

Копенгаген, 29 апреля 2009. Регистрация Нексавара (сорафениба) для лечения больных с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) основывалась на результатах двух широкомасштабных исследований III фазы (SHARP и азиатско-тихоокеанского исследования). Предпринятый в подгруппах анализ этих опорных исследований выявил ряд важных и интересных клинических фактов, а именно: какие популяции больных вероятнее всего получают наибольшую пользу от данного лечения. Кроме того, благодаря накопленному клиническому опыту за 18 месяцев после регистрации сорафениба в ЕС расширился набор данных, на основе которого принимаются клинические решения. На 44-ом ежегодном заседании Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) ряд пользующихся международной известностью специалистов по ГЦК представили последние данные, подтверждающие эффективность и безопасность сорафениба в различных популяциях больных. Сорафениб: эффективность и безопасность у больных в подгруппах с различными стадиями рака и выраженностью цирроза печени

В процессе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы (SHARP) было показано, что Нексавар (сорафениб) статистически достоверно увеличивает медиану общей выживаемости (ОВ) и продолжительность времени до прогрессирования заболевания (ВДП). Профессор Джорди Брюш вместе с коллегами представили проведенный в подгруппе анализ исследования SHARP, показавший, что сорафениб остается эффективным и переносимым по сравнению с плацебо у больных с ГЦК стадии В (промежуточной) и стадии С (метастатической) в соответствии с классификацией рака печени Барселонской клиники (BCLC). В подгруппе В BCLC продолжительность ВДП составила 6,9 месяцев по сравнению с 4,4 месяцами в группе плацебо (отношение рисков (ОР) = 0,47, доверительный интервал (ДИ): 0,23 – 0,96). В подгруппе С BCLC медиана ВДП равнялась 4,9 vs. 2,8 месяцев в группе плацебо (ОР = 0,59; ДИ: 0,45 – 0,77). Медиана ОВ у больных со стадиями В и С BCLC составила, соответственно, 14,5 и 9,7 месяцев (4,4 месяца и 2,8 месяцев в соответствующих группах плацебо). Процент контроля заболевания (ПКЗ) достиг 50,0% в группе В BCLC (43,1% плацебо) и 42,0% в группе С BCLC (29,4% плацебо). Сорафениб хорошо переносился и улучшил качество жизни (КЖ) во всех подгруппах BCLC. Эти результаты согласуются с данными по всей популяции исследования SHARP, где определяемая на основании рентгенологических показателей продолжительность ВДП составила 5,5 месяцев, а медиана ОВ – 10,7 месяцев (В BCLC – 18%, С BCLC – 82%). При исходном циррозе печени ГЦК трудно поддается лечению, и важно выяснить, может ли сорафениб применяться у больных с ухудшающейся функцией печени. В процессе одного такого нерандомизированного проспективного исследования изучались эффективность и переносимость сорафениба у больных с циррозом печени функциональных классов В (умеренная степень) и А (легкая степень) по Чайлд-Пью в условиях реальной жизни. Через 1 год ОВ достигла 50% (кол-во = 113). У больных с циррозом печени классов А и В по Чайлд-Пью ОВ через 1 год составила 47% (кол-во = 54) vs. 22% (кол-во = 18), $p = 0,01$. Частота возникновения нежелательных явлений в подгруппах была сходной. Процент случаев уменьшения дозы (28% vs. 11%) и отмены лечения (28% vs. 35%) статистически достоверно не различался. Эти данные, полученные в условиях реальной жизни, позволяют предположить, что профиль безопасности сорафениба у больных с ГЦК и циррозом печени класса А и В по Чайлд-Пью является сходным. Биомаркеры могут помочь скорректировать лечение в

соответствии с потребностями больного. Еще один анализ в подгруппе исследования SHARP показал, что плазменные биомаркеры (т.е. инсулиноподобный фактор роста-2 (ИФР-2) и ангиопоэтин-2 (Анг-2) могут использоваться в качестве прогностических факторов исхода у больных с метастатической ГЦК. Анализ биомаркеров у пациентов в популяции исследования SHARP (кол-во = 602) показал, что повышение уровня Анг-2 через 12 месяцев терапии сорафенибом коррелировало с ухудшением исходов в аспекте выживаемости. Была отмечена тенденция к более выраженной клинической пользе применения сорафениба у больных с высоким уровнем экспрессии рецепторов тирозинкиназы c-Kit, низким уровнем ИФР-2 и низким уровнем фактора роста гепатоцитов на исходном этапе. Эти биомаркеры могут помочь скорректировать лечение в соответствии с индивидуальными потребностями больных. Сорафениб улучшает качество жизни во всех подгруппах больных. В процессе открытого проспективного нерандомизированного исследования II фазы были показаны высокая эффективность и умеренная токсичность сорафениба наряду со статистически достоверным улучшением качества жизни у пожилых пациентов. В рамках данного исследования оценивались эффективность и безопасность сорафениба (800 мг/сутки) в отобранной популяции, включавшей 13 пожилых пациентов (средний возраст 70,7 лет) с ранее не леченной метастатической ГЦК. Результаты данного исследования показали, что после 3 месяцев лечения процент контроля заболевания составил 75% (кол-во = 6/8). Качество жизни улучшилось не только в целом, но, в частности, в областях, относящихся к боли, энергии, физической активности и к восприятию больным своего состояния здоровья. Сорафениб является эффективным и переносимым даже при наличии метастазов в легкие или в лимфатические узлы. Предпринятый в подгруппе анализ результатов азиатско-тихоокеанского исследования III фазы показал, что сорафениб оставался эффективным и хорошо переносимым независимо от наличия метастазов в легкие или лимфатические узлы на исходном уровне. Медиана ВДП у получавших сорафениб больных с легочными метастазами (кол-во = 78) vs. плацебо (кол-во = 34) равнялась, соответственно, 2,4 vs. 1,3 месяцев ($p = 0,009$). ОВ составила 5,6 vs. 4,2 месяцев ($p = 0,552$), а процент контроля заболевания – 28,2% vs. 8,8% в популяциях больных получавших, соответственно, сорафениб и плацебо. Сорафениб также продемонстрировал сходную эффективность у больных с метастазами в лимфатические узлы при показателях ВДП 2,9 vs. 1,4 месяцев ($p = 0,023$), ОВ – 5,6 vs. 3,2 месяцев (0,089) и ПКЗ -30,4% vs. 11,5%, в подгруппах, соответственно, сорафениба и плацебо. Эти результаты согласовывались с данными, полученными относительно всей популяции исследования. Сорафениб хорошо переносился, при этом самыми распространенными нежелательными явлениями 3-4 степени тяжести были ладонно-подошвенная реакция и диарея. Комбинированная терапия сорафенибом демонстрирует многообещающие результаты. Результаты многоцентрового исследования с участием 43 больных с метастатической ГЦК в сочетании с циррозом печени классов А и В по Чайлд-Пью показали, что сорафениб (800 мг/сутки) + октреотид (40 мг/месяц) является эффективным и хорошо переносимым вариантом терапии. В процессе этого исследования общий ответ составил 77% (33/43), медиана ВДП равнялась 7,0 месяцам, а медиана ОВ пока не была достигнута (средняя ОВ = 9,9 месяцев). Лечение хорошо переносилось, наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями 3-4 степени были диарея и артериальная гипертензия. Авторы исследования заключили, что сорафениб в комбинации с октреотидом может представлять собой подходящий

вариант терапии при метастатической ГЦК. На экспериментальной животной модели ГЦК было показано, что противоопухолевый эффект сорафениба существенно усиливается в комбинации с эверолимусом - ингибитором мишени рапамицина млекопитающих. Это увеличение эффективности может быть обусловлено потенциацией антиангиогенных воздействий сорафениба. Полученные результаты указывают на то, что дальнейшее изучение данной схемы комбинированной терапии является оправданным.

Запуск сайта "Жизнь с раком печени" Рак печени занимает шестое место среди самых распространенных видов злокачественных опухолей в мире и является третьей основной причиной смертности от онкологических заболеваний. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой самый распространенный тип первичного рака печени у взрослых и диагностируется примерно в 90% случаях. Каждый год в мире регистрируется более 600 000 новых случаев рака печени (около 54 000 в Европейском союзе, 15 000 в США). К факторам риска развития ГЦК относятся гепатит В и С и обусловленный алкоголизмом цирроз печени. Примерно у 40% больных на момент установления диагноза симптомы отсутствуют. Несмотря на возрастание частоты случаев рака печени, у основной массы населения имеется дефицит знаний по поводу этой потенциальной угрозы. Результаты недавнего международного опроса, проведенного компанией GfK Roper Public Affairs & Media, показали, что приблизительно 51% взрослых респондентов (общим числом около 7 000) не смогли назвать ни одного симптома, относящегося к раку печени. Кроме того, более 40% не знали ни о каких вариантах лечения. С целью повысить осведомленность и знания о раке печени в Европе компании Bayer Schering Pharma и Onyx Pharmaceuticals во время заседания EASL объявили о запуске сайта "Жизнь с раком печени" (www.LivingwithLiverCancer.com). Сайт был создан для просвещения пациентов, их родственников и лиц, осуществляющих уход за больными, на предмет признаков, симптомов, факторов риска и имеющихся вариантов лечения, а также методов скрининга и диагностики рака печени.