всі лікарі знають англійську і мають змогу слухати доповіді іноземних колег. Також є потреба у розробленні інформаційної політики з пропагування ранньої діагностики та формування обізнаності населення про онкозахворювання й успішні випадки боротьби з ними.

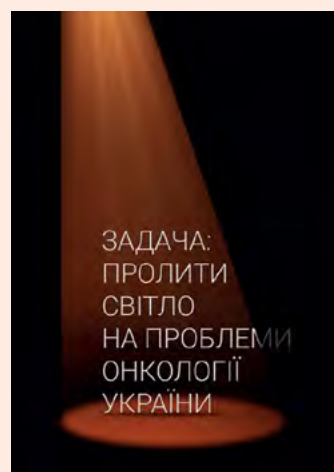
Ситуація з COVID-19 показала нам, наскільки складно перейти на онлайн-режим і підтримувати високу ефективність роботи. Лікарі України виявились просто не готові до технологічного прогресу, в умовах якого вже давно живе весь світ. Онлайн-конференції, консилиуми увірвались у роботу та показали рівень лікувально-діагностичного процесу, а також змінили ставлення до якості даних та їх аналізу на засадах доказової медицини.

Українська спілка клінічних онкологів поставила перед собою завдання змінити реалії в царині онкології та інформаційної обізнаності українських лікарів і створити можливості для стажування молодих онкологів — клініцистів та науковців. Ми вирішили започаткувати прогресивний навчальний проєкт, платформу з корисною та новітньою інформацією, якою можна буде користуватися повсякчас і в будь-якому куточку країни.

Наше товариство дотримується відповідних організаційних цінностей:

- ми створюємо атмосферу довіри та відкритості;
- аналізуємо та популяризуємо найефективніші сучасні методи та дослідження світової медицини;
- підтримуємо створення та розвиток інноваційних стратегій, які зберігають здоров'я та життя;
- забезпечуємо доступ до сучасних інформаційних ресурсів;
- навчаємо наступне покоління лікарів та дослідників для підвищення їх кваліфікації та вдосконалення системи охорони здоров'я;
- створюємо нетворкінг професіоналів-онкологів з метою швидкого обміну інформацією у нашій країні;
- підвищуємо рівень обізнаності населення про онкологічну галузь та про результати новітніх методів лікування, а також про можливості запобігання хворобі та позбавлення від неї назавжди.

Запрошуємо лікарів, зокрема онкологів, приєднуватись до проєкту OncoHub та змінювати майбутнє онкології в Україні разом! Адже такі навчальні програми вкрай потрібні у нашій країні.



Сайт



Telegram



Viber



Наукові досягнення у світовій онкологічній практиці в умовах пандемії COVID-19

Період пандемії та вимушеного дистанціювання – час не тільки економічної кризи, а й кардинальних змін у науковій сфері. До початку пандемії COVID-19 науковці всього світу мали змогу активно та безперешкодно працювати над пошуком нових технологій і лікарських засобів у найрізноманітніших сферах. У період пандемії всі сили вчених були скеровані на розроблення вакцин і противірусних лікарських засобів, що, безперечно, вплинуло на розвиток науки, тимчасове припинення окремих клінічних досліджень, які відкривають нові можливості для продовження та покращення якості життя онкохворих. Незважаючи на складну ситуацію, вдалося провести масштабний захід, який об'єднав онкологічну медичну спільноту: Міжнародний онкологічний конгрес UPTODATE IN ONCOLOGY 2020 – АКТУАЛЬНЕ В ОНКОЛОГІЇ 2020, який відбувся 17-18 грудня 2020 р. за підтримки ГО «Українська спілка клінічних онкологів» – ONCONUB.

Протягом двох днів кращі спікери активно обговорювали стратегію розвитку онкологічної служби в Україні, лікування раку в умовах пандемії COVID-19, останні тенденції у таргетній та імунотерапії, проблеми клінічних досліджень і доступності інноваційного лікування для пацієнтів.



Завідувач відділення пухлин стравоходу та шлунка Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Юрій Миколайович Кондрацький висвітлює стратегію періопераційного лікування раку шлунка (РШ).

— Станом на 2018 р. кількість випадків захворюваності на РШ зменшилася, проте якість лікування цієї патології залишається не достатньо високою. Обстеження хворих на РШ проводять згідно з добре відомими алгоритмами, які передбачають включення в комплекс обстежень езофагогастродуоденоскопії з біопсією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, комп'ютерної томографії та за наявності відповідного обладнання — ендолуїтрасонаграфії з можливістю подальшого виконання ендоскопічної резекції для виявлення та підтвердження раку на ранніх стадіях (T1a і T1b).

Окремої уваги сьогодні потребує група пацієнтів з РШ та ступенем поширення/розміром T2 і більше, оскільки багатьом таким хворим зазвичай проводять оперативне втручання без попереднього консультування з онкологами та променевими терапевтами, що призводить до отримання гірших результатів лікування. З огляду на результати досліджень, опублікованих на сайті UpToDate, у пацієнтів із потенційно резектабельною гістологічно підтвердженою некардіальною аденокарциномою шлунка з інвазією у підслизовий шар потрібно поєднувати різні методи лікування, не обмежуючись тільки хірургічним втручанням, наполегливо рекомендується передопераційна оцінка хворого мультидисциплінарною командою. У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2020) зазначається, що періопераційну хіміотерапію (ХТ) потрібно проводити за схемою FLOT (фторурацил, лейковорин, оксаліплатин і доцетаксел) шляхом призначення 4 курсів терапії до та після оперативного втручання, основою якого є адекватна лімфодисекція в об'ємі D2. Проте в рекомендаціях NCCN (2020) описана й окрема група пацієнтів, яким було проведено оперативне втручання не повною мірою (об'єм лімфодисекції становив менше ніж D2). Цій групі хворих рекомендовано змінити тактику терапії та додати променеве лікування. Крім того, сьогодні активно вивчається поєднання схеми FLOT із таргетною чи імунотерапією при резектабельному РШ, що відкриває нові можливості у лікуванні цієї патології.



Професор медичної онкології Університету Сорбонни (Париж, Франція), доктор медицини та філософії Йосиф Глігоров зосередив увагу учасників заходу на інноваціях у лікуванні агресивного раку молочної залози (PM3) з експресією рецептора епідермального фактора росту типу 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, Her2+) на ранній стадії з акцентом на неад'ювантній терапії.

— Як відомо, встановлення стадії захворювання, розмірів пухлини та ступеня залучення лімфатичних вузлів є чітко визначеними прогностичними маркерами оцінки прогресування PM3. Пошук оптимальної терапевтичної стратегії для цих пацієнтів є важливим, оскільки протягом останніх років прогноз при Her2+ PM3 залишається несприятливим попри застосування ад'ювантної ХТ (антрациклінів і таксанів).

Зростання виживаності у групі пацієнтів з Her2+ PM3, яким протягом 1 року до ад'ювантної терапії додавали трастузумаб, спостерігалось у клінічних дослідженнях HERA та BCIRG-006. В останньому зазначалося й про перевагу використання таксанів над антрациклінами при призначенні ад'ювантного лікування (M.J. Piccart-Gebhart et al., 2005; D. Slamon et al., 2011).

Останнім часом широко обговорюється використання неад'ювантного лікування у пацієнтів з HER2+ PM3 для досягнення повного патоморфологічного регресування (Pathological complete regression, pCR) пухлини. Згідно з даними клінічних досліджень NOAH та NeoSphere,

у неад'ювантному режимі слід поєднувати пертузумаб з трастузумабом і доцетакселом, оскільки така комбінація дозволяє досягти вищих показників pCR (Gianni L. et al., 2010; 2012). Тобто у пацієнтів з Her2+ раннім PM3 та ступенем поширення/розміром пухлини T2 і більше чи наявністю метастазів у лімфатичних вузлах (N+) такий неад'ювантний підхід з подвійною блокадою (пертузумаб у поєднанні з трастузумабом) є виправданим і доцільним.

Після неад'ювантної терапії у групі пацієнтів зі ступенем поширення/розміром пухлини T2 і більше при досягненні pCR ад'ювантну анти-HER2 терапію можна продовжити залежно від ризиків. Проте якщо не було досягнуто pCR, новим стандартом, що ґрунтується на результатах дослідження KATHERINE, є застосування трастузумабу емтанзину (trastuzumab emtansine, T-DM-1; C.E. Geyer et al., 2018). У хворих із метастазами у лімфатичних вузлах та достатнім рівнем pCR рекомендована подвійна ад'ювантна терапія (трастузумаб та пертузумаб).

Таким чином, сучасне неад'ювантне лікування у пацієнтів з HER2+ PM3 дозволяє швидше досягти pCR, проте при отриманні недостатньої відповіді на лікування доцільно розглянути застосування ад'ювантної терапії T-DM1.



Про новини у лікуванні дрібноклітинного раку легені (ДКРЛ) розповів завідувач кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олексій Петрович Колеснік.

— Прорив у лікуванні недрібноклітинного РЛ пов'язаний із застосуванням таргетної й імунотерапії на основі добре відомих даних про мутації. Однак для пацієнтів з ДКРЛ можливості лікування обмежені, оскільки у 60 попередньо проведених клінічних дослідженнях не відзначалося покращення виживаності цих хворих. У пацієнтів із поширеним ДКРЛ спостерігається хороша відповідь на першу лінію ХТ, однак у більшості з них (близько у 85%) відзначається швидке прогресування захворювання протягом 1 року, а 5-річна загальна виживаність складає 2% (M.B. Schabath et al., 2014). Згідно з рекомендаціями NCCN (2020), схема ХТ з використанням карбоплатину чи цисплатину у поєднанні з етопозидом залишається стандартом лікування поширеного ДКРЛ. Проте у настановах також зазначено про можливість використання поєднання ХТ з атезоліумабом у цієї групи пацієнтів на основі результатів першого клінічного дослідження IMpower133. У ньому спостерігалось покращення 6- та 12-місячної виживаності без прогресування, загальної виживаності та раніше зменшення вираженості симптомів, пов'язаних із РЛ (кашель, біль у грудях, задишка), у групі імунотерапії (L. Horn et al., 2018). Крім того, рекомендований індивідуалізований підхід до лікування хворих на РЛ, у тому числі й на ДКРЛ, залежно від віку, наявності супутньої патології, стадії захворювання, бажання хворого, результатів гістологічного дослідження та швидкості прогресування раку. Проте, на жаль, сьогодні немає чітко окреслених стандартів другої та третьої ліній терапії ДКРЛ, що зумовлює потребу у проведенні клінічних досліджень і розробленні ефективних схем лікування з метою продовження та покращення якості життя хворих.



Власним досвідом організації планового лікування в умовах пандемії COVID-19 у США поділився з учасниками конгресу хірург-онколог Клініки Мерсі (Балтимор, США) Вадим Гушін.

— На початку пандемії COVID-19 у Клініці Мерсі лікарі-онкологи зіткнулися з раніше не відомою проблемою — забезпеченням належної організації медичної допомоги онкохворим в умовах карантину. З одного боку, потрібно створити надійний захист як пацієнтів, так і медичного персоналу, а з іншого — продовжувати надавати належну хірургічну допомогу хворим, які потребують невідкладних оперативних втручань. Основною проблемою стала некомпетентність хірургів-онкологів у сфері епідеміології інфекційних захворювань, що, безперечно, супроводжується початковим неправильним розумінням ситуації в цілому. Як відомо, зараження COVID-19 онкохворих призводить до вищої летальності після проведених оперативних втручань. Тому в Клініці Мерсі було розроблено чіткі

рекомендації, яких дотримувалися усі працівники. Насамперед обмежили відвідування хворих родичами, забезпечили цілодобове проведення термометрії при вході у лікувальну установу, обов'язкове носіння масок і використання захисних пластикових щитків при перебуванні у відділенні з хворими. Крім того, розробили схему маршрутизації пацієнтів із коронавірусною інфекцією та виділили дві операційні з обмеженим повітряним потоком і негативним тиском. Для хворих на COVID-19 було збудовано новий поверх. За час пандемії не було зареєстровано жодного випадку зараження медичного персоналу в умовах лікувального закладу. За короткий час онкологи перейшли на дистанційне консультування. Однак повноцінний огляд пацієнтів не можна замінити відеозв'язком. Навіть детальний огляд шкірних покривів складно провести дистанційно, що призвело до зростання кількості пацієнтів з рецидивами меланоми.

Таким чином, можна зробити висновок, що забезпечення максимального захисту пацієнтів і медичного персоналу є реальним в умовах будь-якого лікувального закладу.



Хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онкоаскулярної хірургії Національного інституту раку (м. Київ) В'ячеслав Ігоревич Копецький охарактеризував рекомендації Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology, ESMO) та результати глобального когортного дослідження GlobalSurg-CovidSurg Week, головною метою якого було встановити оптимальний термін проведення операції після зараження COVID-19.

— Згідно з настановами ESMO, у період пандемії COVID-19 прийнято виділяти дві групи пацієнтів: хворих у ремісії та пацієнтів, які проходять лікування. Загальні рекомендації для осіб, яким проводять терапію, включають активне спостереження за пацієнтами з локалізованими формами пухлини, що перебувають у групах ризику (зокрема, при наявності солітарних вузлів у легенях, пухлин молочної залози, раку передміхурової залози), зміну схем ХТ з метою зменшення часу перебування пацієнтів у стаціонарі та розгляд можливостей застосування ад'ювантного лікування у хворих, у яких воно матиме значний вплив на онкологічний результат. Крім того, потрібно переглянути потребу у проведенні паліативної ХТ та за можливістю відкласти ХТ.

У рекомендаціях ESMO також виділено групи пріоритетності надання допомоги онкохворим під час пандемії COVID-19 з метою виокремлення пацієнтів, проведення оперативних втручань чи ХТ у яких може вплинути на зростання виживаності та покращення якості життя. До групи А належать пацієнти зі швидкопрогресуючим захворюванням (гематологічним, ураженням центральної нервової системи), ускладненим перебігом захворювання та можливістю радикальних хірургічних втручань (при ранніх формах колоректального раку, раку шийки матки). У групу В входять хворі, у яких проведення ад'ювантного лікування може істотно вплинути на загальну виживаність (рак легень, верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, молочної залози, меланома), та пацієнти, у яких паліативне лікування може істотно вплинути на якість життя чи на виживаність (застосування променевої терапії при наявності метастазів у кістках). До групи С входять хворі, у яких паліативна ХТ майже не впливає на виживаність, а також пацієнти, котрі потребують спостереження після проведеного лікування. Тобто пацієнтам груп А та В стаціонарне лікування в умовах пандемії показане, оскільки вчасна терапія може покращити виживаність і якість життя. Хворим групи С рекомендовано якомога довше не відвідувати стаціонар.

У глобальному когортному дослідженні GlobalSurg-CovidSurg Week, проведеному з ініціативи британських колег, було визначено негативний вплив інфікування COVID-19 в періопераційний період на розвиток легеневих ускладнень в онкохворих. Тому забезпечення належних карантинних заходів в умовах онкологічних закладів є вкрай важливим.

Отже, в нелегкий період пандемії онкологічна медична спільнота продовжує працювати шляхом дистанційного єднання для спільного розв'язання проблемних питань, обміну досвідом і пошуку нових ефективних методів боротьби з онкологічними захворюваннями.

Підготувала Ірина Неміш



НовоЕйт –

для кожного з гемофілією А без інгібіторів

Ваш надійний вибір

 Постійний результат¹⁻⁵	 Новий підхід до гнучкості¹	 5-рівнева система очищення^{1, 6-10}	 40°C ЄДИНИЙ РЕКОМБІНАНТНИЙ ФВІІІ з температурою зберігання до 40 °C протягом 3 місяців⁶⁻¹⁴	 Застосування: ДВІЧІ на тиждень при профілактичному лікуванні⁶
---	---	--	---	--

Література. 1. Thim L., Vandahl B., Karlsson J. et al. Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (NS). Haemophilia. 2010; 16: 349-359. 2. Pipe S.W. Hemophili a: new protein therapeutics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010: 203-209. 3. Nielsen P.F., Bak S., Vandah L.B. Characterization of tyrosine sulphation in rFVIII (turoctocog alfa) expressed in CHO and HEK-293 cells. Haemophilia. 2012; 18(5): e397-398. 4. Ezban M., Vad K., Kjalke M. Turoctocog alfa (NovoEight®) – from design to clinical proof of concept. Eur Haematol. 2014 Nov; 93(5): 369-376. 5. Farrugia A. Guide for the assessment of dotting fac tor concentrates. Montreal: World Federation of Hemophilia. 2017. 6. НовоЕйт. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 7. РЕКОМБІНАТ. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 8. АДВЕЙТ. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 9. РЕФАКТО АФ. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 10. НУВІК. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 11. Lentz S.R., Misgav M., Ozelo M. et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™ 1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. Haemophilia. 2013 Sep; 19(5): 691-697. 12. Kulkarni R., Karim F.A., Glamocanin S. et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™ 3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in pediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. Haemophilia. 2013 Sep; 19(5): 698-705. 13. Lentz S.R., Janie O., Kavakli K. et al. Long-term safety and efficacy of turoctocog alfa in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in severe haemophilia A: Final results from the guardian 2 extension trial. Haemophilia. 2018 Nov; 24(6): e391-e394. 14. Santogostino E., Lentz S.R., Misgav M. et al. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight®) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardian™ clinical trials. Haemophilia. 2015 Jan; 21(1): 34-40.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоЕйт (NovoEight®)*

Реєстраційне посвідчення № UA/16751/01/01, UA/16751/01/02, UA/16751/01/03. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №1071 від 05.06.2018. Реєстраційне посвідчення № UA/16751/01/04, UA/16751/01/05, UA/16751/01/06. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №1285 від 01.06.2020. **Склад:** діюча речовина: turoctocog alfa; допоміжні речовини: натрію хлорид; L-гістидин; сахароза; полісорбат 80; L-метіонін; кальцію хлорид, дигідрат; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева. Розчинник: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Фактор згортання VIII. Код АТХ B02B D02. **Показання.** Лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (вродженим дефіцитом фактора VIII). Препарат НовоЕйт можна застосовувати пацієнтам усіх вікових груп. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Відомо алергічна реакція на білки хом'яка. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофільї. **Дозування.** Дозування та тривалість замісної терапії залежать від ступеня дефіциту фактора VIII, локалізації та тяжкості кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. **Побічні реакції.** Резюме профілю безпеки. Гіперчутливість або алергічні реакції (що можуть включати ангіоневротичний набряк, печіння та поколювання у місці інфузії, озноб, приливи, генералізовану кропив'янку, головний біль, висипання, артеріальну гіпотензію, летаргію, нудоту, занепокоєння, тахікардію, відчуття стиснення у грудній клітці, поколювання, блювання, свистяче дихання) спостерігалися рідко, а у деяких випадках вони можуть прогресувати до тяжкої анафілаксії (включаючи шок). Утворення антитіл до білків хом'яка і виникнення пов'язаних з цим реакцій гіперчутливості спостерігалися дуже рідко. У пацієнтів з гемофілією А можуть утворюватися нейтралізуючі антитіла (інгібітори) до фактора VIII. **Термін придатності.** Термін придатності готового лікарського засобу – 30 місяців. **Умови зберігання.** Препарат зберігати при температурі 2-8 °C. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. Протягом терміну придатності препарат може зберігатися при кімнатній температурі (не вище 30 °C) протягом одного періоду не більше 9 місяців; препарат може зберігатися при температурі, вище кімнатної (30-40 °C) протягом одного періоду не більше 3 місяців. Препарат не слід повертати до холодильника. Необхідно зазначити на коробці дату та температуру вилучення препарату з холодильника. Зберігати у зовнішній упаковці з метою захисту від світла. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордиск. **Дата останнього перегляду.** 20.07.2020; 01.06.2020.

*Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат. **Ново Нордиск. ***НовоЕйт – туроког альфа.

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон/факс: +38(044)389-44-00, www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.hemo.org.ua

Сучасні можливості профілактики та зниження частоти кровотеч у дітей і дорослих із гемофілією А

17-18 грудня відбулась X науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань». Експерти з різних регіонів України, а також з Німеччини, Італії, Іспанії, Австрії, Греції, Швейцарії, клініцисти та спеціалісти-початківці обговорили сучасні тенденції ведення хворих і лабораторного супроводу в гематології. Одним з актуальних питань стало висвітлення нових можливостей лікування хворих на гемофілію.



Глобальний медичний директор з питань гемофілії компанії Novo Nordisk (Швейцарія) Бріджит Бренд-Штауфер представила оновлену інформацію про клінічні дослідження із вивчення застосування туроктокогу альфа при гемофілії.

— Туроктоког альфа (препарат НовоЕйт, фармацевтична компанія Novo Nordisk, Данія) — людський рекомбінантний фактор згортання крові VIII, структура якого є ідентичною структурі активованого людського фактора згортання VIII. Молекула туроктокогу альфа є поліпептидом і складається з важких ланцюгів та легкого ланцюга, поєднаних ковалентним зв'язком. Важкий ланцюг ендogenous фактора VIII містить домен В, який також є у складі туроктокогу альфа, проте у скороченому вигляді, що сприяє покращенню щільності згортання та при цьому не впливає на його функцію (рис. 1).

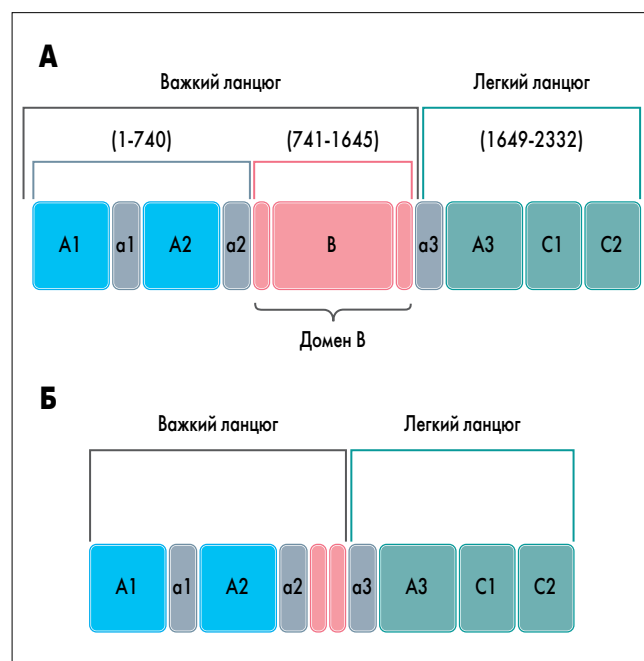


Рис. 1. Структура людського фактора згортання VIII (А) та туроктокогу альфа (Б)

Туроктоког альфа є високоочищеним продуктом, процес очищення якого проходить 5 етапів, одним із них є нанофільтрація. Структура молекули препарату та наявність у його складі метіоніну, який протидіє окисненню, а також сахарози та хлориду кальцію, що сприяють його захисту від агрегації та руйнування, зумовлює фізичну та хімічну стабільність туроктокогу альфа впродовж ≤ 3 місяців при температурі $\leq 40^\circ\text{C}$. При низьких температурах ($2-8^\circ\text{C}$) препарат зберігається до 30 місяців. Після розведення термін зберігання становить до 2 годин у США та до 4 годин у Європі.

Туроктоког альфа вивчали впродовж більш ніж 10 років у 47 країнах світу. Безпека тривалого застосування й ефективність препарату для профілактики та лікування кровотеч у попередньо лікованих дорослих і дітей із тяжкою формою гемофілії А (рівень фактора VIII $\leq 1\%$) була продемонстрована у тривалому розширеному дослідженні IIIb фази Guardian 2. Це дослідження об'єднало хворих, які брали участь у дослідженнях I фази Guardian 1 та Guardian 3 і вирішили продовжити профілактичне застосування туроктокогу альфа (133 пацієнти підліткового та дорослого віку і 55 дітей віком до 12 років). Крім цього, було включено 12 пацієнтів із дослідження I фази

РК, в якому вивчалась фармакокінетика препарату, та ще додатково 13 пацієнтів. Первинною кінцевою точкою дослідження була поява інгібіторів до факторів замісної терапії. Ефективність оцінювали шляхом аналізу середньорічної частоти кровотеч (СЧК) на тлі профілактики, гемостатичної відповіді на лікування та кількості ін'єкцій, необхідних для припинення кровотечі. Таким чином, 213 дорослих і дітей із 19 країн світу перебували під спостереженням упродовж 6 років (753 пацієнто-років). 207 пацієнтів отримували профілактичні дози туроктокогу альфа (НовоЕйт), а саме — 20-50 МО/кг маси тіла через день або 20-60 МО/кг 3 рази на тиждень. Для 27 пацієнтів профілактична доза фактора VIII становила 40-60 МО/кг 2 рази на тиждень чи кожного 3-го дня. Решта 19 пацієнтів отримували фактор VIII у дозі 20-50 МО/кг із лікувальною метою.

СЧК складала 5,33 кровотечі на пацієнта на рік для дітей та 6,50 — для дорослих у дослідженнях Guardian 3 та 1 відповідно. Згідно з результатами дослідження Guardian 2, опублікованими 30 червня 2016 р., цей показник дорівнював 2,44, що демонструє профілактичну дію туроктокогу альфа. Загалом медіана СЧК становила 3,02 та 3,66 кровотечі на рік у дослідженнях Guardian 3 та 1 відповідно, а у дослідженні Guardian 2 — лише 1,37 (S.R. Lentz et al., 2018; S.R. Lentz et al., 2013; R. Kulkarni et al., 2013). Рівень успішності контролю кровотечі був високим у всіх трьох групах та склав 92,1% у дітей, 80,8% у дорослих і в цілому 90,2%. У 88,2% випадків 1-2 ін'єкцій туроктокогу альфа було достатньо для досягнення контролю кровотечі (S.R. Lentz et al., 2013). Загальна медіана СЧК в суглоби становила 0,70, а для несуглобових кровотеч — 0,28 кровотечі на пацієнта на рік (S.R. Lentz et al., 2013). При цьому у дітей кровотечі частіше були травматичними, в той час як у дорослих — спонтанними (рис. 2; S.R. Lentz et al., 2013). Неопублікований post-hoc аналіз продемонстрував, що профілактика кровотеч із використанням туроктокогу альфа (НовоЕйт) дозволяє досягти СЧК 3,08 у пацієнтів різного віку, що майже вдвічі менше показника в анамнезі цих же пацієнтів, коли профілактику кровотеч у них здійснювали плазматичним препаратом, а СЧК сягала 5,53.

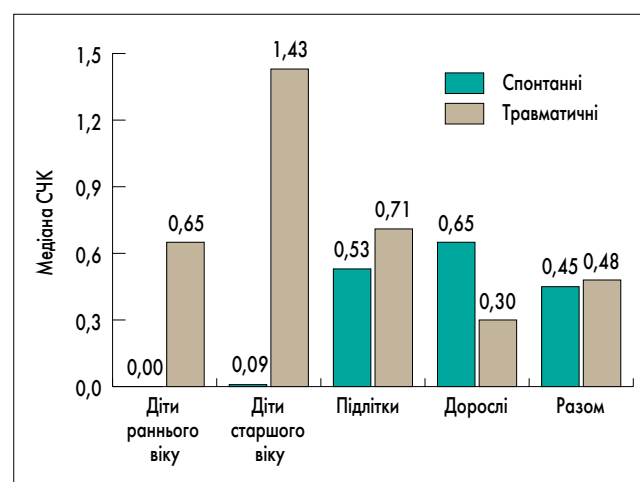


Рис. 2. Загальна частота спонтанних і травматичних кровотеч

Щодо безпеки препарату НовоЕйт, то при його застосуванні жодного інгібітора фактора VIII не було зареєстровано. Найчастішим побічним явищем був назофарингіт, який виникав у 14,6% пацієнтів. Повідомлялось про розвиток кількох серйозних побічних ефектів у 39 пацієнтів, проте всі окрім одного були визнані такими, що не пов'язані із препаратом (S.R. Lentz et al., 2018).

У дослідження Guardian 4 були включені раніше не ліковані пацієнти. Інгібітори фактора VIII утворились у 25 із 58 хворих, що склало 43,9% (95% довірчий інтервал — ДІ — 30,2-56,8), при цьому у 27,6%, а саме у 16 із 58 осіб (95% ДІ 16,7-40,9), титри інгібіторів були високими. У групі з високим ризиком генної мутації частота утворення інгібіторів сягала 56,1% (у 23 із 41 пацієнта), тоді як у групі низького ризику вони виявлені лише в 1 (6,7%) із 15 хворих. Зважаючи на те, що дослідження із включенням раніше не лікованих пацієнтів мають істотні обмеження, у липні 2015 р. Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) було скасовано необхідність їх проведення для реєстрації подібних препаратів (H. Yaish et al., 2020).

Безпеку використання туроктокогу альфа (НовоЕйт) після реєстрації препарату вивчали у дослідженні Guardian 5, яке тривало від червня 2014 до січня 2020 р. та охопило 69 пацієнтів. Особливістю цього дослідження була можливість включення хворих із рівнем фактора VIII $\leq 2\%$, чоловіків із ≥ 150 днями експозиції препарату та осіб із наявністю інгібіторів фактора VIII в анамнезі. Результати свідчать про повну відсутність інгібіторів впродовж майже 9000 днів експозиції.

Туроктоког альфа (НовоЕйт) продемонстрував свою 100% ефективність у профілактиці кровотеч під час хірургічних втручань. Загалом було проведено 41 хірургічне втручання, 13 із яких — ортопедичні. Вік пацієнтів варіював від 4 до 59 років. Крім них, 7 оперативних втручань, серед яких було і видалення інтрацеребральної гематоми, виконано в рамках дослідження Guardian 5 (E. Santagostino, 2015).

Ефективність препарату НовоЕйт у клінічній практиці була оцінена у Великобританії. Навесні 2017 р. пацієнтів із тяжкою гемофілією із рівнем фактора VIII $\leq 1\%$ перевели на терапію туроктокогом альфа (НовоЕйт). Спостереження тривало до червня 2019 р., а порівняння проводили після отримання достатньої кількості даних про використання препарату впродовж ≥ 6 місяців. У 130 пацієнтів після переходу на НовоЕйт медіана СЧК складала 2,3 (0,0-6,1), а середньорічна частота суглобових кровотеч — 1,5. У межах переходу отримали 0%, що свідчить про зіставну ефективність препарату НовоЕйт з такою іншими препаратами фактора VIII, які пацієнти отримували раніше (табл.; B. Palmer et al., 2020).

Таблиця. Порівняння СЧК у пацієнтів до та після переходу на терапію туроктокогом альфа

Вік (років)	Пацієнти (n)		До переходу	Після переходу	Зміни в межах переходу (%)
До 18 років	23	Медіана	1,1	1,1	0,0
≥ 18 років	85	Медіана	1,9	2,3	0,0
Разом	108	Медіана	1,4	2,1	0,0*

*Пацієнти, які не надсилали даних, не оцінювались.

Отже, туроктоког альфа (НовоЕйт) є єдиним рекомбінантним фактором VIII, який зберігає стабільність при температурі $\leq 40^\circ\text{C}$, що забезпечує гнучкість умов зберігання для пацієнтів із різним способом життя. НовоЕйт добре переноситься та є ефективним у щоденній клінічній практиці.

Продовження на стор. 28.

Сучасні можливості профілактики та зниження частоти кровотеч у дітей і дорослих із гемофілією А

Продовження. Початок на стор. 27.



Завідувач онкогематологічного відділення Миколаївської обласної дитячої клінічної лікарні, асистент кафедри педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету Михайло Васильович Адиров представив власний клінічний досвід використання туроктокогу альфа у педіатричній практиці.

Клінічний випадок 1

Дитина віком 3 місяці госпіталізована у відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії (ВАЛІТ) Миколаївської обласної дитячої клінічної лікарні зі скаргами на сонливість, відсутність апетиту та виражене зниження рухової активності, особливо лівих кінцівок.

Із анамнезу відомо, що 7 днів тому дитина отримала незначну травму голови під час посадки у легковий автомобіль, перебуваючи при цьому на руках у матері. Зі слів батьків, дитина навіть не заплакала. Через 5 днів з'явилися помірна кволість і зниження рухової активності.

На момент госпіталізації у ВАЛІТ стан дитини розцінювався як вкрай тяжкий, що було зумовлено вираженою пригніченістю свідомості (кома 3), наявністю дещо церебраційних познотонічних реакцій, розладом дихання за типом патологічного, у зв'язку з чим дитина була переведена на штучну вентиляцію легень. Окрім цього, у дитини з'явилися ознаки кардіодепресії, внаслідок чого було розпочато підтримку гемодинаміки інфузією допаміну 5 мкг/кг за 1 хв та адреналіну 0,1 мкг/кг за 1 хв. При оцінюванні лабораторних показників була виявлена виражена гіпокоагуляція, зокрема активованний частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ) та протромбіновий час (ПЧ) не визначалися, фібриноген не випадав. В ургентному порядку були виконані комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку.

При КТ (рис. 3) було виявлено картину субдуральної гематоми, що відповідало клінічній картині від появи перших неврологічних проявів через певний час після травми. Як відомо, субдуральна гематома формується через венозну кровотечу, яка не є інтенсивною, що і зумовлює повільне наростання симптоматики із тривалим латентним періодом. Поступово субдуральна гематома спричиняє розвиток дислокаційного синдрому головного мозку.

Враховуючи отримані дані лабораторних та інструментальних досліджень, було встановлено первинний діагноз геморагічна хвороба новонароджених, пізня форма, тяжка, внутрішньочерепний травматичний крововилив. На фоні інтенсивної терапії було розпочате введення дитині 75 мл свіжозамороженої плазми (СЗП) 2 рази на добу разом з інгібіторами фібринолізу. Впродовж декількох днів стан дитини залишався стабільним. Відмічалась корекція ПЧ та фібриногену,

проте АЧТЧ залишався подовженим, що й зумовило необхідність перегляду діагнозу. Було встановлено підозру на розвиток у дитини гемофілії А, внаслідок чого її було переведено на терапію активованим фактором згортання VII по 0,5 мг через кожні 4, 6 та 8 годин в 1-шу, 2-гу та 3-тю добу відповідно та 2 рази на день у 4-5-ту добу. Враховуючи неможливість подальшого застосування СЗП у великих об'ємах, що переважувало об'єм циркулюючої крові, було прийнято рішення перевести дитину на введення рекомбінантного фактора VIII (НовоЕйт) у дозі 250 МО 2 рази на добу протягом 14 днів. Після ВАЛІТ дитину було переведено на лікування у відділенні неврології. Діагноз тяжкої форми гемофілії А згодом був підтверджений, з чим сьогодні дитина і перебуває на спостереженні та лікуванні.

Клінічний випадок 2

Пацієнт віком 5 років, діагноз – гемофілія А, тяжка форма. Незважаючи на те що рівень фактора VIII становив 5,6%, тяжкість стану була зумовлена рецидивними крововиливами у суглоби із формуванням цільового суглоба, рецидивними тривалими носовими кровотечами та спонтанними гемартрозами. Двічі на рік хворий проходив обстеження на виявлення інгібіторів фактора VIII із отриманням негативного титру. Важливим аспектом є те, що дитина мешкає на відстані 240 км від обласного і 40 км від районного центру та має обмежений доступ до медичної допомоги, особливо в умовах COVID-19, тому батькам видається необхідна кількість фактора VIII. Проте потреба їздити тричі на тиждень у районний центр для введення препарату зумовлює низьку прихильність до терапії. Відкритим також залишається питання оптимального режиму дозування, достатнього для профілактики кровотеч. Згідно із стандартним протоколом Malmo, дитина має отримувати фактор VIII по 600-960 МО (1000 МО) тричі на тиждень, а за низькодозовим протоколом Utrecht – 360-620 МО (500 МО) тричі на тиждень. Проте навіть при введенні цьому пацієнту 1000 МО тричі на тиждень ефективність лікування була недостатньою, і дитина все ж мала 4 гемартрози за 6 місяців. Враховуючи вищезазначені чинники, був запропонований індивідуальний режим дозування із введенням дитині 1500 МО туроктокогу альфа (НовоЕйт) двічі на тиждень. Така схема дозволила досягти високої ефективності терапії, а саме відсутності проривних кровотеч, спонтанних крововиливів, та сприяла підвищенню фізичної активності дитини. Була досягнута висока прихильність до терапії та зменшилось економічне навантаження на систему охорони здоров'я.

Вибір туроктокогу альфа (НовоЕйт) був зумовлений насамперед портативністю, температурною стабільністю та хорошою переносимістю препарату.

Таким чином, туроктоког альфа (НовоЕйт) є ефективним препаратом для профілактики кровотеч у дітей із гемофілією, який забезпечує легку реконституцію та широкий спектр дозувань.



Доповідь «Практичний досвід використання туроктокогу альфа (НовоЕйт) для домашнього лікування у дорослих пацієнтів» представила завідувачка відділення гематології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, кандидат медичних наук, доцент Наталія Любомирівна Глушко.

— Поширеність серед дорослого населення в Івано-Франківській області станом на 1 січня 2020 р. гемофілії А становить 3,65 на 100 тис. населення (40 пацієнтів), гемофілії В – 0,91 на 100 тис. населення (10 пацієнтів) та хвороби Віллебранда – 1,46 на 100 тис. населення (16 осіб).

Як відомо, кровотечі при гемофілії слід зупиняти якомога швидше, бажано в межах 2 годин. За можливості рекомендується лікувати пацієнтів у домашніх умовах та не гаяти час на їх транспортування. Таким чином, негайний доступ до факторів згортання є ключовим аспектом успішної терапії при кровотечах.

Доступна діагностика гемофілії, у тому числі вивчення фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів, на державному рівні сьогодні відсутня. В Україні немає також доступного реабілітаційного лікування пацієнтів з гемофілією та загальнодержавного правового врегулювання видачі ін'єкційних препаратів для введення у домашніх умовах.

Важливим завданням є впровадження профілактики у пацієнтів дорослого віку. Із цією метою було проведено Школу гемофілії, на якій обґрунтували необхідність здійснення обстежень на рівень факторів згортання, наявності інгібітору та вірусних гепатитів, загальноклінічних обстежень, а також навчали пацієнтів вводити фактори згортання в домашніх умовах із видачею відповідних сертифікатів. Школу проводили спільно із Всеукраїнським товариством гемофілії, а до її роботи залучали пацієнтів, лікарів, провідних фахівців, а також адміністрацію області та лікарні.

Для вирішення питання із нестачею реактивів у ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», який є провідною установою та найближчим науково-консультативним центром, було проведено активне залучення компаній-виробників. Проте актуальною залишалась проблема відсутності достатньої кількості холодильників для зберігання факторів згортання крові.

Врешті у березні 2018 р. в Івано-Франківській області було розпочато профілактичне лікування пацієнтів з гемофілією. На той час було охоплено 14 хворих на гемофілію А та 6 хворих на гемофілію В. Вже у 2019 р. кількість пацієнтів із гемофілією А, які після обстеження змогли отримати профілактичне лікування (як і 5 осіб із гемофілією В), зросла до 30. Варто зауважити, що хворі із гемофілією А були забезпечені препаратом на 100%, тоді як хворі із гемофілією В – лише на 20%.

Найбільші труднощі виникли у 2020 р. у зв'язку зі значними обмеженнями транспортного сполучення у період пандемії, необхідністю самоізоляції та суворого дотримання карантину, а також страхом зараження COVID-19. При розвитку у пацієнтів з гемофілією COVID-19 та необхідності стаціонарного лікування виникала проблема зберігання препаратів факторів згортання у «ковідних стаціонарах».

Отже, вимогами до ідеального препарату фактора згортання є його портативність, зручне дозування, безпека та, що особливо важливо у сучасних реаліях, – можливість зберігання без холодильника.

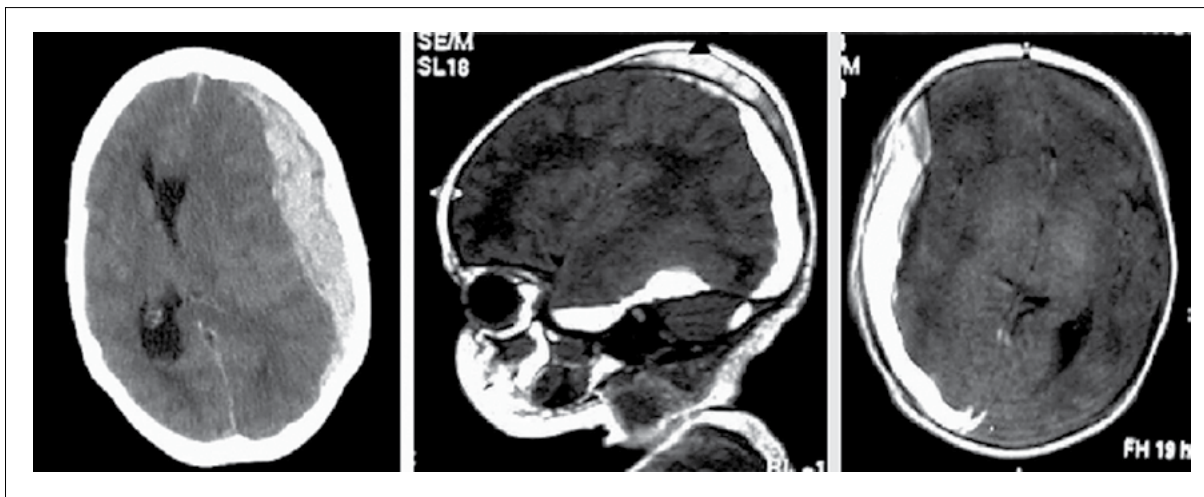
Проблема відсутності належних умов зберігання препаратів факторів згортання є актуальною не лише для України. Мережеве опитування пацієнтів із гемофілією А та осіб, які за ними доглядають, проведене у США та Канаді, продемонструвало, що 48% опитаних осіб замовляють препарат щомісяця у зв'язку із відсутністю додаткових холодильників для їх зберігання. 8% повідомили про часте прострочення продукту фактора VIII до застосування. Проблемою також була необхідність зберігання препарату у холодильнику під час подорожей та його перенесення у термоізоляційній сумці. Таким чином, 80% пацієнтів надавали перевагу фактору VIII, який може зберігатись за вищої температури. Саме гнучкість умов зберігання фактора VIII та зменшення частоти введення є ключовими аспектами вибору продукту в Європі, Японії та Латинській Америці.

Отже, портативність є дуже важливою характеристикою продукту фактора VIII. Вона впливає на доступ пацієнтів до лікування у разі негайної потреби зупинки кровотечі. Пацієнти, які зберігають препарат у холодильнику, менше задоволені лікуванням та більш обмежені у подорожах і щоденній активності. НовоЕйт (туроктоког альфа) – один із зареєстрованих рекомбінантних препаратів фактора згортання крові VIII – представлений у шести дозуваннях від найнижчого (250 МО) до найвищого (3000 МО). Він характеризується стабільною формулою завдяки структурі та добре збалансованим допоміжним речовинам, у тому числі метіоніном і сахарозою. Лікарський засіб НовоЕйт (туроктоког альфа) пропонує пацієнтам стабільність за температури вищої за кімнатну ($\leq 40^{\circ}\text{C}$) до 3 місяців.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



Рис. 3. КТ: картина субдуральної гематоми у дитини



ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, медичної допомоги та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер: Canon
Офіційний партнер: [Logo]

HCM МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

IMC X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

ICM II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ
Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

Організатори: [Logos]

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	10 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках: +38 (099) 532-40-35 @med@lmt.kiev.ua
З питань участі у конгресах: +38 (067) 427-38-86 @marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

30-а Міжнародна медична виставка

Public Health
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8 ЖОВТНЯ 2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна

MTEC Medical Travel Exhibition & Conference
IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму

LAB Expo
Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень

International Dental Forum
VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатори: PREMIER, ITC
Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua
Ваш промокод HU21

РЕЛІЗ

Художня експозиція у київському музеї виявилась проєктом про рак легені

До Всесвітнього дня боротьби з раком у Національному музеї «Київська картинна галерея» відкрилася «Смертельно красива виставка». Проєкт, що був анонсований як художня експозиція, виявився присвяченим проблемі раку легені в Україні. Рак легені – одне з найпоширеніших онкологічних захворювань з високою смертністю. В Україні він забирає життя понад 9000 людей на рік, 70% із них потрапляють до лікаря вже на пізніх стадіях захворювання¹. Ажітаж навколо виставки створили представники мистецької спільноти за домовленістю з її організаторами.

«Встигла побачити кілька експонатів і можу сказати напевно: такого в Україні ще не було, – написала за кілька днів до відкриття на своїй сторінці у фейсбуці художниця та журналістка **Олександра Ковальова**. – Авторка робіт Тетяна Клименко працює в особливому стилі, що певним чином гіпнозує. Це виставка про життя, смерть і красу. І про страх, який можна передати лише кольором. Лише три дні. Не пропустіть».

Вже під час презентації виставки організатори розповіли про суть і місію проєкту. Великі кольорові полотна на перший погляд здавалися роботами сучасного мистецтва, проте в одну мить перед гостями з'явилися панелі з описом проєкту і біографією авторки.

«Тетяна – не художниця, а те, що ви бачите на стінах, – не її роботи. Цей проєкт називається «Смертельно красива виставка», адже перед вами збільшені у сто разів фотознімки з гістологічного дослідження. Пофарбовані клітини легені Тетяни, ураженої раком. У такий спосіб ми вирішили привернути увагу до теми, яка не є обговорюваною, до важливості вчасної діагностики, яка може врятувати життя, – зазначила кураторка «Смертельно красивої виставки», **засновниця агентства культурного менеджменту Port Катя Тейлор**. – Виставка спонукає бути більш свідомими. Це своєрідні ліки проти безтурботності, яка може мати фатальні наслідки».

Авторці виставки, 61-річній киянці Тетяні Клименко рік тому діагностували аденокарциному лівої легені. Лікарі змогли побороти захворювання завдяки тому, що виявили його на першій стадії.

«Я захворіла на бронхіт і звернулася до лікаря. Швидко встановили, що це значно серйозніша недуга. Мені зробили операцію, і вже за кілька днів я повернулася до звичного життя. Не знаю, як би все склалося, якби ніхто не знайшов маленьку пляму, яку ви зараз бачите у сторазовому збільшенні. Страшно усвідомлювати, що моя історія – рідкість. Від вчасної діагностики та хороших шансів на життя людину відділяє один візит до лікаря», – розповіла Тетяна Клименко.



Виставка проходила у рамках Всеукраїнського року обізнаності про рак легені, ініційованого компанією «Рош Україна». «Навіть коли з'являються специфічні симптоми – задишка, кашель, біль у грудях – їх можна переплутати з ознаками інших хвороб. Деякі пацієнти місяцями не зважали на легке покашлювання, адже думали, що це бронхіт, застуда чи наслідок куріння, – зазначила організаторка виставки, медична директорка «Рош Україна» **Оксана Сурцева**. – Однак це могли бути симптоми раку легені, але через низьку поінформованість населення про хворобу та розповсюдженість міфів пацієнти не звертаються до лікарів вчасно та втрачають дорожчий час».

Фоторепортаж: <http://bit.ly/3aA7t34>.

Підготовлено за інформаційної (фінансової) підтримки ТОВ «Рош Україна».
M-UA-00000254

¹ Національний канцер-реєстр України, бюлетень № 21 за 2018-2019 рр., http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm (режим доступу 29.01.2021).

Новий погляд на поширені проблеми в галузі онкоурології

Найактуальніші та найновіші рекомендації стосовно діагностики та лікування злоякісних новоутворень нирки та сечовивідних шляхів були розглянуті під час науково-практичної конференції «Рак нирки та сечових шляхів – update». Захід відбувся 18 грудня 2020 р. в онлайн-форматі за підтримки Національного інституту раку (НІР), Співки онкоурологів України, Центру сучасної урології та Міністерства охорони здоров'я України. Свої доповіді представили провідні фахівці в галузі онкоурології, хіміо- та променевої терапії. Захід став частиною безперервного професійного розвитку лікарів.

Роботу науково-практичної конференції вітальним словом розпочав голова громадської організації «Співка онкоурологів України», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, доктор медичних наук, професор Едуард Олександрович Стаховський. Едуард Олександрович зазначив, що у період пандемії COVID-19 робота урологів та онкологів значно ускладнилась. Чимало урологічних відділень перепрофільовано для лікування коронавірусної інфекції, а також зменшилась кількість звернень пацієнтів до урологів з профілактичною та лікувальною метою, що може мати просто катастрофічні віддалені наслідки. Тому основною метою проведення конференції стало надання нової інформації стосовно лікування раку нирки та сечовивідних шляхів на різних стадіях, у тому числі на пізніх, що стане особливо актуальним після завершення пандемії.



Едуард Олександрович Стаховський першим представив свою доповідь «Протиріччя в проблемі раку нирки».

— Близько 40-80% від усіх випадків раку нирки становлять пухлини, які мають малі розміри, більшість із них діагностують випадково. Водночас локалізований рак нирки є значною проблемою в структурі онкопатології у зв'язку зі складністю диференційної діагностики доброякісних і злоякісних новоутворень. Також існує велика кількість варіантів клінічного перебігу онкопатології, зумовлених різними патоморфологічними, молекулярними та генетичними особливостями пухлин.

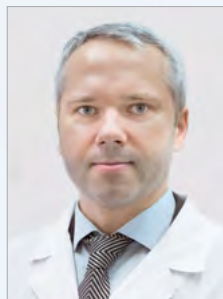
Малі пухлини нирок — це пухлинні або кістозні утворення розміром менше ніж 4 см. Якщо їх діаметр становить до 3 см, то метастазування відбувається дуже рідко, адже такі новоутворення, як правило, є доброякісними. Серед них найчастіше зустрічаються онкоцити, ангіоміоліпома та складні кісти нирок.

Золотим стандартом диференційної діагностики карциноми, ангіоміоліпоми та онкоцити є магнітно-резонансна томографія (МРТ). Також застосовують біопсію пухлини нирки. Наразі роль черезшкірної біопсії залишається суперечливою, а тонкогolgкова аспіраційна або трепанобіопсія є точнішими дослідженнями. Водночас більш чутливою та специфічною для диференціації різних типів новоутворень із високим і низьким ступенем агресивності є трепанобіопсія, чутливість якої становить 99,1%, а специфічність — 99,7% (L. Marconi et al., 2016). Проте ця процедура може зумовлювати ускладнення: гематоми, больовий синдром, гематурію, кровотечу, пневмоторакс. Важливо, що випадків дисемінації пухлини після проведення трепанобіопсії не зафіксовано. Ці діагностичні методики доцільно застосовувати у пацієнтів, у яких планується активне спостереження, призначення фокальної чи неoad'ювантної терапії, при підозрі, що процес може бути доброякісним, а також у хворих, які відмовляються від операції.

Варто зазначити, що активне спостереження при пухлинах нирки рекомендоване пацієнтам похилого віку, хворим із тяжкою супутньою патологією, низькою очікуваною тривалістю життя, з високим інтра- та післяопераційним ризиком, наявністю вираженої хронічної хвороби нирок або новоутворення єдиної нирки.

Поряд із стандартними методами лікування новоутворень досліджується

можливість використання кріо-, електро-, радіочастотної чи мікрохвильової абляції. Але наразі немає переконливих доказових даних щодо цих методів, адже відсутні великі дослідження, у яких би виявлено їхню перевагу.



Лікар-онкоуролог НІР, кандидат медичних наук Олексій Анатолійович Кононенко представив доповідь «Оновлені клінічні настанови співки онкоурологів України 2020: діагностика та лікування нирковоклітинного раку».

— Розвиток медицини передбачає постійне удосконалення заходів діагностики, лікування та профілактики захворювань з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розроблення медико-технологічних документів, які допомагають лікарям ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних і помилкових втручань. Оновлений протокол надання медичної допомоги хворим на рак нирки рекомендований Співкою онкологів України та створений на основі рекомендацій Європейської асоціації урологів, Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), а також результатів науково-дослідницької роботи на базі відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР. Представлені рекомендації будуть корисні урологам, онкологам, гематологам, хірургам, сімейним лікарям, а також працівникам закладів охорони здоров'я та їхнім керівникам.

Більшість пухлин нирки протягом тривалого часу залишаються безсимптомними. Така класична триада, як біль у поперековій ділянці, гематурія та наявність пальпованого новоутворення, визначається в 6-10% випадків. Паранеопластичний синдром на пізніх стадіях характеризується кахексією, гіпертермією, нейтропенією та іншими синдромами, що можуть зустрічатися у 30% пацієнтів. Артеріальна гіпертензія як самостійний симптом нирковоклітинного раку (НКТ) зустрічається у 15% осіб.

Під час фізикального обстеження при НКТ можна виявити пухлину, яка пальпується, варикозне розширення вен сім'яного канатика, що не зникає у положенні стоячи, а також набряки нижніх кінцівок.

Лабораторні дослідження мають включати визначення швидкості клубочкової фільтрації, рівня креатиніну, гемоглобіну, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, кальцію, альбуміну. Такі інструментальні

методи обстеження, як ультразвукове дослідження, спіральна комп'ютерна томографія та/або МРТ з контрастним підсиленням, електрокардіографія та фіброгастродуоденоскопія, входять у перелік обов'язкових. За показаннями можуть виконуватись динамічна реносцинтиграфія, МРТ головного мозку при наявності неврологічної симптоматики, остеосцинтиграфія, ангіографія, біопсія пухлини нирки (коли планується використання консервативних методів лікування). Також пацієнти за необхідності консультуються суміжними спеціалістами: хіміо- та променевими терапевтами, онкоортопедом, торакальним хірургом тощо.

Оптимальним способом лікування НКТ є оперативне втручання. Воно забезпечує набагато кращі результати, ніж консервативна терапія. Резекція нирки має бути пріоритетною перед радикальною операцією. Вона є ефективною у хворих на НКТ І стадії. Вибір хірургічної тактики має базуватися на новій нефрометричній системі НІР — нефрометрії за NCIU.

При локалізованому НКТ рекомендується проведення неoad'ювантної таргетної терапії протягом 2-3 місяців, що дозволяє зменшити розмір пухлини, збільшити об'єм паренхіми нирки, що зберегла свою функцію, на боці ураження та виконати згодом резекцію нирки. При цьому не слід проводити іпсилатеральну адrenaлектومیю, якщо немає клінічних ознак інвазії в наднирникову залозу. Проте з метою запобігання виникненню локального рецидиву ця операція може бути необхідною у разі локалізації новоутворення у верхньому сегменті нирки.

При несприятливому клінічному прогнозі, у тому числі при пухлинах великих розмірів, не слід виконувати малоінвазивну радикальну нефректомію. При НКТ з масивною гематурією та неоперабельних новоутвореннях великих розмірів варто проводити емболізацію судин пухлини. Не потрібно виконувати малоінвазивну радикальну нефректомію пацієнтам при ступені поширення пухлини T1, якщо можлива резекція нирки. Водночас при пухлинах T2 та при місцево-поширеному раку можна провести лапароскопічну радикальну нефректомію, якщо неможливо виконати резекцію. У пацієнтів з клінічно збільшеними лімфатичними вузлами лімфодисекція покращує локальний контроль над захворюванням і подальші результати лікування.

Варто зауважити, що модель ризику при НКТ розраховується за показником IMDC (Metastatic renal cancer database consortium), який включає показники шкали загального стану за Карновським, час від встановлення діагнозу до початку лікування, рівень гемоглобіну та тромбоцитів, скоригованого кальцію крові, абсолютну кількість нейтрофілів. Ще однією моделлю розрахунку ризику є критерії Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Motzer), які охоплюють ті ж показники, але замість рівня тромбоцитів включають рівень лактатдегідрогенази.

При поширеному та метастатичному НКТ не слід виконувати циторедуктивну резекцію чи нефректомію пацієнтам з поганим прогнозом згідно зі шкалами ризику. Також не потрібно проводити ці

втручання у хворих із сумнівним прогнозом, які мають безсимптомні синхронні первинні пухлини та потребують системної терапії інгібіторами судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) чи тирозинкінази. Водночас якнайшвидше слід виконувати циторедуктивну резекцію чи нефректомію у пацієнтів зі сприятливим прогнозом і хорошими показниками обстежень, які не потребують системної терапії, а також з олігометастазами, якщо можна досягти їхнього повного видалення. Для контролю місцевих симптомів можливе використання абляційної терапії, включаючи метастазектомію, при наявності сприятливих факторів захворювання в осіб, у яких досягне повне видалення пухлини. Також варто розглядати стереотаксичну променеву терапію для клінічно важливих метастазів у кістках чи головному мозку з метою місцевого контролю та зменшення вираженості симптомів.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів, для системної терапії 1-ї лінії у пацієнтів з метастатичним НКТ із низьким ризиком за IMDC використовують пембролізумаб та акситиніб. Альтернативними засобами за наявності протипоказань до застосування інгібіторів контрольних точок є сунітиніб і пазопаніб. При проміжному та високому ризику серед препаратів 1-ї лінії, крім вищезгаданих, можна використовувати іпілілумаб і ніволумаб, а як альтернативу — кабозантиніб. У 2-й лінії можна призначати будь-які інгібітори VEGF, які не використовувались до цього.

Променева терапія при НКТ є симптоматичною і застосовується з метою зменшення больового синдрому у пацієнтів з неоперабельними метастазами в кістках чи головному мозку, які не реагують на проведену консервативну терапію.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Юрій Васильович Вітрук представив доповідь «Циторедуктивна резекція нирки — новий підхід до лікування метастатичного НКТ».

— Використання таргетної терапії в комбінації з імунотерапією дозволило збільшити рівень загальної виживаності хворих на НКТ практично вдвічі, однак цей показник у пацієнтів з IV стадією становить менш як 10%.

За минулий рік в Україні хірургічне втручання було виконано 70% хворих на НКТ, серед них 64% становила нефректомія, незважаючи на те що близько 56% пацієнтів мали ранню стадію захворювання. Виконання радикальної нефректомії збільшує ризик як загальної, так і кардіоваскулярної смертності, навіть у пацієнтів з невеликими пухлинами нирки. Циторедуктивна резекція дозволяє зменшити об'єм пухлини, зберегти максимальний об'єм функціонуючої паренхіми нирок при мінімальній хірургічній травмі, знизити ризик виникнення ниркової недостатності,

ускладнень з боку загального стану здоров'я й отримати хороші показники загальної виживаності.

При визначенні показань до резекції нирки обов'язково слід враховувати нефрометрію та оцінку факторів ризику. Це втручання проводять при об'ємі функціонуючої паренхіми більше як 56% та локалізації пухлини на полюсах нирки латерально та медіально (при розмірі пухлини менше ніж 30 мм). За показаннями також призначається неoad'ювантна таргетна терапія, що дозволяє зменшити розміри новоутворення, метастатичних вогнищ і відібрати хворих, які матимуть користь від комбінованої системної терапії та органозберігаючого лікування. Після проведення циторедуктивної резекції нирки також призначають системну таргетну й імунну терапію, що дозволяє достовірно підвищити медіану загальної та п'ятирічної кумулятивної виживаності й знизити ризик смерті у хворих на метастатичний НКР.



Про радикальну та паліативну цистектомію в контексті клінічних рекомендацій діагностики та лікування раку сечового міхура розповів **старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський**.

— Одним із методів лікування раку сечового міхура (PCM) є цистектомія. Радикальний тип цієї операції показаний при інвазивних формах раку сечового міхура T2-T4N0-NxM0, мультифокальних новоутвореннях T1, а також при поверхневих рецидивуючих пухлинах високого ризику T1G3. Вимушена цистектомія проводиться тоді, коли консервативне лікування неефективне. Циторедуктивну або паліативну цистектомію проводять при поширених або метастатичних формах PCM у пацієнтів з гематурією та дизурією, вираженою симптоматикою з метою покращення якості життя і зменшення симптомів. Варто зауважити, що радикальна цистектомія повинна супроводжуватися тазовою лімфаденектомією. При цьому чим більше лімфатичних вузлів видалено, тим вища п'ятирічна виживаність у пацієнтів.

Хворим, яким проводиться вимушена цистектомія і час її виконання має критичне значення, а також пацієнтам із високим ризиком прогресування і низьким соматичним статусом, може бути проведено унілатеральну уретрокутанеостомію.

Ще одним методом лікування PCM є хіміотерапія, яка може доповнюватися цистектомією в до- чи післяопераційному режимі. Класичною схемою хіміотерапії є комбінація гемцитабіну

з цисплатином. При ураженні лімфатичних вузлів, а також при проростанні пухлини у капсулу сечового міхура показана ад'ювантна хіміотерапія. Також при PCM може бути застосована імунотерапія, особливо у пацієнтів, для яких протипоказане використання цисплатину та гемцитабіну. Доопераційна променева терапія не сприяє покращенню виживаності у хворих на PCM. Цей вид лікування застосовується, як правило, з паліативною метою.

Для успішного лікування злоякісних новоутворень сечового міхура одне з ключових значень має своєчасна та правильна діагностика стадії та форми раку. При виявленні пухлини виконують її трансуретральну резекцію одним блоком з обов'язковою присутністю м'язового шару для встановлення стадії за класифікацією TNM. Проте пацієнтів з інвазивними формами PCM не слід лікувати за допомогою трансуретральної резекції новоутворення.

Також можна застосовувати тримодальну терапію або тактику збереження сечового міхура. Вона передбачає максимально радикальну трансуретральну резекцію пухлини з додаванням сучасної променевої терапії паралельним хіміосенсибілізуючим агентом, а також ретельне спостереження і проведення радикальної цистектомії при прогресуванні або інвазивному рецидивуючому захворюванні. Цей метод найкраще підходить для пацієнтів похилого віку, при солітарних пухлинах T2 або T3 розміром до 6 см, відсутності гідронефрозу, інвазивних пухлинах (перехідно-клітинний рак), що не мають форми карциноми *in situ*, а також за наявності адекватної функції нирок, що дасть можливість застосувати хіміотерапію з цисплатином.

На вибір методу лікування також впливає бажання пацієнта, його вік, наявність супутніх захворювань, індекс маси тіла. Також важливо пам'ятати про комплаєнс, у даному випадку — це можливість самостійної катетеризації сечового міхура при необхідності.

Дуже важливо приділяти увагу підготовці пацієнтів до операції. Для цього розроблено протоколи ERAS (Enhanced recovery after surgery). Згідно з ними, слід інформувати хворого про всі можливі ризики та наслідки хірургічного втручання, а також про післяопераційний період. Хворий має адекватно харчуватися та приймати вуглеводні суміші перед хірургічним втручанням. Варто відмовитися від механічної підготовки кишечника. Інтраопераційна підготовка включає застосування епідуральної анестезії з використанням анестетиків короткої дії, відмову від назогастрального зонда та дренажів, боротьбу з гіпертермією. Під час післяопераційного догляду потрібна прискорена мобілізація хворого, ранній початок харчування, зменшення прийому опіоїдів. З першого дня і впродовж місяця після проведення операції необхідна фармакологічна профілактика низькомолекулярними гепаринами.

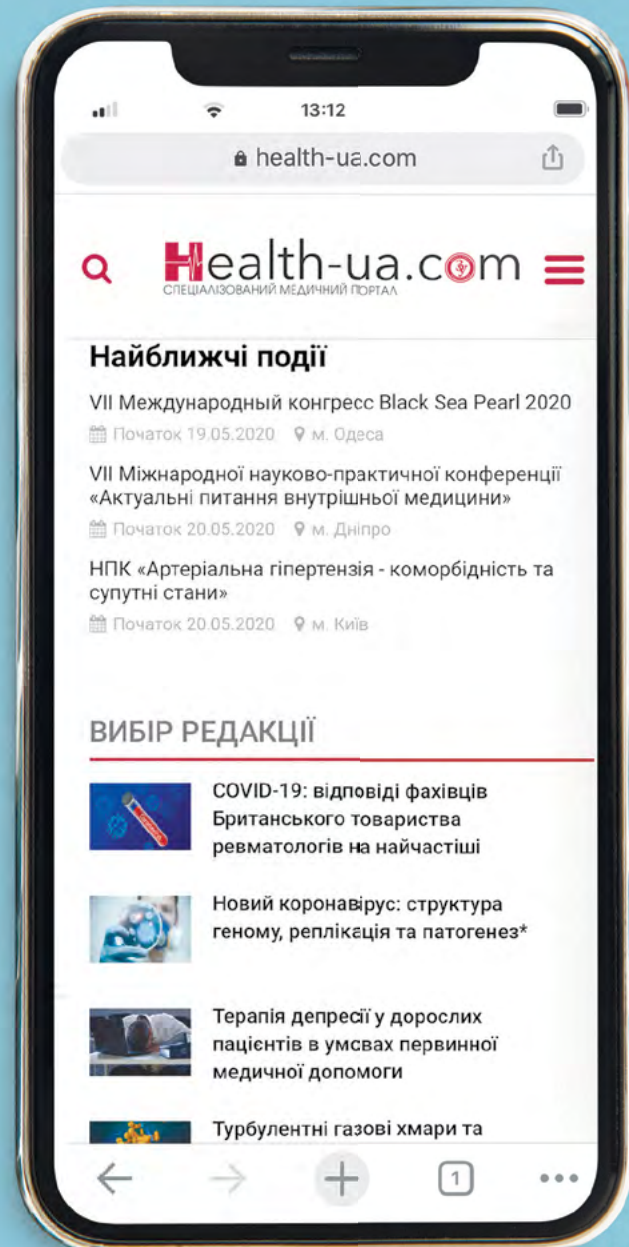
Із завершальним словом виступив **Юрій Васильович Вітрук**. Підбиваючи підсумки, він зазначив, що сучасна фармацевтична індустрія значно впливає та змінює лікування онкологічної патології. Однак у майбутньому ключову роль відіграватиме персоналізований підхід до терапії кожного пацієнта.

Кількість хворих зі злоякісними новоутвореннями щорічно невпинно зростає, а методики діагностики та лікування постійно вдосконалюються. Саме тому фахівцям, які працюють у галузі онкології, так важливо постійно поглиблювати свої знання та відточувати навички. Представлені нові рекомендації міжнародних спільнот, а також протоколи лікування, розроблені та затверджені в Україні, можуть значно підвищити ефективність роботи лікарів та згодом покращити результати лікування пацієнтів.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**



health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Електронні версії усіх
друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!



Еверолімум-Віста

Еверолімум 10 мг



NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network

Еверолімум у протоколах лікування розповсюдженого гормонорезистентного раку молочної залози (NCCN версія 1.2021)

- Лікування розповсюдженого метастатичного гормоночутливого HER2 - раку молочної залози у жінок в постменопаузі та пременопаузі (разом з оваріальною абляцією та супресією яєчників).^{1,2}
- Повинен застосовуватися для категорії пацієнток, що відповідають критеріям дослідження BOLERO 2 (**попередній прийом нестероїдних інгібіторів ароматази протягом не менше 1 року та прогресія захворювання**). Комбінація екземестану з еверолімумом подовжує медіану виживаності без прогресії у пацієнток з розповсюдженим раком молочної залози у порівнянні із монотерапією екземестаном (**11,0 міс проти 4,1 міс відповідно**).
- Крім екземестану можна комбінувати прийом еверолімуму разом з фулвестрантом та тамоксифеном. **Комбінована терапія підвищує ймовірність отримання відповіді** при наявності резистентності до інгібіторів ароматази.¹
- Згідно клінічних досліджень II фази комбінація еверолімум + фулвестрант значно ефективніша, ніж монотерапія фулвестрантом. Середній час до прогресії склав **10,4 місяців у порівнянні з 5,1 місяців** на монотерапії фулвестрантом, протягом 12 місяців часу спостереження.¹
- Згідно клінічних досліджень II фази комбінація еверолімум + тамоксифен значно ефективніша, ніж монотерапія тамоксифеном. Середній час до прогресії склав **8,5 місяців у порівнянні з 4,5 місяців** на монотерапії тамоксифеном, протягом 13 місяців часу спостереження.¹



Synthon

Виробник: Сінтон, Іспанія

ЛІТЕРАТУРА:

1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, version 3.2019 – September 6, 2019.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Еверолімум-Віста.

Інформація про лікарський засіб Еверолімум-Віста.

Склад. 1 таблетка містить 10 мг еверолімуму. **Фарм. група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E10. **Показання.** Лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування. Лікування пацієнтів із нирковоклітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії. Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням. Лікування пацієнтів із субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (CEGA), пов'язаною з туберозно-склерозним комплексом (TSC), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного. Лікування дорослих пацієнтів із нирковою ангіоміоліпомою, пов'язаною із TSC, у яких існує ризик ускладнень, які не потребують хірургічного втручання. Лікування пацієнтів із нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту або легень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Чутливість до сиролімуму. **Фармакологічні властивості.** Еверолімум – селективний інгібітор mTOR (мішені рапаміцину у ссавців). mTOR являє собою основну серин-треонінкіназу, активність якої підвищується при розвитку багатьох видів онкологічних захворювань людини. **Побічні реакції.** Стоматит, висип, втома, діарея, інфекції, нудота, зниження апетиту, анемія та ін. Повна інформація про характеристику, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Еверолімум-Віста міститься у Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Еверолімум-Віста. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Сінтон Іспанія, С.Л. Іспанія. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед призначенням Еверолімуму-Віста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/17149/01/03.

ВІСТА

НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ

www.vista-mediclub.com
www.vista.org.ua

Інгібітори mTOR як засіб для подолання резистентності до ендокринної терапії у пацієнток з ER+/HER2- раком молочної залози

Гормональна терапія є основою у лікуванні пацієнток з гормон-рецепторпозитивним (HR+) поширеним раком молочної залози (PM3). У жінок у постменопаузі перша лінія терапії представлена інгібіторами ароматази (ІА). Однак не у всіх пацієнток отримується відповідь на початкову ендокринну терапію (первинна резистентність), а у жінок, у яких досягнута відповідь на першу лінію терапії, з часом відбувається рецидив і формується вторинна резистентність до лікування. Ефективним методом подолання ендокринної резистентності є застосування інгібіторів білка mTOR.



У рамках міжнародного онлайн-конгресу **UPTO DATE IN ONCOLOGY 2020 – АКТУАЛІЗНЕ В ОНКОЛОГІЇ 2020** експерт Міністерства охорони здоров'я України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор **Олексій Олексійович Ковальчук** представив доповідь «Інгібітори mTOR як спосіб подолання ендокринної резистентності у хворих з ER+/HER2-раком молочної залози».

За даними Globocan 2020, за останній рік було зареєстровано загалом 9,2 млн нових випадків раку та 4,4 млн випадків смерті від онкологічного захворювання у жінок. У структурі онкологічної захворюваності у жінок домінує PM3 – 2 261 419 (24,5%) випадків. Згідно з оновленим Бюлетенем № 21 Національного канцер-реєстру України, протягом 2018 р. у жінок було зареєстровано 14 872 випадки PM3, а 5 679 осіб померли від цього захворювання. Здебільшого розвивається PM3 люмінального типу, при якому експресуються естрогенові рецептори (ER+).

Люмінальний PM3 характеризується молекулярною гетерогенністю. Зокрема, люмінальний PM3 типу А (ER+/HER2-) включає понад 10 молекулярних підтипів: GATA3, LIV1, EMP2, Mucin1, CCND1, XBP1, HMGCL, CROT, Keratin aMa, DEC2, AR, TFF1. Виділяють низку причин первинної резистентності гормоночутливих пухлин: порушення метаболізму естрогену, низький рівень ендоксифену, модифікація стероїдних рецепторів, порушення процесу фосфорилювання та низька експресія ER, активація

альтернативних мітогенних шляхів, висока експресія EGFR та HER2-протеїну, активація сигнального шляху mTOR, розлад метаболізму, епігенетичні механізми, ацетилювання гістонів і метилювання ДНК, порушення регуляції клітинного циклу, ампліфікація CCND1, низька експресія p27kip1, висока експресія HOXB13. Слід зазначити, що завдяки ауто- та паракринній регуляції може відбуватися проліферація клітин навіть у разі пригнічення ER. У таких ситуаціях саме активація шляху mTOR може бути причиною первинної резистентності до ендокринної терапії. Цікаво, що відкриття інгібітора mTOR передувало виявленню самого протеїну: канадський вчений Suren N. Sehgal (1932–2003 рр.) на острові Пасхи виявив мікроорганізм *Streptomyces hygroscopicus*, який став основою для створення лікарського засобу рапаміцину (від місцевої назви острова Rapa Nui). Відкриття молекули mTOR належить американському науковцю Michael N. Nail.

Під час пошуку шляхів подолання резистентності PM3 до ендокринної терапії вивчали різні схеми й стратегії терапії: збільшення дози препарату, комбінація двох ендокринних препаратів, комбінація ендокринного препарату та анти-HER2 терапії, комбінація ендокринного препарату та анти-mTOR терапії. Найкращі результати було отримано у рандомізованому дослідженні III фази BOLERO II, у якому застосування еверолімусу забезпечило позитивний вплив на виживаність пацієнток з ER+/HER2- поширеним PM3.

Критеріями включення у дослідження BOLERO II були постменопаузальний статус пацієнток, наявність поширеного ER+/HER2-PM3, рефрактерність до терапії летрозолом та анастрозолом (рецидив протягом 1–12 міс після закінчення ад'ювантної терапії). Усі пацієнтки (n=724) були розподілені на 2 групи у співвідношенні 2:1. Учасниці основної групи (n=485) отримували еверолімус (10 мг/добу)

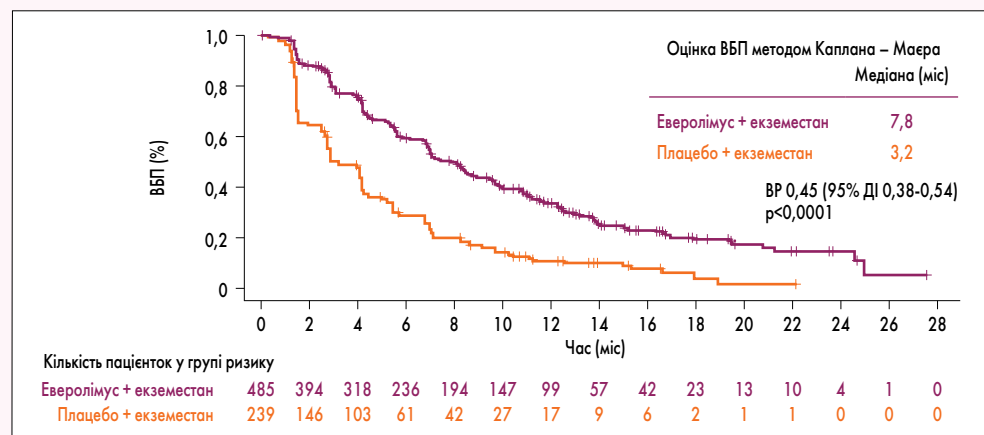


Рис. 1. Медіана ВБП у дослідженні BOLERO II

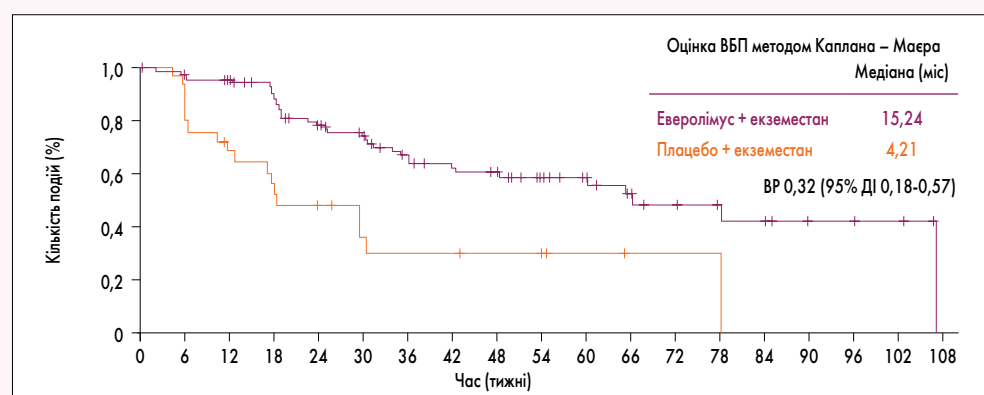


Рис. 2. Результати раннього призначення еверолімусу після першого прогресування хвороби (J.T. Beck et al., 2014)

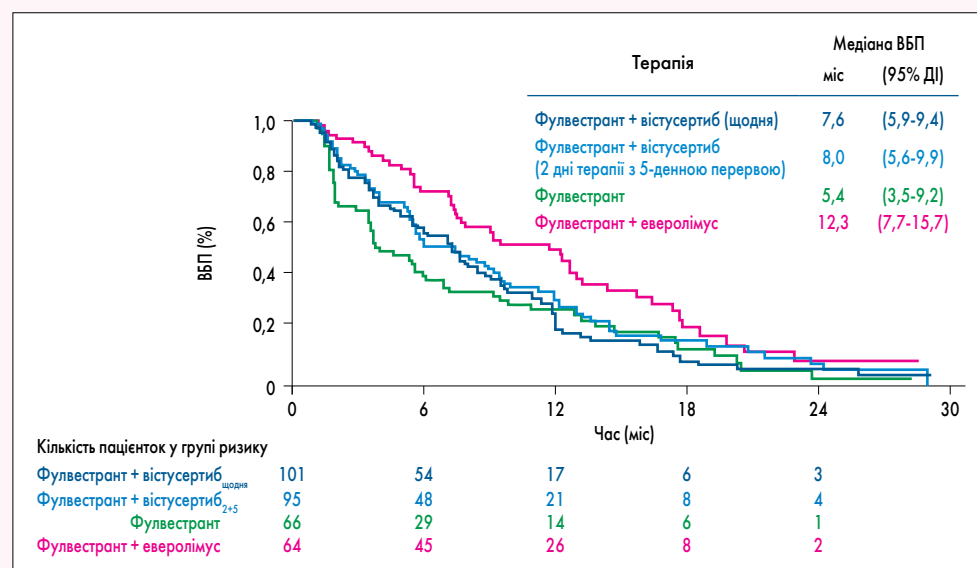


Рис. 3. Медіана ВБП у дослідженні MANTA

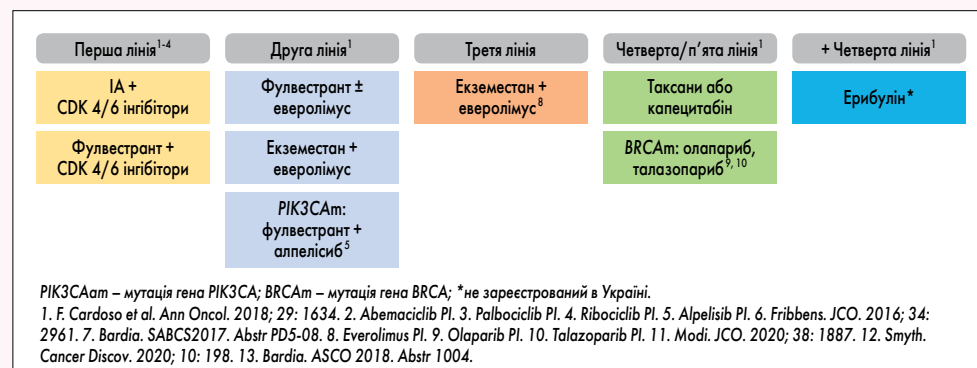


Рис. 4. Алгоритм лікування ER+ метастатичного PM3

та екземестан (25 мг/добу), контрольної групи (n=239) – плацебо та екземестан (25 мг/добу). Через 18 міс спостереження отримано значно довшу виживаність без прогресування (ВБП) в основній групі, ніж у контрольній: 7,8 та 3,2 міс відповідно (відношення ризиків – BP – 0,45; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,38–0,54; рис. 1). Раннє призначення еверолімусу уже після першого прогресування хвороби дозволило продовжити ВБП пацієнток до 15,24 міс, тоді як медіана ВБП у групі монотерапії екземестаном склала 4,21 міс (рис. 2). Підгруповий аналіз показав, що комбінація еверолімусу + екземестану ефективна у пацієнток з/без вісцеральних метастазів і з метастазами в кістках (J. Baselga et al., 2012; D.A. Yardley et al., 2013; G.N. Hortobagyi et al., 2016).

У дослідженні BOLERO II зроблено такі висновки: застосування еверолімусу дозволяє ефективно подолати ендокринорезистентність; визначена оптимальна послідовність ендокринної терапії після прогресування хвороби; еверолімус не є препаратом для «терапії відчаю». Ці відкриття стали підставою для перегляду клінічних настанов провідними міжнародними спільнотами (NCCN, 2018; ASCO, 2019; ESO-ESMO, ABC-3), які опублікували рекомендації щодо секвенсинг-терапії. Так, призначення еверолімусу на фоні прогресування хвороби після першої лінії терапії є найкращим методом ескалації.

Згідно з останніми настановами NCCN (версія 5.2020), у другій лінії терапії рекомендовано застосування комбінації еверолімусу з екземестаном або фулвестрантом, або тамоксифеном у пацієнток із метастатичним ER+ PM3. Застосування цих трьох комбінацій забезпечує значно вищу медіану ВБП порівняно з монотерапією ендокринним препаратом: екземестан ± еверолімус – 7,8 та 3,2 міс; фулвестрант ± еверолімус – 10,3 та 5,1 міс, тамоксифен ± еверолімус – 8,5 та 4,5 міс (N. Kornblum et al., 2019; D.A. Yardley et al., 2013; T. Bachelot et al., 2012).

Еверолімус пригнічує сигнальний шлях mTORC1, але не mTORC2. Для оцінювання потенціалу подвійного інгібітора mTORC1 та mTORC2 вістусертибу, який продемонстрував активність на моделі PM3 у доклінічному

дослідженні, було ініційовано рандомізоване клінічне дослідження II фази MANTA. 333 пацієнтки з ER+ PM3, у яких хвороба прогресувала після першої лінії терапії, було розподілено на 4 групи: 1-ша група (n=67) як терапію другої лінії отримувала лише фулвестрант, 2-га група (n=103) – фулвестрант + вістусертиб (щодня), 3-тя група (n=98) – фулвестрант + вістусертиб (2 дні терапії з 5-денною перервою), 4-та група (n=65) – фулвестрант + еверолімус. Результати дослідження не виправдали очікувань позитивного ефекту вістусертибу. Медіана ВБП в усіх групах склала 5,4 міс (95% ДІ 3,5–9,2), 7,6 міс (95% ДІ 5,9–9,4), 8,0 міс (95% ДІ 5,6–9,9) та 12,3 міс (95% ДІ 7,7–15,7) відповідно за порядком (P. Schmid et al., 2019; рис. 3).

При порівнянні токсичності гормональної терапії, хіміотерапії та комбінованої терапії (гормональний препарат + хіміотерапія) перший варіант лікування рідше викликає побічні ефекти. Монорежим хіміотерапії не є методом вибору у пацієнток із метастатичним PM3 (рис. 4). Що стосується комбінованої терапії, то у дослідженні BOLERO II найчастішим побічним явищем 3–4 ступеня, асоційованим із застосуванням еверолімусу й екземестану, був стоматит (8%; J. Baselga et al., 2012). Однак у ході метааналізу досліджень, у яких вивчали ефективність і безпеку еверолімусу у пацієнтів із солідними пухлинами різної локалізації (дослідження BOLERO-2, BOLERO-3, RECORD-1, RADIANT-2, RADIANT3, EXIST-1 та EXIST-2), виявили позитивний кореляційний зв'язок між розвитком токсичності та виживаністю хворих. У пацієнтів, у яких розвинувся стоматит протягом 8 тижнів лікування еверолімусом, медіана ВБП була вищою, ніж у пацієнтів без стоматиту. Зокрема, у дослідженні BOLERO-2 медіана ВБП у пацієнток зі стоматитом та без нього становила 8,5 та 6,9 міс (H.S. Rugo et al., 2016).

Отже, застосування еверолімусу у другій лінії терапії при поширеному ER+ PM3 дозволяє протидіяти резистентності до ендокринної терапії, що підтверджено результатами рандомізованих клінічних досліджень.

Підготувала Ілона Цюпа



TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини

**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ УВАГИ
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua



C-ANPROM/UA/TAK/0003

Бригатиніб при рефрактерному до кризотинібу ALK+ недрібноклітинному раку легені

Результати дворічного спостереження у рамках дослідження II фази ALTA

Приблизно у 3-5% хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) спостерігаються онкогенні перебудови гена кінази анапластичної лімфоми (ALK) [1, 2]. Кризотиніб ефективний при ALK-позитивному (ALK+) НДРЛ [3], але у більшості пацієнтів спостерігається прогресування захворювання, спричинене набутими мутаціями резистентності до ALK, активацією вторинних драйверів або слабким проникненням лікарських препаратів у центральну нервову систему (ЦНС) [4-6]. Після застосування кризотинібу наступна лінія терапії інгібіторами ALK другого покоління церитинібом та алектинібом, а також інгібітором третього покоління лорлатинібом асоціюється із середньою виживаністю без прогресування (ВБП) менше 1 року [7-14].

Бригатиніб — пероральний інгібітор ALK другого покоління, схвалений у США та Європейському Союзі для лікування хворих на метастатичний ALK+ НДРЛ з прогресуванням на тлі застосування кризотинібу або з його непереносимістю [15, 16]. У первинному аналізі дослідження II фази ALTA із 8-місячною медіаною періоду спостереження ВБП становила 9,2 міс у пацієнтів, які отримували брига-тиніб у дозі 90 мг на добу, та 12,9 міс — 180 мг на добу з 7-денним введенням по 90 мг [17].

Представляємо оновлений аналіз результатів застосування двох дозувань брига-тинібу у пацієнтів із резистентним до кризотинібу поширеним ALK+ НДРЛ в дослідженні ALTA [17] з приблизно 2-річним періодом спостереження з моменту останнього включення пацієнта.

Матеріали та методи

Дослідження ALTA (ідентифікатор ClinicalTrials.gov: NCT02094573) — відкрите рандомізоване багатоцентрове міжнародне дослідження II фази, яке ще триває. Повний протокол дослідження ALTA опубліковано раніше [17]. Його учасники (≥18 років) мали місцево-поширений або метастатичний ALK+ НДРЛ із прогресуванням захворювання на тлі прийому кризотинібу, без жодної попередньої ALK-спрямованої терапії, з принаймні одним вимірюваним вогнищем відповідно до критеріїв оцінювання відповіді твердих пухлин у версії 1.1 (RECIST, версія 1.1) [18] та показником загального стану за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) ≤2. Пацієнти не повинні були отримувати: 1) кризотинібу протягом 3 днів після першої дози брига-тинібу; 2) цитотоксичної хіміотерапії або променевої терапії (крім стереотаксичних радіохірургічних втручань) протягом 14 днів; 3) моноклональних антитіл протягом 30 днів. Пацієнтів виключали із дослідження, якщо в анамнезі вони мали інтерстиційне захворювання легень або пов'язаний із лікуванням пневмоніт, або симптомні метастази в ЦНС, які були неврологічно нестабільними або потребували збільшення дози кортикостероїдів. Протокол був схвалений інституційною комісією або комісією з питань етики у кожному центрі. Дослідження проводилось відповідно до Гельсінської декларації та Міжнародної ради з питань гармонізації настанов належної клінічної практики. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду.

Процедури

Пацієнтів стратифікували за наявністю або відсутністю на базовому етапі метастазів у мозку та наявністю найкращої відповіді на кризотиніб (повна або часткова відповідь, оцінена дослідником порівняно з іншими або невідомими). Учасників рандомізували у співвідношенні 1:1 у групу А (бригатиніб у дозі 90 мг 1 раз на день) або групу В (бригатиніб 180 мг 1 раз на день

із 7-денним введенням 90 мг). Пацієнти продовжували отримувати брига-тиніб до прогресування захворювання, що вимагало альтернативної системної терапії, розвитку непереносної токсичності або відкликання згоди. Після прогресування захворювання лікування можна було продовжувати у будь-якій групі на розсуд дослідника. Пацієнти групи А після прогресування захворювання на тлі застосування брига-тинібу в дозі 90 мг 1 раз на день могли переходити на 180 мг 1 раз на день. Терапію переривали або знижували дозу у разі виникнення небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням. Ступінь тяжкості небажаних явищ оцінювали за Загальними термінологічними критеріями Національного інституту раку для небажаних явищ (версія 4.0).

Захворювання оцінювали за критеріями RECIST (версія 1.1), використовуючи знімки грудної клітки та живота, отримані за допомогою контрастної комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії на етапі скринінгу та через кожні 8 тижнів протягом 15 циклів (28 днів на цикл), а потім — через кожні 12 тижнів до прогресування. Візуалізація ЦНС потрібна всім пацієнтам на базовому рівні; для пацієнтів з метастазами в ЦНС також необхідно було через кожні 8 тижнів проводити контрастну магнітно-резонансну томографію головного мозку. Центральний незалежний комітет розглянув усі отримані зображення під час дослідження. Об'єктивну відповідь було підтверджено принаймні через 4 тижні після первинної відповіді. Спостереження за виживаністю та подальшою терапією продовжували через кожні 3 місяці після припинення лікування.

Ефекти лікування

Первинною кінцевою точкою був підтверджений об'єктивний рівень відповіді на лікування (ОРВ) за RECIST версії 1.1. Вторинні кінцеві точки включали тривалість відповіді, загальну виживаність (ЗВ), оцінену незалежним комітетом (ОРВ), ВБП, зокрема і без прогресування інтракраніальних метастазів, відповідь з боку ЦНС, безпеку та переносимість. Активні метастази в мозку визначали як ураження, з приводу яких раніше не призначали променевої терапії або які прогресували за оцінкою дослідника після променевої терапії. Відповідь внутрішньочерепних метастазів визначалася як ≥30% зменшення вимірюваних (≥10 мм) уражень або як повне зникнення уражень у пацієнтів без вимірюваних уражень [17]. Визначали відповідь мішеневих уражень, оцінену дослідником, за місцем розташування та кореляцію зменшення мішеневих вогнищ з оціненою дослідником ВБП і ЗВ та з оціненими незалежним комітетом зменшенням мішеневих вогнищ і ВБП. Для аналізу зменшення мішеневих вогнищ і виживаності пацієнтів груп А і В з принаймні однією оцінюваною відповіддю на лікування було об'єднано

та розподілено на п'ять категорій (відсутність зменшення, зменшення на 1-25; 26-50; 51-75 та 76-100%) на основі найбільшого зменшення від базового рівня за RECIST версії 1.1 [18]. Багатофакторний аналіз проводили з використанням моделі регресії пропорційних ризиків Кокса, яка включала змінні найкращої категорії зменшення мішеневих вогнищ, групи лікування, початкового стану за ECOG (0-1 проти 2) та статусу курця (ніколи або невідомий проти нинішнього чи колишнього).

Статистичний аналіз

До аналізу ефективності включено усіх рандомізованих пацієнтів. До аналізу ефективності впливу на інтракраніальні метастази були включені лише пацієнти з оціненими незалежним комітетом метастазами у головному мозку. Популяція для аналізу безпеки включала всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу брига-тинібу. Точний біноміальний метод був використаний для розрахунку довірчих інтервалів (ДІ); 97,5% ДІ оцінювали для ОРВ (первинна кінцева точка), а 95% ДІ — для інших кінцевих точок [17]. Середні значення та двосторонні 95% ДІ для аналізу часу до події (тривалості відповіді, ВБП та ЗВ) аналізували за методом Каплана — Меєра. Дані щодо ефективності системного впливу та впливу на інтракраніальні метастази, оцінені незалежним комітетом, включали останнє сканування 18 вересня 2017 р. Клінічні дані повідомлялися станом на 29 вересня 2017 р. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS (SAS Institute, USA; версія 9.4) [17].

Результати Пацієнти

Із 222 рандомізованих пацієнтів (112 і 110 у групах А та В відповідно) 59 (27%) залишилися у дослідженні (27 (24%) у групі А та 32 (29%) у групі В) станом на 29 вересня 2017 р. Медіана спостереження становила 19,6 міс (діапазон 0,1-35,2) у групі А та 24,3 міс (0,1-39,2) у групі В. Медіана тривалості лікування становила 13,2 міс (діапазон 0,03-35,00) та 17,1 міс (0,07-39,20) відповідно. Демографічні показники та базові характеристики опубліковані раніше [17]. На початку у більшості пацієнтів були ураження головного мозку (у 80 (71%) зі 112 у групі А та 74 (67%) зі 110 в групі В) і приблизно половина мали активне ураження (тобто ураження, з приводу якого раніше не призначали променевої терапії, або визначене дослідником прогресування після попередньої променевої терапії) головного мозку (54 (48%) із 112 в групі А та 55 (50%) зі 110 в групі В). Приблизно 16% (70 з 451) усіх мішеневих вогнищ були розташовані в ЦНС (38 (15%) з 247 у пацієнтів групи А, 32 (16%) з 204 — групи В). Загалом у 51 (23%) пацієнта було принаймні одне мішеневе ураження ЦНС (28 (25%) у групі А, 23 (21%) у групі В). Із 44 пацієнтів з вимірюваними вогнищами

у головному мозку, виявленими незалежним комітетом на базовому етапі, у 34 було принаймні одне активне ураження головного мозку, визначене дослідником.

Загалом 96 (43%) пацієнтів отримували попередню променеву терапію на ділянку головного мозку (50 (45%) у групі А, 46 (42%) у групі В). Трохи більше половини (54 (56%) із 96) востаннє отримували променеву терапію на ділянку головного мозку більше ніж за 6 міс до першої дози брига-тинібу (23 (46%) із 50 в групі А, 31 (67%) із 46 в групі В). Серед пацієнтів з ураженнями головного мозку на початку 94 (61%) отримували попередню променеву терапію на ділянку головного мозку (49 (61%) у групі А, 45 (61%) в групі В).

Ефективність

Ефективність системного впливу. ОРВ (97,5% ДІ) за оцінкою дослідника становив 46% (35-57%) у групі А та 56% (45-67%) у групі В (табл.), середня тривалість відповіді — 12,0 міс (95% ДІ 9,2-17,7) та 13,8 міс (95% ДІ 10,2-19,3) відповідно. За оцінками незалежного комітету ОРВ дорівнював 51% (95% ДІ 41-61) та 56% (95% ДІ 47-66) для груп А та В відповідно.

Середня ВБП за оцінкою незалежного комітету становила 9,2 міс (95% ДІ 7,4-12,8) у групі А та 16,7 міс (95% ДІ 11,6-21,4) у групі В (рис. 1А). Медіана ВБП за оцінкою дослідника дорівнювала 9,2 міс (95% ДІ 7,4-11,1) у групі А та 15,6 міс (95% ДІ 11,1-21,0) у групі В. Медіана ЗВ становила 29,5 міс (95% ДІ 18,2 — не досягнута — НД) в групі А та 34,1 міс (95% ДІ 27,7 — НД) в групі В (рис. 1Б). Імовірність виживання через 1 рік та 2 роки становила 70 та 55% у групі А та 80 та 66% у групі В відповідно.

Ефективність інтра- та екстракраніального впливу. Незалежний комітет оцінив підтверджену частоту об'єктивної відповіді (ОРВ) з боку інтракраніальних метастазів у пацієнтів з вимірюваними ураженнями ЦНС на базовому етапі в 50% (13 з 26) у групі А та 67% (12 з 18) у групі В. Середня тривалість підтвердженої відповіді з боку інтракраніальних метастазів дорівнювала 9,4 міс (95% ДІ 3,7-24,9) та 16,6 міс (95% ДІ 3,7 — НД) відповідно (табл.).

Аналіз оцінених дослідником найкращих змін від базового рівня у мішеневих ураженнях за їх локалізацією (інтра- проти екстракраніального та загального) у пацієнтів із мішеневими ураженнями мозку на базовому етапі або без них представлений на рисунку 2А-В. У пацієнтів з принаймні одним інтракраніальним вогнищем на базовому етапі у 68% (17 з 25) у групі А та 82% (18 із 22) у групі В виявлено ≥30% зменшення інтракраніальних мішеневих вогнищ; 59% (10 із 17) хворих у групі А та 67% (6 із 9) у групі В мали ≥30% зменшення екстракраніальних мішеневих вогнищ. У пацієнтів без інтракраніальних мішеневих вогнищ на початку у 64% (49 із 76) у групі А та 68% (53 із 78) у групі В спостерігалось ≥30% зменшення екстракраніальних мішеневих вогнищ.

Для осіб з будь-якими ураженнями головного мозку на базовому етапі (81 та 74 пацієнти в групах А та В відповідно) оцінена незалежним комітетом медіана ВБП з боку інтракраніального ураження

Продовження на стор. 36.

Бризатиніб при рефрактерному до кризотинібу ALK+ недрібноклітинному раку легені

Результати дворічного спостереження у рамках дослідження II фази ALTA

Продовження. Початок на стор. 35.

становила 12,8 міс (95% ДІ 9,2-18,3; події – 49%) у групі А та 18,4 міс (95% ДІ 12,6-23,9; події – 41%) в групі В (рис. 2Г).

Оцінка дослідником відповіді мішеневих вогнищ на лікування та виживаності. Дослідники оцінили відповідь на лікування мішеневих вогнищ у 201 пацієнта, який мав принаймні одну оцінювану відповідь на лікування (101 та 100 пацієнтів у групах А та В відповідно). У 17 пацієнтів з обох груп не виявлено зменшення мішеневого вогнища, тоді як у 39; 57; 45 та 43 пацієнтів найкраще зменшення мішеневого вогнища становило 1-25; 26-50; 51-75 та 76-100% відповідно. У 7 із 43 пацієнтів з 76-100% зменшенням було підтверджено повну відповідь на лікування, у 34 – часткову відповідь, а у 2 – стабілізацію захворювання.

Медіана ВБП за оцінкою дослідника становила 3,6 міс (95% ДІ 1,9-11,0) у пацієнтів без зменшення пухлини; 9,3 міс (діапазон 3,7-15,7) у пацієнтів зі зменшенням на 1-25% (відношення ризиків – ВР – 0,48; 95% ДІ 0,25-0,95 порівняно з відсутністю зменшення); 11,1 міс (діапазон 8,3-15,6) – із 26-50% зменшенням (ВР 0,42; 95% ДІ 0,22-0,78); 11,3 міс (діапазон 8,8-18,5) – із 51-75% зменшенням (ВР 0,37; 95% ДІ 0,19-0,70) та 19,5 міс (12,9 – НД) – із 76-100% зменшенням (ВР 0,26; 95% ДІ 0,13-0,51; рис. 2Д). Медіана ЗВ становила 8,3 міс (95% ДІ 4,7 – НД) у пацієнтів без зменшення вогнищ, НД (14,5 – НД) у пацієнтів з 1-25% зменшенням (ВР 0,47; 95% ДІ

0,21-1,02 порівняно без зменшення), НД (24,6 – НД) – з 26-50% зменшенням (ВР 0,33; 95% ДІ 0,15-0,72), 34,1 міс (26,3 – НД) – із 51-75% зменшенням (ВР 0,37; 95% ДІ 0,17-0,80) та НД (22,6 – НД) у пацієнтів із 76-100% зменшенням (ВР 0,27; 95% ДІ 0,12-0,60).

Оцінка незалежним комітетом відповіді мішеневих вогнищ на лікування та виживаності. Незалежний комітет оцінив відповідь мішеневих вогнищ на лікування у 194 пацієнтів, які мали принаймні одну оцінювану відповідь на лікування (97 та 94 в групах А та В відповідно). У 4 з усіх пацієнтів, які отримували лікування, не було зменшення мішеневого ураження, тоді як у 30; 41; 59 та 60 хворих найкраще зменшення мішеневого ураження становило 1-25; 26-50; 51-75 та 76-100% відповідно. У 12 із 60 пацієнтів з 76-100% зменшенням було підтверджено повне регресування, у 40 – часткове регресування, а у 6 – стабілізацію захворювання; у 2 учасників дослідження відбулося прогресування захворювання через прогресування немішеневих вогнищ, незважаючи на значне зменшення мішеневого ураження.

Медіана ВБП, оцінена незалежним комітетом, становила 1,9 міс (95% ДІ 1,9-1,9) у пацієнтів без зменшення пухлини; 5,5 міс (діапазон 3,6-11,0) у пацієнтів з 1-25% зменшенням (ВР 0,17; 95% ДІ 0,04-0,82); 11,1 міс (діапазон 9,2 – НД) – із 26-50% зменшенням (ВР 0,07; 95% ДІ 0,01-0,35) 16,7 міс (діапазон 12,8 – НД) – із 51-75% зменшенням (ВР 0,06; 95% ДІ 0,01-0,29)

та 15,6 міс (діапазон 9,2-21,2) при 76-100% зменшенні (ВР 0,08; 0,02-0,39; рис. 2Е).

Багатофакторний аналіз на основі результатів, оцінених дослідником і незалежним комітетом, свідчив, що 26-50; 51-75 та 76-100% зменшення мішеневих вогнищ порівняно з відсутністю ефекту були незалежно пов'язані з більшими ВБП та ЗВ.

Попередня відповідь на кризотиніб. ОРВ, оцінений дослідниками, був вищим у пацієнтів, у яких досягнута повна або часткова відповідь на лікування або часткова відповідь як найкраща відповідь на попереднє лікування кризотинібом (у 51% (36 з 71) в групі А та 67% (49 з 73) в групі В), ніж у пацієнтів з іншою або невідомою відповіддю на попереднє лікування кризотинібом (37% (15 з 41) в групі А та 35% (13 з 37) у групі В). Медіана ВБП за оцінкою дослідника була більшою у пацієнтів з частковою або повною відповіддю чи повною відповіддю на попереднє лікування кризотинібом (11,0 міс; 95% ДІ 7,4-15,6 в групі А; 15,6 міс; 95% ДІ 11,1-21,1 у групі В) порівняно з особами, у яких зафіксована інша відповідь на попереднє лікування кризотинібом або вона невідома (7,4 міс; 95% ДІ 3,7-9,3 у групі А; 12,9 міс; 95% ДІ 5,2-22,8 у групі В).

Безпека

Найпоширенішими небажаними явищами будь-якого ступеня, пов'язаними

з лікуванням, за оцінкою дослідника були діарея (16 та 35% у групах А та В відповідно), нудота (26 та 33%) та підвищення рівня креатинфосфокінази в крові (14 та 32%). Найбільш типовими небажаними явищами 3 ступеня або вище, які дослідник вважав пов'язаними з лікуванням, були підвищення рівня креатинфосфокінази в крові (4 та 13%); гіпертензія (по 5%) і підвищення вмісту ліпази (4 та 5%). Зниження дози препарату, асоційоване з будь-яким небажаним явищем, було необхідне у 7 (8 із 109) та 29% (32 із 110) пацієнтів у групах А та В відповідно. Найпоширенішим небажаним явищем, що призводило до зменшення дози, було підвищення рівня креатинфосфокінази в крові (2 та 6%). Переривання прийому препарату внаслідок будь-якого небажаного явища відбулося у 41 (45 із 109) та 62% (68 із 110) пацієнтів у групах А та В відповідно. Припинення лікування через будь-яке небажане явище необхідне було у 4 (4 із 109) та 11% (12 із 110) пацієнтів у групах А та В відповідно. Середня інтенсивність дози становила 90 мг на добу в групі А та 169 мг на добу в групі В.

Як повідомлялося раніше, 17 підгруп легеневих небажаних явищ з раннім початком (медіана – день 2; діапазон – дні 1-9), включаючи задишку, гіпоксію, кашель, пневмонію та пневмоніт, спостерігалися у 14 (6%) з 219 пролікованих пацієнтів (7 (3%) мали явища ≥ 3 ступеня). Усі небажані явища розвивалися у разі прийому препарату в дозі 90 мг в обох групах; такого не відбулося після ескалації дози до 180 мг. Лікування з приводу цих явищ включало переривання або припинення прийому та емпіричну терапію (наприклад, кортикостероїди та антибіотики).

Таблиця. Об'єктивна відповідь на лікування (системний та інтракраніальний вплив) і показники контролю захворювання у групах				
	Оцінка дослідника		Оцінка незалежного комітету	
	Група А 90 мг 1 раз на день (n=112)	Група В 90→180 мг 1 раз на день ^a (n=110)	Група А 90 мг 1 раз на день (n=112)	Група В 90→180 мг 1 раз на день ^a (n=110)
Усі пацієнти				
ОРВ, n (%)	51 (46)	62 (56)	57 (51)	62 (56)
97,5% ДІ ^b або 95% ДІ	35-57 ^b	45-67 ^b	41-61	47-66
Повне регресування, n (%)	2 (2)	5 (5)	6 (5)	6 (5)
Часткове регресування, n (%)	49 (44)	57 (52)	51 (46)	56 (51)
Рівень контролю захворювання, n (%)	91 (81)	95 (86)	87 (78)	92 (84)
95% ДІ	73-88	79-92	69-85	75-90
Пацієнти з ≥ 1 мішеневим вогнищем у ЦНС на базовому етапі, оціненим дослідником				
≥ 1 мішеневих вогнищ у ЦНС на базовому етапі	n=28	n=23		
ОРВ, n (%)	12 (43)	14 (61)	–	–
95% ДІ	25-63	39-80		
Без мішеневих вогнищ у ЦНС на базовому етапі	n=84	n=87		
ОРВ, n (%)	39 (46)	48 (55)	–	–
95% ДІ	36-58	44-66		
Рівень відповіді на інтракраніальний вплив у пацієнтів з вимірюваними метастазами в мозку на базовому етапі за оцінкою незалежного комітету				
			n=26	n=16
ОРВ з боку інтракраніальних метастазів, n (%)	–	–	13 (50)	12 (67)
95% ДІ			30-70	41-87
Повне регресування інтракраніального ураження, n (%)	–	–	2 (8)	0
Часткове регресування інтракраніального ураження, n (%)	–	–	11 (42)	12 (67)
Рівень контролю інтракраніального ураження, n (%)	–	–	22 (85)	15 (83)
95% ДІ			65-96	59-96
			n=13	n=12
Медіана тривалості відповіді на лікування з боку інтракраніальних метастазів, міс	–	–	9,4	16,6
95% ДІ			3,7-24,9	3,7 – НД

^a180 мг 1 раз на день із 7-денним введенням у дозі 90 мг.

^bПервинна кінцева точка, перевірена на рівні 0,025 альфа для кожної дози. НД – не досягнуто.

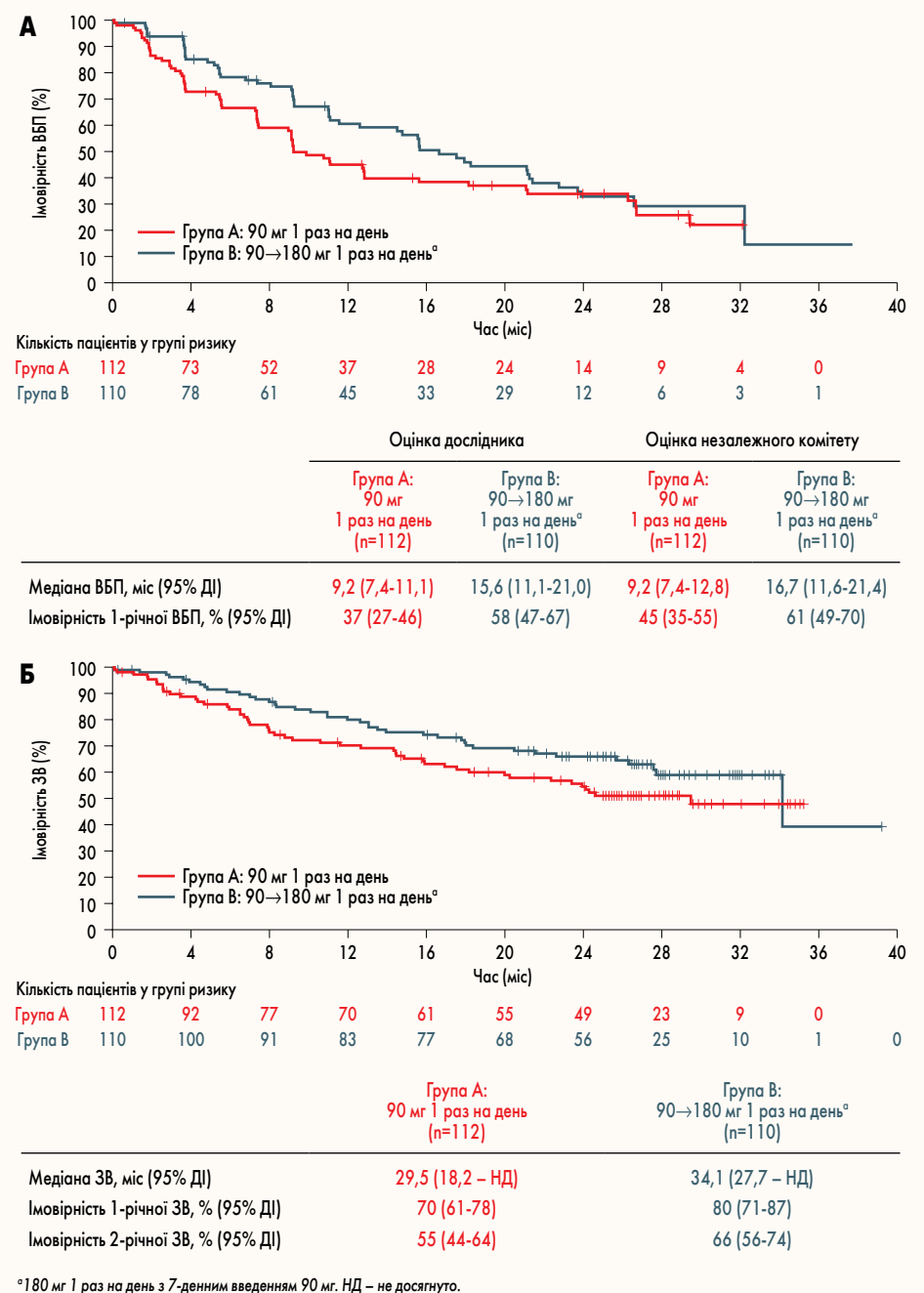


Рис. 1. Ефективність системного впливу бризатинібу при резистентному до кризотинібу ALK+ НДРЛ. А – ВБП, оцінена незалежним комітетом. Б – ЗВ

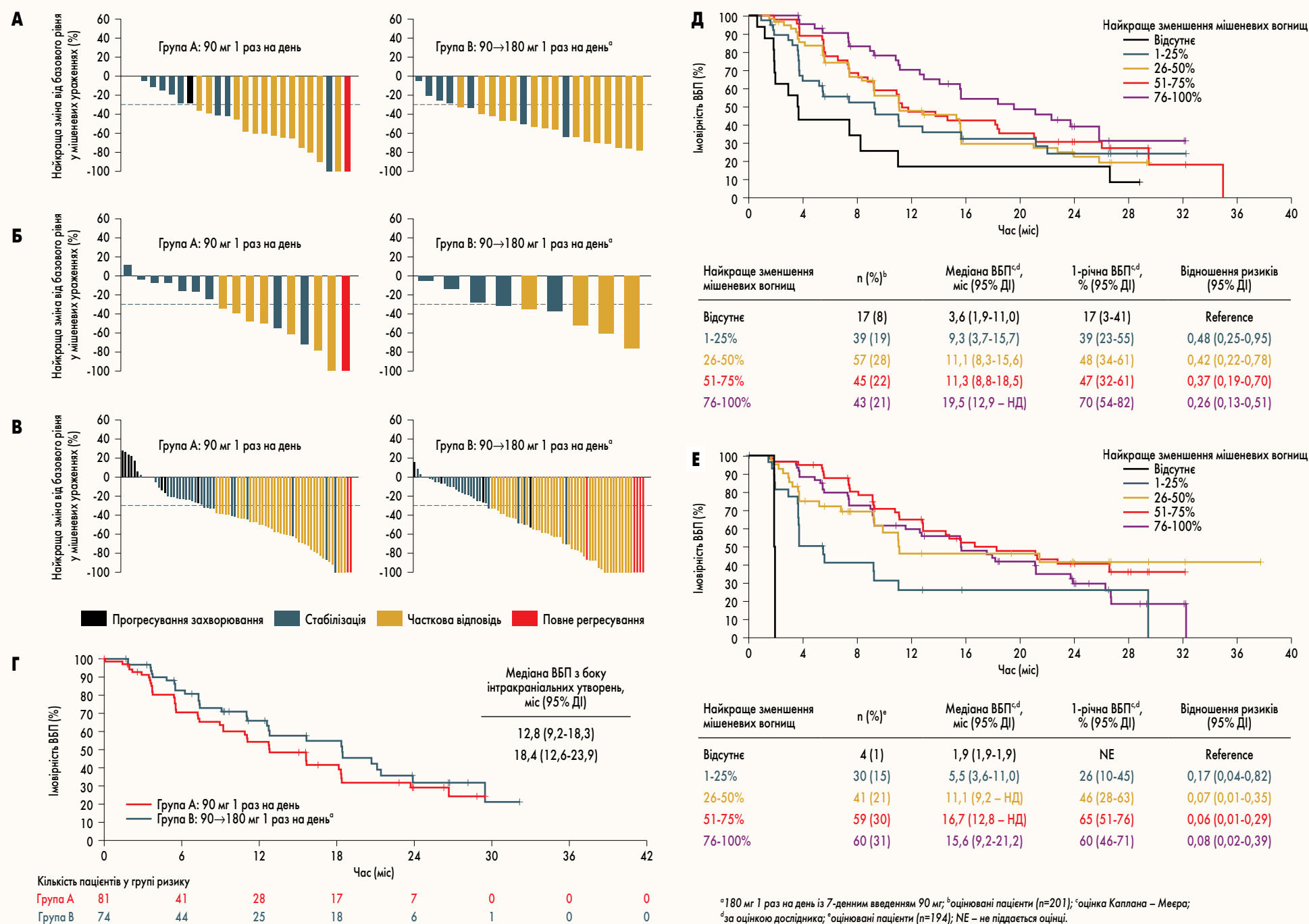


Рис. 2. Ефективність впливу бригаатинібу на метастази та найкраща відповідь мішеневих вогнищ при резистентному до кризотинібу ALK+ НДРЛ. А – відповідь інтракраніальних мішеневих утворень у пацієнтів з ≥ 1 ураженням ЦНС на базовому етапі. Про найкращий відсоток змін від базового рівня у сумі найдовших діаметрів інтра- та екстракраніальних мішеневих вогнищ повідомляється у пацієнтів, які мали принаймні одне мішеневе вогнище на базовому етапі, як оцінили дослідники. Пунктирна лінія на рівні -30% вказує на поріг часткової відповіді за RECIST версії 1.1. Б – відповідь екстракраніальних мішеневих утворень у пацієнтів з ≥ 1 ураженням ЦНС на базовому етапі. В – відповідь мішеневих утворень у пацієнтів без ураження ЦНС на базовому етапі. Г – ВБП з боку інтракраніальних утворень у пацієнтів з будь-якими метастазами в мозку на базовому рівні за оцінкою незалежного комітету (n=81, група А; n=74, група В). Д – оцінена дослідником ВБП за найкращим зменшенням мішеневих вогнищ. Е – ВБП, оцінена незалежним комітетом за найкращим зменшенням мішеневих вогнищ у пацієнтів з однією або кількома вимірюваними оцінками відповіді

Обговорення

При середньому періоді спостереження 24 міс затверджений режим дозування бригаатинібу 180 мг 1 раз на день (із 7-денним введенням 90 мг) після кризотинібу асоціювався з високим ОРВ за оцінкою незалежного комітету (56%), порівнянним із об'єктивною відповіддю на затверджені Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США інгібітори ALK – церитиніб (33-58%) [7-10] та алектиніб (46-50%) [11, 12]. Порівнянні показники відповіді на лікування цілком можуть відображати спільну активність щодо найпоширеніших механізмів резистентності до кризотинібу в організмі (поза ЦНС) або в ЦНС. Однак оцінена незалежним комітетом медіана ВБП, зумовленої прийомом бригаатинібу (16,7 міс), здається більшою порівняно з іншими препаратами в тій самій клінічній ситуації. Так, медіана ВБП у разі застосування церитинібу дорівнює 5-7 міс [7-10], алектинібу – 8-9 міс [11, 12], лорлатинібу 11,1 міс [14, 19]. Крім того, медіана ВБП, асоційована з прийомом бригаатинібу, була зіставна з такою для тієї ж дози в тій самій клінічній ситуації, яка вивчалася у І фазі дослідження бригаатинібу (16,3 міс) [20].

Чому застосування бригаатинібу асоціюється з найбільшою зафіксованою на сьогодні медіаною ВБП порівняно з будь-яким іншим інгібітором ALK другого або третього покоління, що використовується після кризотинібу, зрозуміло лише частково. За даними доклінічних досліджень, він має ширший

спектр дії проти мутацій резистентності ALK, що виникають після використання кризотинібу, ніж церитиніб або алектиніб, але не такий, як лорлатиніб [21, 22].

Режим дозування бригаатинібу 180 мг (із 7-денним введенням у дозі 90 мг) забезпечував стійку інтракраніальну активність у пацієнтів із метастазами в мозку на базовому етапі. При цьому підтверджений незалежним комітетом ОРВ інтракраніальних утворень становив 67% у пацієнтів із вимірюваними ураженнями ЦНС, середня тривалість їх відповіді – 16,6 міс, а медіана ВБП з боку інтракраніальних метастазів – 18,4 міс. Хоча порівняння результатів лікування у ЦНС з іншими інгібіторами ALK обмежене невеликими розмірами вибірки, різними характеристиками пацієнтів та методами оцінки, «інтракраніальні результати» бригаатинібу перевершують такі церитинібу [23-25]. Імовірно, лорлатиніб проявляє принаймні порівнянну активність у ЦНС [13].

У представленому аналізі з використанням даних, оцінених дослідниками, в обох групах була великою частка пацієнтів, які отримували бригаатиніб 180 мг (із 7-денним введенням 90 мг) та у яких виявляли принаймні 30% зменшення мішеневих інтракраніальних уражень проти екстракраніальних. Незважаючи на занадто малий масив даних, щоб виявити статистичну значущість, чисельна різниця (82 проти 67% на користь інтракраніальних результатів) продовжує підтверджувати важливість окремої оцінки інтра- та екстракраніальних даних, а також загального ОРВ та ВБП [26, 27].

Вищу ефективність бригаатинібу порівняно з попереднім лікуванням кризотинібом можна пояснити або базовою активністю суміжних факторів у пацієнтів, у яких не досягнута відповідь на кризотиніб, або наявністю хібнопозитивного результату ALK-тестування. Ці спостереження дозволяють припустити, що при порівнянні результатів досліджень препаратів, які застосовуються після кризотинібу, слід враховувати частку пацієнтів без попередньої відповіді на лікування кризотинібом.

Аналіз виживаності щодо зменшення мішеневих вогнищ показав, що пацієнти, у яких мішеневе вогнище зменшувалося за оцінкою незалежного комітету або оцінкою дослідника, включаючи хворих, які не досягли підтвердженої часткової відповіді, мали більші ВБП та ЗВ, ніж пацієнти без зменшення пухлини. Значення зменшення пухлини як відповідного результату при НДРЛ оцінювали в інших ретроспективних аналізах у пацієнтів із поширеним ALK+ або EGFR-мутантним НДРЛ [29-31].

Багатофакторний аналіз двох досліджень кризотинібу (n=305) виявив, що ЗВ зростала зі збільшенням квартиля зростання відповіді мішеневих вогнищ. Однак ступінь відповіді не виявився важливим предиктором ЗВ або ВБП при прогресуючому EGFR-мутантному раку легень у знаковому багатовимірному аналізі даних 5 рандомізованих досліджень (n=1081) EGFR-TKI як першої лінії лікування порівняно з хімотерапією [32].

Профіль безпеки бригаатинібу відповідав такому у попередніх дослідженнях, про нові небажані явища не повідомлялося [17, 33]. Клінічно виражені легеневі небажані явища, що виникали протягом декількох днів прийому бригаатинібу, спостерігалися у 6% учасників дослідження ALTA.

Таким чином, рекомендований режим дозування бригаатинібу (180 мг 1 раз на день із 7-денним введенням 90 мг) після застосування кризотинібу асоційований зі значною інтра-, екстракраніальною та системною активністю препарату, а також найбільшою на сьогодні медіаною ВБП серед ALK TKI другого та третього покоління. Припущення про різницю ефективності доз 90 і 180 мг доводить мету збільшити частку пацієнтів з ескалацією дози до 180 мг (група В цього дослідження) [34]. Ефективність впливу препарату на інтра- та екстракраніальні метастази та ступінь відповіді на лікування можуть бути важливими кінцевими точками для майбутніх досліджень мішеневої терапії, а відповідь на попереднє лікування кризотинібом – важливою при порівнянні даних між дослідженнями.

Список літератури знаходиться в редакції.

Huber R.M., Hansen K.H., Rodriguez L.P.-A. et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. Journal of Thoracic Oncology. Vol. 15, No. 3. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.004>.

Переклад з англ. Назар Лукавецький

Перспективи використання ксиліту як засобу для селективного пригнічення проліферації ракових клітин

Важливим напрямом лікування онкологічних хворих є супровідна терапія, яка вирішує низку проблем, пов'язаних із пухлиною чи небажаними явищами, зумовленими основним протипухлинним лікуванням. Сьогодні опубліковано чимало наукових робіт, присвячених цій тематичі. Результати досліджень показують, що деякі засоби, які застосовуються як допоміжна терапія в онкологічних пацієнтів, мають потенційні протиракові властивості. У попередньому номері вміщено короткий огляд дослідження N. Tomopou та співавт. (2020), у якому висвітлено протипухлинну дію ксиліту, зумовлену регулюванням рівня глутатіону. У цій статті пропонуємо ознайомитися з не менш цікавими результатами наукової роботи D. Trachootham та співавторів.

Вибіркове інгібування проліферації клітин раку ротової порожнини як наслідок пригнічення гліколізу при частковому заміщенні глюкози ксилітом

При різних видах раку спостерігають підвищену утилізацію глюкози. Це зумовлює необхідність пошуку альтернативного вуглеводу, який забезпечуватиме нормальні тканини енергією, але уповільнюватиме ріст пухлин. D. Trachootham та співавт. (Partial substitution of glucose with xylitol suppressed the glycolysis and selectively inhibited the proliferation of oral cancer cells. Nutrition and cancer. 2017; 69 (6): 862-872) дослідили вплив цукрових спиртів на проліферацію клітин раку ротової порожнини в порівнянні з нетрансформованими клітинами.

Зміна енергетичного обміну є особливістю раку [1], тому надходження поживних речовин впливає не тільки на стан хворого на рак, а й на прогресування захворювання [2]. Переконливі дані свідчать про те, що підбір дієти відіграє важливу роль у підвищенні виживаності онкохворих і в запобіганні рецидиву раку [2, 3]. Розуміння відмінностей в метаболізмі ракових і нормальних клітин є важливим для розроблення відповідного дієтичного харчування для онкопацієнтів. Доведено, що збільшення поглинання глюкози і швидкості її переробки є критичним

для проліферації, трансформації клітин багатьох видів раку та його прогресування [5, 6].

Гліколіз — початковий процес метаболізму глюкози. У нормальних клітинах за адекватної кількості кисню цей процес є аеробним. Глюкоза перетворюється на піруват, а потім на ацетил-Со-А, з якого в циклі Кребса генерується АТФ [7]. В умовах гіпоксії нормальні клітини переходять на анаеробний гліколіз, при якому утворюється лактат. Ракові клітини можуть використовувати як аеробний, так і анаеробний варіант навіть за нормального рівня кисню (так званий ефект Варбурга). Глюкоза є основним джерелом енергії для нормальної тканини, але також і основним «паливом» для росту ракових клітин і прогресування захворювання. Це зумовлює пошук альтернативного вуглеводу, який буде забезпечувати енергією нормальні клітини, але не сприятиме росту та метастазуванню раку [6].

Ксиліт і сорбіт є потенційними кандидатами на цю роль. У нормальних клітинах людини ксиліт метаболізується через пентозофосфатний шлях [8]. Ксиліт — це п'ятивуглецевий цукровий спирт, що в невеликій кількості міститься у ягодах і фруктах, тканинах рослин і тварин [9]; 1 г цієї речовини дає 2,4 ккал енергії. Ксиліт має низький глікемічний індекс, володіє інгібуючими властивостями щодо

бактерій (входить до складу жувальних гумок, зубних паст). Примітно, що ксиліт пригнічував ріст каріогенних бактерій *Streptococcus mutans* шляхом інгібування анаеробного гліколізу [12, 13]. Оскільки посилення гліколізу спостерігається в багатьох ракових клітинах [6, 14], можна припустити, що ксиліт здатний впливати на продукцію ними енергії.

Рак ротової порожнини з високою частотою рецидивів (30%) і смертністю (50%) є шостим за поширеністю у світі [16]. Неправильне харчування є серйозною проблемою для пацієнтів, які перенесли рак ротової порожнини, і прямо пов'язане з низьким рівнем виживаності [17, 18]. Тому оптимізація харчування має важливе значення для профілактики раку ротової порожнини [19]. Доведено, що клітини цього виду раку використовують глюкозу як основне джерело енергії [20]. Однак досі не було відомо про вплив ксиліту на проліферацію клітин раку ротової порожнини.

Часткове заміщення глюкози ксилітом значуще пригнічує проліферацію клітин раку ротової порожнини, але не впливає на ріст іморталізованих нетрансформованих клітин

Клітини шести видів плоскоклітинної карциноми ротової порожнини (CAL-27, FaDu, SCC4, SCC9, SCC15

і SCC25) і однієї лінії нетрансформованих кератиноцитів ротової порожнини (OKF6/TERT2) культивували в середовищах, які містили 1 мг/мл глюкози і 5,8 мг/мл ксиліту або сорбіту, що забезпечувало таку ж кількість енергії, як для контрольної групи (4,5 мг/мл глюкози).

Як показано на рисунку 1, часткова заміна глюкози в культуральному середовищі на ксиліт (або сахарозу та ксиліт) сприяла значному зменшенню кількості проліферуючих клітин раку ротової порожнини (рис. 1А) і при цьому не чинила впливу на проліферацію нетрансформованих епітеліальних клітин ротової порожнини (рис. 1Б).

Це свідчить про селективну протиракову активність ксиліту. Примітно, що хоча часткове заміщення глюкози тільки сахарозою або тільки сорбітом незначно зменшувало кількість проліферуючих ракових клітин (без статистично значущої різниці), комбінація сахарози і ксиліту або сорбіту синергічно пригнічувала проліферацію клітин раку ротової порожнини.

Оскільки результати дослідження з резазурином показали, що протираковий ефект ксиліту був сильнішим, ніж сорбіту, саме ксиліт був обраний для підтвердження його супресивного ефекту на 3 клітинних лініях раку ротової порожнини (CAL-27, FaDu і SCC4) за допомогою аналізу оцінки життєздатності

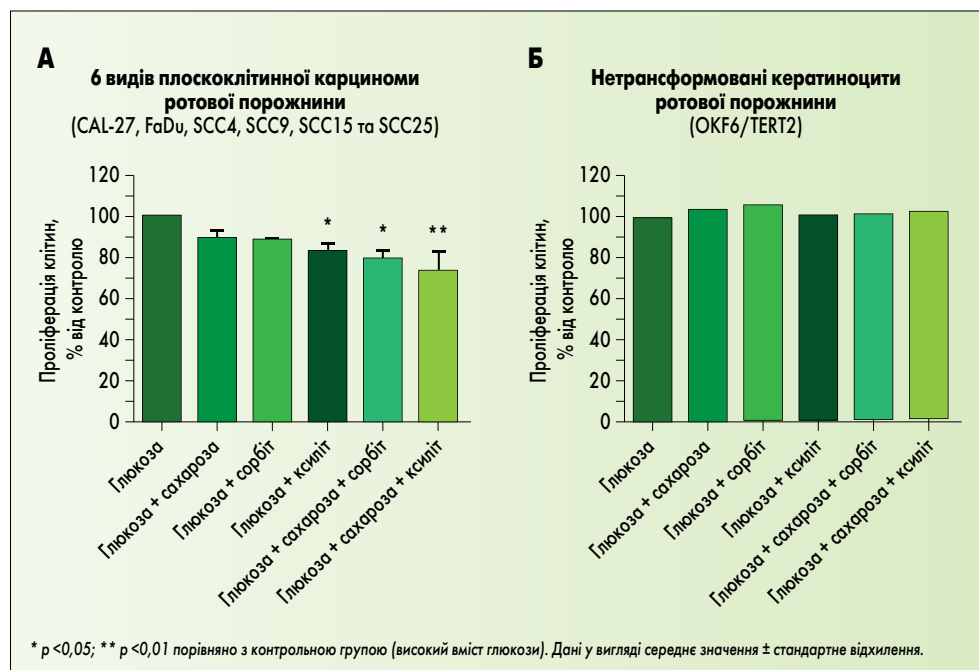


Рис. 1. Часткове заміщення глюкози ксилітом значуще пригнічує проліферацію клітин раку ротової порожнини, але не іморталізованих нетрансформованих клітин.

А – 18 експериментів з 6 лініями клітин раку ротової порожнини (по 3 для кожної); Б – 3 експерименти з нетрансформованими кератиноцитами ротової порожнини

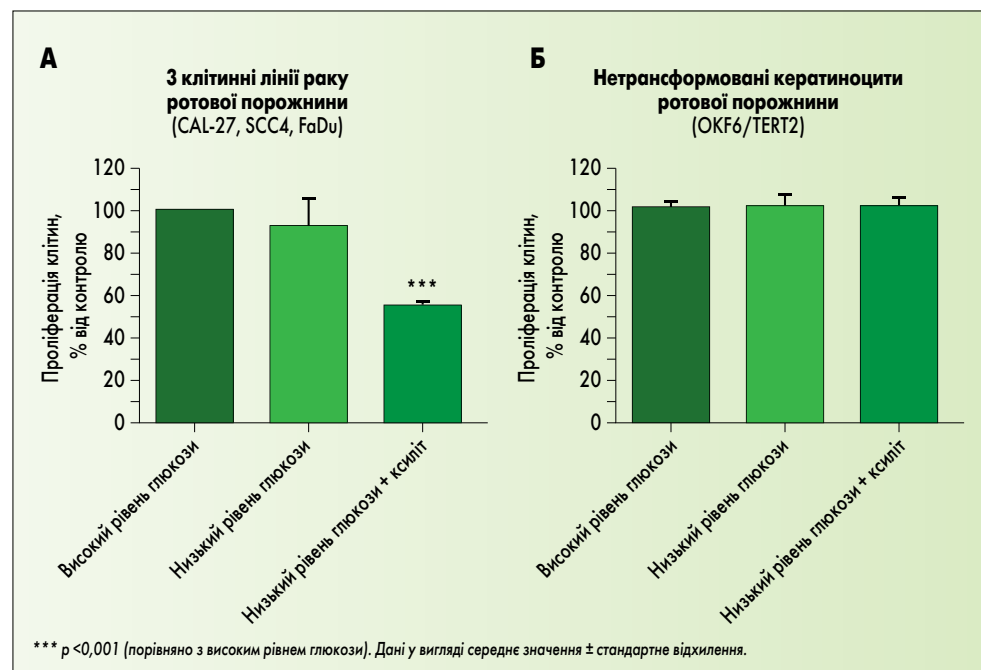


Рис. 2. Низький рівень глюкози в поєднанні з ксилітом (але не лише низький рівень глюкози) сприяв вибірково пригніченню проліферації клітин раку ротової порожнини.

А – 9 експериментів на 3 різних клітинних лініях раку ротової порожнини (CAL-27, SCC4, FaDu, по 3 для кожної); Б – 3 експерименти з нетрансформованими кератиноцитами ротової порожнини (OKF-6/TERT2)

клітин з 3-(4,5-диметилгіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію бромідом, заснованого на визначенні активності дегідрогенази мітохондрій. Як показано на рисунку 2, після 72-годинної інкубації середня кількість проліферуючих клітин раку ротової порожнини значуще зменшувалася при культивуванні в середовищах із низьким рівнем глюкози і ксилітом (1,0 і 5,8 мг/мл відповідно). Щодо нетрансформованих клітин ніякого ефекту не спостерігалось. Оскільки вплив середовища з низьким вмістом глюкози значно не відрізнявся від впливу середовища з її високим вмістом (4,5 мг/мл глюкози), ефект інгібування росту в цьому разі, ймовірно, був зумовлений саме впливом ксиліту.

Часткове заміщення глюкози ксилітом значуще пригнічує синтез АТФ у клітинах раку ротової порожнини, а додавання D-ксилозу зумовлює посилення супресії

Оскільки цукор є основним субстратом для енергетичного резерву – АТФ, необхідного для проліферації клітин, ефект пригнічення росту клітин ксилітом може бути наслідком зменшення вироблення АТФ. Було показано, що часткова заміна глюкози в культуральних середовищах на ізокалоричну кількість ксиліту призвела до істотного зниження утворення АТФ через 24 год після інкубації.

Оскільки ксиліт має бути перетворений на D-ксилозу до енергетичного метаболізму, то в разі зумовленої зниженою утилізацією ксиліту раковими клітинами затримки синтезу АТФ можна очікувати відновлення синтезу АТФ при надходженні D-ксилозу. Для перевірки цієї гіпотези ксиліт частково замінили на D-ксилозу в середовищі з низьким вмістом глюкози і досліджували, чи може D-ксилоза «врятувати» АТФ-супресивний ефект ксиліту. З'ясувалося, що часткова заміна ксиліту на D-ксилозу не відновлювала синтез АТФ, але натомість значуще потенціювала ефект його пригнічення ксилітом.

Було також показано, що часткове заміщення ксиліту D-ксилозою посилювало пригнічувальну дію ксиліту на проліферацію клітин. Грунтуючись на цих висновках, D. Trachootham та співавт. вважали малоімовірною гіпотезу про те, що пригнічення синтезу АТФ було зумовлене зниженням використання ксиліту, і постулювали, що такий ефект може бути результатом впливу ксиліту на метаболізм глюкози.

Часткове заміщення глюкози ксилітом значуще пригнічує активність гліколітичного ферменту фосфоглюкокінази у клітинах раку ротової порожнини

Оскільки метаболізм глюкози першочергово регулюється активністю фосфоглюкокінази (ФФК) і було показано, що ксиліт інгібує активність ФФК бактерій [13], дослідники оцінили вплив ксиліту на активність ФФК клітин людини. З'ясувалося, що при заміщенні глюкози ксилітом спостерігалось значуще пригнічення активності ФФК (протягом 24 год)

і проліферації клітин (протягом 72 год). Отримані дані свідчать про те, що зниження синтезу АТФ, ймовірно, є результатом інгібування активності гліколітичного ферменту ФФК. Цікаво, що в порівнянні з високим рівнем глюкози комбінація високого рівня глюкози і ксиліту пригнічувала активність ФФК, але не впливала на життєздатність клітин. Дослідники припустили, що надлишок глюкози може компенсувати зниження активності ФФК. На противагу цьому комбінація низького рівня глюкози і ксиліту забезпечувала інгібування і активності ФФК, і проліферації клітин порівняно лише з низьким вмістом

глюкози. Ці результати показали, що часткове заміщення глюкози ксилітом може бути ефективним підходом для пригнічення активності ФФК, утворення АТФ і проліферації клітин.

Обговорення й висновки

Отримані результати дозволяють припустити, що часткова заміна глюкози на цукрові спирти, особливо ксиліт, може бути корисною для пацієнтів, які перенесли рак ротової порожнини. Часткове заміщення глюкози ксилітом забезпечувало нормальну проліферацію нетрансформованих клітин, проте значно пригнічувало проліферацію клітин раку ротової порожнини.

Дизайн дослідження був розроблений з урахуванням фактичного споживання компонентів людиною. Оскільки, відповідно до стандартів харчування [23], використання ксиліту з їжею обмежене 30 г на день, ксиліт, безумовно, не може повністю замінити глюкозу в раціоні. Можна застосувати схему часткової заміни – зниження кількості глюкози і додавання ксиліту. D. Trachootham та співавт. першими повідомили про оцінку протипухлинного ефекту ксиліту в дослідженні з дизайном на основі принципів дієти.

Список літератури знаходиться в редакції.

Матеріал підготовлений за підтримки фармацевтичної компанії «Юрія-Фарм».



Ксилат® природна життєва енергія



- ➡ Продукція енергії на 10% більше, ніж при метаболізмі глюкози¹.
- ➡ Не використовується клітинами пухлини в якості енергетичного субстрату³.
- ➡ Природний проміжний продукт вуглеводного обміну у людей¹.
- ➡ Джерело енергії з інсулінонезалежним шляхом утилізації¹.
- ➡ 80% накопичується у вигляді глікогену¹.
- ➡ Стимулює білковосинтетичну функцію печінки².
- ➡ Активує антиоксидантні системи².
- ➡ Корегує метаболічний ацидоз¹.

Література:

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат®. 2. Царев А.В., Костыря А.П., Черненко В.Г., Панченко Г.В., Усенко Л.В., Передерий М.Н., Шайда О.А. Ксилат® в комплексі інтенсивної терапії при критических состояниях. «Мистецтво Лікування» (041). Препарати та технології (інтенсивна терапія). 2007. 3. Partial Substitution of Glucose with Xylitol Suppressed the Glycolysis and Selectively Inhibited the Proliferation of Oral Cancer Cells. – PubMed – NCBI Nutr. Cancer. 2017 Aug-Sep 69 (6) 862-872. DOI: 10.1080/01635581.2017.1339097. Epub 2017 Jul 18. РП №UA/1070/01/01 термін дії необмежений з 02.01.2019р.

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua



Після встановлення діагнозу
метастатичний рак молочної залози HR+/HER2–

НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

НОВІ ДАНІ

KISQALI — інгібітор CDK4/6 з трьома показаннями до ТЕРАПІЇ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ, що підтверджують дані ТРЬОХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІІІ ФАЗИ*

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПРЕМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
з **ІА** та агоністом ЛГРГ
як терапія першої лінії

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
з **ФУЛВЕСТРАНТОМ**
як терапія першої або
другої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
з **ІА** як терапія
першої лінії

КІСКАЛІ (KISQALI)

Склад: діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибоциклібу сукцинат, що еквівалентно рибоциклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики. Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в пременопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютенізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ). **Противопоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортів Р-пр. BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибоцикліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Кіскалі дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибоциклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складатиме повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім – 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перименопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому Кіскалі. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препарату Кіскалі обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію.

Термін придатності. 3 роки. **Упаковка. 1.** По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **2.** По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із **повною Інструкцією для медичного застосування препарату КІСКАЛІ. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

1. Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(7): 904-915.

2. Slamon DJ. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018; 36(24): 2465-2472.

3. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1; 29(7): 1541-1547. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov 1; 30(11): 1842.

* **MONALEESA-7:** Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ® зазначали покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,799 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: Перша лінія терапії (de novo або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування мРМЗ) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування <12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ГТ – гормональна терапія; ЧДП – час до погіршення.

Ця інформація призначена лише для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню на медичних чи фармацевтичних виставках, семінарах, конференціях та інших заходах чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонене. Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартіс». Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу КІСКАЛІ® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389-39-33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.

Результати дослідження MONALEESA-3: рибоцикліб збільшує загальну виживаність пацієнток з поширеним HR+ раком молочної залози

Рибоцикліб є одним із трьох селективних інгібіторів циклінзалежних кіназ 4 та 6 (CDK4/6), який перешкоджає фосфорилюванню білка ретинобластоми (pRb) й таким чином обмежує подальший розвиток клітинного циклу через його зупинку в фазі G1. Відомо, що при раку молочної залози (PM3) часто пошкоджується сигнальний шлях CDK4/6-p16-Rb (C.E. Caldon et al., 2006), який у зв'язку з цим вивчається як потенційна терапевтична мішень. Рибоцикліб нині затверджений для лікування поширеного гормон-рецепторпозитивного (HR+) PM3 без експресії рецепторів 2 типу людського епідермального фактора росту (HER2-) завдяки істотному покращенню виживаності без прогресування (ВБП) порівняно зі стандартною терапією.

MONALEESA (Mammary Oncology Assessment of LEE011's Efficacy and Safety) – серія клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності та безпеки рибоциклібу у хворих на PM3. MONALEESA-3 – міжнародне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази, у якому порівнювали застосування рибоциклібу з плацебо у комбінації з фулвестрантом у жінок у постменопаузі з HR+/HER2-поширеним PM3.

Опубліковані D.J. Salmon та співавт. (2018) результати первинного аналізу дослідження MONALEESA-3 показали істотне збільшення тривалості ВБП у групі пацієнток, які отримували рибоцикліб. Відповідні показники становили 20,5 проти 12,8 міс (відношення ризиків – BP – 0,59; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,48-0,73; $p < 0,001$). У 2020 р. D.J. Salmon та співавт. оприлюднили результати аналізу загальної виживаності (ЗВ) з дослідження MONALEESA-3, з якими пропонуємо ознайомитися.

Варто зазначити, що у дослідженні MONALEESA-3 пацієнток розподілили на дві підгрупи: тих, для яких призначено

лікування було першою лінією, та учасниць, яким було призначено другу лінію терапії або у яких відзначено ранній рецидив (протягом 12 місяців після ад'ювантної чи неoad'ювантної ендокринної терапії). Додатково дослідників цікавив взаємозв'язок попередньої відповіді на ендокринну терапію з потенційним впливом на виживаність.

Загалом у дослідження MONALEESA-3 було залучено 726 хворих, медіана спостереження за якими становила 39,4 міс (щонайменше 35,8 міс), а медіана тривалості лікування у групі рибоциклібу – 15,8 міс, відповідний показник для контрольної групи – 12,0 міс.

На момент аналізу даних було задокументовано 275 випадків смерті: померли 167 (34,5%) з 484 пацієнток групи рибоциклібу та 108 (44,6%) із 242 пацієнток контрольної групи. ЗВ (рис. 1) через 42 міс становила 57,8% (95% ДІ 52,0-63,2) у пацієнток, які отримували рибоцикліб, та 45,9% (95% ДІ 36,9-54,5) – плацебо. Істотне покращення ЗВ було відмічене у хворих групи рибоциклібу з 28% зниженням відносного

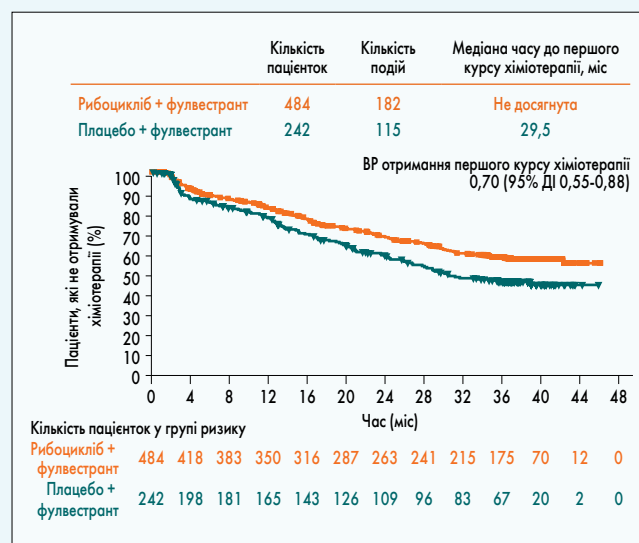


Рис. 3. Час до початку хіміотерапії

ризик смерті (BP 0,72; 95% ДІ 0,57-0,92; $p = 0,00455$). На момент повторного аналізу результатів дослідження MONALEESA-3 медіана ЗВ у групі рибоциклібу не була досягнута, в той час як у групі плацебо відповідний показник становив 40 міс.

Таким чином, отримані результати проміжного аналізу були визнані групою дослідників як остаточні, оскільки вони перевершили граничний ліміт, продемонструвавши значно вищу ефективність рибоциклібу порівняно з плацебо.

Підгруповий аналіз (рис. 1) показав, що 26,6% пацієнток основної групи та 36,7% пацієнток контрольної, які отримували першу лінію терапії, померли. ЗВ через 42 міс становила 66,9 (95% ДІ 58,7-73,9) та 56,3% (95% ДІ 44,2-66,8) відповідно (BP=0,70; 95% ДІ 0,48-1,02). Медіана ЗВ у досліджуваній групі не була досягнута, у контрольній становила 45,1 міс. На момент аналізу із підгрупи жінок, які мали ранній рецидив або яким призначено другу лінію терапії, померло 43% хворих, що приймали рибоцикліб, і 55% – плацебо. Медіана ЗВ становила відповідно 40,2 проти 32,5 міс (BP 0,73; 95% ДІ 0,53-1,00).

Загалом ВБП (рис. 2) була аналогічною такій, як при первинному аналізі даних. Автори відмічають, що медіана ВБП у пацієнток, включених у дослідження на першій лінії лікування, яка не була досягнута при первинному аналізі результатів, становила 33,6 міс (95% ДІ 37,1-41,3) у групі рибоциклібу та 19,2 міс (95% ДІ 14,9-23,6) у групі плацебо (BP 0,55; 95% ДІ 0,42-0,72).

Відмічено, що 74,8% пацієнток із групи рибоциклібу та 86,4% із групи плацебо припинили терапію в рамках протоколу лікування дослідження MONALEESA-3. Подальше протипухлинне лікування отримали 81,5 та 84,7% пацієнток відповідно. Хіміотерапію згодом провели 35,9% хворих в обох групах. При цьому частка пацієнток, які протягом 42 міс не отримували хіміотерапію, становила 56,4% (95% ДІ 51,3-61,1) у групі рибоциклібу та 43,7% (95% ДІ 36,3-50,8) у групі плацебо (рис. 3).

Побічні явища були такими самими, про які раніше вже повідомлялось при первинному аналізі даних, та частіше спостерігались у групі рибоциклібу порівняно з плацебо. Серед побічних явищ 3-4 ступеня тяжкості найчастіше реєстрували нейтропенію (57,1% у групі рибоциклібу проти 0,8% у групі плацебо), гепатобіліарну токсичність (13,7% у групі рибоциклібу проти 5,8% у групі плацебо) та подовження інтервалу Q-T (3,1% у групі рибоциклібу проти 1,2% у групі плацебо).

MONALEESA-3 – друге масштабне клінічне дослідження рибоциклібу III фази, результати якого показали збільшення ЗВ у пацієнток із поширеним HR+/HER2- PM3. За даними дослідження MONALEESA-7, збільшення ЗВ на 29% було продемонстроване у жінок у пре- та перименопаузі.

Отримані результати вказують на доцільність призначення рибоциклібу у комбінації з фулвестрантом як стартової терапії при поширеному HR+/HER2- PM3, а також при ранньому рецидиві чи як другої лінії терапії.

За матеріалами D.J. Salmon et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2020; 382: 514-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.

Підготувала **Олена Поступаленко**

Більше матеріалів
тут:

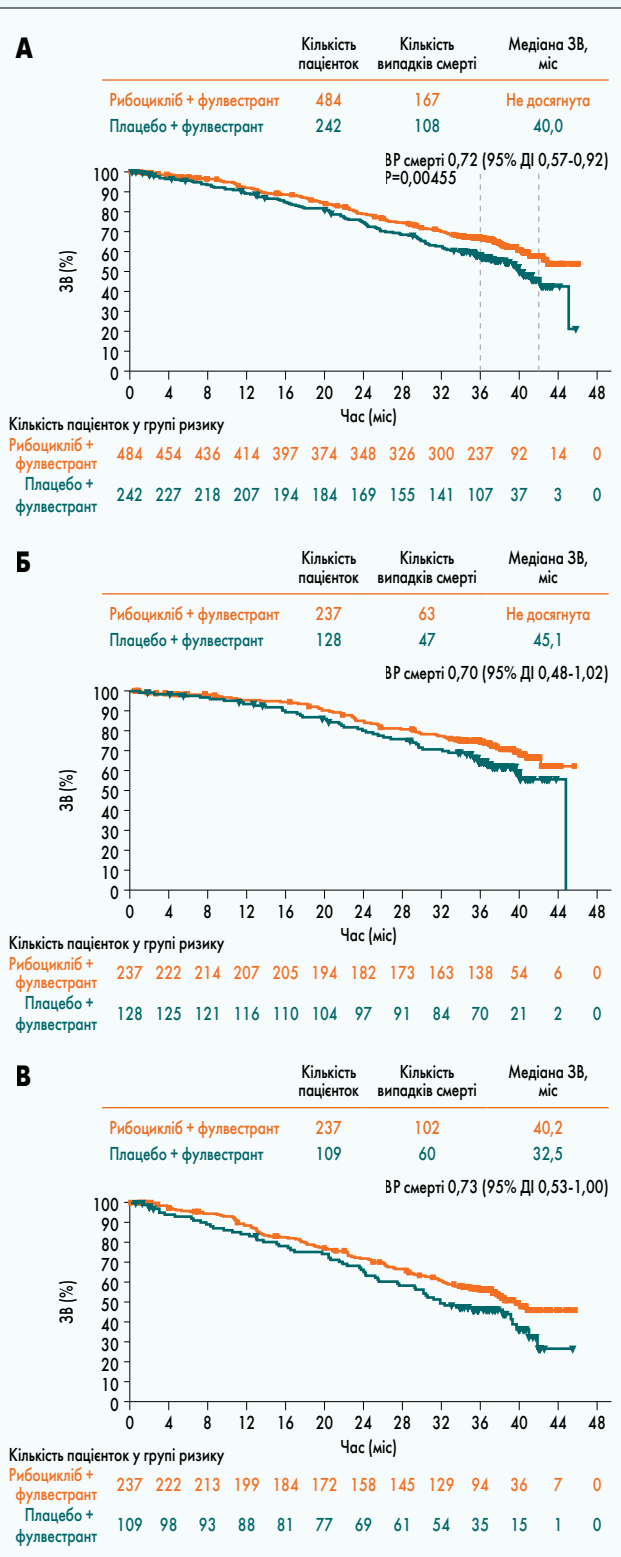


Рис. 1. ЗВ у пацієнток дослідження MONALEESA-3. А – загальна популяція. Б – перша лінія терапії. В – ранній рецидив або друга лінія терапії

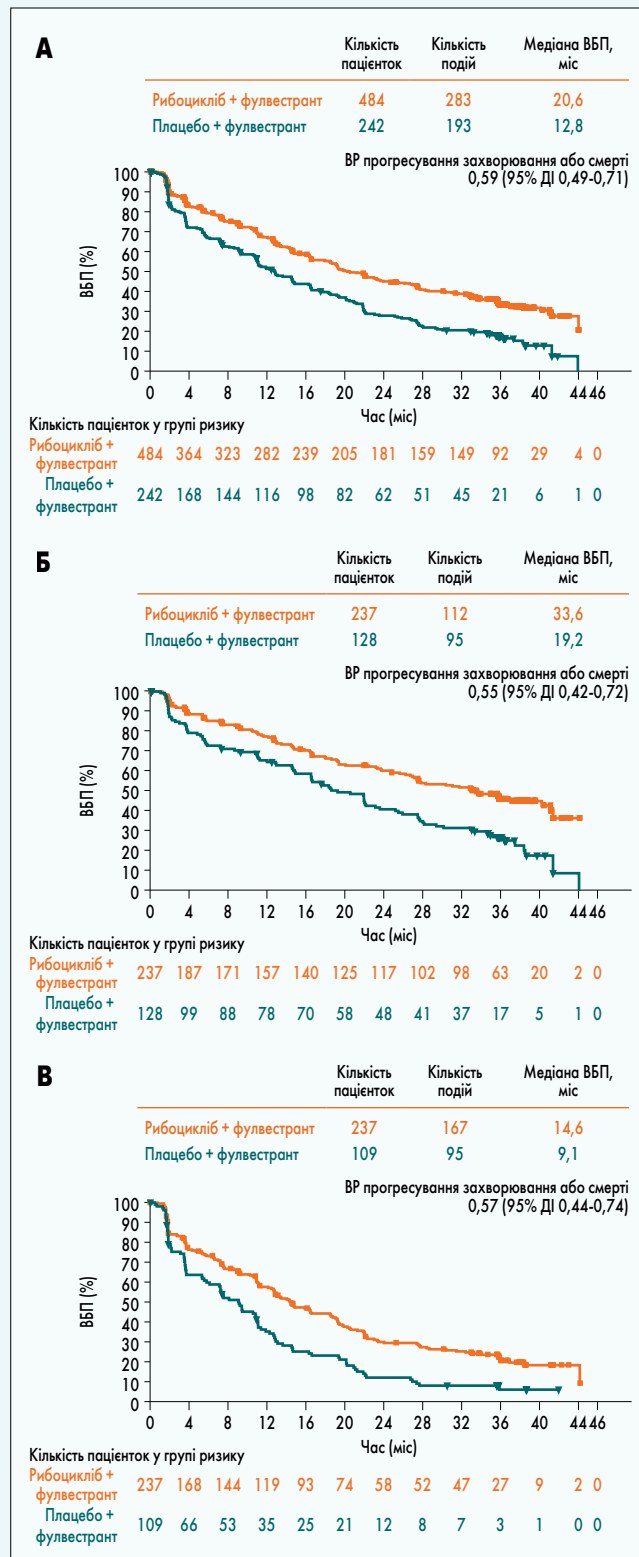


Рис. 2. ВБП у пацієнток дослідження MONALEESA-3. А – загальна популяція. Б – перша лінія терапії. В – ранній рецидив або друга лінія терапії

Даратумумаб у лікуванні рецидивів та рефрактерних форм множинної мієломи

За останні 20 років завдяки впровадженню новітніх лікарських засобів вдалося досягти чималого успіху у лікуванні множинної мієломи (ММ), що відображається істотним збільшенням загальної виживаності (ЗВ) хворих. За даними Національного інституту раку США, рівень 5-річної ЗВ хворих на ММ сягає 53,9%. В Україні цей показник більш ніж у 2 рази нижчий і становить 25%. Ці дані показують, що ММ залишається невиліковним захворюванням, і проблема пошуку ефективної терапії для пацієнтів із ним є надзвичайно актуальною. Слід зазначити, що важливою стратегією лікування ММ є консолідація зусиль для проведення максимально ефективної 1-ї та 2-ї лінії терапії, це дозволяє згодом досягти найкращого результату. Пропонуємо читачам цікаві доповіді, які українські науковці представили у рамках майстер-класу «Терапія рецидивів та рефрактерних форм множинної мієломи у 2021 році».



Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок

розповіла про стандарти та нові підходи в діагностиці та лікуванні рецидивів і рефрактерних форм множинної мієломи (ppMM).

— У 2014 р. були оновлені діагностичні критерії Міжнародної робочої групи з мієломи (International Myeloma Working Group, IMWG). Діагноз симптомної ММ встановлюється на підставі наявності $\geq 10\%$ плазматичних клітин у кістковому мозку (КМ) та/або плазмоцитоми в біопсійному матеріалі ураженої тканини, ≥ 1 критерію CRAB чи біомаркера злоякісного перебігу. Критерії CRAB (C – Calcium elevated; R – Renal failure; A – Anemia; B – Bone) включають гіперкальціємію ($> 2,65$ ммоль/л, або $> 11,5$ мг/дл); ниркову недостатність (рівень креатиніну сироватки крові > 177 мкмоль/л, або > 2 мг/дл); анемію (вміст гемоглобіну < 100 г/л або нижчий за нижню межу норми більше ніж на 20 г/л); ураження кісток (одне або більше остеолітичних вогнищ, виявлених при рентгенографії, комп'ютерній томографії чи позитронно-емісійній томографії). Також було затверджено 3 додаткових біомаркери злоякісного перебігу ММ: наявність $\geq 60\%$ моноклональних плазматичних клітин у КМ, співвідношення залучених/незалучених вільних легких ланцюгів (ВЛЛ) імуноглобулінів сироватки крові > 100 ; > 1 літичного вогнища > 5 мм у діаметрі при виконаній магнітно-резонансній томографії.

У 2016 р. IMWG затвердила оновлені критерії відповіді на терапію при ММ, які наведені у таблиці. Про прогресування хвороби свідчать збільшення на $\geq 25\%$ вмісту М-протеїну сироватки від мінімального досягнутого (абсолютне збільшення в сироватці крові ≥ 5 г/л, в сечі ≥ 200 мг/добу), кількість плазматичних клітин у КМ $\geq 10\%$, поява нових вогнищ у кістках або збільшення розмірів раніше виявлених вогнищ, поява плазмоцитом у м'яких тканинах або збільшення їх розмірів, гіперкальціємія ($> 2,65$ ммоль/л, або $> 11,5$ мг/дл). У разі ММ, яка ідентифікується лише за ВЛЛ, при прогресуванні хвороби має визначатися збільшення різниці рівня залучених і незалучених ВЛЛ на 100 мг/л. Клінічними ознаками рецидиву ММ, при якому може не спостерігатися негативна динаміка рівня М-протеїну, є поява нових плазмоцитом у м'яких тканинах або нових вогнищ у кістках, збільшення розмірів раніше виявлених плазмоцитом чи кісткових вогнищ на 50% (не менше ніж на 1 см), гіперкальціємія ($> 2,65$ ммоль/л, або $> 11,5$ мг/дл) анемія (вміст гемоглобіну на 20 г/л та більше нижчий від норми), підвищення рівня креатиніну (≥ 177 мкмоль/л).

Таблиця. Критерії відповіді на терапію при ММ (S. Kumar et al., 2016)	
Відповідь	Критерії відповіді
Глибока повна відповідь (гПВ)	ПВ при нормальному співвідношенні сироваткових ВЛЛ та відсутності клональних плазматичних клітин у КМ (за даними імуногістохімічного чи імунофлуоресцентного дослідження)
Повна відповідь (ПВ)	Відсутність парапайтеїну в сироватці крові та сечі (за даними імунофіксації) Кількість плазматичних клітин у мієлограмі $\leq 5\%$ Відсутність плазмоцитом м'яких тканин
Дуже добра часткова відповідь (ддЧВ)	М-протеїн у сироватці крові та сечі виявляється лише методом імунофіксації, але при електрофорезі, або $\geq 90\%$ зниження вмісту М-протеїну сироватки Зниження рівня М-протеїну у сечі до < 100 мг/добу При оцінці відповіді на терапію за допомогою визначення сироваткових ВЛЛ необхідним критерієм є зниження на $\geq 90\%$ різниці між залученими та незалученими ВЛЛ
Часткова відповідь (ЧВ)	$\geq 50\%$ зниження рівня М-протеїну сироватки крові і зниження через 24 год М-протеїну у сечі $\geq 90\%$, при цьому абсолютна кількість М-протеїну не має перевищувати 200 мг/добу Якщо аналіз на М-протеїн у сироватці та сечі не інформативний, необхідне зниження на $\geq 50\%$ різниці між залученими та незалученими ВЛЛ у сироватці крові Якщо аналіз на сироваткові ВЛЛ також не інформативний, ЧВ визначається як зменшення на $> 50\%$ плазматичних клітин кісткового мозку складає $\geq 30\%$ Крім вказаних вище критеріїв, також необхідне зменшення на $\geq 50\%$ розміру плазмоцитом м'яких тканин
Мінімальна відповідь	Зниження вмісту М-протеїну сироватки крові на 25-40%, в добовій сечі – на 50-89% (однак абсолютний показник вищий за 200 мг/добу) Зменшення плазмоцитом м'яких тканин на 25-49% Відсутність збільшення розмірів або кількості літичних вогнищ у кістках (розвиток компресійного перелому не виключає відповідь)
Стабілізація захворювання	Не відповідає критеріям ПВ, ддЧВ, ЧВ або прогресуючого захворювання

До 2017 р. показанням до активного лікування ММ був клінічний рецидив хвороби. Однак у кінці 2017 р. з'явилися рекомендації Американського товариства гематологів, у яких були наведені значущі ознаки біохімічного рецидиву, що потребують призначення протирецидивного лікування: подвоєння кількості М-протеїну при повторному дослідженні з інтервалом не більше 2 міс, наявність за даними 2 послідовних досліджень щонайменше однієї з таких ознак: збільшення М-градієнту на > 10 г/л, або збільшення екскреції білка Бенс-Джонса з сечею на > 500 мг/добу, або збільшення залучених ВЛЛ на ≥ 200 мг/л (при аномальному співвідношенні ВЛЛ), або збільшення залучених ВЛЛ $> 25\%$.

Справжній прорив у лікуванні хворих на ММ пов'язаний із появою імуномодулюючих агентів та інгібіторів протеасом. Поступово почали використовувати багатокомпонентні режими лікування, моноклональні антитіла. Завдяки новим методам лікування з 2000 рр. спостерігається стійка динаміка збільшення ЗВ таких хворих.

На сьогодні ММ залишається невиліковним захворюванням. Як правило, після кількох ліній терапії при ММ розвивається рефрактерний рецидив. Крім того, до 3-ї лінії терапії доживає лише третина пацієнтів. Тому вкрай важливо застосовувати максимально ефективне лікування якомога раніше.

Згідно з клінічними настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2021, версія 4), пацієнтам з рецидивом чи прогресуванням симптомної ММ рекомендовані терапії, участь у клінічному дослідженні, аутологічна/алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Серед терапевтичних режимів із високим рівнем доказовості, які рекомендовані NCCN, пацієнтам з ММ, що раніше отримували терапію, в Україні доступні лише комбінації бортезоміб + леналідомід + дексаметазон (VRD); даратумумаб + бортезоміб + дексаметазон (D-Vd); даратумумаб + леналідомід + дексаметазон

(D-Rd). Серед інших рекомендованих терапевтичних опцій в Україні доступні режими з бендамустином (бендамустин + бортезоміб/леналідомід/ліпосомальний доксорубіцин/циклофосфамід + дексаметазон); циклофосфамід + леналідомід + дексаметазон; помалідомід + циклофосфамід + дексаметазон.

На вибір терапії при рецидиві ММ впливають 3 групи факторів: з боку пацієнта (вік, функціональний статус, наявність ниркової недостатності, порушення кровотворення внаслідок попередньої імуносупресії, наявна токсичність, супутні хвороби), з боку хвороби (статус ризику, агресивність рецидиву, відповідь на попередню терапію) та лікування (рефрактерність до попередньої лінії терапії, монорежим чи комбінація, спосіб введення препаратів, вартість, токсичність). У разі першого рецидиву при терапії необхідно враховувати час, що минув від 1-ї лінії терапії, та відповідь на неї. При першому рецидиві можна використовувати триплетну та дуплетну терапію. Триплетний режим є більш ефективним, однак дуплетний режим розглядається як можливий варіант лікування для ослаблених пацієнтів. Можливе також повторне призначення препарату з урахуванням первинної відповіді та тривалості періоду без терапії.

У настановах Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо лікування ММ зазначено, що терапія першого рецидиву ММ залежить від наявності/відсутності рефрактерності до леналідоміду (як найбільш частого компонента 1-ї лінії терапії). При відсутності рефрактерності до 2-ї лінії терапії можливе застосування дуплетної та триплетної схем на основі леналідоміду (Rd, D-Rd). У разі рефрактерності до леналідоміду рекомендовані схеми з бортезомібом (Vd, D-Vd), помалідомідом, карфілзомібом (не зареєстрований в Україні).

Актуальною проблемою, яка негативно впливає на виживаність пацієнтів з ММ, є подвійна рефрактерність (рефрактерність

щонайменше до одного інгібітора протеасом та одного імуномодулюючого засобу). Найпоширенішим варіантом є розвиток рефрактерності до леналідоміду та бортезомібу. На сьогодні немає стандарту лікування хворих на ММ з подвійною рефрактерністю, а терапевтичних опцій для цієї категорії хворих вкрай мало. У разі рефрактерності до трьох класів препаратів (потрійна рефрактерність) рекомендована участь пацієнта в клінічному дослідженні.

Сьогодні у всьому світі використовують персоналізований підхід до ведення пацієнта, коли при виборі терапії враховують побажання пацієнта, коморбідність і профіль токсичності препарату. Наприклад, при обмеженій рухливості, вираженому больовому синдромі слід розглянути можливість призначення терапії, яка б не передбачала тривалого перебування пацієнта в стаціонарі (пероральні схеми, п/ш застосування даратумумабу). У разі раннього та агресивного рецидиву слід віддати перевагу швидкодіючій триплетній схемі.

Таким чином, з кожним роком кількість терапевтичних опцій для хворих на ММ збільшується. Завдяки використанню нових лікарських засобів вдалося істотно підвищити ефективність терапії. Різні механізми дії нових препаратів дозволяють знизити ризик розвитку рефрактерності пухлини. Моноклональні антитіла володіють одним із найбільших потенціалів у лікуванні хворих на ppMM.



Про місце даратумумабу у лікуванні ppMM та «портрет ідеального пацієнта» для призначення цього препарату розповіла завідувачка відділення гематології з лабораторною групою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук

України» (м. Львів), доктор медичних наук Звенислава Володимирівна Масляк.

— Даратумумаб (Дарзалекс®) — моноклональне антитіло людини класу IgG1 каппа, що зв'язується з CD38. Унікальність механізму дії даратумумабу пов'язана із його здатністю викликати лізис пухлинних клітин шляхом активації комплемент-залежної цитотоксичності, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності та антитілозалежного клітинного фагоцитозу.

Даратумумаб став першим імунонкологічним препаратом, який показав свою ефективність у монорежимі. У 2016 р. S.Z. Usmani та співавт. опублікували узагальнені результати двох досліджень (GEN501 та SIRIUS), у яких була підтверджена ефективність монотерапії даратумумабом у пацієнтів з ррММ. При оцінюванні характеристик пацієнтів (n=148) у 87% із них визначено подвійну рефрактерність. Після призначення монотерапії даратумумабом рівень загальної відповіді склав 31,1%. Загальна відповідь не залежала від віку хворого, статусу рефрактерності, функції нирок. Однак при застосуванні даратумумабу у 3-4-й лінії терапії отримано кращу відповідь, ніж у разі призначення препарату як терапії відчаю. Згідно з останніми даними 3-річного спостереження, медіана ЗВ учасників досліджень GEN501 та SIRIUS склала 20,5 міс (порівняно з 8-9 міс при інших схемах терапії), а рівень 3-річної ЗВ — 36,5%. Слід зазначити, що навіть у пацієнтів з мінімальною відповіддю чи стабілізацією захворювання відмічалось збільшення ЗВ. Даратумумаб продемонстрував прийнятний профіль безпеки. Серед найчастіших побічних ефектів були втома, нудота, анемія, біль у спині, кашель, тромбоцитопенія, інфекції верхніх дихальних шляхів, нейтропенія (S.Z. Usmani et al., 2016; 2020).

В основу сучасних міжнародних рекомендацій щодо лікування ррММ лягли результати рандомізованих досліджень III фази POLLUX та CASTOR. У дослідженні POLLUX порівнювали дві схеми лікування (D-Rd та Rd) у пацієнтів з ррММ, які отримували ≥1 лінії терапії. Протягом періоду спостереження 44,3 міс виявлено, що у групі пацієнтів, які отримували даратумумаб (n=286), медіана виживаності без прогресування (ВБП) була значно вищою, ніж у групі Rd (n=283): 44,5 та 17,5 міс відповідно (відношення ризиків — ВР — 0,44; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,35-0,55; P<0,0001). Рівень загальної відповіді у групі D-Rd склав 92,9% (з них ПВ — 56,6%), у групі Rd — 76,5% (з них ПВ — 23,2%). Підгруповий аналіз показав, що найбільшу користь від застосування схеми з даратумумабом мали пацієнти, котрі раніше отримували лише одну лінію терапії. У цій групі хворих медіана ВБП при застосуванні D-Rd не досягнута, Rd — 19,6 міс. Даратумумаб істотно продовжував виживаність хворих з ррММ та нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації 30-60 мл/хв): медіана ВБП при застосуванні D-Rd дорівнювала 33,6 міс, Rd — 11,3 міс. Схема з даратумумабом сприяла досягненню більш глибокої відповіді та довшої ВБП у пацієнтів старших 75 років. Застосування схеми D-Rd також сприяло кращій відповіді на терапію та довшій ВБП незалежно від цитогенетичного ризику. Частота досягнення MRD-негативного статусу у групі D-Rd була в 6 разів вищою, ніж у групі Rd: 30,4 та 5,3% відповідно (N.J. Bahlis et al., 2020).

У дослідженні III фази CASTOR порівнювали схеми Vd та D-Vd у пацієнтів з ррММ, які раніше отримували щонайменше одну лінію терапії. Результати

дослідження продемонстрували істотну перевагу схеми з даратумумабом (D-Vd) порівняно з Vd як за ВБП (медіана 16,7 та 7,1 міс відповідно; ВР 0,31; 95% ДІ 0,25-0,40; P<0,0001), так і за глибиною відповіді (рівень загальної відповіді — 82,9 та 63,2% відповідно; ПВ, у тому числі гПВ, — 19,2 та 9,0% відповідно). Підгруповий аналіз показав, що доповнення терапії даратумумабом однаково ефективно збільшувало ВБП у пацієнтів, які раніше приймали леналідомід чи бортезоміб. Хворі, які отримували D-Vd, досягали глибшої відповіді порівняно з Vd, незалежно від цитогенетичного ризику. У осіб з високим цитогенетичним ризиком, які отримували D-Vd, частота ПВ була у 4 рази вищою, ніж у разі застосування Vd. Частота досягнення

MRD-негативного статусу у групі D-Vd була в 7 разів вищою, ніж у групі Vd: 15,6 та 2,3% відповідно (A. Palumbo et al., 2016; M.-V. Mateos et al., 2020). Таким чином, результати досліджень дають підстави для того, щоб рекомендувати схему D-Vd пацієнтам з ррММ при першому рецидиві, незалежно від попередньої терапії бортезомібом чи леналідомідом.

При виборі тактики лікування рецидиву ММ слід враховувати такі фактори:

- недоліки попередньої лінії терапії та профіль токсичності;
- тривалість попередньої ремісії (при тривалості ремісії ≤9-12 міс рекомендоване застосування нових препаратів, аlogenної ТГСК, участь у клінічних дослідженнях);

- кількість попередніх ліній терапії (найбільшу користь від застосування даратумумабу мають пацієнти з першим рецидивом ММ);

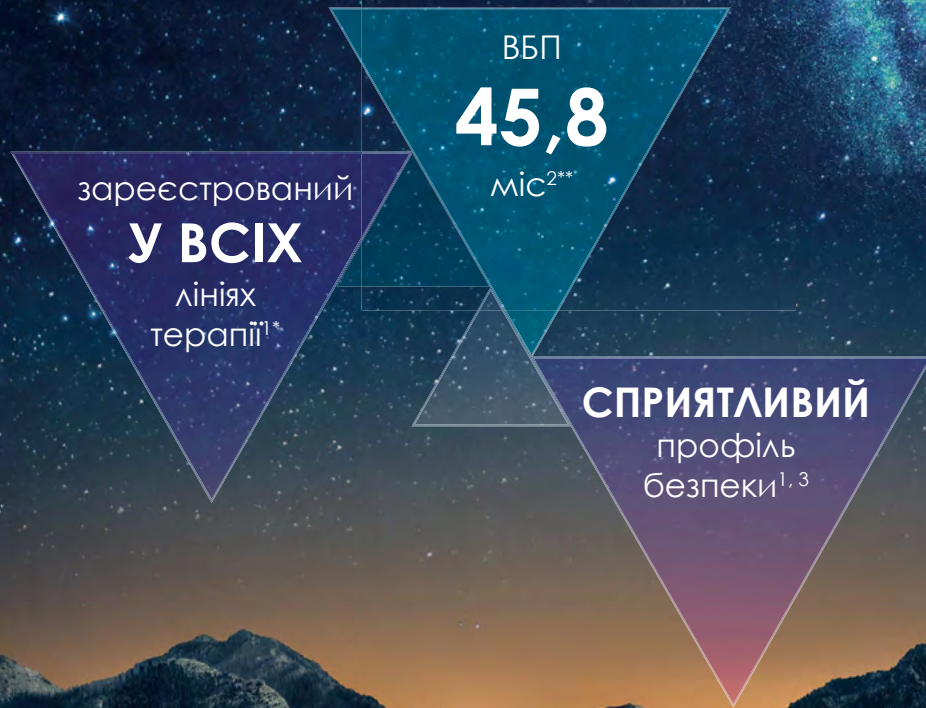
- стан хворого (даратумумаб може застосовуватися у пацієнтів з нирковою недостатністю, патологією печінки, коморбідністю, але наявні обмеження у пацієнтів з ураженням дихальної системи, зокрема з хронічним обструктивним захворюванням легень, бронхіальною астмою);
- цитогенетичні аберації (даратумумаб ефективний у пацієнтів як зі стандартним, так і з високим цитогенетичним ризиком).

Підготувала **Ілона Цюпа**

СР-211363



НОВИЙ ВИМІР ЕФЕКТИВНОСТІ У ТЕРАПІЇ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ



Коротка інструкція для медичного застосування препарату ДАРЗАЛЕКС® (DARZALEX®)

Склад: діюча речовина: даратумумаб; 1 мл концентрату містить 20 мг даратумумабу; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна; маніт (Е 421); полісорбат 20; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.
Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** розчин від безбарвного до жовтого кольору.
Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Даратумумаб. Код АТХ L01X C24.
Клінічні характеристики. Показання. Дарзалекс® призначають: у комбінації з бортезомібом, мелфаланом та преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із вперше діагностованою множинною мієломою, які не є кандидатами для аутологічної трансплантації стовбурових клітин; як монотерапію для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імунomodуючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії; у складі комбінованої терапії з леналідомідом та дексаметазоном або бортезомібом і дексаметазоном для лікування

дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.
Протипоказання. Гперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.
Спосіб застосування та дози. Дарзалекс® має вводити лікар в умовах доступу до засобів реанімації. Інформацію про дози та схему застосування лікарських засобів, що вводяться із препаратом Дарзалекс®, див. у розділі «Фармакодинаміка» та у відповідних інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.
Побічні реакції. Найчастішими небажаними реакціями (≥20 %) були інфузійні реакції, в тому, нудота, діарея, спазми м'язів, пірексія, кашель, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, периферична сенсорна нейропатія та інфекція верхніх дихальних шляхів. Серйозні побічні реакції включали пневмонію, інфекції верхніх дихальних шляхів, набряк легень, грип, пірексію, діарею та фібриляцію передсердь.
Термін придатності. 2 роки. З огляду на можливе мікробіологічне забруднення, якщо тільки метод відкриття та розведення не виключає ризику мікробного забруднення, лікарський засіб слід застосувати негайно.
Категорія відпуску. За рецептом.

Список літератури: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського препарату Дарзалекс, РП № UA/18025/01/01 від 09.04.2020. 2. Kaufman J.L. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866. 3. Usmani S. et al. Blood. 2016; 128(1): 37-44.

ВБП – виживаність без прогресування. ***DVMP, DRd:** 1 лінія. **DRd, DVd:** 2+ лінія. **Dara-mono:** 3+ лінія. ****vs** 17,5 міс на Rd при медіані follow-up 48,0 міс.

СР-163036
МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.
ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ СЛІД ОЗНАЙОМИТИСЯ З ПОВНОЮ ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна» Україна
Київ, вул. Спаська 30а.
Контактний номер телефону: +38 (044) 490 64 64,
факс: +38 (044) 490 64 65



Вроджені коагулопатії: сучасні погляди на діагностику та лікування

Закінчення. Початок у № 6 (67), 2020 р., стор. 41-43.

Хвороба Віллебранда

Хвороба Віллебранда — геморагічне захворювання, яке виникає внаслідок порушення (дефіциту) функції фактора Віллебранда. Це найпоширеніший тип вроджених розладів гемостазу (рис. 1).

У 1920 р. Міноґ та Лі описали в одній сім'ї 5 хворих, що мали геморагічні прояви з раннього віку. У цих пацієнтів було виявлено подовження часу кровотечі при нормальному часі згортання крові, нормальній кількості тромбоцитів і нормальній ретракції кров'яного згустку. Інфузія крові забезпечувала позитивний гемостатичний ефект. У 1926 р. Ерік фон Віллебранд описав хворих з аналогічною кровоточивістю, які проживали на Аланських островах (Фінляндія), позначивши їх стан «спадкова псевдогемофілія», а потім, після доведення домінантного шляху спадкування, — «конституційна тромбоцитопатія». У 1971 р. Циммерман відкрив глікопротеїн, відомий як фактор Віллебранда.

Клінічні прояви захворювання зумовлені функцією фактора Віллебранда (VWF), а саме: 1) опосередкування адгезії тромбоцитів до колагену субендотелію в умовах високої швидкості потоку крові; 2) зв'язування FVIII, захист його від передчасної протеолітичної інактивації та доставка і створення високої концентрації в ділянці пошкодження. Активність VWF пропорційна молекулярній масі (чим більші розміри мультимера, тим вони активніші) [35].

Існує три основних типи хвороби Віллебранда (VWD). При кожному типі розлад може бути легким, середнім або тяжким. Симптоми кровотечі можуть бути різними при кожному типі залежно від активності VWF. Важливо знати, який тип VWD наявний у пацієнта, оскільки лікування при кожному типі різне.

- Тип 1 VWD — найпоширеніша форма. В осіб з VWD типу 1 рівень VWF частково знижений, що супроводжується зниженим рівнем активності FVIII (FVIII: C). Симптоми, як правило, слабо виражені, проте можуть виникати серйозні кровотечі.

- Тип 2 VWD характеризується дефектом у структурі VWF. Білок VWF не функціонує належним чином, спричиняючи зниження активності VWF. Існують різні дефекти типу 2 VWD (A, B, M, N). Симптоми зазвичай помірні.

- Тип 3 VWD, як правило, є найтяжчою формою. Пацієнти з VWD типу 3 мають дуже мало або взагалі не мають VWF. Симптоми тяжкі, можливі кровотечі в м'язи та суглоби, іноді спонтанні.

VWD переважно є спадковим захворюванням, що передається від кожного з батьків дитині будь-якої статі. Іноді є дані про сімейну історію кровотеч, але симптоми можуть значно відрізнятись в межах родини. Іноді VWD виникає через спонтанну зміну гена до народження дитини. Для VWD характерні різні типи успадкування: типи 1 та 2, як правило, успадковуються як домінантна ознака. Це означає, що кожен із батьків з VWD має шанс 50% передати ген кожному зі своїх дітей [36].

Однак тип 3 VWD, як правило, успадковується за рецесивною ознакою. Цей тип виникає, коли дитина успадковує ген від обох батьків. Навіть якщо обидва батьків мають слабкі симптоми або вони відсутні взагалі, діти можуть мати тяжку форму захворювання. Близько 1% населення світу має VWD, але оскільки симптоми у багатьох людей дуже легкі, лише незначна частина з них знає про свій діагноз. Поширеність

клінічно значущих форм в популяції становить 1-3 на 10 000 населення. Хворіють як чоловіки, так і (частіше) жінки.

Основними клінічними проявами є профузні носові кровотечі (5-60%), кровотечі з ясен (7-51%), виражені синці (12-24%), кровотечі після видалення зубів (1-13%), післяпологові кровотечі (6-23%), менорагії (23-44%). Гемартрози зустрічаються при типі 3, рідше — при типах 1 і 2 VWD. Внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі у верхніх та нижніх відділах шлунково-кишкового тракту бувають рідше. Тривалі кровотечі після травм, операцій, стоматологічних втручання або пологів спостерігаються при всіх типах захворювання [36].

У багатьох осіб із VWD симптоми слабкі або відсутні. Симптоми можуть змінюватись з часом. Іноді VWD виявляють лише тоді, коли після серйозної аварії або стоматологічної чи хірургічної процедури виникає сильна кровотеча.

Група крові за системою AB0 може зіграти свою роль. Особи з типом 0 часто мають нижчий рівень VWF, ніж з типами A, B та AB. Це означає, що пацієнти з VWD та типом 0 можуть мати тяжчі кровотечі [37].

Діагностувати VWD складно. Особи, які вважають, що у них є порушення гемостазу, мають звернутися до гематолога. Належні тести можна зробити в спеціалізованому центрі. Оскільки білок VWF виконує більше ніж одну функцію, для діагностики VWD слід використовувати декілька лабораторних тестів. Дослідження часто повторюють, оскільки рівні VWF та FVIII людини можуть різнитися в різний час.

На етапі скринінгу визначають час кровотечі. Основні дослідження для встановлення діагнозу — кількість тромбоцитів, АЧТЧ, ПЧ, FVIII: C, агрегація тромбоцитів з ристоміцином (ристоцетином або агристинном; RIPA, нормальна і низька концентрація), ристоміцин-кофакторна активність (vWF: RCo). Додаткові тести для уточнення форми VWD: антиген (vWF: Ag), колагензв'язуюча активність (vWF: CB), FVIII-зв'язуюча активність (vWF: FVIIIb), аналіз мультимерів [38].

Зупинення кровотеч проводять препаратом десмопресин, КФК FVIII, що містить VWF, або іншими лікарськими засобами. Вибір препарату й інтенсивність терапії залежить від типу VWD, локалізації та інтенсивності кровотечі. Пацієнти з легкими формами VWD часто не потребують лікування, за винятком необхідності під час хірургічних або стоматологічних втручань [35].

Десмопресин, як правило, ефективний при VWD типу 1 і дає змогу запобігати або усувати кровотечі при деяких формах VWD типу 2. Препарат застосовується для контролю кровотечі в екстрених випадках або під час операції. Десмопресин підвищує рівень ендогенного VWF та FVIII, що сприяє згортанню крові. Його можна вводити внутрішньовенно, внутрішньом'язово або інтраназально у формі спрею. Але не у всіх пацієнтів досягається відповідь на введення десмопресину, тому перед лікуванням доцільно провести тест на визначення чутливості до препарату.

КФК FVIII застосовуються у разі неефективності десмопресину або високого ризику розвитку серйозних кровотеч. КФК повинні містити VWF та FVIII, тому застосовують плазмові препарати. Це найкращий спосіб лікування VWD типу 3, більшості форм VWD типу 2, а також зупинення масивних кровотеч або профілактичний захід перед

серйозним хірургічним втручанням при всіх типах VWD.

Кровотечу зі слизових оболонок (носової, ротової порожнини, кишечника або матки) можна контролювати шляхом введення таких препаратів, як транексамова кислота, епсилон-амінокапронова кислота або фібринний клей. Однак ці продукти використовуються для підтримання згустку і фактично не допомагають його утворювати.

Гормональне лікування, таке як пероральні контрацептиви, сприяє підвищенню рівня VWF та FVIII та контролю менструальних кровотеч. Якщо не призначено гормональне лікування, антифібринолітичні засоби можуть бути ефективними для купірування рясних менструацій. Пацієнткам з анемією, пов'язаною з надмірними менструальними кровотечами, можливе призначення препаратів заліза.

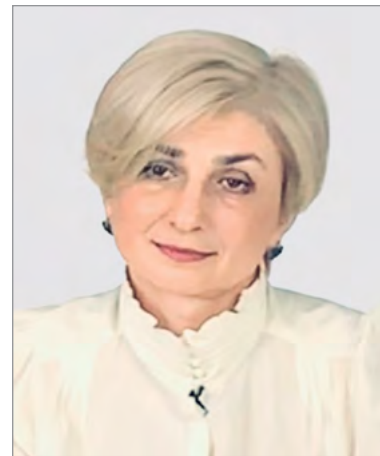
Жінки з VWD, як правило, мають більше симптомів, ніж чоловіки, через менструацію та пологи. Дівчата можуть мати особливо рясні кровотечі, коли у них починаються місячні. Пацієнткам із VWD слід регулярно перевіряти наявність анемії. Під час вагітності у пацієнток спостерігається підвищення рівня VWF та FVIII. Це забезпечує кращий захист від кровотечі під час пологів. Однак після пологів вміст цих факторів згортання швидко знижується, і кровотеча може тривати довше ніж зазвичай [39].

Рідкісні дефіцити факторів згортання крові

Рідкісні дефіцити факторів згортання крові (RBD) — це група захворювань, яка характеризується порушенням згортання крові, зумовленим кількісною або якісною недостатністю одного чи декількох факторів згортання крові (фактори I, II, V, V + VIII, VII, X, XI, XIII). Про ці розлади відомо менше, оскільки вони діагностуються достатньо рідко, багато з них були відкриті лише за останні 40 років. Встановлено, що дефіцити факторів I, II, V, V + VIII, VII, X та XIII є аутосомно-рецесивними розладами, тобто обидва батьків є носіями дефектного гена. Це також означає, що розлад уражає як чоловіків, так і жінок. Ці захворювання є дуже рідкісними, але, як і всі аутосомно-рецесивні розлади, їх частіше виявляють у регіонах, де шлюби між близькими родичами є загальноприйнятими [40].

Діагностика проводиться фахівцями центрів лікування гемофілії/розладів гемостазу на основі вивчення сімейного анамнезу, клінічних проявів і досліджень системи гемостазу. Лабораторні дослідження включають скринінгові коагуляційні тести (час кровотечі, ПЧ, АЧТЧ, тромбіновий час, фібриноген, кількість тромбоцитів) і кількісне визначення факторів згортання крові.

Клінічно ця група захворювань проявляється геморагічним синдромом, ступінь якого залежить від ступеня дефіциту фактора згортання крові. Загалом характерні такі симптоми: кровотечі зі слизових оболонок носової, ротової порожнини, матки (менорагії), шлунково-кишкового тракту; екхімози, крововиливи у м'язи, суглоби, анормальні кровотечі під час або після травми, операції чи пологів; кровотеча з кукси пуповини після народження, після обрізання, кровотеча з центральної нервової системи (головного та спинного мозку). При більшості дефіцитів факторів згортання виникають проблеми з виношуванням плода під час вагітності. Але більшість хворих з RBD не потребують лікування. Надмірна менструальна кровотеча у жінок з дефіцитом



О.В. Стасишин

факторів згортання крові може контролюватися застосуванням гормональних контрацептивів, внутрішньоматкових засобів або антифібринолітичних препаратів.

Принцип лікування RBD полягає у заміщенні відсутнього фактора згортання крові, яке проводиться епізодично при кровотечах для їх зупинення. При тяжких формах можливе профілактичне введення препаратів, які містять дефіцитні фактори, для запобігання кровотечам. Застосовують свіжозаморожену плазму (СЗП) крові, кріопреципітат, концентрати протромбінового комплексу (КПК), плазмові та рекомбінантні КФК [41].

Дефіцит фактора I (фібриногену) — це спадковий розлад гемостазу, спричинений аномаліями фактора I. Оскільки організм виробляє менше фібриногену, ніж потрібно, або фібриноген не працює належним чином, реакція згортання крові завчасно блокується, і тромб не утворюється. Дефіцит фактора I є загальною назвою для низки пов'язаних із цим порушень, відомих як вроджені дефекти фібриногену. Кількісними дефектами є афібриногенемія (повна відсутність фібриногену) та гіпофібриногенемія (низький рівень фібриногену), тобто кількість фібриногену в крові менша за норму. Дисфібриногенемія — якісний дефект, при якому фібриноген не виконує свою функцію. Гіподисфібриногенемія є комбінованим дефектом, який включає як низький рівень фібриногену, так і порушення його функції.

Гіпофібриногенемія, дисфібриногенемія та гіподисфібриногенемія можуть бути рецесивними та домінантними. Симптоми дефіциту фактора I різняться залежно від форми розладу. У разі повної відсутності фібриногену характерні виражені кровотечі, інколи загрозливі для життя, але також можливе утворення тромбів (тромбоз). При гіпофібриногенемії симптоми подібні до тих, що спостерігаються при афібриногенемії. Як правило, чим менше у людини фактора I у крові, тим частіші та/або тяжчі симптоми. У разі дисфібриногенемії симптоми залежать від того, як функціонує фібриноген (міститься у звичайній кількості). У деяких осіб симптоми взагалі відсутні. В одних пацієнтів розвиваються кровотечі (подібні до тих, що спостерігаються при афібриногенемії), а інші мають ознаки тромбозу замість кровотечі. Гіподисфібриногенемія характеризується різними симптомами, що залежать від кількості та функціональної здатності фібриногену.

Дефіцит фактора I діагностують на основі вимірювання кількості фібриногену в крові. Однак низький рівень фібриногену або порушення його функції може бути ознакою інших захворювань, зокрема печінки або нирок, які слід виключити.

Для зупинення кровотеч при дефіциті фактора I використовують препарати плазми крові, концентрат фібриногену, кріопреципітат, СЗП. Також можна застосовувати антикоагулянти, щоб запобігти утворенню тромбів, оскільки це ускладнення може виникнути після замісної терапії фібриногеном.

Дефіцит фактора II (протромбіну) — спадковий розлад гемостазу, спричинений

кількісними або якісними аномаліями протромбіну; може успадковуватися разом з іншими дефіцитами факторів згортання крові (комбінований дефіцит вітамін К-залежних факторів згортання крові). Можлива набута гіпопротромбінемія внаслідок захворювань печінки, дефіциту вітаміну К або застосування деяких лікарських засобів, зокрема антагоністів вітаміну К. Набутий дефіцит фактора II є більш поширеним, ніж спадковий. Симптоми дефіциту фактора II у кожного різні, тяжкість залежить від ступеня дефіциту протромбіну. Симптоматика така сама, як і при дефіциті фібриногену. Для лікування застосовують такі плазмові препарати, як КПК і СЗП.

Дефіцит фактора V — спадкове порушення гемостазу, спричинене аномаліями фактора V.

Симптоми дефіциту фактора V, як правило, слабкі, а у деяких пацієнтів відсутні. Однак у дітей зі значним дефіцитом фактора V у ранньому віці можуть розвиватися кровотечі, особливо загрозливими є кровотечі в центральній нервовій системі.

При зниженні рівня фактора V слід також перевірити рівень FVIII, щоб виключити поєднаний дефіцит цих факторів, що є окремим розладом.

Лікування при дефіциті фактора V зазвичай потрібне лише при сильних кровотечах або перед операцією. СЗП — це стандартне лікування, оскільки немає концентрату, що містить лише фактор V. Можна також використовувати концентрат тромбоцитів із вмістом фактора V.

Поєднаний дефіцит факторів V і VIII є спадковим розладом коагуляції, спричиненим низьким рівнем факторів V і VIII. Комбінований дефіцит повністю відрізняється від дефіциту окремих факторів V та VIII (гемофілія А).

Поєднаний дефіцит факторів V і VIII найчастіше виявляють у жителів Середземноморського регіону, особливо Ізраїлю, Ірану й Італії. Зазвичай розлад викликаний

одним дефектом гена, який впливає на здатність організму транспортувати фактори V і VIII, а не проблемою з генами кожного з факторів.

Симптоми поєданого дефіциту факторів V і VIII частіше слабкі. Це підшкірні крововиливи, менорагії, кровотечі зі слизової оболонки ротової порожнини, особливо після стоматологічної операції або видалення зуба, кровотечі після обрізання, травми, операції чи пологів.

Основними препаратами для зупинення кровотеч при комбінованому дефіциті факторів V і VIII є концентрат FVIII, СЗП, десмопресин.

Дефіцит фактора VII — спадковий розлад гемостазу, викликаний недостатністю фактора VII. Дефіцит фактора VII може успадковуватися разом з дефіцитом інших факторів протромбінового комплексу (комбінований дефіцит вітамін К-залежних факторів згортання крові). Може розвиватися набутий дефіцит внаслідок захворювань печінки, недостатності вітаміну К або прийому деяких лікарських засобів, зокрема прямих антикоагулянтів.

Симптоми дефіциту фактора VII у кожного пацієнта різні. Як правило, чим менше у крові фактора VII, тим частіші та/або тяжчі симптоми. Пацієнти з рівнем фактора VII <5% можуть мати серйозні симптоми. Кровотечі не є специфічними, види та локалізація кровотеч такі ж самі, як і при дефіцитах факторів I, II, V, V + VIII.

Існує декілька препаратів для лікування при дефіциті фактора VII: rFVIIa, концентрат плазмового фактора VII, КПК, що містить фактор VII, СЗП [41].

Дефіцит фактора X — спадковий розлад гемостазу, один із найрідкісніших успадкованих порушень згортання крові. Також може успадковуватися разом з дефіцитом інших факторів (комбінований дефіцит вітамін К-залежних факторів згортання крові).

Тяжкість клінічних проявів корелює зі ступенем дефіциту фактора X. Геморагічна

симптоматика така сама, як при інших рідкісних захворюваннях, крім того, у вагітних у першому триместрі відносно часто відбувається спонтанний аборт.

Замісна терапія проводиться препаратами плазми крові, а саме КПК, що містить фактор X, СЗП [41].

Дефіцит фактора XI — спадковий розлад гемостазу, його також називають гемофілією С. Дефіцит фактора XI відрізняється від гемофілії А або В відсутністю кровотеч у суглоби та м'язи. Дефіцит фактора XI є найпоширенішим із рідкісних розладів гемостазу та другою за поширеністю (після хвороби Віллебранда) коагулопатією, що уражає жінок [42].

Для дефіциту фактора XI характерний домінуючий тип передачі. Розлад найчастіше зустрічається у євреїв-ашкеназі. У більшості пацієнтів з дефіцитом фактора XI симптоми майже відсутні або відсутні взагалі. Незрозуміла залежність між кількістю фактора XI у крові та ступенем тяжкості симптомів; особи з легким дефіцитом фактора XI можуть мати тяжкі кровотечі. Симптоми дефіциту фактора XI широко варіюють, навіть серед членів сім'ї, що може ускладнити діагностику. В цілому вони такі ж, як при інших дефіцитах факторів згортання крові.

Основними препаратами для зупинення кровотеч є концентрат фактора XI, антифібринолітичні препарати, фібриновий клей, СЗП.

Дефіцит фактора XIII — спадкова коагулопатія, спричинена аномалією фактора XIII. У більшості пацієнтів з дефіцитом фактора XIII симптоми наявні з народження, часто виникає кровотеча з кукси пуповини. Симптоми, як правило, зберігаються протягом усього життя. Характерне погане загоєння ран і утворення келоїдних рубців, кровотечі у суглоби (гемартрози) та м'язи (гематоми), проблеми під час вагітності (включаючи періодичні викидні), можливі кровотечі в селізінці, легенях, органах слуху та зору [43].

Є деякі труднощі при встановленні діагнозу дефіциту фактора XIII через те, що стандартні тести на згортання крові не виявляють дефіциту, а багато лабораторій не оснащені спеціалізованими тестами для вимірювання кількості фактора XIII у зразку крові. Високий рівень кровотечі при народженні зазвичай зумовлює ранню діагностику.

Основними препаратами для лікування захворювання є концентрат фактора XIII, кріопреципітат, СЗП.

Успадкований комбінований дефіцит вітамін К-залежних факторів згортання крові (VKCFD) є рідкісним спадковим розладом гемостазу, спричиненим дефектами факторів згортання крові II, VII, IX та X. З метою продовження ланцюгової реакції згортання крові ці чотири фактори потрібно активувати в хімічній реакції, яка включає вітамін К. Можливий набутий VKCFD в результаті розладів функції кишечника, захворювань печінки, дефіциту вітаміну К в їжі або застосування деяких лікарських препаратів, таких як прямі антикоагулянти. Набутий VKCFD зустрічається частіше, ніж успадкований. Деякі новонароджені мають тимчасовий дефіцит вітаміну К, який можна усунути шляхом додавання вітаміну К до харчування.

Симптоми VKCFD у різних хворих відрізняються, але, як правило, помірні. Перші симптоми можуть проявлятися після народження або в ранньому дитячому віці. Симптоми при народженні необхідно диференціювати від набутого дефіциту. Пацієнти зі значним дефіцитом факторів протромбінового комплексу можуть мати тяжкі кровотечі, але вони зазвичай рідкісні.

VKCFD діагностується у спеціалізованих лабораторіях. Необхідна ретельна диференційна діагностика, особливо у новонароджених, від набутого (спричиненого медикаментозним впливом) дефіциту вітаміну К.

Для лікування при VKCFD застосовують вітамін К, КПК, СЗП.

Список літератури знаходиться в редакції. 

✂ Анкета читача



Здоров'я України®

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.
2.
3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

Публікації яких авторів вас цікавлять?

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Прізвище, ім'я, по батькові.

Спеціальність, місце роботи

Індекс місто село район область вулиця будинок корпус квартира Телефон: дом. роб. моб. E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис





БІЛЬШЕ МОЖЛИВОСТЕЙ В ЛІКУВАННІ ГЕМОФІЛІЇ А З ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЮ* ТЕРАПІЄЮ myPKFiT**


ADVATE
Octocog alfa
(Recombinant Coagulation Factor VIII)



*Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. Haemophilia. 2014;20(5):607-615.

**M. T. ALVAREZ-ROMAN et al., Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT in patients with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia. (2017), 23, e33--e57

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АДВЕЙТ (ADVATE)

Склад: діюча речовина: coagulation factor VIII (octocog alfa); 1 флакон містить: 250 МО, 500 МО, 1000 МО, 1500 МО, 2000 МО, 3000 МО фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного (рДНК), октокогу альфа. Допоміжні речовини: трегалоза, гістидин, гідроксиметиламінометан, натрію хлорид, кальцію хлорид, глутатіон (відновлений), полісорбат 80, манітол.

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Вітамін К та інші гемостатичні засоби. Фактор коагуляції крові VIII. Код АТХ B02B D02.

Клінічні характеристики. Показання. Лікування і профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (вроденим дефіцитом фактора VIII).

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини чи до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату, або до білків мишей та хом'яків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Взаємодія препарату АДВЕЙТ з іншими лікарськими препаратами невідома.

Діти. Застереження та заходи безпеки для дітей не відрізняються від таких для дорослих.

Застосування у період вагітності та годування груддю. Вплив фактора VIII на репродуктивність лабораторних тварин не вивчали. Через низьку частоту захворювання жінок гемофілією А відсутній досвід стосовно застосування фактора VIII під час вагітності і годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. АДВЕЙТ не впливає на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід в лікуванні гемофілії, за наявності реанімаційних умов для негайної допомоги при анафілаксії.

Дозування. Дозування і тривалість замісної терапії залежить від рівня дефіциту фактора VIII, місця і масштабів кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. Кількість одиниць фактора VIII, що вводиться, виражається в міжнародних одиницях (МО) згідно з чинним стандартом ВООЗ. Активність фактора VIII у плазмі виражається або у відсотках (щодо нормальної людської плазми), або в МО (щодо міжнародного стандарту фактора VIII у плазмі). 1 міжнародна одиниця (МО) активності фактора VIII еквівалентна кількості фактора VIII в 1 мл нормальної людської плазми.

Передозування. Немає повідомлень про симптоми передозування препарату.

Побічні реакції. Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції препарату: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (не може бути встановлена з наявних даних).

Інфекції: грип, ларингіт, лімфангіт (нечасто). Розлади імунної системи: анафілактична реакція (нечасто), підвищена чутливість (невідомо). Розлади нервової системи: головний біль, запаморочення (часто), погіршення пам'яті, тремор, мігрень, дисгевзія (нечасто). Порушення зору: запалення очей (нечасто). Судинні розлади: гематома, приплив крові до обличчя, блідість (нечасто). Респіраторні, торакальні і медіастинальні розлади: задишка (нечасто). Шлунково-кишкові розлади: діарея, болі у верхній частині живота, нудота, блювання (нечасто). Ураження шкіри і підшкірної тканини: свербіж, висип, гіпергідроз, пелюшковий дерматит (нечасто). Загальні розлади та ураження місця введення: гіпертермія (часто); периферійний набряк, біль у грудях, застуда, погане самопочуття (нечасто); втома, дискомфорт (невідомо). Лабораторні показники: позитивний аналіз на антитіла до фактора VIII (часто); підвищений рівень аланін-амінотрансферази, знижений рівень фактора коагуляції VIII, підвищений гематокрит, погані результати лабораторних аналізів (нечасто).

Травми, отруєння і процедурні ускладнення: післяпроцедурні ускладнення, післяпроцедурна кровотеча, реакція у місці введення (нечасто). Перелік усіх побічних реакцій наведених в інструкції для медичного застосування (ІМЗ).

Термін придатності. 2 роки. **Розчинник (вода для ін'єкцій)** – 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати! Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. За відсутності даних щодо сумісності препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами або розчинниками.

Упаковка. По 1 флакону з порошком для розчину для ін'єкцій (по 250 МО, 500 МО, 1000 МО, 1500 МО 2000 МО або 3000 МО) у комплекті з 1 флаконом з розчинником (5 мл води для ін'єкцій) та по 1 пристосуванню для розчинення БАКСДЖЕКТ II у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Баксалта Белджіум Мануфактурінг СА., Бельгія.

Інформація надана в скороченому вигляді. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування (ІМЗ) лікарського засобу

(Реєстраційне посвідчення № UA/16801/01/01, UA/16801/01/02, UA/16801/01/03, UA/16801/01/04, UA/16801/01/05, UA/16801/01/06. Наказ МОЗ України від 03.07.2018 № 1245).

Скорочена інструкція для медичного застосування надана з інформаційною метою і не може використовуватися для призначення лікарського засобу. Інформація для професійної діяльності лікарів і фармацевтів. призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Такеда Україна» вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 2-й поверх, 03110, Київ, Україна

Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: info.ua@takeda.com. Copyright 1995–2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Всі права захищені

E.S. Mullins, USA; O. Stasyshyn, Ukraine; M.T. Alvarez-Rom, Spain; D. Osman, Malaysia; R. Liesner, UK; W. Engl, M. Sharkhaw, B.E. Abbuehl, Austria

Пегільований рекомбінантний повноланцюговий фактор згортання VIII із подовженим періодом напіввиведення у лікуванні дітей з тяжкою формою гемофілії А

Гемофілія типу А – генетично детерміноване аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з дефіцитом VIII фактора згортання крові (FVIII), яке клінічно супроводжується розвитком потенційно небезпечних для життя кровотеч, частих спонтанних крововиливів у м'язи та суглоби з подальшим формуванням тяжких артропатій та інвалідизацією у молодому віці. Як відомо, гемофілію неможливо повністю лікувати, проте застосування з профілактичною метою сучасних препаратів дозволить забезпечити належний рівень життя пацієнтів. Використання звичайних рекомбінантних препаратів FVIII через день чи тричі на тиждень не завжди зручне для пацієнтів. Тому для забезпечення довшого періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) було розроблено руріктоког альфа пегільований (BAX 855), відомий під торговою назвою Адиновейт. BAX 855 – рекомбінантний повноланцюговий FVIII із пролонгованим періодом напіввиведення, застосування якого дозволяє зменшити частоту стандартних профілактичних інфузій та зберегти чи підвищити гемостатичний потенціал крові.

Основною метою проспективного багатоцентрового відкритого дослідження III фази було вивчення імуногенності, фармакокінетики, гемостатичного потенціалу, безпеки та впливу на якість життя пегільованого FVIII (BAX 855) у попередньо лікованих дітей молодшого (до 6 років) та старшого (від 6 до 12 років) віку з тяжкою формою гемофілії типу А.

Матеріали та методи

Усім учасникам дослідження ($n=73$), яких було попередньо розподілено на когорти за віком (молодшу, до 6 років; $n=36$; та старшу, від 6 до 12 років; $n=37$), BAX 855 вводили у профілактичній дозі 50 ± 10 міжнародних одиниць (МО)/кг маси тіла двічі на тиждень з інтервалом 3-4 дні протягом 6 місяців, що в загальному становило ≥ 50 днів експозиції (ДЕ). Збільшення дози до 80 МО/кг допускалося тільки за попередньо визначених умов. Вивчення та порівняння фармакокінетичного профілю BAX 855 та октокогу альфа (ADVATE) проводилося після одноразового введення профілактичної дози 60 ± 5 МО/кг.

Критеріями включення у дослідження були підтвердження тяжкої форми гемофілії типу А (активність FVIII складала $<1\%$); вік молодше 12 років; наявність даних щодо попереднього введення FVIII ≥ 50 ДЕ у дітей віком до 6 років та ≥ 150 ДЕ – від 6 до 12 років, а також відсутність нейтралізуючих інгібіторів FVIII при скринінгу.

Первинно проводилася оцінка ризику появи інгібіторів FVIII, яка виявлялася при титрі інгібітору $\geq 0,6$ одиниць Бетезда/мл за методом Бетезди у модифікації Ніймеген. Імуногенність аналізували шляхом перевірки зв'язування антитіл з FVIII, пегільованим FVIII, поліетиленгліколем та білками яєчників китайського хом'ячка (Chinese hamster ovary proteins, CHO; як потенційних домішок у процесі виробництва) за методом імуноферментного аналізу. У ході дослідження оцінювали появу (серйозних) побічних реакцій (ПР), клінічно значущих змін життєвих показників (пульсу, дихання, артеріального тиску й температури тіла) та лабораторних параметрів, пов'язаних із застосуванням BAX 855.

Вивчення фармакокінетичного профілю проводили за допомогою визначення активності факторів згортання одностадійним методом або методом із хромогенним субстратом з оцінюванням середнього часу утримання після введення препарату (mean residence time, MRT), площі під кривою концентрація – час (area under the concentration vs time curve, AUC), $T_{1/2}$, кліренсу (clearance, CL) та поступового відновлення (incremental recovery, IR) активності FVIII.

Гемостатичну ефективність профілактичного лікування оцінювали з урахуванням річного показника кровотечі (annualized bleeding rates, ABR). Інші показники результативності включали аналіз гемостатичного потенціалу при розрішенні кровотеч (за 4-бальною шкалою), кількості інфузій і дози (з урахуванням маси тіла), необхідної для лікування кровотеч.

Якість життя, пов'язану зі здоров'ям (health-related quality of life, HrQoL), оцінювали за допомогою опитувальника Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL; J.W. Varni et al., 2001; 2003), візуальної аналогової шкали болю (A.M. Carlsson et al., 1983) та набору питань щодо фізичної активності (G. Godin et al., 1985; A. Anderson et al., 2005).

Результати дослідження

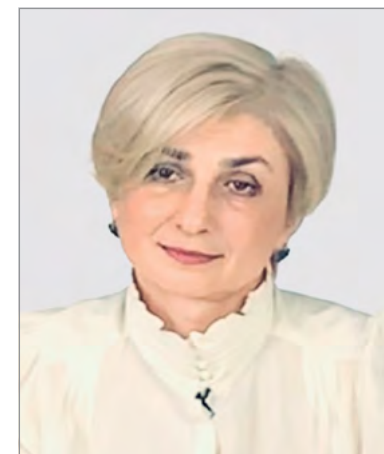
Первинно у дослідження були включені 73 учасники, після скринінгу залишилося 66 дітей, яких було розподілено на молодшу (віком до 6 років) та старшу (віком від 6 до 12 років) групи. На етапі дослідження двоє учасників старшої групи припинили участь передчасно: перший – через невідповідність критеріям включення, другий – у зв'язку з попередніми травмами легкого та середнього ступеня тяжкості, які спричинили кровотечу. У вивченні фармакокінетичного профілю взяли участь 14 учасників з молодшої та 17 – зі старшої групи.

Ефективність

Медіана дози BAX 855 на одну інфузію складала 51,3 ($Q1 - 47,4$; $Q3 - 53,6$) МО/кг, середня частота інфузій – 1,9 ($Q1 - 1,8$; $Q3 - 1,9$) на тиждень. Медіана дози та частота введення були зіставними у двох вікових групах: 51,6 ($Q1 - 48,1$; $Q3 - 54,3$) МО/кг; 1,9 ($Q1 - 1,8$; $Q3 - 1,9$) інфузії на тиждень в осіб віком молодше 6 років та 50,4 ($Q1 - 47,1$; $Q3 - 53,2$) МО/кг; 1,9 ($Q1 - 1,8$; $Q3 - 1,9$) інфузії на тиждень у дітей віком від 6 до 12 років. 60 (90,9%) дітей не потребували корекції профілактичної дози, а основними причинами збільшення дози в решті 6 пацієнтів були рівень FVIII $<1\%$, підвищений ризик кровотеч, окремі медичні критерії без подальшого уточнення, часті епізоди кровотеч та рішення дослідника після кровотечі. Однак у 3 пацієнтів не відмічалися кровотечі перед корекцією дози, а 1 дитині проводилося більше ніж 10 інфузій після одного епізоду крововиливу в нецільовий суглоб.

Середній ABR становив 3,04 (95% довірчий інтервал – ДІ – 2,21-4,19; медіана 2,0), при цьому у молодшій групі цей показник був нижчим та складав 2,37 (95% ДІ 1,49-3,78), у старшій групі середній ABR сягав 3,75 (95% ДІ 2,43-5,78). ABR, пов'язаний із травмами, був удвічі вищий, ніж показник спонтанних кровотеч (1,16; 95% ДІ 0,74-1,83; медіана 0), та становив 2,09 (95% ДІ 1,49-2,93; медіана 1,8). Середній ABR, пов'язаний із крововиливами у суглоби, сягав 1,10 (95% ДІ 0,64-1,91; медіана 0). Середній ABR у 52 осіб без залучення цільових суглобів становив 2,92 (95% ДІ 2,02-4,24; медіана 2,0), а у 14 учасників з ураженням цільових суглобів, які визначалися як одиничний суглоб (велико-малогомілковий, колінний, кульшовий або ліктьовий), із ≥ 3 епізодами спонтанної кровотечі будь-якого послідовного 6-місячного періоду цей показник складав 3,54 (95% ДІ 1,89-6,64; медіана 2,1). Під час профілактичних введень BAX 855 у 10 з 14 пацієнтів принаймні один цільовий суглоб став нецільовим. У 8 із цих 10 осіб (у 4 з одним і в 4 із двома цільовими суглобами) спостерігалася розрішення спонтанних крововиливів у суглоби. У жодного хворого не відзначалося ураження нового суглоба.

У 15 осіб, які отримували FVIII двічі на тиждень у середній дозі 30,5 МО/кг до включення у дослідження, медіана ABR складала 6,0 (середнє значення 5,6). Після профілактичного застосування BAX 855 у середній дозі 50,2 МО/кг двічі на тиждень медіана ABR знизилася до 2,0 (середнє значення 2,6). Зіставні результати отримані й у 33 осіб, у яких ABR зменшився від медіани 3,0 (середнє значення 3,9) при попередній профілактиці шляхом трьох інфузій на тиждень у середній дозі 33,5 МО/кг до 0,0 (середнє значення 2,3) при введенні BAX 855 двічі на тиждень у дозі 50,6 МО/кг на інфузію. У інших 5 дітей, які



O.V. Стасишин

отримували лікування на вимогу до початку дослідження, застосування профілактичної дози упродовж двох тижнів супроводжувалося зниженням медіани ABR з 53,0 (середнє значення 62,0) до 2,1 (середнє значення 5,9). Протягом 6-місячного профілактичного лікування у 25 (38%) з 66 учасників дослідження не виявлено жодного епізоду кровотечі з частотою 41% (13/32) у молодшій і 35% (12/34) у старшій групі. Загалом у 67% (44/66) пацієнтів не було епізодів спонтанних кровотеч та у 73% (48/66) – крововиливів у суглоби. При 70 кровотечах легкого та середнього ступеня тяжкості застосовували BAX 855 у середній дозі 46,9 ($Q1 - 28,4$; $Q3 - 52,3$) МО/кг на інфузію, яка є близькою до початкової профілактичної дози. Для зупинки кровотеч одна інфузія була необхідна у 82,9% (58/70), дві – у 8,6% (6/70), три або більше – у 8,6% (6/70) осіб. У 90% (63/70) випадків відповідь на лікування оцінювали як відмінну чи хорошу.

Фармакокінетика

У BAX 855 відмічався ширший фармакокінетичний профіль порівняно з октокогом альфа при введенні препарату у тій самій дозі (60 ± 5 МО/кг). Зростання $T_{1/2}$, MRT, AUC при використанні BAX 855 було зіставним у молодшій і старшій групах. Залежно від фармакокінетичної моделі та аналізу активності FVIII (рис.), визначеної методом одностадійного згортання або методом із хромогенним субстратом, $T_{1/2}$ та MRT зросли у 1,3-1,5 разу, AUC у 1,2-1,8 разу, а CL зменшився в 0,5-0,8 разу порівняно з застосуванням октокогу альфа. IR при введенні препарату у дозі 60 ± 5 МО/кг було однаковим для BAX 855 і октокогу альфа та в середньому складало 1,9 (МО/дл) (МО/кг). IR для BAX 855 залишалося сталим з часом.

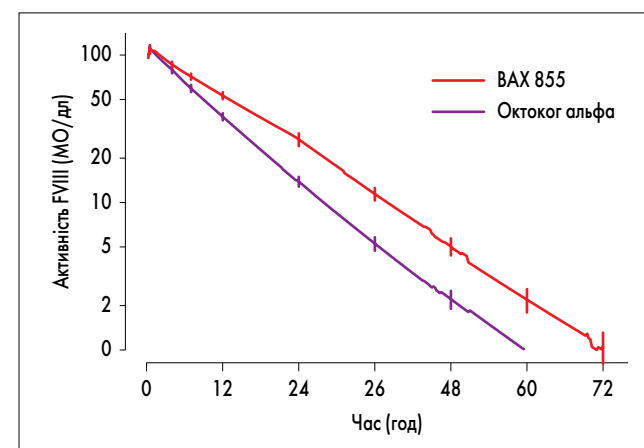


Рис. Активність FVIII, визначена одностадійним методом

Результати щодо впливу лікарського засобу на якість життя пацієнтів

Через 6 місяців після двотижневого профілактичного введення BAX 855 у учасників дослідження відмічалася

Продовження на стор. 48.

E.S. Mullins, USA; O. Stasyshyn, Ukraine; M.T. Alvarez-Rom, Spain;
D. Osman, Malaysia; R. Liesner, UK; W. Engl, M. Sharkhawy, B.E. Abbuehl, Austria

Пегільований рекомбінантний повноланцюговий фактор згортання VIII із подовженням періодом напіввиведення у лікуванні дітей з тяжкою формою гемофілії А

Продовження. Початок на стор. 47.

клінічно значуще поліпшення HrQoL зі значним покращенням психосоціальних показників ($p=0,0026$) та сумарного фізичного здоров'я ($p<0,0001$) згідно з опитувальником PedsQL. Діти також повідомили про значне зменшення болю ($p=0,049$). Загалом через 6 місяців після профілактичного введення BAX 855 було продемонстровано статистичне покращення фізичного навантаження ($p=0,019$).

Імуногенність

У жодного з 66 учасників під час дослідження не виявлено нейтралізуючих інгібіторів FVIII. У 45 дітей не спостерігалось стійкої реакції зв'язування антитіл з будь-яким із досліджуваних антигенів. У 16 дітей антитіла до FVIII, пегільованого FVIII, поліетиленгліколю визначалися ще до першого введення BAX 855, проте з часу застосування досліджуваного препарату антитіла не виявлялися. У 5 дітей при введенні BAX 855 спостерігали появу антитіл IgG до пегільованого FVIII, при цьому у двох із них антитіла були тимчасовими, в інших двох зв'язування антитіл відмічалось лише після закінчення дослідження, а в одній дитині антитіла були присутні на 5-му, 12-му тижнях та на кінцевому етапі дослідження із подальшим зменшенням титру. У жодного з цих пацієнтів впливу на IR, ефективність чи підтвердження тимчасового взаємозв'язку між наявністю зв'язуючих антитіл і розвитком серйозних ПР не виявлено. Антитіла до білків СНО у учасників дослідження не визначалися.

Побічні ефекти

Загалом було введено 4467796 МО BAX 855 протягом 3565 ДЕ. Під час дослідження було зареєстровано 156 ПР у 43 (65,2%) осіб. Чотири ПР у трьох пацієнтів були серйозними, включаючи фебрильну нейтропенію,

панцитопенію, гострий гастрит і біль у животі. Жодна з цих ПР не призвела до летального результату. Усі ПР усунуто до закінчення дослідження. У одного пацієнта зі схильністю до алергічних реакцій спостерігалась ізольована кропив'янка, проте при повторному введенні BAX 855 ця ПР не відмічалась, у зв'язку з чим було зроблено висновок, що розвиток кропив'янки не був пов'язаний із досліджуваним лікуванням. Жоден учасник не припинив введення BAX 855 через ПР.

Обговорення

BAX 855 – пегільований повноланцюговий рекомбінантний фактор коагуляції крові VIII з подовженням періодом напіввиведення, який призначений для зменшення кількості профілактичних інфузій для збереження чи підвищення гемостатичного потенціалу крові у пацієнтів з гемофілією типу А. У III фазі проспективного неконтрольованого багатоцентрового дослідження у 66 педіатричних пацієнтів віком молодше 12 років з тяжкою формою гемофілії А оцінювали імуногенність, ефективність, безпеку та HrQoL профілактичних введеннь BAX 855. Фармакокінетичний профіль аналізували в 31 пацієнта. Оскільки гемофілія – рідкісне захворювання, тому у рамках дослідження для отримання інформації про потенційні переваги FVIII із пролонгованим періодом напіввиведення порівняння проводилося з попередньо введеною профілактичною дозою звичайного FVIII, а не з препаратом, який застосовували у контрольній групі.

Під час 2-тижневої профілактики загальний рівень ABR був зіставним у дітей віком до 12 років та ≥ 12 років при однаковій частоті дозувань BAX 855 (B.A. Konkle et al., 2015). Хоча кількість дітей із ураженням цільових суглобів була малою в цій педіатричній популяції, проте більше ніж у половини пацієнтів спостерігали розрешення

патологічного процесу після завершення дослідження. Порівнювати ABR до початку дослідження з результатами після введення профілактичних доз BAX 855 слід з обережністю через те, що немає інформації щодо особливостей режиму дозування до моменту дослідження. Однак зниження ABR, яке спостерігалось під час дослідження, супроводжувалося покращенням результатів HrQoL: PedsQL, шкали болю та фізичної активності, хоча 92,4% учасників попередньо уже отримували профілактичне лікування.

Під час дослідження не відмічалось серйозних кровотеч. Ефективність BAX 855 у лікуванні кровотеч (оцінювали як «відмінно» або «добре» та за інфузіями, які виконувалися у разі кожної кровотечі) порівнювалася з іншими результатами застосування препаратів FVIII у дітей (V.S. Blanchette et al., 2008; R. Kulkarni et al., 2013; G. Young et al., 2015), підлітків і дорослих (L.A. Valentino et al., 2012; B.A. Konkle et al., 2015; Tarantino et al., 2004; S.R. Lentz et al., 2013; J. Mahlangu et al., 2014).

Зростання $T_{1/2}$ та MRT при введенні BAX 855 порівняно з такими октокогу альфа у дітей підтвердило результати інших досліджень у дорослих і підлітків. Проте у дітей спостерігався вищий CL, коротший $T_{1/2}$ та повільніше збільшення вмісту FVIII, ніж у дорослих (B.A. Konkle et al., 2015; V.S. Blanchette et al., 2008; S. Bjorkman et al., 2010). Це було враховано при виборі дози 50 ± 10 МО/кг на інфузію, яка продемонструвала свою ефективність у профілактиці кровотеч. Згідно з результатами дослідження, пегілювання FVIII не впливало на безпеку продукту. Інформації щодо припинення лікування через ПР не було. У жодного з учасників не виявили нейтралізуючих інгібіторів FVIII або стійких зв'язуючих антитіл, які вплинули б на безпеку чи гемостатичну ефективність препарату.

Висновки

Отже, результати проспективного багатоцентрового відкритого дослідження III фази свідчать про те, що введення BAX 855 двічі на тиждень є безпечним та ефективним для профілактики кровотеч у пацієнтів молодших 12 років із тяжкою формою гемофілії А.

Повна версія статті:
Mullins E.S., Stasyshyn O., Alvarez-Rom M.T. et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. Haemophilia (2017), 23, 238-246.
DOI: 10.1111/hae.13119.

ВІД АВТОРА

О.В. Сташин, доктор медичних наук, хірург, гематолог, старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів)

– Сьогодні профілактичні заходи є золотим стандартом лікування хворих на гемофілію А та В. Класична профілактика означає регулярне введення препаратів факторів згортання крові VIII або IX з метою запобігання кровотечі та відповідно уникнення інвалідизації пацієнта. З появою нових препаратів, у тому числі моноклональних антитіл, Всесвітня федерація гемофілії (ВФГ) переглянула визначення профілактики, засноване на результативності, а не на дозах терапевтичних препаратів або часі початку лікування. Профілактика визначається як регулярне введення гемостатичного засобу (засобів) з метою запобігання розвитку кровотеч в осіб з гемофілією, що дозволяє їм провадити активний спосіб життя та досягти якості життя, зіставної з такою у людей без гемофілії.

Найпоширенішим є застосування концентратів факторів коагуляції (КФК) зі стандартним періодом напіввиведення (СПН). Але висока частота інфузій цих препаратів збільшує тягар лікування та часто призводить до поганого дотримання режимів профілактики пацієнтами. ABR не завжди дорівнює нулю при профілактиці з використанням КФК із СПН, і у молодих людей все ще можуть розвиватися ураження суглобів. Наявні обмеження профілактики КФК із СПН зумовили розроблення, впровадження та збільшення обсягів використання КФК з подовженням періодом напіввиведення (ППН), яке спостерігається останнім часом. Розроблені препарати зменшують навантаження хвороби при профілактиці та сприяють підвищенню рівнів просідання фактора для кращого запобігання кровотечам. Для збільшення $T_{1/2}$ продуктів для лікування гемофілії успішними виявилися технології злиття молекул та пегілювання. Технології злиття захищають білки, які надходять у клітину шляхом ендоцитозу, від внутрішньоклітинних механізмів деградації шляхом взаємодії з рецептором Fc імуноглобуліну людини G1. Пегілювання зменшує взаємодію з рецепторами CL (виведення) екзогенних молекул. Усі продукти із ППН, які сьогодні представлені на ринку, наведені в онлайн-реєстрі концентратів факторів згортання крові ВФГ.

Всі наявні на ринку препарати FVIII з ППН мають обмежений $T_{1/2}$, який не перевищує відповідне значення для продуктів FVIII із СПН у 1,4-1,6 разу (складає приблизно 19 год) без істотних відмінностей у фармакокінетичних властивостях між цими препаратами FVIII із ППН. (Слід зауважити, що на стадії клінічних досліджень

перебуває ще один препарат FVIII з ППН – BIVV001, який демонструє 3-4-кратне продовження $T_{1/2}$). На противагу цьому, КФК IX з ППН демонструє покращений період напіввиведення (в 3-5 разів довший) порівняно з FIX із СПН, але на відміну від FVIII з ППН, між різними КФК IX з ППН існують істотні відмінності у властивостях. Тому пролонгований $T_{1/2}$ продуктів FVIII з ППН у більшості випадків означає можливість їх введення двічі на тиждень або через кожні 3 дні й один раз через кожні 7-14 днів – для FIX. Кліренс препаратів з ППН у підлітків і дорослих є подібним, як це спостерігалось для продуктів із СПН, а $T_{1/2}$ у дітей коротший, що показано в описаному дослідженні.

Представлене дослідження є одним із серії досліджень препарату Адиновейт (BAX 855). В Україні проводилися всі 3 його фази: у попередньо лікованих дорослих і дітей; у дітей, раніше не лікованих, яка ще триває; дослідження при хірургічному втручанні та фармакокінетичний підбір дози для профілактичного лікування. Результати наших спостережень оприлюднені в численних публікаціях та на міжнародних конгресах і конференціях. Цей препарат, як і інші зареєстровані продукти з ППН, є ефективним у профілактиці та лікуванні кровотеч у дітей, підлітків і дорослих. Понад 90% випадків кровотеч успішно купіруються єдиним введенням, а про ефективність запобігання кровотечам свідчить ABR $<4-5$ для всіх продуктів з ППН. У попередньо лікованих дітей, підлітків і дорослих, які отримували препарати FVIII/FIX з ППН, не виявлено підвищеного ризику розвитку нових інгібіторів. Усі клінічні дослідження у раніше лікованих пацієнтів продемонстрували або відсутність розвитку інгібіторів, або дуже низькі їх титри, в межах регуляторно визначеного безпечного діапазону. У 7 раніше не лікованих дітей, які перебували під нашим спостереженням і вже закінчили участь у дослідженні BAX 855, інгібітори до FVIII не розвивалися. Однак нині повністю не опубліковано результатів жодного завершеного дослідження в попередньо не лікованих хворих. Основною перевагою КФК з ППН є продовження часу, коли у пацієнта не досягається мінімальний рівень просідання фактора в плазмі, що необхідно для уникнення спонтанних кровотеч. Проте існує значна варіабельність між пацієнтами, зумовлена віком, масою тіла, групою крові, рівнем фактора Віллебранда, фенотипом кровотечі, рівнем фізичної активності, станом суглобів і дотриманням режиму введення/дозування. Відповідно консенсус щодо стандартизованого дозування КФК з ППН, а також щодо лікування пацієнтів, які отримують продукти з ППН, перебуває у стадії розроблення. Тому в останній, третій, редакції настанови ВФГ з лікування гемофілії (2020) зазначено, що пацієнти із гемофілією, які переходять від введення КФК із СПН до КФК з ППН, як правило, потребують зменшення частоти їх введення. Препарати з ППН також можна використовувати для оптимізації профілактики шляхом підтримання вищих залишкових рівнів фактора.

Системна терапія при метастатичному раку нирки

Аналіз сучасних рекомендацій

22 грудня 2020 р. відбувся захід, ініційований компанією «Іпсен», головною метою якого було привернення уваги онкологів до проблеми лікування метастатичного раку нирки. На ньому виступили провідний науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Олег Анатолійович Войленко, завідувачка відділення хіміотерапії № 1 Київського міського клінічного онкологічного центру, доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова та лікар-онколог, хіміотерапевт Медичного центру «Клініка Мануфактура» Ярослав Миколайович Куляба. Варто зазначити, що доповіді О.А. Войленка та О.В. Пономарьової були також представлені на щорічній науково-практичній конференції «Рак нирки та сечовивідних шляхів – update», учасниками якої стали фахівці з усієї України.



Олег Анатолійович Войленко розповів про оновлену стратегію системного лікування при метастатичному раку нирки в еру таргетної та імунної терапії.

— Рак нирки посідає 10-те місце у світі за рівнем захворюваності на всі злоякісні новоутворення. Найпоширенішою формою раку нирки є нирковоклітинний рак (НКР).

Згідно з даними GLOBOCAN за 2020 р., щорічно у світі реєструється понад 431 тис. нових випадків НКР та помирають від нього понад 179 тис. осіб. При цьому приблизно у 70% випадків діагностується неметастатичний НКР, а у 30% — первинно метастатичний НКР (мНКР). Проте у 30% осіб із первинно діагнованим неметастатичним НКР згодом відбувається прогресування хвороби із розвитком метастазів (GLOBOCAN, 2020).

Останнім часом спостерігається значний прогрес у лікуванні НКР, про що свідчить збільшення 5-річної виживаності пацієнтів із 50,1% у 1970–1977 рр. до 74,1% у 2007–2013 рр. Відомо, що до появи перших таргетних препаратів медіана загальної виживаності (ЗВ) становила 13–18 міс, а після їх впровадження зросла до 19–26 міс (R.J. Motzer et al., 2009). Наступним кроком стало застосування комбінованого лікування із подальшою таргетною терапією, що сприяло збільшенню ЗВ до 36 міс (D.Y. Heng et al., 2013). Варто зазначити, що 2020 р. вважається початком нового етапу лікування НКР — так званої ери імунної терапії, від якої очікують подальшого збільшення ЗВ (B.I. Rini et al., 2019).

Після створення критеріїв Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Міжнародним консорціумом баз даних із мНКР (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC) розроблена модель ризиків, що сприяє точнішому визначенню прогнозу для пацієнтів з мНКР, які отримують лікування таргетними препаратами. Система IMDC базується на аналізі 190 публікацій із включенням понад 80 тис. пацієнтів та полягає у визначенні таких параметрів, як статус за шкалою Карновського <80%, час від встановлення діагнозу до початку терапії <1 року, рівень гемоглобіну нижчий за нижню межу норми, рівень коригованого кальцію сироватки крові ≥ 10 мг/дл (2,4 ммоль/л) та абсолютне число нейтрофілів і тромбоцитів, що перевищує верхню межу норми. Відсутність у пацієнтів зазначених вище факторів свідчить про їх належність до групи низького ризику із медіаною ЗВ 43,3 міс, наявність 1–2 факторів — до групи проміжного ризику із вдвічі меншою медіаною ЗВ — 22,5 міс, а 3 і більше факторів — до групи високого ризику із медіаною ЗВ лише 7,8 міс. При цьому 2-річна виживаність у групах низького, проміжного та високого ризику складає 75; 53 та 7% відповідно. Визначення групи ризику при мНКР необхідне для вибору подальшої тактики таргетної терапії.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU Guidelines) 2019 р., для пацієнтів з НКР, які належать до групи низького ризику, першою лінією лікування є сунітиніб і пазопаніб, а для груп проміжного та високого ризику — кабозантиніб (Кабометикс®, IPSEN PHARMA), сунітиніб чи пазопаніб або комбінація іпілімумабу з ніволумабом (EAU Renal Cell Carcinoma (RCC) Guidelines, 2019). Проте у 2020 р. стандарти лікування змінилися. Сьогодні першою лінією лікування пацієнтів груп низького та високого ризику є імунотерапія та її поєднання із таргетною терапією. Таким чином, пембролізумаб з акситинібом рекомендовані для лікування пацієнтів групи низького ризику, а при проміжному та високому ризику рекомендується приєднання до них іпілімумабу з ніволумабом. Проте враховуючи, що така терапія є дорогою та може зумовлювати специфічні побічні явища, альтернативним лікуванням залишається призначення сунітинібу та пазопанібу незалежно від групи ризику

та кабозантинібу (Кабометикс®) у групах проміжного та високого ризику (EAU RCC Guidelines, 2020).

Аналіз результатів міжнародного рандомізованого клінічного дослідження III фази, проведеного за участю 750 пацієнтів із мНКР, які отримували сунітиніб (n=375) або інтерферон (ІФН)- α (n=375), продемонстрував достовірно вищу медіану ЗВ у групі сунітинібу порівняно з групою ІФН- α (26,4 і 21,81 міс відповідно), а також виживаності без прогресування (ВБП) — 11 проти 5 міс відповідно (R.J. Motzer et al., 2009). Щодо пазопанібу, то варто зазначити, що його ефективність вивчали лише у порівнянні з плацебо. При цьому медіана ВБП була вищою у групі пазопанібу та сягала 9,2 міс порівняно з 4,2 міс у групі плацебо (95% довірчий інтервал — ДІ — 0,34–0,62; C.N. Sternberg et al., 2010).

Ефективність кабозантинібу (Кабометикс®) при мНКР вивчали у рандомізованому клінічному дослідженні II фази CABOSUN, у якому її порівнювали з такою еталонною препаратом сунітинібу. Особливістю цього дослідження стало включення пацієнтів із проміжним і високим ризиком. При оцінюванні результатів ВБП у середньому становила 8,2 міс у пацієнтів, які приймали кабозантиніб, та 5,6 міс у хворих, які застосовували сунітиніб. ЗВ також була вищою у групі кабозантинібу, проте статистичної достовірності не досягнуто. При оцінюванні частоти побічних явищ не відмічено значущої різниці між групами кабозантинібу та сунітинібу (Т.К. Choueiri et al., 2017).

Наступним етапом лікування мНКР стало застосування імунної терапії. Сьогодні найдокладніше вивчені інгібітори рецепторів Т-клітин CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) і PD-1 (programmed cell death pathway) та його ліганда PD-L1. PD-1 є регуляторним рецептором, який експресується на поверхні активованих Т-лімфоцитів.

У дослідженні III фази CheckMate 214 із включенням 1096 хворих на мНКР порівнювали ефективність комбінації ніволумабу та іпілімумабу з сунітинібом. Пацієнти були рандомізовані на 2 групи у співвідношенні 1:1, у кожній 425 та 422 пацієнти відповідно належали до груп проміжного або високого ризику. Згідно з результатами дослідження, комбінація ніволумабу з іпілімумабом продемонструвала достовірну перевагу щодо ЗВ порівняно з сунітинібом у пацієнтів із проміжним або високим ризиком: 12-місячна ЗВ складала 80% (95% ДІ 76–84) та 72% (95% ДІ 67–76); 18-місячна ЗВ — 75% (95% ДІ 70–78) та 60% (95% ДІ 55–65) відповідно (відносний ризик — ВР — 0,63; 99,8% ДІ 0,44–0,89; $p < 0,001$). Медіана ВБП сягала 11,6 міс (95% ДІ 8,7–15,5) у групі ніволумабу з іпілімумабом та 8,4 міс (95% ДІ 7,0–10,8) у групі сунітинібу, проте ця різниця була статистично недовірною (ВР 0,82; 99,1% ДІ 0,64–1,05; $p = 0,03$). Частота об'єктивної відповіді (ОВ) складала 42% (95% ДІ 37–47) при застосуванні комбінованої імунотерапії та 27% (95% ДІ 22–31) при використанні сунітинібу ($p < 0,001$), при цьому частота повної відповіді дорівнювала 9 та 1% відповідно (R.J. Motzer et al., 2018).

Нещодавно були представлені результати багаточентрового рандомізованого дослідження III фази KEYNOTE-426, у якому порівнювали застосування інгібітора контрольних точок пембролізумабу у комбінації із таргетним препаратом акситинібом та сунітинібу. До групи комбінованого лікування включено 432 пацієнти, сунітинібу — 429 пацієнтів. Основна частина хворих, а саме 484 особи, належала до групи проміжного ризику, третина — до групи низького ризику та 108 осіб — до групи високого ризику за критеріями IMDC. При медіані спостереження 12,8 міс медіана ЗВ досягнута не була. Вісімнадцятимісячна ЗВ у групах комбінованого лікування та сунітинібу складала 82,3% (95% ДІ 77,2–86,3) та 72,1% (95% ДІ 66,3–77,0) відповідно. Медіана ВБП сягала 15,1 міс у групі пембролізумабу з акситинібом та 11,1 міс у групі сунітинібу (ВР 0,69; 95% ДІ 0,57–0,84; $P < 0,001$).

Частота ОВ складала 59,3% для групи комбінованого лікування та 35,7% — сунітинібу, а повна відповідь була досягнута у 5,8 та 1,9% пацієнтів відповідно. Таким чином, сьогодні, згідно з рекомендаціями EAU (2020), стандартом першої лінії терапії вважається комбінація пембролізумабу з акситинібом для всіх груп ризику, а для груп проміжного та високого ризику — комбінація ніволумабу з іпілімумабом. Альтернативним варіантом залишається терапія сунітинібом з пазопанібом для хворих усіх груп, а для пацієнтів групи проміжного та високого ризику препаратом вибору, який продемонстрував вищу ефективність порівняно з сунітинібом у зазначених групах, є кабозантиніб (Кабометикс®).

Отже, ера таргетної та імунної терапії перевела боротьбу з мНКР на новий рівень. Подальші розробки, зосереджені на подоланні механізмів резистентності, дозволять покращити клінічні результати ЗВ пацієнтів, а вивчення нових агентів, спрямованих на ланку імунної відповіді, персоналізований підбір препаратів на основі дослідження антигенного статусу пухлини, груп ризику, комбінацій і послідовностей застосування різних препаратів, необхідні для покращення виживаності пацієнтів з мНКР.



Ольга Володимирівна Пономарьова представила аналіз міжнародних рекомендацій щодо системного лікування поширеного раку нирки.

— Рак нирки становить 2–3% усіх випадків онкологічної патології у дорослих (B. Escudier et al., 2014; B. Ljungberg et al., 2015). При цьому 90% всіх первинних злоякісних новоутворень нирки представлені саме НКР (B. Ljungberg et al., 2015; NCCN Guidelines, 2016).

Варто зазначити, що у великій кількості пацієнтів відсутні будь-які прояви аж до пізніх стадій захворювання, при цьому класичну триаду — біль у попереку, гематурію та абдомінальне утворення — виявляють лише у 6–10% пацієнтів (B. Ljungberg et al., 2015).

У пацієнтів з НКР визначають підвищення експресії ендотеліального фактора росту судин (VEGF) та її кореляцію із щільністю мікросудин, яка відображає інтенсивність ангиогенезу (G. Vanumathy et al., 2010). Після активації індукованого гіпоксією фактора VEGF активується і зв'язується з рецептором (VEGFR) на поверхнях ендотеліальних клітин, що сприяє міграції та проліферації ендотеліальних клітин і є необхідним для розвитку нових пухлинних кровоносних судин (G. Vanumathy et al., 2010; R. Pili et al., 2014; B.I. Rini et al., 2009). З огляду на ключову роль VEGF та VEGFR в ангиогенезі пухлин вони стали молекулярними мішенями для нових методів терапії при НКР (W.M. Linehan et al., 2011). Як блокатор VEGF упродовж багатьох років використовували бевацизумаб, а блокаторм VEGFR став кабозантиніб (Кабометикс®).

Наявні декілька сигнальних шляхів, що активують рецептори тирозинкінази, такі як hepatocyte growth factor (MET) та growth arrest-specific protein 6 (AXL; Т.К. Choueiri et al., 2015). Втрата експресії гена-супресора VHL, його мутація та гіпоксія спричиняють активацію MET. Зрештою порушення регуляції MET сприяє розвитку пухлини, інвазії та ангиогенезу (G.T. Gibney et al., 2013). Експресія AXL безпосередньо активується шляхами HIF-1 і HIF-2 та корелює з агресивною поведінкою пухлини й підвищеним ризиком смерті пацієнтів (Е.В. Rankin et al., 2014). Відомо, що підвищена експресія MET та AXL при НКР корелює з поганим прогнозом і резистентністю до інгібіторів VEGFR (Т.К. Choueiri et al., 2015; Е.В. Rankin et al., 2014).

Як вже було сказано, за клінічними рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2020) як перша лінія лікування пацієнтів із рецидивом чи

Продовження на стор. 50.

Системна терапія при метастатичному раку нирки

Аналіз сучасних рекомендацій

Продовження. Початок на стор. 49.

IV стадією НКР, високим ризиком за IMDC показане застосування комбінації акситинібу з пембролізумабом або кабозантинібу (Кабометикс®).

Молекулярні мішені різних інгібіторів тирозинкінази, які використовуються для лікування НКР, є різноманітними. Найбільшу кількість точок прикладання має кабозантиніб. Відомо, що різні інгібітори тирозинкінази зв'язують 3 ізоформи рецептора VEGFR, проте афінність зв'язування відрізняється. Для кабозантинібу, акситинібу та леватинібу характерне збереження активності після розвитку резистентності до сунітинібу й пазопанібу. Окрім VEGFR, спектр мішеней дії антиангіогенних інгібіторів тирозинкінази різняться (S. Weitzman, M. Cabanillas, 2015; E.M. Posadas et al., 2017; D.D. Hu-Lowe et al., 2008).

Кабозантиніб (Кабометикс®) є низькомолекулярним інгібітором різних рецепторів тирозинкінази, таких як MET, AXL та VEGFR-1, -2, -3, та забезпечує багатоцільовий (multi-targeted) підхід при лікуванні НКР. Така властивість кабозантинібу може сприяти подоланню резистентності до інгібіторів VEGFR.

У рандомізованому багатоцентровому відкритому клінічному дослідженні II фази CABOSUN оцінювали ефективність та безпеку застосування кабозантинібу у дозі 60 мг/добу перорально впродовж 6 тижнів порівняно з такими сунітинібу у дозі 50 мг/добу за схемою 4/2 (4 тижні з інтервалом між циклами 2 тижні) у пацієнтів з місцевим поширеним та/або метастатичним НКР, які раніше не отримували системну терапію. Згідно з дизайном, у дослідження включали хворих віком ≥ 18 років з наявністю вимірюваних пухлинних вогнищ за критеріями RECIST v.1.1, проміжного та високого ризику за IMDC (за відсутності активних метастазів у головному мозку) та оцінки загального стану 0-2 бали за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG). Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинними — ЗВ, частота ОБ та безпека (Т.К. Choueiri et al., 2017; 2018). Прийом кабозантинібу достовірно збільшував ВБП порівняно з сунітинібом (8,6 проти 5,3 міс відповідно), знижуючи при цьому ризик прогресування захворювання на 52% (ВР 0,48; 95% ДІ 0,31-0,74; рис. 1).

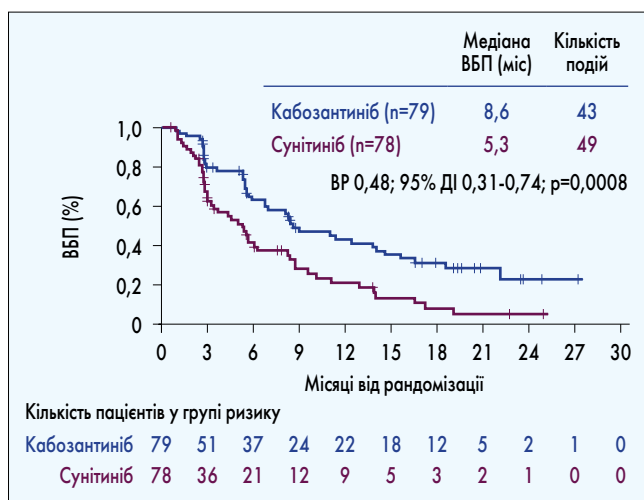


Рис. 1. Порівняння ВБП у групах кабозантинібу та сунітинібу (оцінка незалежного комітету)

Частота ОБ сягала 20% (95% ДІ 12,0-30,8) у групі кабозантинібу та 9% (95% ДІ 3,7-17,6) — сунітинібу, а частота контролю захворювання (повна + часткова відповідь + стабілізація захворювання) — 75 та 47% відповідно. Згідно з оцінкою дослідника, будь-яке зменшення розміру

пухлинних вогнищ частіше реєструвалось на фоні прийому кабозантинібу (87%), ніж сунітинібу (44%; рис. 2; Т.К. Choueiri et al., 2018).

Медіана ЗВ у групі кабозантинібу сягала 26,6 міс (95% ДІ 14,6 — не досягнуто), а у групі сунітинібу — 21,2 міс (95% ДІ 16,3-27,4; Т.К. Choueiri et al., 2018).

Частота побічних явищ 3-4 ступеня між групами кабозантинібу та сунітинібу була зіставна (68 та 65% відповідно). Варто зазначити, що перевага кабозантинібу зберігалась незалежно від групи ризику за IMDC. Так, зокрема, у групі проміжного ризику (n=127) медіана ВБП у пацієнтів, що приймали кабозантиніб, сягала 11,4 міс, що значно більше, ніж у хворих, які отримували сунітиніб, — 6,1 міс (ВР 0,52; 95% ДІ 0,32-0,82). У невеликій групі високого ризику (n=30) ці показники склали 6,8 та 2,7 міс відповідно (ВР 0,31; 95% ДІ 0,11-0,92).

У рандомізованому клінічному дослідженні III фази METEOR проводилось порівняння кабозантинібу (60 мг/добу) й еверолімусу (10 мг/добу) у другій лінії терапії НКР (при прогресуванні хвороби на фоні чи після першої або другої лінії VEGF-таргетної терапії). У цьому дослідженні прийом кабозантинібу сприяв достовірному підвищенню ВБП та ЗВ, при цьому його перевага у відношенні ЗВ та ВБП зберігалась незалежно від групи ризику за MSKCC (Т.К. Choueiri et al., 2016).

Імовірно, у майбутньому терапія при мНКТ полягатиме у призначенні комбінованого лікування з використанням таргетних та імунних препаратів (інгібіторів контрольних точок) вже у першій лінії. Наразі проводиться низка клінічних досліджень з комбінаціями препаратів для лікування мНКТ і найближчими роками очікуються їх результати.

Викликає інтерес дослідження, у якому вивчали безпеку й ефективність терапії кабозантинібом у пацієнтів із НКР та метастазуванням у центральну нервову систему (ЦНС) у реальній популяції. У дослідження було включено 12 пацієнтів із підтвердженими метастазами у ЦНС, які попередньо отримували щонайменше одну лінію терапії інгібіторами тирозинкінази. Дев'ять пацієнтів приймали кабозантиніб у дозі 60 мг/добу, а 3 — у дозі 40 мг/добу у зв'язку з їх незадовільним соматичним станом. Частота ОБ складала 50%, а частота контролю захворювання — 75%. Медіана ВБП і ЗВ сягала 5,8 та 8,8 міс відповідно, а однорічна ЗВ — 50% (G. Peverelli et al., 2019).



Ярослав Миколайович Куляба представив клінічний випадок із власної практики.

Клінічний випадок

— Пацієнтка, 74 роки. Уперше звернулася за медичною допомогою у 2019 р., коли під час проведення комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки (ОГК), черевної порожнини (ЧП) та малого таза (МТ) із внутрішньовенним контрастуванням було виявлено ознаки неопластичного процесу правої нирки з інвазією листків фасції Герота та неможливістю виключення залучення капсули печінки на рівні VI-VII сегментів, вторинну заочеревинну лімфаденопатію, вторинне ураження легень і поодинокі остеосклеротичні вогнища у ділянці тіла хребця F2 та тіла клубової кістки, які потребували динамічного спостереження.

12 лютого 2019 р. проведено позитронно-емісійну комп'ютерну томографію (ПЕТ-КТ), яка підтвердила метастатичне ураження легень.

20 лютого 2019 р., після правобічної лапароскопічної нефроадреналектомії встановлено діагноз світлоклітинна нирковоклітинна карцинома правої нирки pT3a pN1 (1/1) M1 (pulm), правобічна лапароскопічна нефроадреналектомія 20.02.2020 (LV10, Pn0, Ro). На післяопераційній КТ ОГК, ЧП і МТ візуалізувався один паракавальний лімфатичний вузол, розмір якого збільшився порівняно з попереднім дослідженням і становив 1,3 см у діаметрі. Динаміка метастатичних вузлів у легенях відсутня, в обох легенях зберігались множинні солідні вузли діаметром 0,3-1,2 см.

Враховуючи отримані дані, як першу лінію лікування було призначено сунітиніб у дозі 50 мг/добу за схемою 4/2 (4 тижні з інтервалом між циклами 2 тижні). Була досягнута часткова відповідь на терапію сунітинібом, про що свідчило зменшення діаметра паракавального лімфатичного вузла до 9,5 мм та вогнищ у легенях до 5-8 мм.

10 червня 2019 р. при остеосцинтиграфії типових для вторинного ураження змін не виявлено. Під час контрольної КТ після 4 та 6 курсів терапії сунітинібом динаміки не виявлено. Проте після 8-го курсу лікування хвороба прогресувала, про що, зокрема, свідчило збільшення кількості та розмірів множинних патологічно змінених парааортакавальних лімфатичних вузлів, множинних солідних вузлів у легенях і вузлів середостіння, а також розвиток ексудативного правобічного плевриту. Варто відмітити, що загальний стан пацієнтки при цьому залишався задовільним, а серед побічних ефектів спостерігалось контрольоване підвищення артеріального тиску та долонно-підшововий синдром. Таким чином, тривалість терапії сунітинібом складала 11 міс.

2 лютого 2020 р. розпочато другу лінію терапії із застосуванням еверолімусу 10 мг 1 раз на добу, проте лікування було припинено через 2 міс у зв'язку з вираженими побічними явищами (погіршення загального стану, носові кровотечі, кашель, задиха, шкірний висип і періодичне підвищення температури тіла). Прогресування хвороби також було підтверджене при проведенні контрольної КТ.

Для третьої лінії терапії було обрано пембролізумаб 200 мг 1 раз на 3 тижні у комбінації із акситинібом 5 мг 2 рази на добу. На фоні застосування цієї комбінації побічних ефектів не спостерігалось, загальний стан хворої залишався відносно задовільним, проте терапія була припинена через 2,5 міс у зв'язку із значним прогресуванням, виявленим при проведенні КТ.

У липні 2020 р. пацієнтка почала отримувати четверту лінію терапії — препарат Кабометикс® (кабозантиніб) у дозі 60 мг 1 раз на добу. Через 2,5 міс лікування кабозантинібом при проведенні контрольної КТ було підтверджено виражену позитивну динаміку та отримано часткову відповідь на терапію за критеріями RECIST v.1.1. Зокрема, було відмічено зменшення на 75% або розрішення вузлових утворень у легенях, плеврі, а також лімфатичних вузлів грудної порожнини, ЧП і МТ. Ознак накопичення випоту у плевральній порожнині не було. Через 5 міс прийому препарату стан хворої залишався задовільним, відхилень лабораторних показників не відмічалось. Проте при проведенні контрольної КТ було виявлено скупчення рідини у правій плевральній порожнині товщиною до 35 мм, появу рідини у порожнині перикарда і збільшення деяких вузлів середостіння та заочеревинного простору на 3-5 мм, що може бути пов'язано із розвитком гіпотиреозу як наслідку імунотерапії.

Було розпочато терапію гіпотиреозу на фоні прийому кабозантинібу. Серед побічних явищ можна відмітити періодичне підвищення артеріального тиску, слабо виражений долонно-підшововий синдром і періодичну діарею із частотою дефекації до 3-4 разів на добу. Наразі продовжується динамічне спостереження та розглядаються можливі варіанти подальшого ведення пацієнтки.

Отже, згідно з даними клінічних досліджень і клінічної практики, приблизно 2/3 пацієнтів із мНКТ первинно належать до групи проміжного та високого ризику. При цьому ще у частини хворих, які попередньо належали до групи низького ризику, захворювання все ж прогресує, а ризик змінюється на проміжний чи високий. Кабозантиніб (Кабометикс®) є препаратом, який продемонстрував вищу ефективність порівняно з сунітинібом у цих групах і був включений у клінічні рекомендації NCCN, EAU, ESMO як перша та друга лінія терапії при світлоклітинному НКР, переважно для лікування пацієнтів з проміжним і високим ризиком. Кабозантиніб (Кабометикс®) продемонстрував достатній рівень безпеки, прийнятну переносимість та обнадійливий протипухлинний ефект у хворих із метастатичним ураженням ЦНС при мНКТ.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

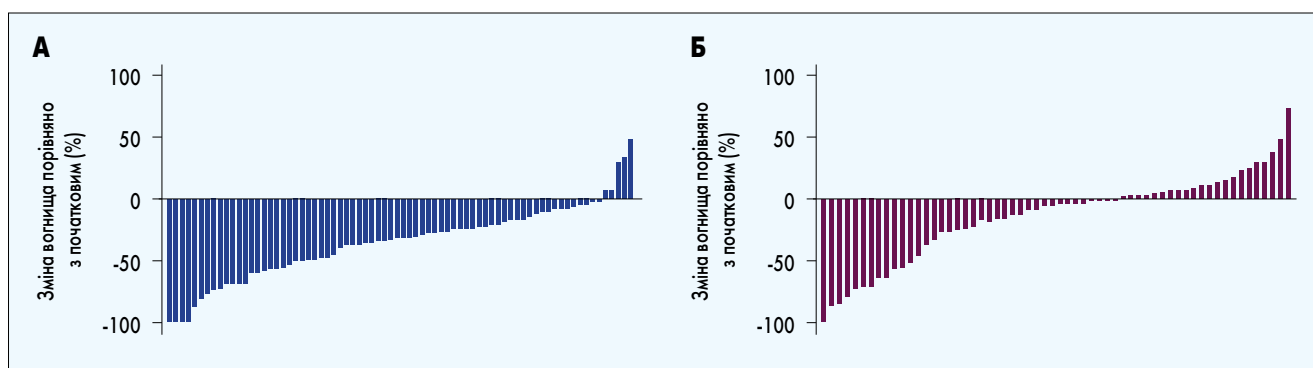


Рис. 2. Зменшення розміру таргетних вогнищ при терапії кабозантинібом (А) та сунітинібом (Б) за оцінкою дослідника

ЗБІЛЬШУЄ ВИЖИВАНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОШИРЕНИМ РАКОМ НИРКИ

У ПЕРШІЙ І НАСТУПНИХ ЛІНІЯХ ТЕРАПІЇ

 **КАБОМЕТІКС**
(кабозантиніб) таблетки,
вкриті плівковою оболонкою

Показання

Нирковоклітинна карцинома

КАБОМЕТІКС показаний для лікування поширеної нирковоклітинної карциноми у дорослих:

- ▶ які раніше не отримували лікування та мають середній або високий ризик;
- ▶ після попереднього лікування препаратами, що впливають на фактор росту ендотелію судин.

Інформація про лікарський засіб для використання медичними та фармацевтичними працівниками у професійній діяльності. Кабометикс 20; 40 або 60 мг. Реєстраційне посвідчення UA/16766/01/01, UA/16766/01/02, UA/16766/01/03. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАБОМЕТІКС (CAVOMETYX®). Склад. Діюча речовина: кабозантиніб (S)-малат. 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить кабозантиніб (S)-малату (еквівалентно кабозантинібу) 20; 40; 60 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Механізм дії. Кабозантиніб – низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази, що пригнічує множинні рецепторні тирозинкінази (RTKs), які беруть участь у рості пухлин та ангіогенезі, патологічних змінах кісткової тканини, резистентності до лікарських засобів і метастатичному прогресуванні пухлини. Клінічні характеристики. Показання. Поширена нирковоклітинна карцинома (ПКК): у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування та мають середній або високий ризик (див. «Фармакодинамічні властивості»); у дорослих пацієнтів після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF). Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) – як монотерапія у дорослих, яких раніше лікували сорафенібом. Спосіб застосування та дози. Лікування препаратом КАБОМЕТІКС повинен призначати і проводити лікар, який має досвід призначення протипухлинних лікарських засобів. КАБОМЕТІКС призначений для перорального застосування. Таблетки ковтають цілими, не подрібнюючи. Пацієнтам не слід вживати їжу за 2 години до і принаймні до 1 години після прийому препарату КАБОМЕТІКС. Дози. Рекомендована доза КАБОМЕТІКСУ для лікування ПКК і ГЦК становить 60 мг 1 раз на добу. Побічні реакції. Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями у пацієнтів із ПКК (частота $\geq 1\%$) є діарея, артеріальна гіпертензія, зневоднення, гіпонатріємія, нудота, зниження апетиту, емболія, стомлюваність, гіпомагніємія, синдром долонно-підшовової еритродизестезії. Інформація про побічні явища – див. Інструкцію. Термін придатності. 3 роки. Умови зберігання. Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. «Патеон Франція» / Patheon France.

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, зверніться до повної Інструкції для медичного застосування лікарського засобу КАБОМЕТІКС 20; 40 або 60 мг, яка знаходиться на сайті: <http://www.drlz.com.ua>.

1. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016; 17(7): 917-27. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Кабометикс 20; 40 або 60 мг. Повний текст Інструкції для медичного застосування лікарського засобу КАБОМЕТІКС 20; 40 або 60 мг знаходиться на сайті: <http://www.drlz.com.ua>. 3. Choueiri T.K. et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35 (6): 591-597. 4. NCCN Guidelines. Kidney cancer. Version 1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. 5. Albiges L. et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in 1L Treatment of mRCC. European Urology. 2019; 76: 151-156. 6. Escudier B. et al. Annals of Oncology. 2019. mdz056, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>.

Представництво «Іпсен Фарма», Україна, 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел.: +38 (044) 502-65-29; www.ipsen.ua.

 **IPSEN**
Innovation for patient care

ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНЬ

ЯК У МОНО, ТАК І В КОМБІНОВАНОМУ РЕЖИМІ¹

КІТРУДА®

(пембrolізумаб, МСД), 100 мг

Кітруда® (KEYTRUDA®). Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембrolізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембrolізумабу. Допоміжні речовини: L-гістидин, L-гістидин моногідрохлорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. Основ ніфзико-хімічні властивості: від прозорого до злегка опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2-5,8. Фармакотерапевтична група. Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C18. Показання: Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. Недрібноклітинний рак легень. Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплазматичним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутації в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної ліфми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними аберациями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених абераций. Дрібноклітинний рак легень. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії. Плоскоклітинний рак голови та шиї. Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. Класична лімфома Ходжкіна. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії. Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. Обмеження застосування: препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBCL, які потребують термінової циторедуктивної терапії. Уротеліальна карцинома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неoad'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії. Рак з високою мікросателітною нестабільністю. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: спільні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом. Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. Рак шлунку. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцевою прогресуючою або метастатичною аденокарциною шлунка або гастроентерогастральною з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/неу. Рак шийки матки. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Гепатоцелюлярна карцинома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. Карцинома клітин Меркеля. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцевою поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). Нирково-клітинний рак. Препарат Кітруда® у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). Протипоказання. Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембrolізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). Термін придатності. Невідкритий флакон: 2 роки. Після приготування розчину для інфузій: з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморозувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. Умови зберігання. Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Упаковка. По 4 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембrolізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. Категорія відпуску. Зарецептом. Виробник. Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. Реєстраційне посвідчення: UA/16209/01/01.

1. Дивись повну інструкцію для медичного застосування препарату Кітруда®.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування.

Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій інструкції для медичного застосування.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М. Амосова, 12, 3 поверх. Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс: +38 (044) 393-74-81. www.msd.ua.

Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com

Матеріал виготовлений: березень 2021. Матеріал придатний до: вересень 2021.

Згадані препарати є торговими марками відповідних власників.

