

## Новые возможности терапии 2-й и последующих линий метастатического уротелиального рака

А.С. Калпинский, О.А. Маилян

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

**Контакты:** Алексей Сергеевич Калпинский [dr.kalpinskiy@gmail.com](mailto:dr.kalpinskiy@gmail.com)

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. рак мочевого пузыря (РМП) занимал 9-е место (614 298) в структуре общей онкологической заболеваемости. В России, несмотря на то что у большинства (58,8 %) пациентов диагностировали немышечно-инвазивный РМП (I стадия), доля мышечно-инвазивного рака (II–III стадии) и метастатического РМП (мРМП) остается высокой – 32,1 и 8,3 % случаев соответственно. Летальность больных РМП в течение года с момента установки диагноза по-прежнему остается высокой и составляет 12,28 %. Снижение показателя смертности от РМП в России за последние 10 лет на 22,84 %, вероятно, связано с появлением новых, более эффективных препаратов для лечения мРМП, о которых пойдет речь в данном обзоре литературы.

В настоящее время стандарты лечения больных мРМП 2-й линии изменились по причине появления в рекомендациях большинства мировых онкологических сообществ новых групп препаратов, относящихся к конъюгатам и таргетным препаратам. У больных, у которых отмечено прогрессирование на фоне платиносодержащей химиотерапии и/или иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, возможно проведение терапии конъюгатом энфортумабом ведотинном (ЭВ). Энфортумаб ведотин – это первый, уникальный в своем классе препарат, представляющий собой конъюгат моноклонального антитела к белку нектину 4, который высоко экспрессирует при уротелиальной карциноме, и цитотоксического химиотерапевтического препарата монометил ауристинина Е (ММАЕ), действующего на микротрубочки. ЭВ получил одобрение FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в декабре 2019 г. на основании данных исследования II фазы EV-201 в рамках программы ускоренного рассмотрения благодаря достижению высокой частоты объективных ответов при лечении пациентов с неоперабельным местно-распространенным и мРМП, ранее получавших платиносодержащую химиотерапию или ингибиторы контрольных точек. В России препарат одобрен с 2023 г.

Медианы общей выживаемости во всех исследованиях I–III фаз с ЭВ оказались около 1 года и варьировали от 11,7 до 12,91 мес, а выживаемость без прогрессирования была чуть менее 6 мес и варьировала от 5,5 до 5,8 мес. В исследовании UNITE, основанном на данных рутинной практики, показатели медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости с момента начала терапии ЭВ были чуть выше, чем в рандомизированных исследованиях, и составили 6,8 и 14,4 мес соответственно. Частота объективных ответов во всех клинических исследованиях оказалась выше 40 %, в частности в исследовании I фазы EV-101 она составила 43 %, II фазы EV-201 – 44 %, III фазы EV-301 – 41 %, а в UNITE – 52 %, а зарегистрированная частота полных ответов – 5; 12; 6,9 и 7 % соответственно. В клиническом исследовании III фазы EV-301 терапия ЭВ снижала риск смерти на 30 % по сравнению со стандартным лечением (СЛ) и значительно увеличивала общую выживаемость с 8,94 мес в группе СЛ до 12,91 мес в группе ЭВ. Риск прогрессирования заболевания или смерти снизился на 37 % в группе ЭВ, а медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 3,71 мес в группе СЛ до 5,5 мес в группе ЭВ ( $p < 0,00001$ ). Также частота объективных ответов была выше более чем в 2 раза для ЭВ по сравнению со СЛ: 41,32 % против 18,58 %. Около 30 % пациентов группы ЭВ живы ко 2-му году исследования по сравнению с 20 % в группе СЛ. Профиль безопасности также демонстрирует схожие результаты с промежуточными и первичными анализами. Показатели нежелательных явлений, связанных с лечением, III степени и выше были постоянными в группе ЭВ как при промежуточных, так и при первичных анализах исследования EV-301 (51,4 и 52,4 % соответственно) и сопоставимы с таковыми в группе СЛ (49,8 и 50,5 % соответственно). Самыми частыми нежелательными явлениями в группе пациентов, получающих терапию ЭВ, являются сыпь, гипергликемия и периферическая полинейропатия. При этом сохранялось лучшее качество жизни при терапии ЭВ по сравнению со стандартной химиотерапией, что подтверждает безопасность и эффективность ЭВ в популяции больных уротелиальной карциномой.

**Ключевые слова:** уротелиальный рак, метастатический рак мочевого пузыря, энфортумаб ведотин

**Для цитирования:** Калпинский А.С., Маилян О.А. Новые возможности терапии 2-й и последующих линий метастатического уротелиального рака. Онкоурология 2024;20(4):75–89.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-75-89>

## New capabilities of 2<sup>nd</sup> and subsequent therapy lines in metastatic urothelial cancer

A.S. Kalpinskiy, O.A. Mailyan

P.A. Hertzgen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3<sup>rd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

**Contacts:** Alexey Sergeevich Kalpinskiy [dr.kalpinskiy@gmail.com](mailto:dr.kalpinskiy@gmail.com)

According to the World Health Organization data, in 2022 bladder cancer (BC) was the 9<sup>th</sup> (614,298) most common cancer. In Russia, most patients (58.8 %) were diagnosed with non-muscle invasive BC (stage I) but the percentage of muscle invasive cancer (stages II–III) and metastatic BC (mBC) remains high: 32.1 and 8.3 % cases, respectively. Mortality in patients with BC in the first year since diagnosis remains high: 12.28 %. Decrease in BC mortality in the last 10 years in Russia by 22.84 % is probably due to development of new more effective drugs for mBC treatment which are the subject of this literature review.

Currently, the 2<sup>nd</sup> line standards of treatment of patients with mBC changed due to appearance in the guidelines of the majority of the world oncological societies of new drugs classified as conjugated and targeted drugs. In patients with progression during platinum-based chemotherapy and/or immune checkpoint inhibitors, therapy with conjugate enfortumab vedotin (EV) is possible.

Enfortumab vedotin is the first of its class drug, a conjugate of a monoclonal antibody against the nectin-4 protein which is highly expressed by urothelial carcinoma and a cytotoxic chemotherapy drug monomethyl auristatin E (MMAE) affecting microtubules. EV was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in December of 2019 based on phase II trial EV-201 as part of the expedited review program due to high rate of objective responses in patients with inoperable locally advanced and mBC who previously received platinum-based chemotherapy and immune checkpoint inhibitors. In Russia, the drug was approved in 2023.

Median overall survival in all phase I–III EV trials were around 1 year and varied between 11.7 and 12.91 months, progression-free survival was a little below 6 months and varied between 5.5 and 5.8 months. In the UNITE trial based on routine practice data, median progression-free survival and overall survival since the start of EV therapy were a little higher than in the randomized trials: 6.8 and 14.4 months, respectively. Objective response rate in all clinical trials was above 40 %; in particular, in phase I trial EV-101 it was 43 %, in phase II trial EV-201 – 44 %, in phase III trial EV-301 – 41 %, and in UNITE – 52 %, while complete response rates were 5; 12; 6.9 and 7 %, respectively. In phase III clinical trial EV-301, EV therapy decreased the risk of death by 30 % compared to standard treatment (ST) and significantly increased overall survival from 8.94 months in the ST group to 12.91 months in the EV group. The risk of progression and death decreased by 37 % in the EV group, and median progression-free survival increased from 3.71 months in the ST group to 5.5 months in the EV group ( $p < 0.00001$ ). Additionally, objective response rate was more than 2-fold higher for EV compared to ST: 41.32 % versus 18.58 %. Approximately 30 % of patients in the EV group are alive at year 2 of the study compared to 20 % in the ST group. Safety profile also demonstrates similar results to the intermediate and primary analyses. The rates of treatment-associated adverse events of grade III or higher in the EV group in both intermediate and primary analyses of the EV-301 trial (51.4 and 52.4 %, respectively) were similar to the rates in the ST group (49.8 % and 50.5 %, respectively). The most common adverse events in the EV therapy group were rash, hyperglycemia, and peripheral neuropathy. At the same time, quality of life in the EV therapy group was higher compared to the standard therapy which confirms safety and effectiveness of EV in patients with urothelial carcinoma.

**Keywords:** urothelial carcinoma, metastatic bladder cancer, enfortumab vedotin

**For citation:** Kalpinskiy A.S., Mailyan O.A. New capabilities of 2<sup>nd</sup> and subsequent therapy lines in metastatic urothelial cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):75–89. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-75-89>

### Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. рак мочевого пузыря (РМП) занимал 2-е место в структуре заболеваемости после рака предстательной железы среди других онкоурологических патологий, 9-е место (614 298) в структуре общей онкологической заболеваемости и 13-е место (220 596) в структуре общей онкологической смертности. В России в 2023 г. было зарегистрировано 17 326 новых случаев РМП и 6005 пациентов умерли от этого забо-

левания. Стандартизированный показатель заболеваемости РМП составил 5,96 случая на 100 тыс. населения, смертности – 1,85 случая на 100 тыс. Снижение смертности за последние 10 лет составило 22,84 %, а заболеваемости – 4,15 %. Средний возраст больных РМП – 67,9 года, но в работоспособном возрасте 40–59 лет данное заболевание встречается почти у каждого 6-го пациента, у 17,4 % от общего числа пациентов. Несмотря на то что у большинства (58,8 %) пациентов диагностировали немышечно-инвазивный РМП

(I стадия), доля местно-распространенного заболевания и метастатического РМП (мРМП) остается высокой. Так, мышечно-инвазивный (II–III стадии) РМП выявили у 32,1 %, а мРМП – у 8,3 % пациентов. Летальность больных РМП в течение года с момента установки диагноза по-прежнему остается высокой и составляет 12,28 %. Достижение динамики в снижении показателя смертности от РМП в России за последние 10 лет на 22,84 %, вероятнее всего, связано с появлением новых более эффективных препаратов для лечения мРМП, о которых пойдет речь в данном обзоре литературы [1, 2].

### Стандарты терапии метастатического уротелиального рака

Самый распространенный гистологический вариант РМП – это уротелиальная карцинома (УК) (>90 % случаев). В большинство рандомизированных исследований включали преимущественно больных УК. Стандартом лекарственного лечения 1-й линии больных РМП остается комбинированная платиносодержащая химиотерапия (пХТ) на основе цисплатина, однако ее могут получить около 50 % больных согласно критериям MD Galsky. Если пациенты не подходят для пХТ на основе цисплатина, то им может быть рекомендована пХТ на основе карбоплатина (40 % больных). Пациентам с зарегистрированными ответами (полный (ПО), частичный (ЧО) ответ или стабилизация заболевания (СЗ)) по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) далее должна быть назначена поддерживающая иммунотерапия препаратом авелумаб, так как в рандомизированном исследовании III фазы Javelin Bladder продемонстрировано статистически значимое увеличение как выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости (ОВ). У пациентов, не подходящих для пХТ с цисплатином, у которых опухоль высоко экспрессирует лиганд запрограммированной смерти 1 (programmed death ligand-1, PD-L1), или у пациентов, которые не являются кандидатами на пХТ (около 10 %), применение ингибиторов контрольных точек (икТ) атезолизумаба или пембролизумаба – еще один альтернативный вариант терапии 1-й линии мРМП.

Несмотря на эффективность пХТ и икТ, у большинства пациентов со временем регистрируют прогрессирование мРМП. Медиана ОВ при использовании данных лекарственных препаратов до недавнего времени составляла от 10 до 14 мес, 5-летняя ОВ – ~8 %. В связи с этим необходимы новые и эффективные методы лечения, которые продемонстрируют лучшие показатели 5-летней выживаемости, в частности у больных, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне лечения икТ, химиотерапии или применения обоих методов [3–6].

До недавнего времени у пациентов, имеющих прогрессирование на фоне пХТ, во 2-й линии лечения в основном применяли иммунотерапию икТ пембролизумабом, ниволумабом или атезолизумабом, а в качестве альтернативных вариантов – химиотерапию винфлунином или таксанами (доцетаксел, паклитаксел). В настоящее время для больных мРМП стандарты лечения 2-й линии изменились за счет появления в рекомендациях большинства мировых онкологических сообществ новых групп препаратов, относящихся к конъюгатам и таргетным препаратам. У некоторых больных (до 20 %) с распространенным или мРМП с наличием мутации рецепторов фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 2 или 3 возможно назначение таргетной терапии ингибитором FGFR эрдафитинибом. У больных, у которых отмечено прогрессирование на фоне пХТ и/или иммунотерапии икТ, возможно проведение терапии конъюгатами энфортумабом ведотином (ЭВ) и сацитумабом говитеканом.

Энфортумаб ведотин – конъюгат моноклонального антитела с цитостатиком к белку нектину 4 – получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в декабре 2019 г. на основании данных исследования II фазы EV-201 в рамках программы ускоренного рассмотрения благодаря достигнутой высокой частоте объективного ответа (ЧОО) при лечении пациентов с неоперабельным местно-распространенным и мРМП, ранее получивших пХТ или икТ.

Сацитумаб говитекан – конъюгат моноклонального антитела к белку TROP2 (trophoblast cell surface antigen 2) – также получил ускоренное одобрение FDA в апреле 2021 г. в схожей группе больных на основании данных исследования II фазы TROPHY U-01, в котором препарат продемонстрировал высокие ЧОО и длительность ответов (ДО). Однако в связи с недостижимыми первичными и вторичными целями, а также с высокой токсичностью в исследовании III фазы TROPiCS-04 компания-производитель Gilead планирует отозвать показания сацитумаба говитекана для мРМП.

В терапии 3-й линии после прогрессирования на фоне пХТ и икТ при условии наличия положительного статуса HER2 (human epidermal growth factor 2) с высокой экспрессией ИHC 3+ можно использовать трастузумаб дерукстекан – еще один конъюгат моноклонального антитела к белку HER2.

В настоящем обзоре будут описаны фармакология, клиническая эффективность и побочные эффекты зарегистрированного в России и большинстве стран мира нового препарата для 2-й и последующих линий терапии мРМП – ЭВ [7–24].

### Механизм действия энфортумаба ведотина

Энфортумаб ведотин — это первый, уникальный в своем классе препарат, представляющий собой конъюгат моноклонального антитела к белку нектину 4, который высоко экспрессирует при УК, и цитотоксического химиотерапевтического препарата монометил ауристатина E (ММАЕ), действующего на микротрубочки. ЭВ представляет собой полностью человеческое антитело IgG1 каппа, конъюгированное с ММАЕ посредством расщепляемого протеазой линкера малеимидокапроилваллин-цитруллина. Нектин 4 также известен как полиовирусный рецепторсвязанный белок 4 (poliovirus receptor-related protein, PVRL4) и является иммуноглобулиноподобной молекулой адгезии. Нектин 4 опосредует кальцийнезависимую клеточную адгезию в адгезионных соединениях. Нектин 4 дифференциально активируется в некоторых злокачественных новообразованиях. Самая высокая экспрессия нектин-4 наблюдается при РМП, раке поджелудочной железы и молочной железы. В нормальных человеческих тканях нектин 4 демонстрирует слабую или умеренную экспрессию в коже, слюнных железах, нормальном эпителии мочевого пузыря, пищеводе, желудке и молочной железе. Слабую экспрессию можно обнаружить в нормальных тканях гипофиза, гортани, мочеточника, матки, плаценты и яичек. В исследовании P.M. Challita-Eid и соавт. экспрессию нектин-4 выявили в 87 % случаев при изучении биообразцов от 524 больных РМП. Экспрессия нектин-4 у больных раком верхних мочевых путей встречалась чуть реже — в 67 % случаев. Механизм действия ЭВ связан с целенаправленной доставкой цитотоксического препарата ММАЕ непосредственно в опухолевые клетки для их уничтожения.

ЭВ связывается с нектином 4, белком, экспрессируемым на поверхности опухолевых клеток, и попадает в клетку посредством эндоцитоза. Попадая внутрь клетки, ЭВ разрушается в лизосоме, которая высвобождает ММАЕ, разрушающий сеть микротрубочек клетки, что приводит к ее гибели (рис. 1) [25–30].

### Эффективность и безопасность энфортумаба ведотина в клинических исследованиях

#### Клинические исследования I фазы

Фармакокинетические данные ЭВ были получены из 3 исследований I фазы и 1 исследования II фазы. Пиковая концентрация ЭВ как моноклонального антитела конъюгата наблюдалась в конце инфузии, а пиковая концентрация ММАЕ была обнаружена примерно через 2 дня после инфузии. Период полураспада ЭВ как моноклонального антитела конъюгата — около 3,4 дня, в то время как период полураспада ММАЕ — 2,4 дня. ММАЕ метаболизируется в основном печеночным ферментом CYP3A4. Несмотря на то что выведение ЭВ не описано, в предыдущих исследованиях продемонстрировано, что выведение ММАЕ составляет 17 % с калом и 6 % с мочой. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью продемонстрировано 48 % увеличение площади под кривой (AUC) ММАЕ. У пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью значительных изменений в AUC ММАЕ не выявлено [31].

Первоначально ЭВ был изучен в клиническом исследовании I фазы EV-101, в которое включили пациентов с опухолями, положительными по нектину 4, в том числе с УК, которые получили по крайней мере

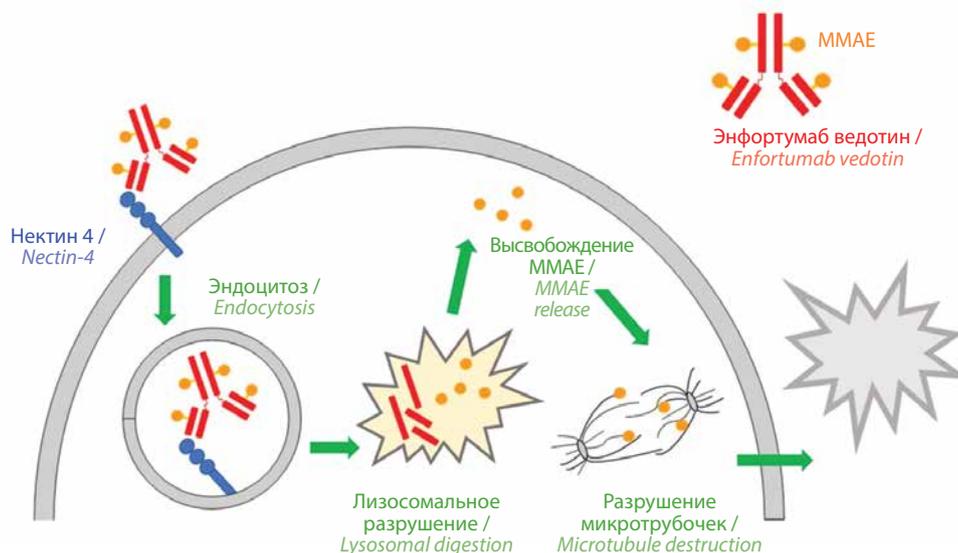


Рис. 1. Механизм действия энфортумаба ведотина (адаптировано из [30]). ММАЕ — монометил ауристатин E  
Fig. 1. Enfortumab vedotin mechanism of action (adapted from [30]). MMAE — monomethyl auristatin E

1 курс пХТ или не подходили для пХТ на основе цисплатина. Поскольку почти у всех пациентов с УК были опухоли, которые экспрессировали высокие уровни нектина 4, требование к экспрессии нектина 4 удалили для пациентов с УК в поправке к протоколу. Исследование состояло из 3 частей. В части А исследования изучали эскалацию дозы ЭВ в зависимости от массы тела, включая 0,5; 0,75; 1,0 и 1,25 мг/кг внутривенно в течение 30 мин в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. В часть А вошел 21 пациент с УК мочевого пузыря, почечной лоханки или мочеточника. В часть В исследования включили когорты пациентов с метастатической УК (мУК), тяжелой почечной недостаточностью, немелкоклеточным раком легкого и раком яичника, для которых результаты пока не опубликованы. Часть С представляла собой когорту пациентов с мУК, которые ранее получали терапию иКТ и ЭВ в дозе 1,25 мг/кг внутривенно по той же схеме, что и в части А. В частях А и С приняли участие 155 пациентов с мУК, включая 71 % с мРМП и 25 % с УК верхних мочевых путей. Висцеральные метастазы как неблагоприятный фактор на этапе включения в исследование диагностировали у 77 % пациентов. Основными целями исследования EV-101 были оценка безопасности, переносимости и определение фармакокинетического профиля, а противоопухолевая эффективность являлась вторичной целью.

По крайней мере одно нежелательное явление (НЯ), возможно связанное с ЭВ, зарегистрировали у 94 % пациентов. Наиболее частые НЯ включали усталость (53 %), алопецию (46 %), снижение аппетита (42 %), дисгевзию (38 %), тошноту (38 %), периферическую сенсорную нейропатию (38 %), зуд (35 %), диарею (33 %) и сыпь (27 %). Тяжелые НЯ, связанные с лечением (СЛНЯ),  $\geq$  III степени тяжести зарегистрировали у 34 % пациентов с гипергликемией как единственным СЛНЯ, возникшим у  $\geq$  5 % больных. Наиболее распространенным СЛНЯ, приведшим к прекращению терапии, была периферическая сенсорная нейропатия (3 %).

Энфортумаб ведотин в дозе 1,25 мг/кг получили 112 пациентов с мУК. ЧОО составила 43 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 33,6–52,6), частота ПО – 5 %, СЗ зафиксирована у 29 % пациентов. Медиана ДО составила 7,4 мес (95 % ДИ 5,6–9,6), а ЧОО при УК верхних мочевых путей – 47,6 %. У больных с метастазами в печени ЧО зарегистрировали в 36 % случаев. ЧОО у больных, не получавших иКТ, составила 43,5 %, у получавших иКТ – 42,7 %, а у получавших таксаны – 33,3 %, что в целом сопоставимо с данными в общей популяции. У больных в возрасте старше 75 лет ЧОО составила 38,1 %. Медиана ОВ в общей популяции пациентов превысила 1 год и составила 12,3 мес (95 % ДИ 9,3–15,3), а у больных, получавших иКТ, – 12,3 мес (95 % ДИ 9,3–16,1).

Таким образом, в исследовании EV-101 ЭВ продемонстрировал высокую онкологическую эффектив-

ность и удовлетворительную переносимость. Рекомендуемую дозу для исследования II фазы установили как 1,25 мг/кг в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед [32].

### Клиническое исследование II фазы

Одногрупповое двухкогортное исследование II фазы EV-201 оценивало эффективность терапии ЭВ у пациентов с мУК после пХТ и лечения иКТ. В когорту 1 включили пациентов, которые получали как пХТ, так и терапию иКТ, а в когорту 2 – пациентов, у которых во 2-й линии использовали ЭВ, которые не подходили для пХТ цисплатином и получили предшествующую терапию иКТ. В когорту 1 вошли 128 пациентов из США и Японии в период с 8 октября 2017 г. по 2 июля 2018 г. Висцеральные метастазы выявили у 90 % пациентов, из них метастазы в печени – у 40 %. Пациенты получили интенсивное предварительное лечение, и медиана предшествующих линий терапии составила 3. Первичной конечной целью была ЧОО, вторичными конечными целями – ДО, ВБП, ОВ, безопасность и переносимость. ЧОО по данным независимого центрального пересмотра составила 44 % (95 % ДИ 35,1–53,2), частота ПО – 12 %, СЗ отмечена в 28 % случаев. Медиана ДО составила 7,6 (0,95–11,3+) мес (95 % ДИ 4,93–7,46). ЧОО была схожей независимо от локализации метастазов (включая метастазы в печени) или числа предшествующих линий терапии. Медиана ВБП составила 5,8 мес (95 % ДИ 4,9–7,5), а ОВ – 11,7 мес (95 % ДИ 9,1–не достигнуто). Наиболее распространенными НЯ любой степени тяжести были усталость (50 %), алопеция (49 %), снижение аппетита (44 %), дисгевзия (40 %), периферическая сенсорная нейропатия (40 %), тошнота (39 %), диарея (32 %) и сыпь (22 %). СЛНЯ III степени тяжести или выше зарегистрированы у 54 % пациентов, наиболее распространенными из которых были нейтропения (8 %) (фебрильная нейтропения – у 4 %), анемия (7 %), усталость (6 %) и сыпь (4 %). Снижение дозы потребовалось 32 % пациентов, 12 % прекратили лечение из-за побочных эффектов [33].

В когорту 2 во всем мире в период с 8 октября 2017 г. по 11 февраля 2020 г. включили 91 пациента с мУК или смешанной гистологией, которые ранее получали лечение иКТ и не подходили для пХТ. Первичной целью являлась ЧОО по данным слепого независимого центрального пересмотра, а вторичными конечными целями – ДО, уровень контроля над заболеванием, ВБП, ОВ, безопасность и переносимость. Пациенты считались не подходящими для терапии на основе цисплатина из-за статуса по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа) 2 (7 %), клиренса креатинина 30–60 мл/мин (66 %), потери слуха II степени тяжести или выше (15 %) или более чем одного из этих критериев (12 %). ЧОО составила 52 % (95 % ДИ 41–62), из которых ПО зарегистрировали у 20 %, а ЧО – у 31 % пациентов.

Уменьшение целевых очагов наблюдали у 88 % пациентов. ЧОО была постоянной во всех анализируемых подгруппах и оказалась выше 40 %. Медиана ДО составила 10,9 мес, медиана ВБП – 5,8 мес (95 % ДИ 5,03–8,28), а уровень контроля над заболеванием на 16-й неделе – 58 %. Медиана ОВ составила 14,7 мес (95 % ДИ 10,51–18,20). СЛНЯ III степени тяжести или выше зафиксированы у 55 % пациентов, при этом наиболее распространенными были нейтропения (9 %), сыпь (8 %), усталость (7 %), анемия (6 %), диарея (6 %), гипергликемия (6 %), повышение уровня липазы (6 %) и снижение аппетита (6 %). Снижение дозы из-за СЛНЯ потребовалось 46 % пациентов, прекратили лечение 16 %. Связанные с лечением случаи смертельных исходов зарегистрировали у 3 (3 %) больных из-за острого почечного повреждения, метаболического ацидоза и синдрома полиорганной недостаточности. Именно данные исследования II фазы EV-201 способствовали ускоренному одобрению FDA в декабре 2019 г. ЭВ для лечения пациентов с неоперабельным местно-распространенным и мРМП, ранее получавших лекарственную терапию пХТ или иКТ [34, 35].

### Клиническое исследование III фазы

Эффективность препарата ЭВ в сравнении со стандартным лечением (СЛ) у пациентов с местно-распространенной УК или мРМП, которые ранее получили пХТ и терапию иКТ, изучали в открытом многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы EV-301. Критериями включения в исследование EV-301 являлись возраст  $\geq 18$  лет, патоморфологическая или цитологическая верификация УК, радиологическое подтверждение мРМП или неоперабельного местно-распространенного РМП на момент постановки диагноза, статус по шкале ECOG 0 или 1, лечение пХТ, зарегистрированный рецидив или прогрессирование по данным рентгенологических методов обследования во время или после лечения иКТ. Также для пациентов, которые получали пХТ в неoadьювантном или адьювантном режиме, прогрессирование должно быть зарегистрировано в течение 12 мес после завершения лечения. Критерии исключения: предшествующая сенсорная или моторная полинейропатия II степени или выше с продолжающимся клинически значимым токсическим воздействием, связанным с предыдущим курсом лекарственной терапии; наличие метастазов в центральной нервной системе; неконтролируемый сахарный диабет; активный кератит или язва роговицы; более чем 1 курс пХТ для местно-распространенного или мРМП, включая неoadьювантный и адьювантный режимы. Со всеми критериями включения и исключения можно ознакомиться в протоколе исследования.

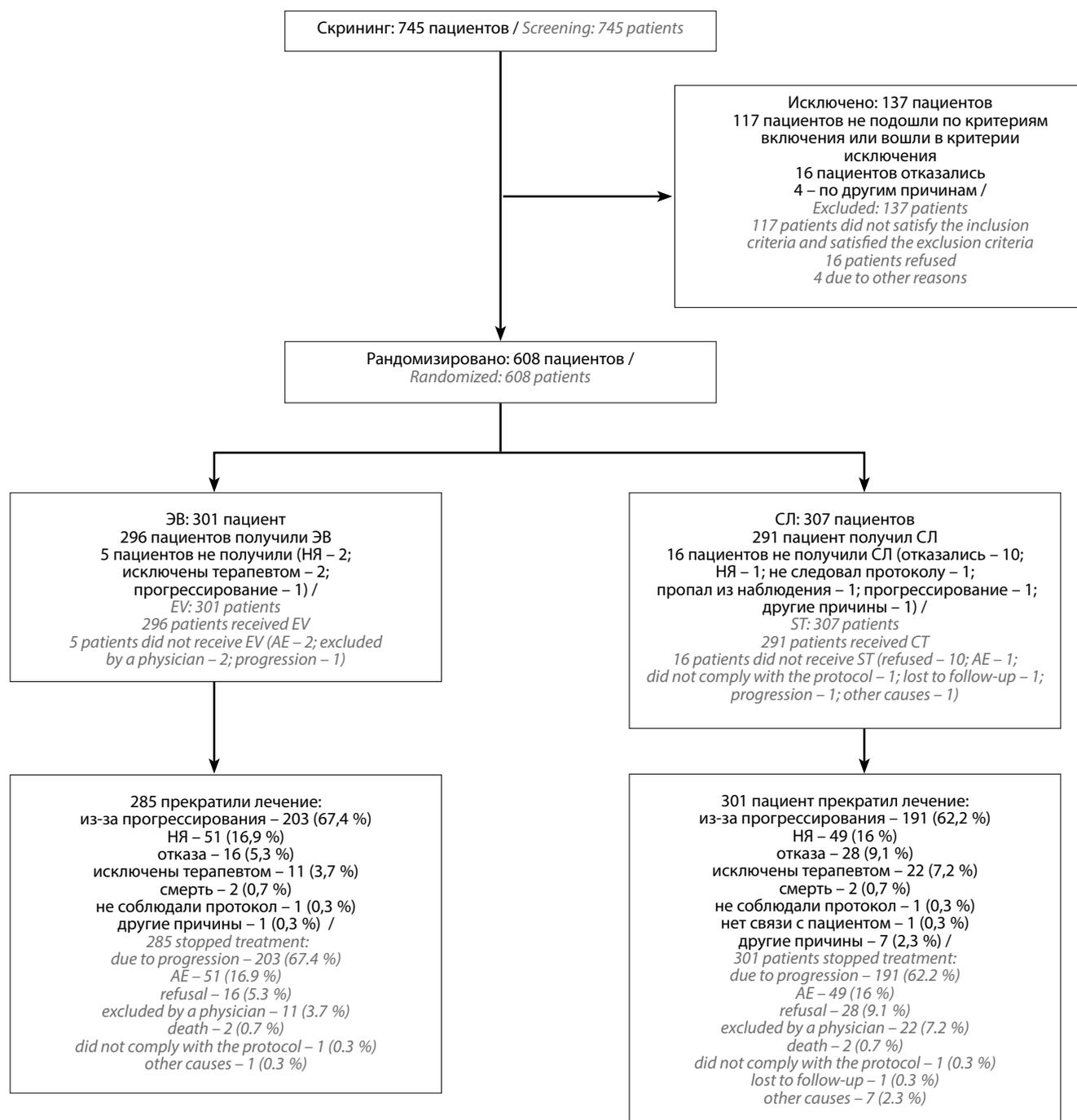
Пациентов рандомизировали на 2 группы в соотношении 1:1 – ЭВ против СЛ (со стратификацией по наличию метастазов в печени, статусу по шкале ECOG

и регионам мира). ЭВ вводили пациентам внутривенно в дозе 1,25 мг/кг массы тела в течение 30 мин в 1, 8 и 15-й дни цикла (цикл 28 дней). Исследователи назначали СЛ по одной из следующих схем: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела внутривенно в течение 60 мин; паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 3 ч; винфлуниин (в тех странах, где лекарственный препарат одобрен и зарегистрирован для лечения УК) в дозе 320 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 20 мин. Пациентам, которые получали лекарственную терапию ЭВ или винфлунином, не требовалась предварительная премедикация, в то время как у всех пациентов при лечении доцетакселом или паклитакселом выполняли премедикацию для предотвращения реакции гиперчувствительности или задержки жидкости в организме [36].

Главная цель исследования – оценить ОВ у пациентов с местно-распространенным или мРМП. Дополнительные цели – оценить ВБП и клинический ответ по критериям RECIST 1.1. НЯ классифицировали в соответствии с критериями CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.03. Радиологическое обследование выполняли при скрининге и далее каждые 8 нед, у пациентов с костными метастазами проводили остеосцинтиграфию в момент скрининга и каждые 8 нед. Для оценки ОВ и ВБП применяли метод построения кривых Каплана–Майера. Сравнение между группами проводили с помощью стратифицированного *log-rank*-критерия. Регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса применяли для оценки отношения рисков (ОР) и 95 % ДИ. ЧОО сравнивали с помощью теста Кокрана–Мантеля–Хензеля. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistical Analysis System (SAS Institute), версия 9.2 и выше.

В исследование включили 608 больных местно-распространенным неоперабельным или мРМП: 301 – в группу ЭВ, 307 – в группу СЛ (рис. 2). В группе СЛ препарат доцетаксел получили 117 пациентов, паклитаксел – 112, винфлуниин – 78. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 68 (30–88) лет, большинство (77,3 %) пациентов были мужского пола. В группе ЭВ висцеральные метастазы диагностировали у 77,7 % пациентов, в группе СЛ – у 81,7 %. Число пациентов с метастазами в печени было одинаковым (30,9 %) в обеих группах [36].

T. Powles и соавт. опубликовали промежуточный анализ данных исследования EV-301 при медиане наблюдения 11,1 мес в феврале 2021 г. ОВ оказалась выше в группе ЭВ, чем в группе СЛ, медиана ОВ составила 12,88 мес против 8,97 мес, а риск смерти снизился на 30 % (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,56–0,89;  $p = 0,001$ ). ВБП также была выше в группе ЭВ, чем в группе СЛ, медиана ВБП составила 5,55 мес против



**Рис. 2.** Скрининг, рандомизация и лечение в исследовании III фазы EV-301. ЭВ – энфортумаб ведотин; НЯ – нежелательные явления; СЛ – стандартное лечение  
**Fig. 2.** Screening, randomization, and treatment in the phase III trial EV-301. EV – enfortumab vedotin; AE – adverse events; ST – standard treatment

3,71 мес, а риск прогрессирования или смерти снизился на 38 % (ОР 0,62; 95 % ДИ, 0,51–0,75;  $p < 0,001$ ). Частота СЛНЯ оказалась одинаковой в обеих группах: 93,9 % в группе ЭВ и 91,8 % в группе СЛ. Частота НЯ III степени тяжести или выше также была одинаковой в обеих группах: 51,4 и 49,8 % соответственно [36].

Результаты долгосрочного анализа данных исследования EV-301 при медиане наблюдения 23,75 мес опубликовали в 2023 г. J.E. Rosenberg и соавт. Исследователи озвучили финальные данные исследования по состоянию на 30 июля 2021 г. Прекратили лечение 285 (94,7 %) пациентов группы ЭВ и 301 (98 %) пациент

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование III фазы EV-301

Table 1. Characteristics of the patients included in the phase III trial EV-301

Характеристика Characteristic	Энфортумаб ведотин (n = 301) Enfortumab vedotin (n = 301)	Стандартное лечение (n = 307) Standard treatment (n = 307)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	68 (34–85)	68 (30–88)
Возраст ≥75 лет, n (%) Age ≥75 years, n (%)	52 (17,3)	68 (22,1)
Пол, n (%): Gender, n (%):		
мужской male	238 (79,1)	232 (75,6)
женский female	63 (20,9)	75 (24,4)
Географический регион, n (%): Geographical region, n (%):		
Западная Европа Western Europe	126 (41,9)	129 (42)
США USA	43 (14,3)	44 (14,3)
остальной мир the rest of the world	132 (43,9)	134 (43,6)
Курение, n (%): Smoking, n (%):		
бросил stopped	167 (55,5)	164 (53,4)
курит continues	29 (9,6)	31 (10,1)
никогда не курил never smoked	91 (30,2)	102 (33,2)
неизвестно unknown	14 (4,7)	10 (3,3)
Наличие сахарного диабета или гипергликемии, n (%) Diabetes mellites or hyperglycemia, n (%)	56 (18,6)	58 (18,9)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG score, n (%):		
0	120 (39,9)	124 (40,4)
1	181 (60,1)	183 (59,6)
Bellmunt score, n (%): Bellmunt score, n (%):		
0–1	201 (66,8)	208 (67,8)
≥2	90 (29,9)	96 (31,3)
не установлено unknown	10 (3,3)	3 (1)
Первичный очаг опухоли, n (%): Primary tumor lesion, n (%):		
верхние мочевые пути upper urinary tract	98 (32,6)	107 (34,9)
мочевой пузырь или другое bladder or other	203 (67,4)	200 (65,1)
Гистологический тип опухоли, n (%): Histological type of the tumor, n (%):		
уротелиальная карцинома или переходно-клеточная карцинома urothelial carcinoma or transient cell carcinoma	229 (76,1)	230 (75,4)
уротелиальная карцинома, смешанные типы urothelial carcinoma, mixed types	45 (15)	42 (13,8)
другие* other*	27 (9)	33 (10,8)

Окончание табл. 1  
 End of table 1

Характеристика Characteristic	Энфортумаб ведотин (n = 301) Enfortumab vedotin (n = 301)	Стандартное лечение (n = 307) Standard treatment (n = 307)
Метастазы, n (%): Metastases, n (%):		
в лимфатических узлах in lymph nodes	34 (11,3)	28 (9,2)
висцеральные visceral	234 (77,7)	250 (81,7)
в печени in liver	93 (30,9)	95 (30,9)
Предшествующая системная терапия, n (%): Previous systemic therapy, n (%):		
1–2	262 (87)	270 (87,9)
≥3	39 (13)	37 (12,1)
Лучший радиологический ответ на предшествующее лечение ингибиторами контрольных точек, n (%): Best radiological response to previous treatment with immune checkpoint inhibitors, n (%):		
положительный positive	61 (20,3)	50 (16,3)
отрицательный negative	207 (68,8)	215 (70)
Медиана времени с момента постановки диагноза местно-распространенного или метастатического рака мочевого пузыря (диапазон), мес Median time since diagnosis of locally advanced or metastatic bladder cancer (range), months	14,8 (0,2–114,1)	13,2 (0,3–118,4)

\*Другие гистологические типы опухолей: аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома и псевдосаркоматоидная дифференцировка.  
**Примечание.** Сумма процентов может не составлять 100 в связи с округлением. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; Bellmunt score – от 0 до 3 в зависимости от присутствия факторов риска: уровень гемоглобина менее 10 нг/мл, статус по шкале ECOG более 1 и наличие метастазов в печени.

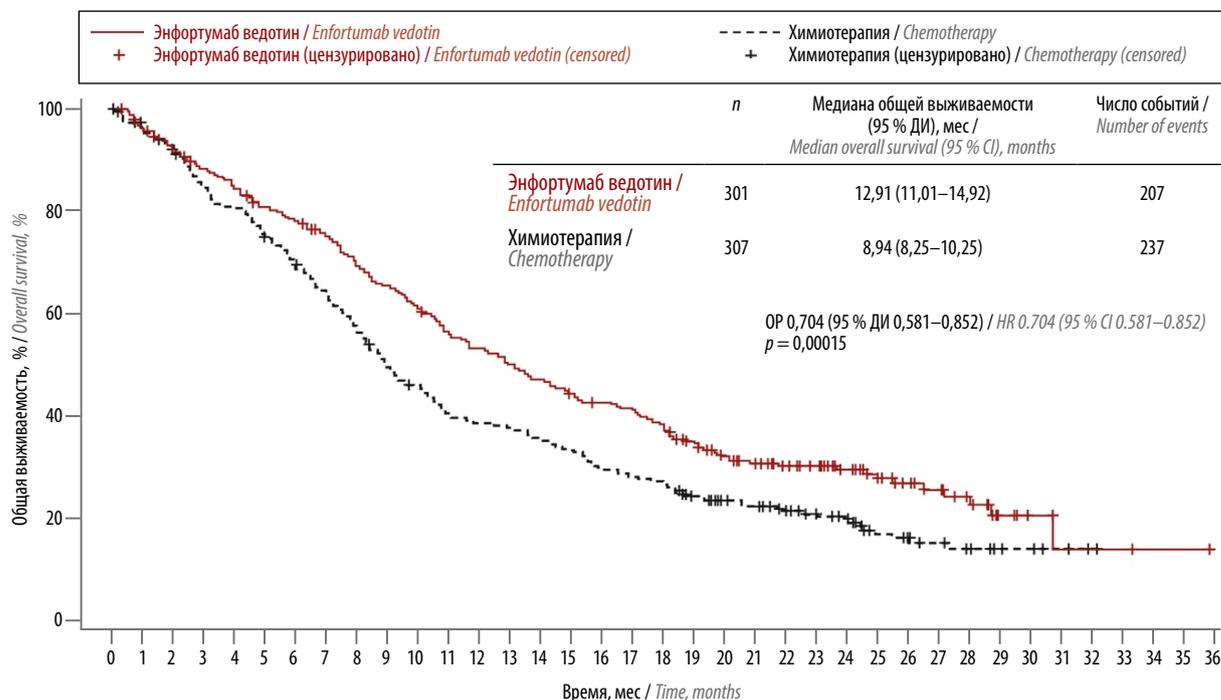
\*Other histological types of tumors: adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and pseudosarcomatoid differentiation.  
 Note. The sum of percentages can be lower than 100 due to rounding. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; Bellmunt score is between 0 and 3 depending on the presence of risk factors: hemoglobin level below 10 ng/mL, ECOG score above 1, and presence of liver metastases.

группы СЛ, причем самой частой причиной прекращения приема лекарственных препаратов было прогрессирование заболевания. На данный отрезок времени зарегистрировали 444 случая смерти: 207 в группе ЭВ, 237 в группе СЛ (см. рис. 2) [37].

Медианы ОВ и ВБП значимо не изменялись по сравнению с данными промежуточного анализа. Так, медиана ОВ в группе ЭВ составила 12,91 (11,01–14,92) мес, в группе СЛ – 8,94 (8,25–10,25) мес. Риск смерти в группе ЭВ был на 30 % ниже по сравнению с группой СЛ (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,58–0,85;  $p = 0,00015$ ) (рис. 3). При проведении подгруппового анализа в большинстве групп зарегистрировали преимущество ОВ в группе ЭВ по сравнению со СЛ, причем достоверное преимущество отмечено как в группе с метастазами в печени (ОР 0,655; 95 % ДИ 0,475–0,902), так и без метастазов в печени (ОР 0,765; 95 % ДИ 0,607–0,963), как в груп-

пе с ответом на терапию иКТ (ОР 0,568; 95 % ДИ 0,357–0,904), так и без ответа на нее (ОР 0,794; 95 % ДИ 0,636–0,991). Наибольшую пользу получили больные после 1–2 линий предшествующей терапии (ОР 0,728; 95 % ДИ 0,596–0,889) и больные мРМП (ОР 0,696; 95 % ДИ 0,556–0,872). Медиана ВБП составила 5,5 (5,32–6,28) мес в группе ЭВ и 3,71 (3,52–3,94) мес в группе СЛ. Риск прогрессирования заболевания или смерти снизился на 37 % в группе ЭВ (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,53–0,76;  $p < 0,00001$ ) (рис. 4) [37].

Зарегистрированная ЧОО оказалась выше в группе ЭВ по сравнению со СЛ – 41,32 % (95 % ДИ 35,57–47,25 %) против 18,58 % (95 % ДИ 14,32–23,49 %) соответственно ( $p < 0,001$ ). Контроля над заболеванием достигли 71,88 % больных (95 % ДИ 66,30–76,99 %) в группе ЭВ и 53,38 % больных (95 % ДИ 47,52–59,17 %) в группе СЛ ( $p < 0,001$ ). Число пациентов



**Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk**

Энфортумаб ведотин / Enfortumab vedotin	301	286	272	257	246	234	226	213	197	186	174	159	150	141	133	124	118	115	106	86	73	63	55	50	41	31	24	20	14	7	4	2	2	2	1	1	0	
Химиотерапия / Chemotherapy	307	288	274	250	238	219	203	186	168	142	132	116	111	108	102	96	85	81	78	65	58	54	46	40	32	22	17	13	10	6	5	3	1	0	0	0	0	0

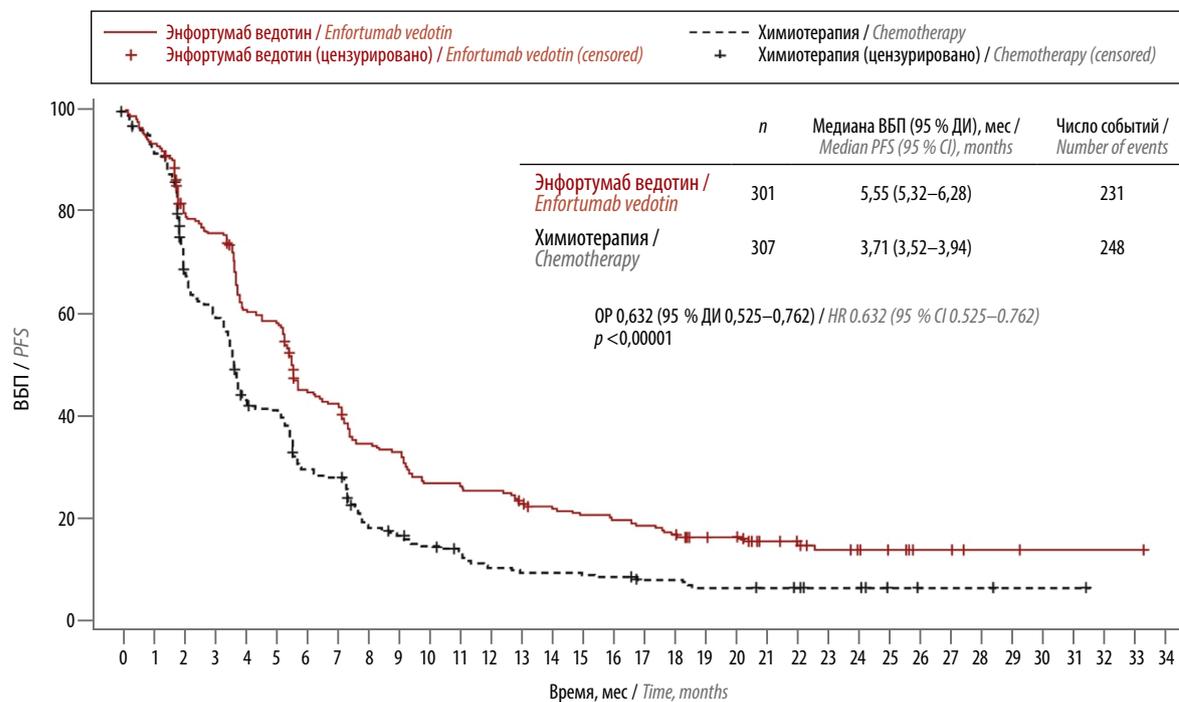
Рис. 3. Общая выживаемость. Здесь и на рис. 4: ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков  
 Fig. 3. Overall survival. Here and in Fig. 4: CI – confidence interval; HR – hazard ratio

без прогрессирования в течение 24 мес в подгруппах с ПО или ЧО составило 26,4 и 19,1 % в группах ЭВ и СЛ соответственно [37].

В популяции, включенной в анализ безопасности, медиана продолжительности лечения составила 4,99 (0,5–29,9) мес в группе ЭВ и 3,45 (0,2–26,4) мес в группе СЛ. СЛНЯ в группе ЭВ зарегистрировали у 93,9 % пациентов против 91,8 % в группе СЛ, а серьезные НЯ – у 22,6 % против 23,4 % соответственно. Частота СЛНЯ III степени и выше составила около 50 % (в группе ЭВ – 52,4 %, в группе СЛ – 50,5 %). Такие СЛНЯ III степени тяжести и выше, как нейтропения, лейкоцитопения и анемия, диагностировали чаще в группе СЛ, в то время как в группе ЭВ чаще регистрировали макулопапулезную сыпь, утомляемость и периферическую сенсорную нейропатию. Особый интерес в группе ЭВ среди НЯ всех степеней тяжести вызывают кожные реакции в 47,3 % случаев, а в группе СЛ – в 15,8 %; периферическая полинейропатия – 48 % против 31,6 %; гипергликемия – 6,8 % против 0,3 %. Частота кожных реакций III степени тяжести и выше в группе ЭВ (14,9 %) против СЛ (0,7 %) включает следующие проявления: сыпь, стоматит, токсидермия, конъюнктивит, буллезный

дерматит, отшелушивание кожи, волдыри, мультиформная эритема, фиксированная эритема, язвы ротовой полости и пузырчатка (табл. 2). Медиана времени до проявления первой кожной реакции в группе ЭВ составила 0,45 (0,03–12,68) мес, в группе СЛ – 0,66 (0,07–9,56) мес, до периферической полинейропатии – 2,81 (0,03–13,04) мес и 0,85 (0,03–9,03) мес, до гипергликемии – 0,62 (0,26–13,37) мес и 1,41 (1,41–1,41) мес соответственно [37].

В 2024 г. опубликован анализ качества жизни пациентов в исследовании EV-301. Анализ качества жизни провели с использованием утвержденных опросников качества жизни EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Европейская организация по исследованию и лечению рака) Core 30 (QLQ-C30) на исходном уровне, еженедельно в течение первых 12 нед, а затем каждые 12 нед до прекращения лечения. Опросники заполнили 91 % больных в группе ЭВ (*n* = 301) и 89 % в группе СЛ (*n* = 307); соответствующие средние показатели от исходного уровня до 12-й недели составили 70 и 67 % соответственно. У пациентов, получавших ЭВ, по сравнению со СЛ был меньше болевой синдром (разница в изменении



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Энфортамаб ведотин / Enfortumab vedotin	301	269	224	208	165	159	118	111	89	85	69	69	65	57	51	47	45	42	38	32	31	21	20	14	12	8	4	4	2	2	1	1	1	1	0
Химиотерапия / Chemotherapy	307	260	201	167	117	108	76	72	46	40	32	29	21	20	19	19	17	14	14	11	11	10	9	7	7	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0

Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (ВБП)

Fig. 4. Progression-free survival (PFS)

Таблица 2. Нежелательные явления, n (%)

Table 2. Adverse event, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Энфортамаб ведотин (n = 296) Enfortumab vedotin (n = 296)		Стандартное лечение (n = 291) Standard treatment (n = 291)	
	Любая степень Any grade	≥III степени Grade ≥III	Любая степень Any grade	≥III степени Grade ≥III
Алопеция Alopecia	135 (45,6)	Н/д N/d	108 (37,1)	Н/д N/d
Периферическая сенсорная нейропатия Peripheral sensory neuropathy	103 (34,8)	15 (5,1)	63 (21,6)	6 (2,1)
Зуд Itch	96 (32,4)	4 (1,4)	14 (4,8)	1 (0,3)
Усталость Fatigue	93 (31,4)	20 (6,8)	66 (22,7)	13 (4,5)
Снижение аппетита Loss of appetite	92 (31,1)	9 (3,0)	69 (23,7)	5 (1,7)
Диарея Diarrhea	74 (25,0)	10 (3,4)	49 (16,8)	5 (1,8)
Дисгевзия Dysgeusia	73 (24,7)	Н/д N/d	22 (7,6)	Н/д N/d

Нежелательное явление Adverse event	Энфортумаб ведотин (n = 296) Enfortumab vedotin (n = 296)		Стандартное лечение (n = 291) Standard treatment (n = 291)	
	Любая степень Any grade	≥III степени Grade ≥III	Любая степень Any grade	≥III степени Grade ≥III
Тошнота Nausea	71 (24,0)	3 (1,0)	64 (22,0)	4 (1,4)
Макулопапулезная сыпь Maculopapular rash	50 (16,9)	22 (7,4)	5 (1,7)	0
Анемия Anemia	34 (11,5)	8 (2,7)	63 (21,6)	23 (7,9)
Снижение количества нейтрофилов Decreased neutrophil count	31 (10,5)	18 (6,1)	51 (17,5)	41 (14,1)
Нейтропения Neutropenia	20 (6,8)	14 (4,7)	25 (8,6)	18 (6,2)
Лейкоцитопения Leukocytopenia	15 (5,1)	4 (1,4)	32 (11,0)	21 (7,2)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	2 (0,7)	2 (0,7)	16 (5,5)	16 (5,5)

**Примечание.** Н/д – нет данных.  
 Note. N/d – no data.

от исходного уровня до 12-й недели 5,7 (95 % ДИ 10,8–0,7;  $p = 0,027$ ) и меньше уровень снижения аппетита (7,3; 95 % ДИ 0,90–13,69;  $p = 0,026$ ). Об улучшении качества жизни в группе ЭВ по сравнению с исходным уровнем сообщило большее число пациентов, чем в группе СЛ; вероятность подтвержденного улучшения по 10 шкалам функций/симптомов QLQ-C30 была в 1,67–2,76 раза выше для ЭВ, чем для СЛ. У пациентов группы ЭВ регистрировали меньшей интенсивности показатели болевого синдрома и усталости, также ролевого, эмоционального и социального функционирования (все значения  $p < 0,05$ ). ЭВ отсрочил время до первого подтвержденного ухудшения глобального состояния здоровья ( $p = 0,027$ ), но снижение аппетита происходило раньше ( $p = 0,009$ ) по сравнению со СЛ [38].

#### Данные исследований энфортумаба ведотина в рутинной практике

Результаты одного из наиболее крупных многоцентровых ретроспективных исследований UNITE по изучению ЭВ в монорежиме во 2-й и последующих линиях терапии мУК в рутинной практике опубликовали в 2021 г. V. Koshkin и соавт. Исследователи включили в анализ 260 пациентов. Критериями включения являлись: подтвержденная патоморфологическим исследованием УК, местно-распространенный или мРМП, наличие рентгенологических данных пациентов, которые получили терапию ЭВ (как минимум

1 полноценный курс). Пациентов включили как из клинических исследований (22 %), так и из рутинной онкологической практики (78 %), что позволило обеспечить широкий спектр клинических наблюдений. Также дополнительно проанализировали подгруппы пациентов с мутациями FGFR3 и различными гистологическими подтипами опухолей. Медиана времени наблюдения составила 35,9 мес с момента установления диагноза до даты последнего визита, в то время как медиана времени с момента установления диагноза до выявления распространенной УК составила 10,9 мес. Медиана времени с момента установления диагноза распространенной УК и до начала терапии ЭВ – 12 мес. Многие пациенты (67 %) получали ЭВ после 2 и более предшествующих линий терапии мУК. На момент начала терапии ЭВ у 32 % пациентов диагностировали метастазы в печени, у 80 % – висцеральные метастазы. На момент проведения анализа медиана времени наблюдения от начала терапии ЭВ составила 7,2 (интерквартильный размах 3,7–11,6) мес, а медиана продолжительности лечения – 4,1 (интерквартильный размах 1,6–6,9) мес. У 212 (82 %) пациентов зарегистрировали положительный ответ на фоне терапии ЭВ, 50 (24 %) пациентов продолжают лечение ЭВ на момент проведения анализа данных. Причина прекращения терапии ЭВ у 162 (78 %) пациентов – это прогрессирование заболевания (64 %), непереносимость ЭВ (24 %) и другие причины (12 %).

ЧОО составила 52 %, из них ПО зарегистрировали у 7 %, ЧО – у 45 %. Прогрессирование заболевания как наилучший ответ на терапию выявили у 22 % больных. Медиана времени до регистрации ответа на терапию ЭВ составила 1,9 мес. Медиана ВБП и ОВ с момента начала терапии ЭВ составила 6,8 и 14,4 мес соответственно. На момент проведения анализа данных 135 пациентов живы, зарегистрировано 110 летальных исходов и еще у 15 пациентов статус неизвестен. При проведении подгруппового анализа влияние на ЧОО таких факторов, как статус PD-L1, наличие мутаций FGFR3, возраст, индекс массы тела, статус ТМВ (tumor mutation burden, уровень мутационной нагрузки)  $\geq 10$  мутаций, а также вид и количество линий предшествующей терапии, наличие костных метастазов, локализация первичной опухоли в мочевом пузыре или в верхних мочевых путях и др., достоверно не доказано. Единственным фактором, оказавшим достоверное влияние на ЧОО, было наличие метастазов в печени, а также имелась тенденция к влиянию гистологического варианта УК. В подгрупповом анализе у пациентов с УК без смешанных патоморфологических подтипов продемонстрированы лучшие показатели ЧОО – 58 % против 42 % ( $p = 0,056$ ). ЧОО у пациентов с метастазами в печени оказалась выше (64 %) по сравнению с пациентами без метастазов в печени (47 %) ( $p = 0,04$ ), однако ОВ в данной подгруппе была ниже (8,3 мес против 15,7 мес;  $p = 0,005$ ). У пациентов с мутациями FGFR3 ЧОО составила 57 %, что также является показателем высокой эффективности ЭВ в данной подгруппе пациентов.

Таким образом, в крупном ретроспективном исследовании UNITE, включившем пациентов с МУК, получавших терапию ЭВ, продемонстрированы данные, еще раз подтверждающие эффективность терапии ЭВ, соответствующую таковой в ранее проведенных рандомизированных клинических исследованиях, на основании которых ЭВ одобрили для терапии МУК. Важно, что это включает надежную активность в клинически значимых подгруппах пациентов, таких как пациенты с мутациями FGFR3 и пациенты, ранее исключенные из клинических исследований ЭВ (например, пациенты со значительно сниженной функцией почек, неконтролируемым сахарным диабетом и периферической нейропатией). ЭВ также эффективен для пациентов со смешанной/вариантной гистологией, хотя ЧОО ниже по сравнению с пациентами с «чистой» УК [39].

### Обсуждение

В настоящее время крайне мало эффективных лекарственных препаратов для пациентов с МУК, у которых зарегистрировали прогрессирование заболевания после пХТ и иКТ. В рутинной практике пациентам назначают в основном химиотерапию в монорежиме доцетакселом, паклитакселом или винфлунином, не-

смотря на ограниченные проспективные данные и скромные результаты ЧОО и продолжительности ВБП и ОВ [18–23].

Энфортумаб ведотин был подробно изучен в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях, в рамках которых он продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению со СЛ у пациентов с местно-распространенным или мРМП, ранее получивших пХТ и иКТ. Так, в клиническом исследовании III фазы EV-301 терапия ЭВ снижала риск смерти на 30 % по сравнению со СЛ и значительно увеличивала ОВ с 8,94 мес в группе СЛ до 12,91 мес в группе ЭВ. Риск прогрессирования заболевания или смерти снизился на 37 % в группе ЭВ, а медиана ВБП увеличилась с 3,71 мес в группе СЛ до 5,5 мес в группе ЭВ ( $p < 0,00001$ ). Также результаты ЧОО зарегистрированы выше для ЭВ более чем в 2 раза по сравнению со СЛ: 41,32 % против 18,58 %. Около 30 % пациентов группы ЭВ живы ко 2-му году исследования по сравнению с 20 % в группе СЛ. Профиль безопасности также демонстрирует схожие результаты с промежуточными и первичными анализами. Показатели СЛНЯ III степени и выше были постоянными в группе ЭВ как при промежуточных, так и при первичных анализах исследования EV-301 (51,4 и 52,4 % соответственно) и сопоставимы с таковыми в группе СЛ (49,8 и 50,5 % соответственно). Самыми частыми НЯ в группе пациентов, получающих терапию ЭВ, являются сыпь, гипергликемия и периферическая полинейропатия [36, 37].

Медианы ОВ во всех исследованиях с ЭВ оказались около 1 года и варьировали от 11,7 до 12,91 мес, а ВБП была чуть менее 6 мес и варьировала от 5,5 до 5,8 мес. В исследовании UNITE, основанном на данных рутинной практики, показатели медианы ВБП и ОВ с момента начала терапии ЭВ были чуть выше, чем в рандомизированных исследованиях, и составили 6,8 и 14,4 мес соответственно. ЧОО во всех клинических исследованиях оказалась выше 40 %, в частности в исследовании I фазы EV-101 – 43 %, II фазы EV-201 – 44 %, III фазы EV-301 – 41 %, а в UNITE – 52 %, а зарегистрированная частота ПО – 5; 12; 6,9 и 7 % соответственно [32–39].

### Заключение

В настоящее время стандарты лечения больных мРМП 2-й и последующих линий изменились за счет появления в рекомендациях большинства мировых онкологических сообществ новых групп препаратов, относящихся к конъюгатам и таргетным препаратам. ЭВ был подробно изучен в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях, в рамках которых он продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению со СЛ у пациентов с местно-распространенным или мРМП, ранее получивших пХТ и иКТ. Медианы ОВ во всех исследованиях с ЭВ ока-

зались около 1 года, а ВБП была чуть менее 6 мес. При этом ЧОО во всех клинических исследованиях была выше 40 %, в исследовании III фазы EV-301 для ЭВ она в 2 раза превышала ЧОО в группе СЛ и составила 41 %, частота ПО – 6,9 %. При этом сохранялось луч-

шее качество жизни при терапии ЭВ по сравнению со стандартной химиотерапией, что подтверждает безопасность и эффективность ЭВ в популяции больных УК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin *versus* methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068
4. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571
5. Bellmunt J., von der Maase H., Mead G.M. et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107–13. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.6979
6. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
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;376:1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
8. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
9. Knowles M.A., Hurst C.D. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 2015;15(1):25–41. DOI: 10.1038/nrc3817
10. Loriot Y., Necchi A., Park S.H. et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4):338–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1817323
11. Black P.C., Alimohamed N.S., Berman D. et al. Optimizing management of advanced urothelial carcinoma: a review of emerging therapies and biomarker-driven patient selection. *Can Urol Assoc J* 2020;14:E373–82. DOI: 10.5489/cuaj.6458
12. Nadal R., Bellmunt J. Management of metastatic bladder cancer. *Cancer Treat Rev* 2019;76:10–21. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.04.002
13. Patel V.G., Oh W.K., Galsky M.D. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(5):404–23. DOI: 10.3322/caac.21631
14. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3
15. Flaig T.W., Spiess P.E., Abern M. et al. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(4):216–25. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0024
16. Tagawa S., Balar A.V., Petrylak D.P. et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2021;39(22):2474–85. DOI: 10.1200/JCO.20.03489
17. Gilead provides update on U.S. indication for Trodelvy in metastatic urothelial cancer. News release. October 18, 2024. Accessed October 18, 2024. Available at: <https://www.gilead.com/company/company-statements/2024/gilead-provides-update-on-us-indication-for-trodelvy-in-metastatic-urothelial-cancer>
18. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534
19. Bellmunt J., Fougeray R., Rosenberg J.E. et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care *versus* best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24(6):1466–72. DOI: 10.1093/annonc/mdt007
20. Dreicer R., Manola J., Schneider D.J. et al. Phase II trial of gemcitabine and docetaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2003;97(11):2743–7. DOI: 10.1002/cncr.11413
21. McCaffrey J.A., Hilton S., Mazumdar M. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1853–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.1853
22. Vaughn D.J., Broome C.M., Hussain M. et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(4):937–40. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.4.937
23. Sridhar S.S., Blais N., Tran B. et al. Efficacy and safety of nab-paclitaxel *vs* paclitaxel on survival in patients with platinum-refractory metastatic urothelial cancer: the Canadian Cancer Trials Group BL.12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(11):1–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3927
24. Meric-Bernstam F., Makker V., Oaknin A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol* 2024;42(1):47–58. DOI: 10.1200/JCO.23.02005
25. Challita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P. et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res* 2016;76:3003–13. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1313
26. Hoffman-Censits J.H., Lombardo K.A., Parimi V. et al. Expression of nectin-4 in bladder urothelial carcinoma, in morphologic variants, and nonurothelial histotypes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2021;29(8):619–25. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000938

27. Zhang Y., Liu S., Wang L. et al. A novel PI3K/AKT signaling axis mediates nectin-4-induced gallbladder cancer cell proliferation, metastasis and tumor growth. *Cancer Lett* 2016;375:179–89. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.049
28. Zhang Y., Zhang J., Shen Q. et al. High expression of nectin-4 is associated with unfavorable prognosis in gastric cancer. *Oncol Lett* 2018;15:8789–95. DOI: 10.3892/ol.2018.8365
29. Tomiyama E., Fujita K., Rodriguez Pena M.D.C. et al. Expression of nectin-4 and PD-L1 in upper tract urothelial carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):5390. DOI: 10.3390/ijms21155390
30. Mantia C.M., Sonpavde G. Enfortumab vedotin-ejfv for the treatment of advanced urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022;22(5):449–55. DOI: 10.1080/14737140.2022.2069563
31. Инструкция к препарату Падтсев Онко. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/padtsev-onko>  
Instructions for the drug Padtsev Onco. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/padtsev-onko> (In Russ.).
32. Rosenberg J., Sridhar S.S., Zhang J. et al. EV-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38:1041–9. DOI: 10.1200/JCO.19.02044
33. Rosenberg J.E., O'Donnell P.H., Balar A.V. et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:2592–600. DOI: 10.1200/JCO.19.01140
34. Yu E.Y., Petrylak D.P., O'Donnell P.H. et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:872–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00094-2
35. Balar A.V., McGregor B.A., Rosenberg J.E. et al. EV-201 cohort 2: enfortumab vedotin in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior PD-1/PD-L1 inhibitors. *J Clin Oncol* 2021;39(suppl):394.
36. Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G.P. et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(12):1125–1135. DOI: 10.1056/NEJMoa2035807
37. Rosenberg J.E., Powles T., Sonpavde G.P. et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin *versus* chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2023;34(11):1047–54. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.016
38. Rosenberg J.E., Mamtani R., Sonpavde G.P. et al. Health-related quality of life in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma from EV-301: a phase 3 trial of enfortumab vedotin *versus* chemotherapy. *Eur Urol* 2024;85(6):574–85. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.01.007
39. Koshkin V.S., Henderson N., James M. et al. Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: analysis from the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) study. *Cancer* 2022;128(6):1145–345. DOI: 10.1002/cncr.34057

#### Вклад авторов

А.С. Калпинский, О.А. Маилян: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.

#### Authors' contributions

A.S. Kalpinskiy, O.A. Mailyan: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

О.А. Маилян / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.10.2024. Принята к публикации: 11.11.2024. Опубликовано онлайн: 24.02.2025.

Article submitted: 15.10.2024. Accepted for publication: 11.11.2024. Published online: 24.02.2025.