

8 февраля 2019 г.

Тактика применения препарата винфлунин, определение наилучшей поддерживающей терапии при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии

Tactics of vinflunin therapy; determining the best supportive treatment for malignant neoplasms of the bladder, on a stage III–IV

В г. Москве 8 февраля 2019 г. состоялось заседание Совета экспертов, организованное Российским обществом клинической онкологии по вопросам тактики применения препарата винфлунин и наилучшей поддерживающей терапии при неоперабельном местно-распространенном и метастатическом уротелиальном раке.

На Совете экспертов обсуждались результаты клинических исследований системной терапии больных распространенным уротелиальным раком. В данной группе пациентов доминируют мужчины пожилого и старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, нередко страдающие хронической мочевого инфекцией и имеющие нарушение оттока мочи из верхних мочевыводящих путей, сопровождающееся снижением почечной функции. Около 50 % больных данной категории не получают специфического противоопухолевого лечения по причине плохого соматического статуса.

Стандартным подходом к 1-й линии терапии местно-распространенного и метастатического уротелиального рака являются комбинированные режимы химиотерапии, основанные на препаратах платины. Во 2-й линии лечения в рандомизированном исследовании III фазы ($n = 253$) доказана эффективность только одного цитостатического препарата — винфлунина, продемонстрировавшего статистически значимое преимущество по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией в отношении частоты объективных ответов (ЧОО) (8,6 % vs. 0 %; $p = 0,0063$), медианы беспрогрессивной выживаемости (3,0 мес vs. 1,5 мес; $p = 0,0012$) и общей выживаемости (ОВ) (6,9 мес vs. 4,3 мес; $p = 0,0403$). Факторами риска ОВ являлись ECOG ≥ 1 , метастазы в печень и анемия. Винфлунин хорошо переносился больными. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были нейтропения (50,0 %), слабость (19,3 %) и запоры (16,1 %); фебрильная нейтропения зарегистрирована у 6,0 % пациентов [1]. В исследованиях IV фазы ($n = 750$) результаты применения винфлунина оказались лучше, чем в III фазе клинических испытаний: ЧОО — 29 %, медиана ОВ — 11,9 мес. Частота нейтропений III–IV степени тяжести

колебалась от 1 до 23 % при частоте фебрильных нейтропений 0–13 %, запоров — от 5 до 22 %, слабости — от 1 до 36 % [2–9].

Альтернативой химиотерапии при распространенном уротелиальном раке является иммунотерапия ингибиторами белка программируемой клеточной смерти (PD-1) или его лиганда 1-го типа (PD-L1). В 1-й линии терапии у больных с противопоказаниями к применению цисплатина на основании результатов исследований II фазы зарегистрированы атезолизумаб (анти-PD-L1) и пембролизумаб (анти-PD-1), использование которых рекомендовано только у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1, подтвержденной тест-системами Ventana PD-L1 (SP142) Assay (≥ 5 %) и Dako PD-L1 IHC 22C3 PharmDx Assay (≥ 10 %) соответственно [10, 11]. Во 2-й линии терапии после режимов, основанных на препаратах платины, зарегистрированы пембролизумаб (анти-PD-1, III фаза), атезолизумаб (анти-PD-L1, III фаза) и ниволумаб (анти-PD-1, II фаза). ЧОО на фоне терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 составляет 13,4–21,1 %, медиана ОВ — 8,6–10,3 мес, частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести — 15,0–17,5 % [12–15]. Пембролизумаб — единственный препарат данной группы с доказанным преимуществом ОВ по сравнению с химиотерапией доцетакселом, гемцитабином или винфлунином [12]. Несмотря на увеличение ЧОО и ОВ на фоне иммунотерапии по мере увеличения экспрессии PD-L1 в опухоли, достоверных различий ОВ в зависимости от статуса PD-L1 не было выявлено ни в одном исследовании, поэтому PD-L1-тестирование для назначения анти-PD-1-/PD-L1-агентов во 2-й линии лечения в настоящее время обязательным не является [13–15].

На основании анализа данных исследования III фазы, сравнивавшего винфлунин с наилучшей поддерживающей терапией, был сформирован

список групп препаратов, необходимых для симптоматического лечения больных распространенным уротелиальным раком, включающий лекарственные агенты 29 фармакологических групп. Наилучшая поддерживающая терапия показана не менее чем 50 % пациентов, не получающих противоопухолевого лечения [1].

Базируясь на представленных данных, Совет экспертов заключил, что во 2-й линии терапии распространенного уротелиального рака у больных, получавших химиотерапию, основанную на препаратах платины, возможно назначение винфлунина или анти-PD-1-/PD-L1-агентов пембролизумаба, атезолизумаба и ниволумаба. Винфлунин показан пациентам с удовлетворительным соматическим статусом, без метастазов в печени и анемии или с одним из перечисленных факторов риска. Критериев селекции кандидатов для иммунотерапии, имеющих высокий уровень доказательности, нет. По мнению экспертов, у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 предпочтение должно отдаваться иммунотерапии, у больных с PD-L1-негативными опухолями — винфлунину. В регистрационных исследованиях при метастатическом уротелиальном раке низкий уровень экспрессии PD-L1 встречался у 35–68 % больных [13–15]. В 3-й линии лечения больных, получивших анти-PD-1-/PD-L1-агенты, следует использовать винфлунин. При винфлунин-резистентных опухолях целесообразно назначение иммунотерапии. Пациенты с ECOG ≥ 2 являются кандидатами для наилучшей поддерживающей терапии.

СОСТАВ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Председатель — Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», президент Российского общества онкоурологов

Сопредседатель и докладчик — Волкова Мария Игоревна, д.м.н., ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Докладчик — Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Докладчик — Гафанов Рустем Айратович, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «РНЦ рентгенрадиологии» Минздрава России

Участник — Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Участник — Трякин Алексей Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, национальный представитель России в ESMO

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Retz M., de Geeter P., Goebell P.J. et al. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma — data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer* 2015;15:455. DOI: 10.1186/s12885-015-1434-3.
- Medioni J., Di Palma M., Guillot A. et al. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer* 2016;16:217. DOI: 10.1186/s12885-016-2262-9.
- Pistamaltzian N., Tzannis K., Pissaniidou V. et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anticancer Drugs* 2016;27(1):48–53. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000297.
- Holmsten K., Dohn L., Jensen N.V. et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: a Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncol Lett* 2016;12(2):1293–300. DOI: 10.3892/ol.2016.4775.
- Hussain S.A., Ansari J., Huddart R. et al. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland. *Int J Oncol* 2017;50(3):768–72. DOI: 10.3892/ijo.2017.3847.
- Passalacqua R., Lazzarelli S., Donini M. et al. Real-life clinical practice results with vinflunine in patients with relapsed platinum-treated metastatic urothelial carcinoma: an Italian multicenter study (MOVIE-GOIRC 01-2014). *BMC Cancer* 2017;17(1):493. DOI: 10.1186/s12885-017-3466-3.
- Castellano D., Puente J., de Velasco G. et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer* 2014;14:779. DOI: 10.1186/1471-2407-14-779.
- Bellmunt J., Choueiri T.K., Fougeray R. et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1850–5. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4599.
- Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2.

11. 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(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
12. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.J. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(6):970–6. DOI: 10.1093/annonc/mdz127.
13. Bellmunt J., De Wit R., Vaughn D.J. et al. Keynote-045: Open-label, phase III study of pembrolizumab versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated advanced urothelial cancer; Proceedings of the 2016 SITC Annual Meeting; National Harbor, MD, USA. 9–13 November 2016.
14. Powles T. IMvigor211: a phase III randomized study examining atezolizumab versus chemotherapy for platinum-treated advanced urothelial carcinoma. Presented at the Second Special Conference of the European Association for Cancer Research (EACR), the American Association for Cancer Research (AACR) and the Italian Cancer Society (SIC), in Florence, Italy. June, 2017.
15. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.