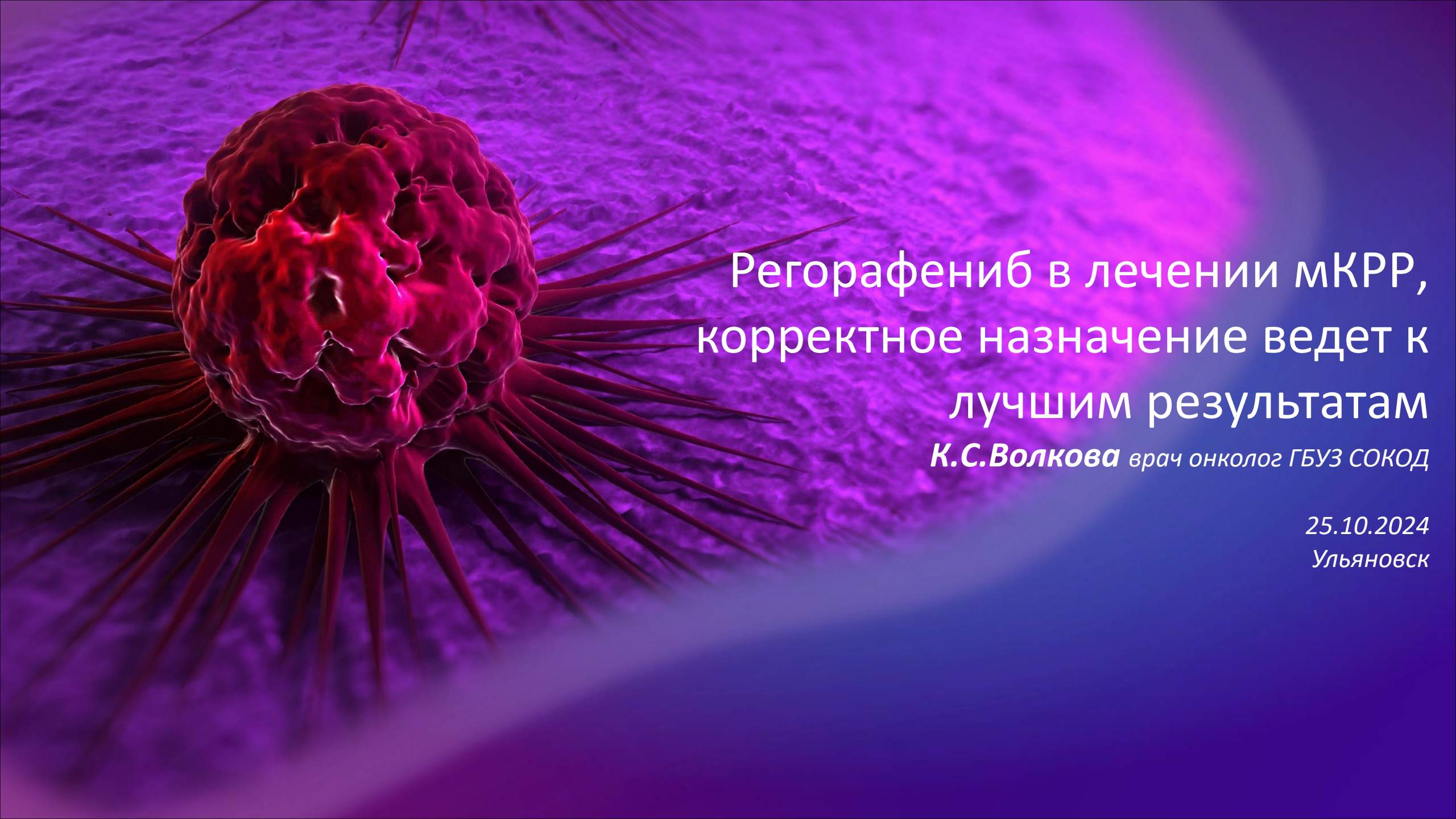




Регорафениб в лечении мКРР,
корректное назначение ведет к
лучшим результатам

К.С.Волкова врач онколог ГБУЗ СОКОД

25.10.2024

Ульяновск

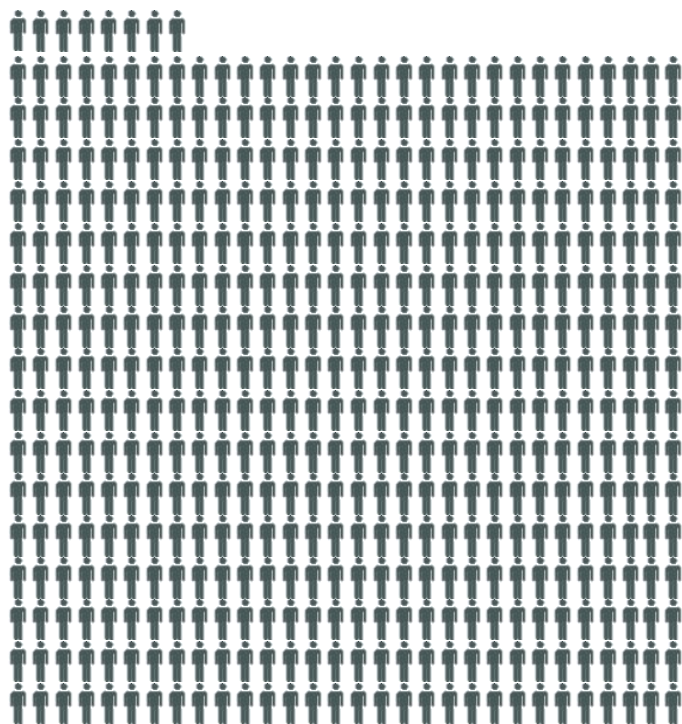
Значительная доля пациентов с мКРР могут и должны получать терапию 3-ей линии

Анализ базы данных пациентов с мКРР в США, получавших лекарственное лечение в период с 2004 по 2011 гг

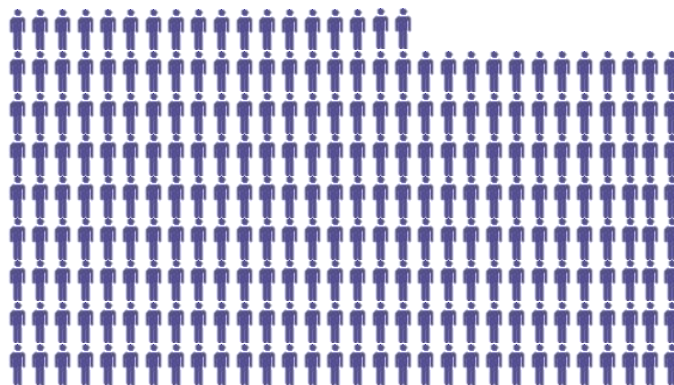
Терапия 1-й линии

Терапия 2-й линии

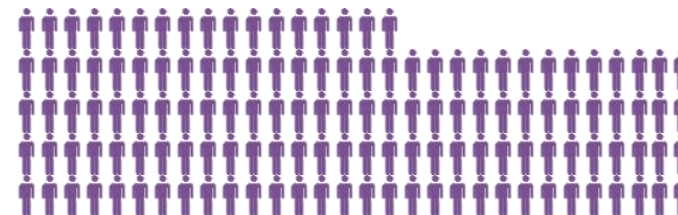
Терапия 3-й линии



100% пациентов
получили терапию 1-й линии
N=4877

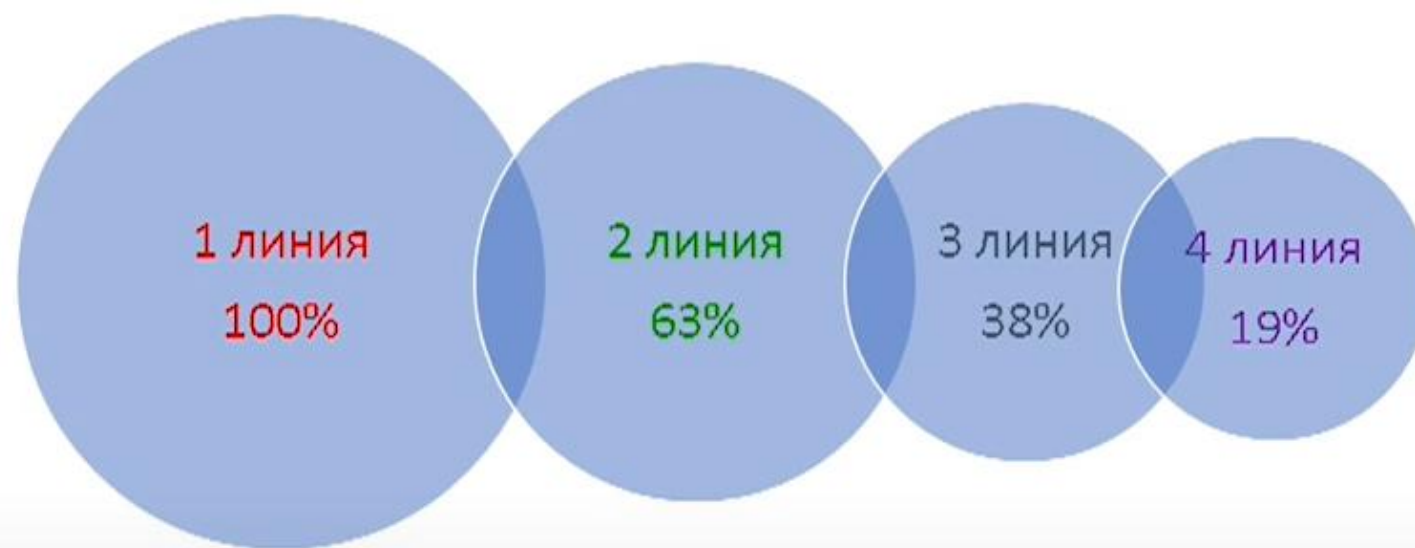


53% пациентов
получили терапию 2-й линии
n=2575



28% пациентов
получили терапию 3-й линии
n=1373

Число пациентов, которые переходят на 3 линию терапии



Линия терапии

Адьювант

Первая линия

Вторая линия

Третья линия

Последующие линии

Реальные цели терапии

Излечение
Снижение риска рецидива

Максимальный объективный ответ
Длительность отсутствия опухолевой массы

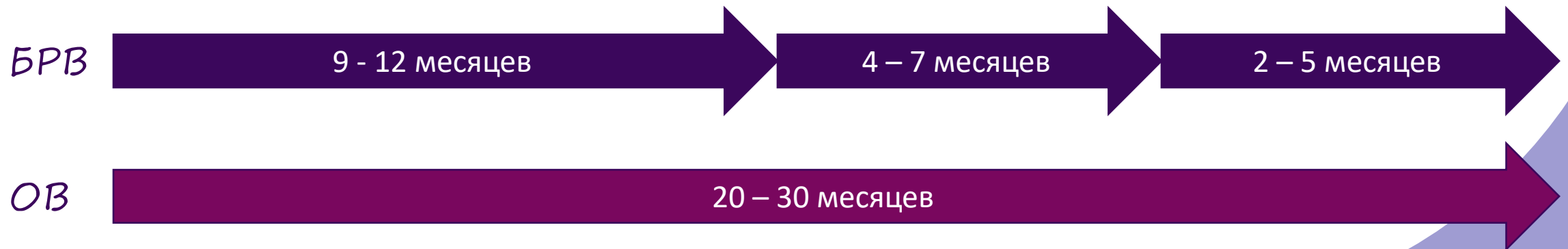
Длительный контроль за заболеванием
Объективный ответ в отдельных случаях

Длительный контроль за заболеванием
Качество жизни и общее состояние

Контроль за заболеванием
Качество жизни, облегчение симптомов

Ожидаемый эффект терапии МКРР

	1-я линия	2-я линия	3-я линия
Объективный ответ	38-65%	5-36%	1-31%
Контроль за заболеванием	81-90%	59-86%	41-75%

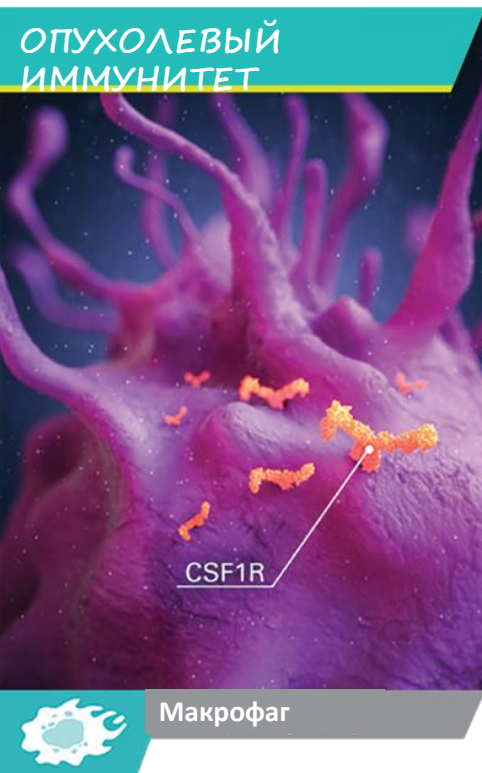


3-я линия терапии мКРР

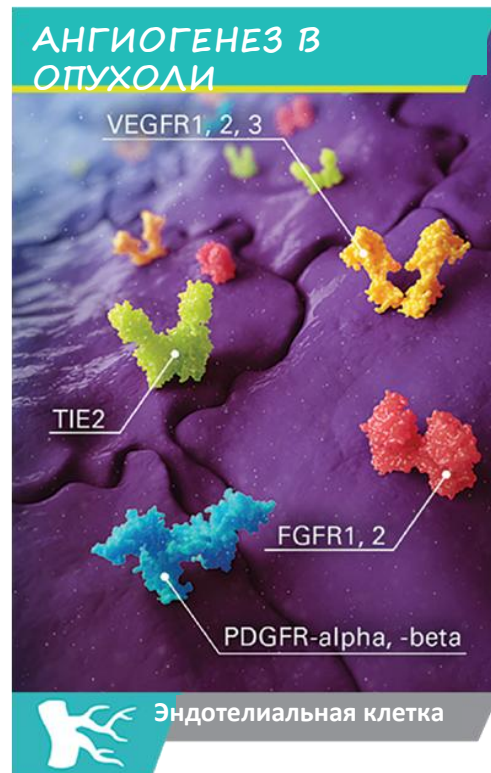
Цель терапии:

максимальное продление
жизни при сохранении ее качества

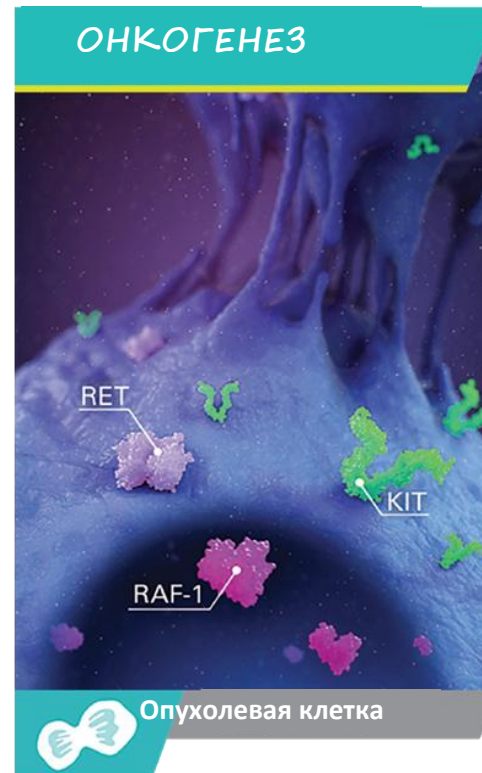
Регорафениб — это тирозинкиназный ингибитор широкого спектра действия, обладающий активностью в отношении нескольких мишеней и молекулярных путей



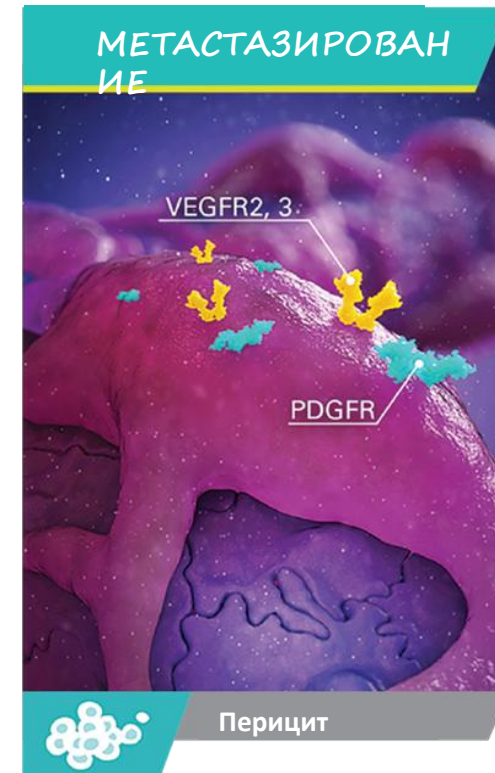
Нарушает иммунитет опухоли, ингибируя **CSF-1R** — рецептор, играющий важную роль в пролиферации макрофагов¹⁻³



Ингибирует ключевые ангиогенные рецепторы **VEGFR1-3, TIE-2, PDGFR-a/b** и **FGFR1** и **2** посредством ингибирование киназ^{1,2,4}



Мощный ингибитор нескольких протеинкиназ, включая **KIT, RAF** и **RET**, которые играют важную роль в онкогенезе^{2,4}



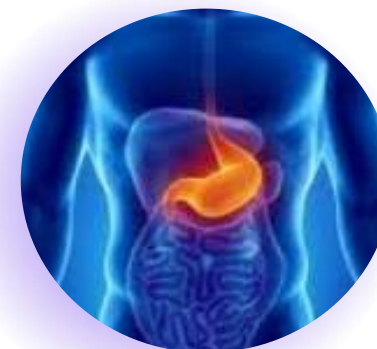
Ингибирует **VEGFR 2 и 3** — важные медиаторы пролиферации и миграции эндотелиальных клеток — и блокирует **PDGFR**, который предположительно играет роль в индуцируемом фибробластами метастазировании опухоли⁴⁻⁶

Метастатический колоректальный рак (мКРР) – ключевое, но не единственное показание препарата Регорафениб

- ✓ **Метастатический колоректальный рак** у пациентов, которым уже проводилась или не показана
 - химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами,
 - терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)
 - и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR)



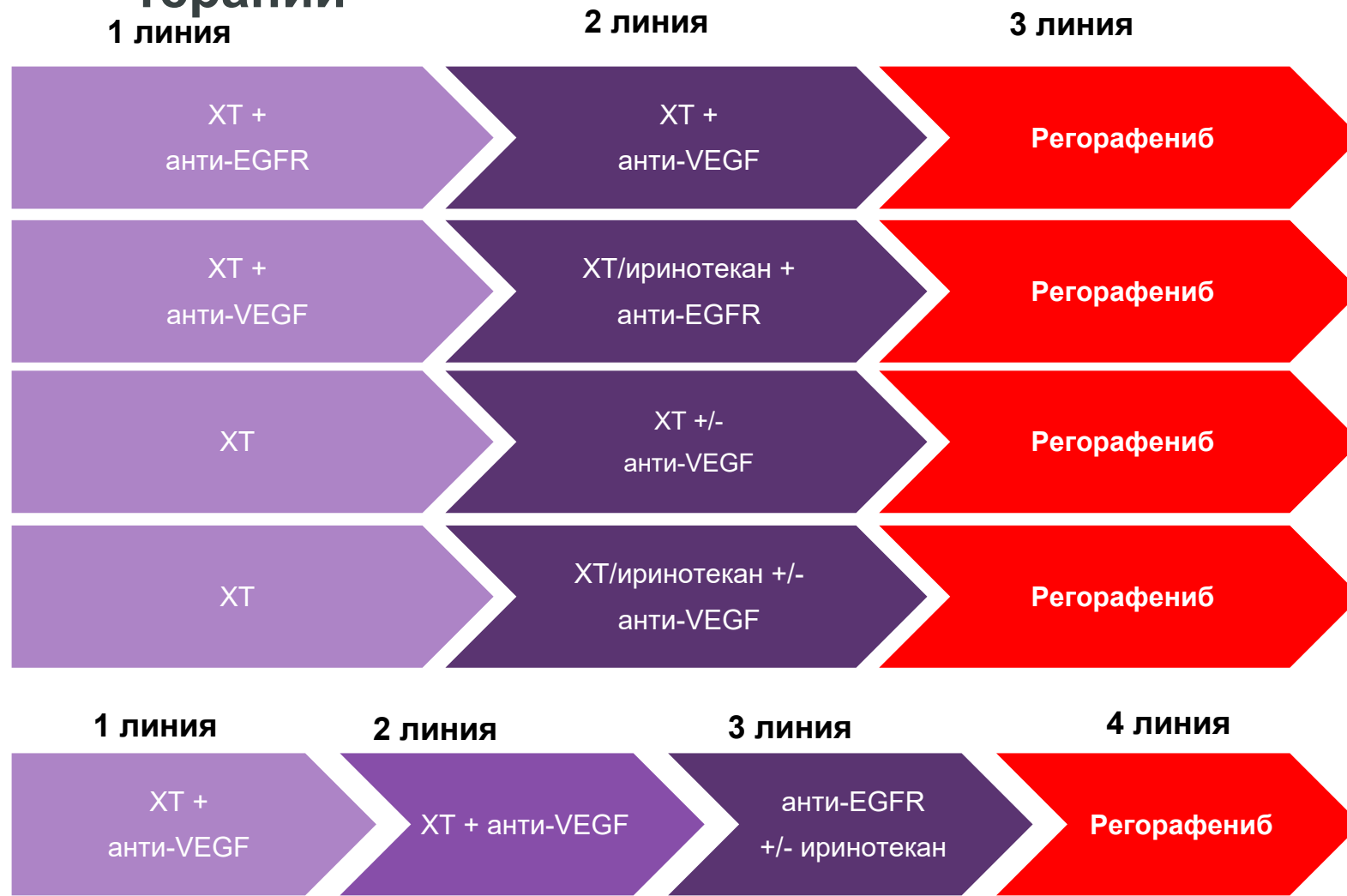
- ✓ **Неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли** у пациентов
 - при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом
 - или при непереносимости данного вида лечения



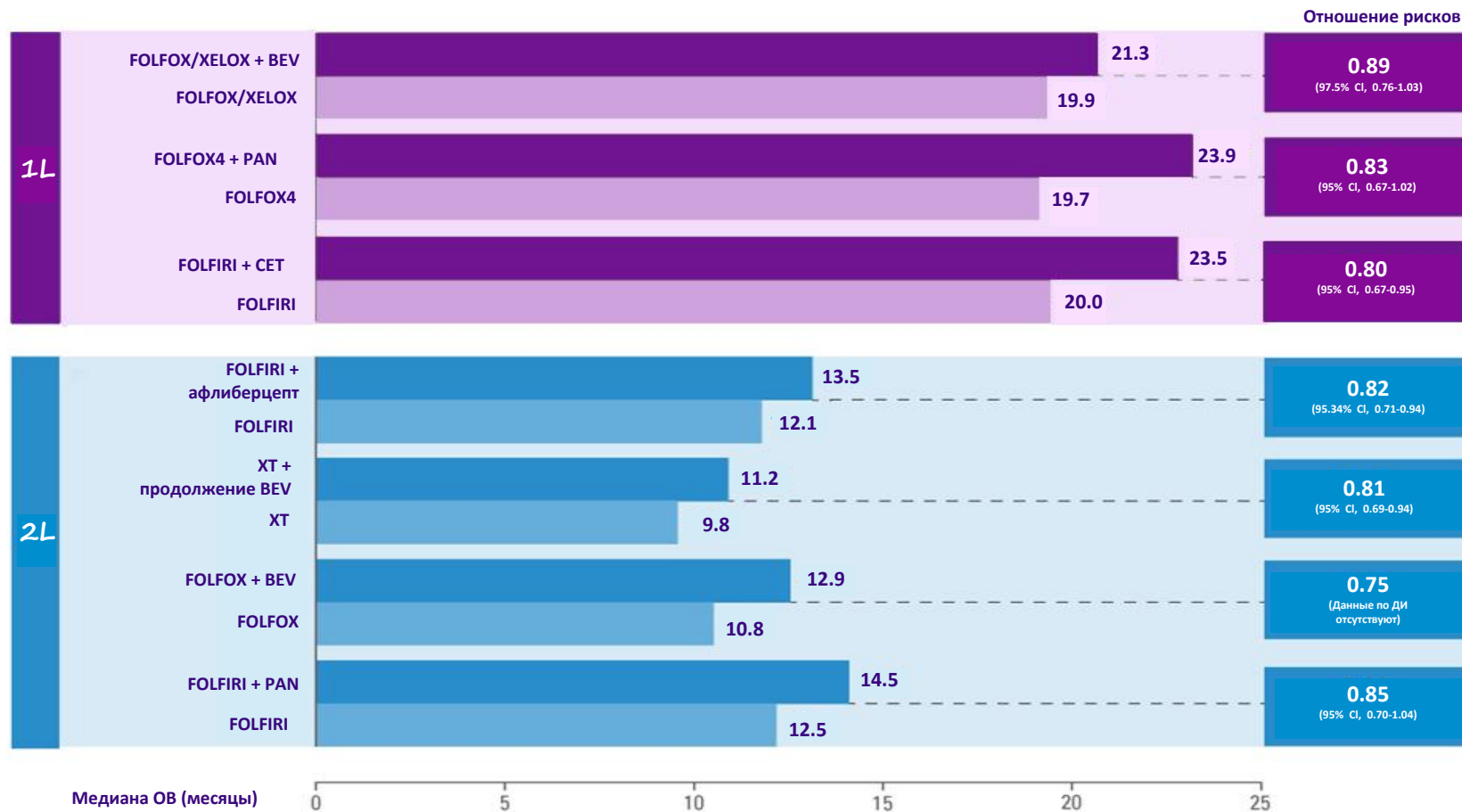
- ✓ **2 линия гепатоцеллюлярного рака** после сорафениба



Ведущие российские и международные клинические рекомендации по лечению КРР рекомендуют применение регорафениба в 3-й линии терапии

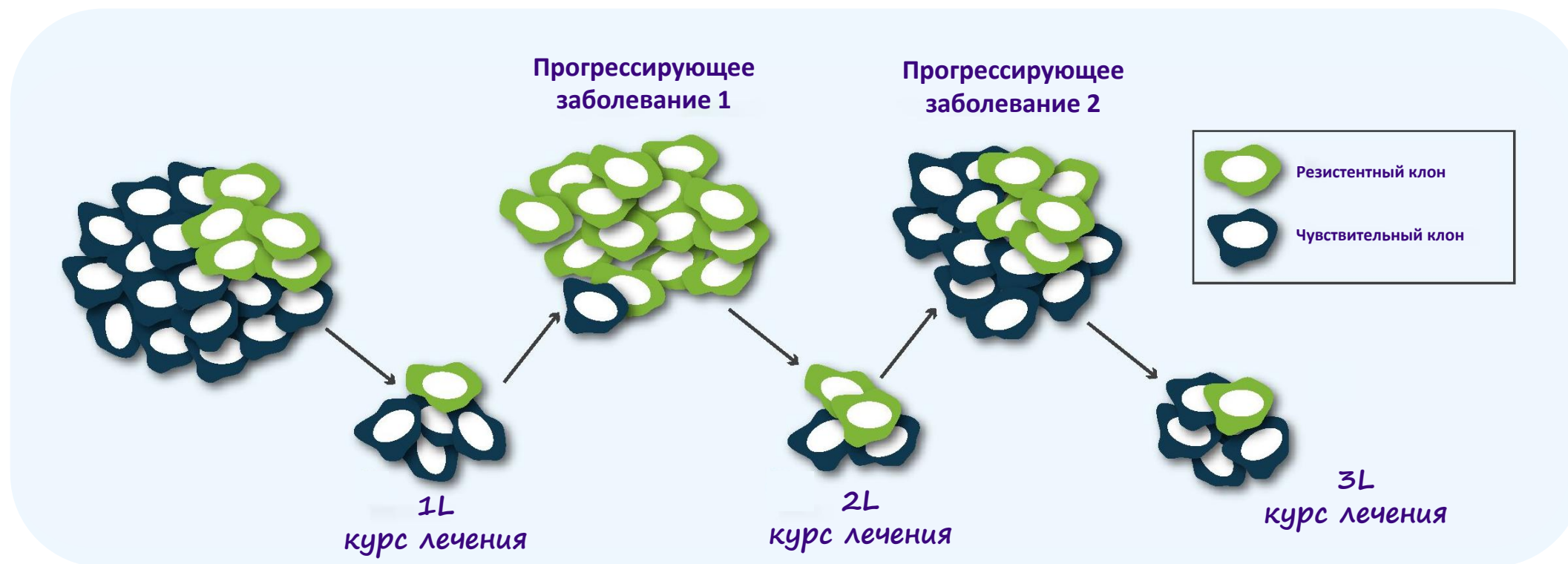


С каждой последующей линией стандартной химиотерапии эффективность в отношении ОВ снижается



Снижение ОВ
связано с
прогрессированием
опухоли и с ее
резистентностью
к стандартным
вариантам
химиотерапии

Опухолевые клетки мКРР могут становиться резистентными к терапии и пролиферировать, что делает повторную терапию неэффективной



Вставка терапии с другим МД между курсами химиотерапии может способствовать преодолению резистентности к определенным препаратам в разнородной популяции опухолевых клеток

Переход на препараты с другим механизмом действия после 2-й линии терапии может способствовать значительному улучшению исходов лечения



Продолжительная ХТ может привести к накоплению НЯ, что может стать причиной снижения качества жизни



Длительное лечение химиотерапией может повреждать иммунную систему пациента



К моменту начала 3-й линии терапии у пациента может наблюдаться истощение костного мозга

ПОЭТОМУ:



Немиелотоксический вариант терапии может дать время для восстановления костного мозга

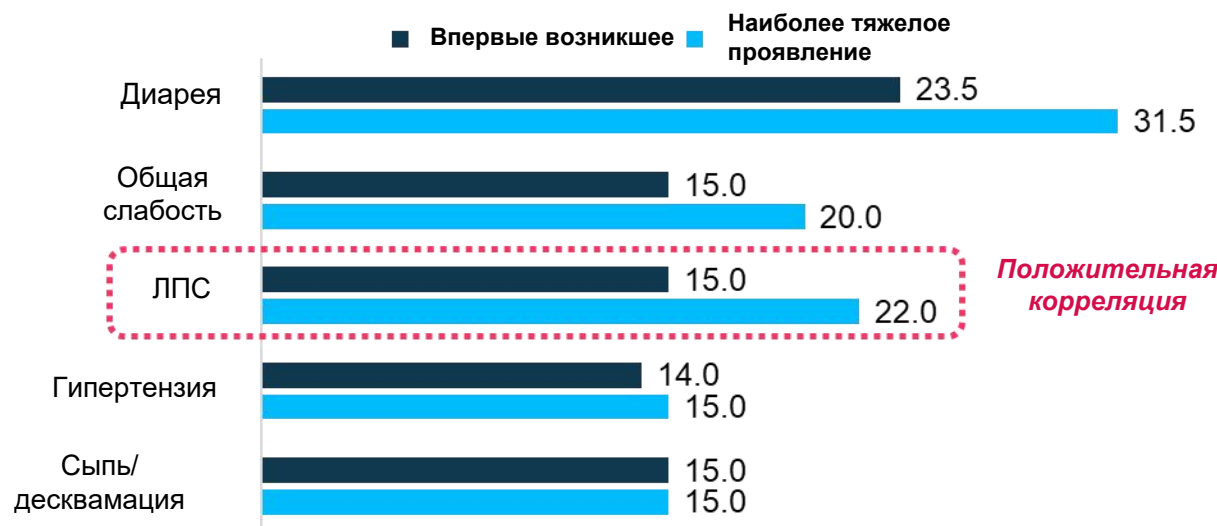
Препарат Регорафениб обладает другим профилем безопасности в отличие от стандартных режимов химиотерапии

- Гематологические НЯ на препарате Стиварга® **возникают гораздо реже** у пациентов с мКРР
- Нежелательные явления на терапии препаратом Стиварга **не являются кумулятивными**
- Нежелательные явления возникают на **ранних этапах** лечения и **подлежат корректировке**
- Частота нежелательных явления любой степени тяжести **снижается с течением времени**

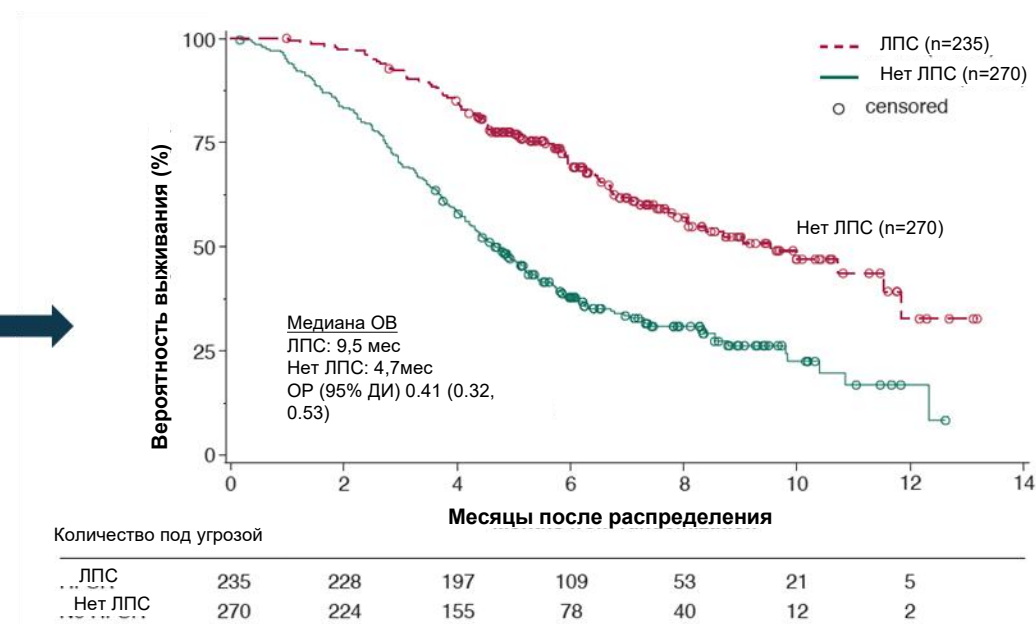
1. Титов К.С., Снеговой А.В., Поляков А.П. Диагностика и лечение нежелательных явлений противоопухолевой таргетной терапии мультикиназными ингибиторами: учебное пособие. /К.С. Титов, А.В. Снеговой, А.П. Поляков. – М: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – 46 с.; 2. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 69–82.; 3. Вицня М.В., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Потиевская В.И. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 83–107.; 4. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Когония Л.М., Круглова Л.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 108–131.; 5. National Cancer Institute. Targeted Therapy to Treat Cancer <https://www.cancer.gov/aboutcancer/treatment/types/targeted-therapies> (accessed April 2020); 6. American Cancer Society. How Targeted Therapies are Used to Treat Cancer. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/targeted-therapy/what-is.html> (accessed May 2020); 7. Cancer Research UK. How Chemotherapy Works. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/chemotherapy/how-chemotherapy-works> (accessed April 2020); 8. Общая характеристика лекарственного препарата Стиварга® (ЕАЭС, версия от 02.08.2021) и Листок-вкладыш – информация для пациента, препарат Стиварга® (ЕАЭС, версия от 02.08.2021); 9. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):303–312.; 10. Li J, Qin S, Xu R, et al; on behalf of the CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(6):619–629.; 11. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al; for the IMblaze370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial [published online April 16, 2019]. Lancet Oncol. doi:10.1016/S1470-2045(19)30027-0.; 12. Ducreux M, Petersen LN, Ohler L, et al; on behalf of the CORRELATE Investigators. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: final analysis from the prospective, observational CORRELATE study. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer; June 20–23, 2018; Barcelona, Spain. Poster 0-012.; 13. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. BMC Cancer. 2016;16:412.; 14. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, et al. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. Oncologist. 2019;24(2):185–192.;

Контроль НЯ на ранних стадиях лечения играет ключевую роль для продолжения терапии препаратом Регорафениб

Медиана времени (дни) до первого появления и в наиболее тяжелой степени НЯ интереса с Регорафенибом



ОВ при ЛПС с Регорафенибом (Post-hoc анализ из исследования CORRECT)



Активное наблюдение за пациентами на ранних стадиях (первые 2 цикла) и гибкие схемы дозирования, помогающие контролировать возникновение НЯ, имеют ключевое значение для продолжения терапии Регорафенибом

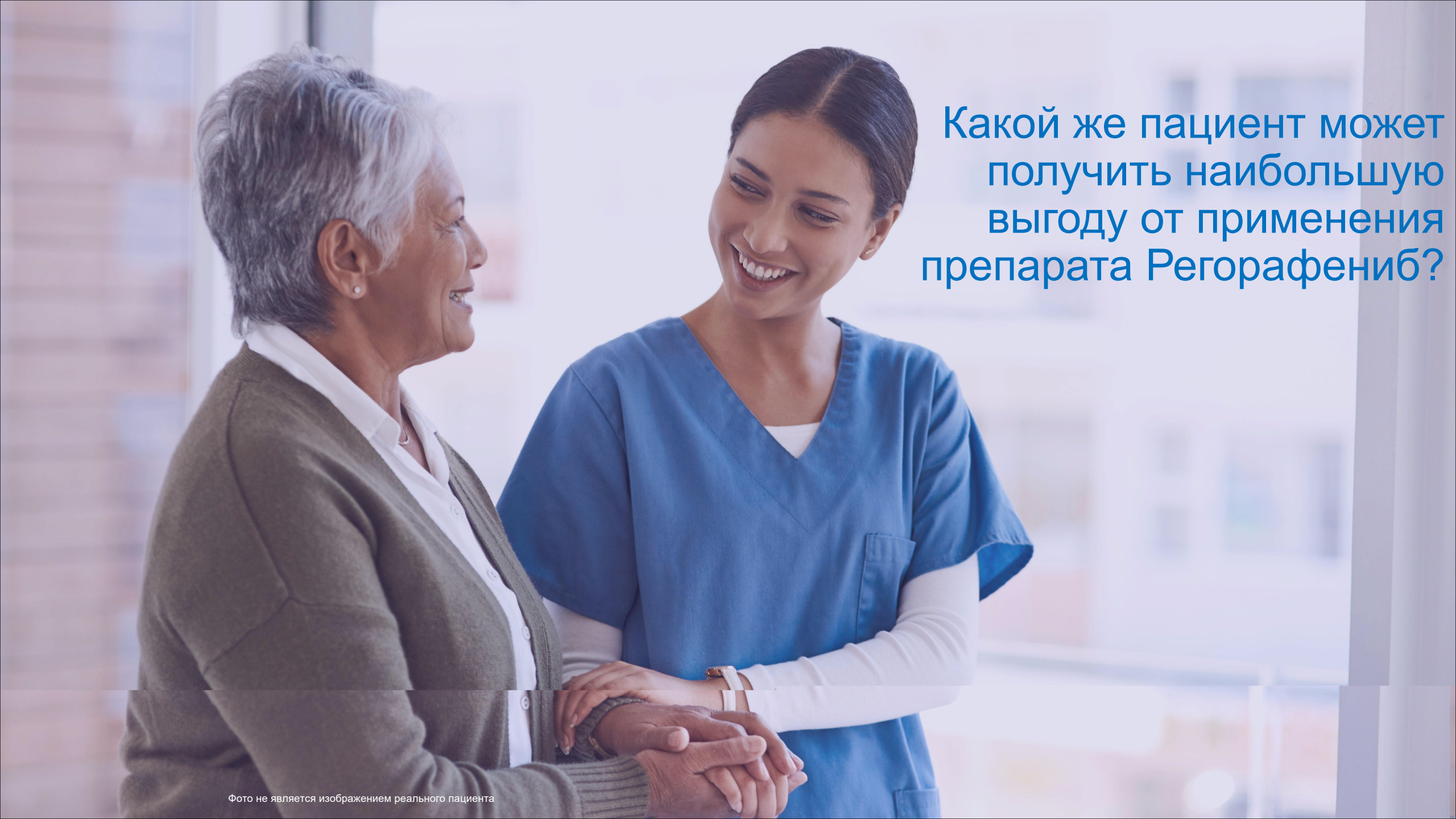
Стабилизация заболевания как реалистичная цель при применении регорафениба у пациентов с мКРР

Эффективность	Рандомизированные контролируемые исследования III фазы			Открытые исследования реальной клинической практики					
	CORRECT (N=505)	CONCUR (N=136)	IMblaze370 (N=90)	CONSING (N=2872)	REBECCA (N=654)	Japanese PMS (N=1227)	CORRELATE (n=1037)	RECORA (N=481)	CORECT (N=435)
ОВ 1 год, %	24.3%	-	36.6%	-	22%	-	33.8%	-	
ЧО, %	1	4	2.2%	-	-	-	3.1%	3.6%	2.7%
ЧКЗ, %	41	51	34.4%	-	-	-	26%	26.7%	



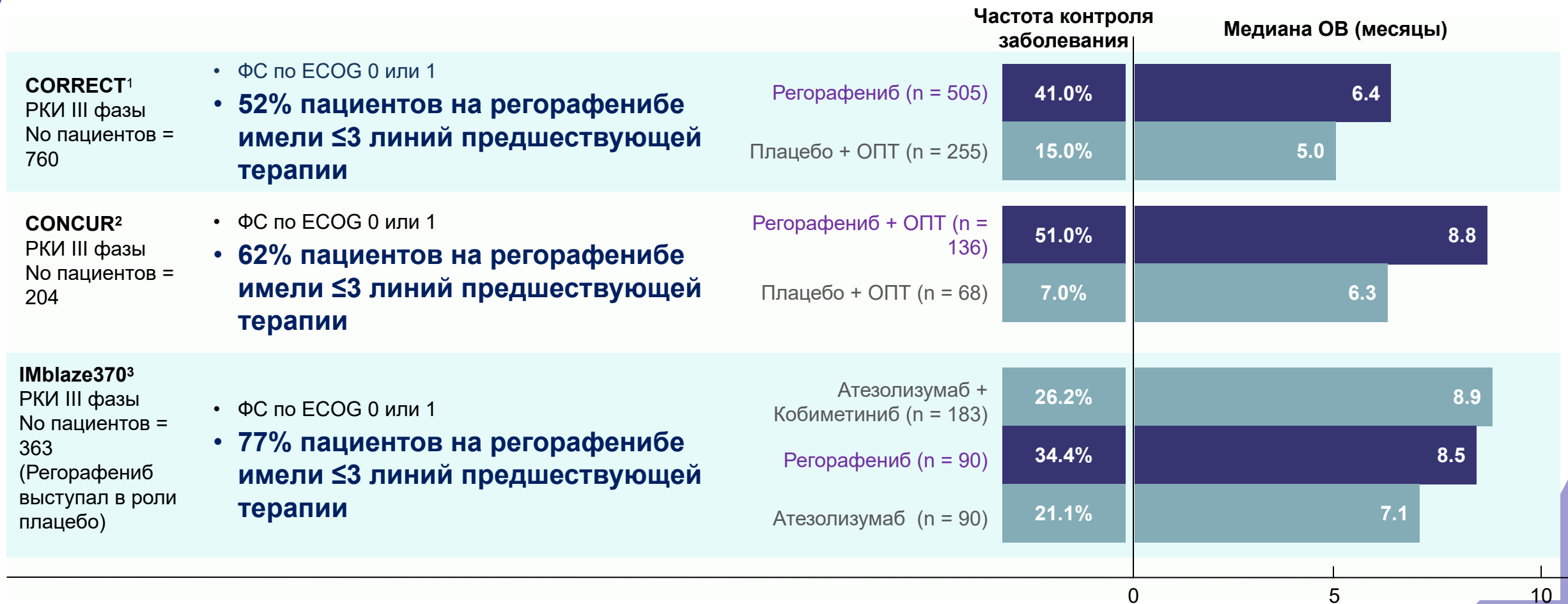
Препарат Регорафениб продемонстрировал эффективность **независимо от статуса RAS**, а также **независимо от локализации и типа опухоли**

1. Grothey A, Van Cutsem E, et al. Lancet 2013;381:303–312; 2. Li J, et al. Lancet Oncol 2015;16:619–629; 3. Van Cutsem E, et al. Oncologist 2019;24:185–192; 4. Ducreux M, et al.

A photograph of a healthcare professional, a woman with dark hair tied back, wearing blue scrubs over a white long-sleeved shirt. She is smiling warmly and holding the hand of an elderly patient. The patient is a woman with short, wavy grey hair, wearing a green cardigan over a white collared shirt. They are standing in front of a large window with a view of a city. The lighting is bright and natural.

Какой же пациент может
получить наибольшую
выгоду от применения
препарата Регорафениб?

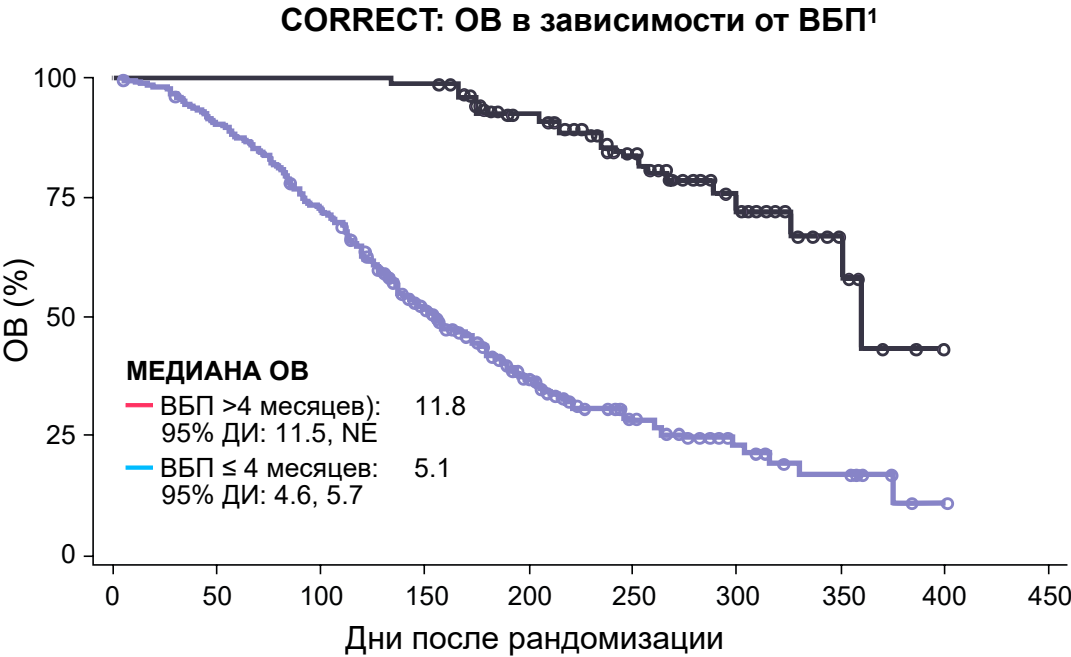
Регорафениб продемонстрировал более выраженный положительный эффект у пациентов с меньшим количеством линий предшествующей терапии



Grothey A, Van Cutsem E, et al. Lancet. 2013;381(9863):303-312; 2. Li G, et al. Lancet Oncol. 2015;16(6):619-29; 3. Bendell J, et al. WCGI 2018.

РКИ, регистрационное клиническое исследование; ОВ, общая выживаемость; ФС, функциональный статус; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), Восточная Кооперативная Онкологическая Группа; ОПТ,

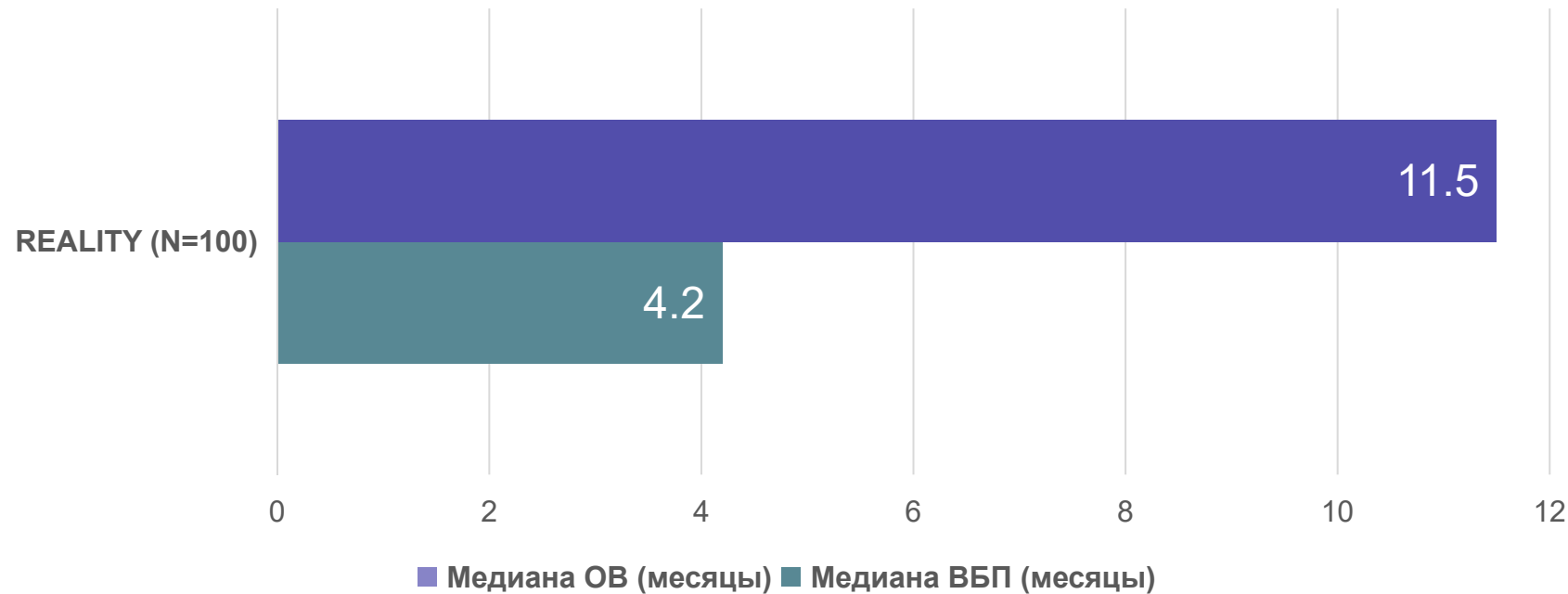
Важную роль при выборе терапии регорафенибом также играет и функциональный статус пациента



Пациенты с ВБП > 4 месяцев, по-видимому, характеризуются более высокой долей пациентов с оценкой ECOG ФС 0

	CORRECT ¹		CONSIGN ²	
	ВБП>4 месяцев (N=98)	ВБП<4 месяцев (N=407)	ВБП>4 месяцев (N=674)	ВБП<4 месяцев (N=2198)
Возраст 65 лет, %	61 (34–82) 35	61 (22–82) 40	62 (27–86) 40	62 (19–89) 40
Мужчины, %	64	61	-	-
Медиана ИМТ, kg/m ²	26	25	-	-
Локализация, %				
Ободочная	52	67	66	64
Прямая	37	28	28	28
Ободочная и прямая	10	5	6	8
ECOG ФС, %				
0	63	50	58	44
1	37	50	41	56
KRAS, %				
Дикий тип	44	40	49	43
Мутация	47	56	47	52

Пациенты с ECOG 0-1 потенциально могут получить наилучший эффект от терапии препаратом регорафениб



В итальянском ретроспективном многоцентровом исследовании REALITY, где **все пациенты имели функциональный статус ECOG 0-1**, была достигнута более длительная медиана ВБП, а именно более 4 месяцев, а медиана ОВ составила 11,5 месяцев

Вывод:

подбор пациента – один из ключевых факторов успеха лечения регорафенибом

- **Кого и как лечить?**

- Сохранный по общему состоянию пациент (ECOG 0-1)
- Кандидат в 3 линию терапии
- Любой статус мутации RAS
- С любым генетическим профилем для KRP

ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА



**Пациент, 63
года**

Диагноз:

C20 Рак прямой кишки
pT3N2aMxG2L1V1Pn1R0 3 стадия.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Считает себя больным с марта 2020 года, когда появились запоры. Обратился в поликлинику по месту жительства, выполнена колоноскопия, выявлена опухоль прямой кишки.

Направлен в СОКОД.

**Диагноз: C20 Рак прямой кишки
pT3N2aMxG2L1V1Pn1R0 3 стадия**

05.2020 - Лапароскопически ассистированная резекция прямой кишки, трансверзостомия.

4цикла ПХТ по схеме FOLFOX с 07.2020 по 09.2020 г.

Март 2020

05-09.2020

ПГИ Аденокарцинома G2 прямой кишки с инвазией всей стенки, распространением в мезоректальную клетчатку, периневральной и ангиолимфатической инвазией, метастазами в 3\12 регионарных лимфатических узла, метастазом в апикальный лимфатический узел.

ПЦР При исследовании полученного образца ДНК выявлена активирующая мутация в 12 кодоне гена KRAS типа G12D.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

09.2020 КТ ОГК **Mts в легкие.**

ВК 09.2020 года: 2 линия ПХТ - FOLFIRI +
бевацизумаб

10 циклов ПХТ по **схеме FOLFIRI + бевацизумаб**

По данным обследований стабилизация процесса.

Лечение осложнилось гастроинтестинальным
синдромом 3 степени.

В процессе терапии **бевацизумабом**

- ВК 12.2023 Решение: 3 линия
лекарственной терапии **регорафениб 160
мг в сутки.** Лечение осложнялось
повышением артериального давления на 2-
3 цикла. Терапия по поводу гипертонической
болезни была скорректирована по месту
жительства терапевтом.

09.2020-11.2023

ноябрь 2023

12.2023 по
настоящее время

11.2023 КТ ОГК Mts в легкие, с отрицательной
динамикой 08.2023 г. Пневмофиброз

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ВДП мес

60

30

25

20

15

10

5

0

FOLFOX

FOLFIRI
+
Бевацизумаб

Бевацизумаб

Регорафениб

3-я линия терапии 11 циклов Регорафенибом 160 мг/сут в течение 3 недель, неделя перерыв. 09.2023 по настоящее время

КТ ОГК от 07.2024 Заключение: множественные mts обоих легких, **без существенной динамики по сравнению с предыдущим исследованием.**

Центрилобулярная эмфизема, множественные фиброзные изменения обоих легких. Атеросклероз аорты и коронарных артерий.

На данный момент пациент получил
11 курсов терапии Регорафенибом
в рамках 3 линии терапии

Пациент находится на лечении
с 2020 по настоящее время – 52
месяца терапии, более 4 лет



Пациент ведет активный
образ жизни



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

0
1

Пероральный прием и активность, не зависящая от клинических и молекулярных особенностей опухоли, делают препарат Стиварга крайне востребованным

0
2

Контроль заболевания является реальной и достижимой целью терапии 3-й линии мКРР с использованием препарата Стиварга.

0
3

При условии последовательного и рационального использования имеющихся лекарственных вариантов лечения появляется очевидная перспектива достижения **максимально возможной продолжительности жизни** пациентов.

0
4

Применения регорафениба в составе более ранней линии терапии открывает **возможность использования всех доступных методов лечения**, включая режимы повторного применения уже назначавшихся в предыдущих линиях лечебных опций

Спасибо за внимание!

Список сокращений

мКРР, метастатический колоректальный рак; ХТ, химиотерапия;

РКИ, рандомизированное клиническое исследование; Japanese PMS (Post Marketing Study), Японское постмаркетинговое исследование;

ОВ, Общая Выживаемость; ВБП, Выживаемость Без Прогрессирования; ВБП1, Выживаемость Без Прогрессирования на первом виде терапии; ВБП2, Выживаемость Без Прогрессирования после перехода на другой препарат; ВДП, Время До Прогрессирования; ОР, отношение рисков; ДИ, доверительный интервал; ЧОО, Частота Объективного Ответа; ЧКЗ, Частота Контроля Заболевания; НЯ, Нежелательное Явление;

EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor, рецептор эпидермального фактора роста; анти-EGFR терапия – терапия, направленная против рецептора эпидермального фактора роста; VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста; анти-VEGF терапия – терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста;

RAS, BRAF, NRAS – протоонкогены; ДТ, дикий тип;

мг – миллиграммы, мес – месяцы, нед. – неделя, сут – сутки, NR/NE – не достигнуто/не оценивалось; МД, механизм действия; ЛТ, линия терапии; ОПТ, оптимальная поддерживающая терапия

MSI - microsatellite instability/микросателлитная нестабильность (высокой степени); per os – для перорального введения; в/в – для внутривенного введения

Инструкция по применению

СТИВАРГА® Международное непатентованное наименование: Регорафениб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг регорафениба. Таблетки содержат натрий и лецитин соевый.

Показания к применению: препарат Стиварга показан к применению у взрослых в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний: метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения; печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом.

Противопоказания: гиперчувствительность к регорафенибу или к любому из вспомогательных веществ препарата.

С осторожностью: препарат следует принимать с осторожностью при: нарушениях функции печени; наличии инфекции; наличии факторов риска кровотечений (в т.ч. при совместном назначении с антикоагулянтами или другими препаратами, повышающими риск кровотечения); прободении или свище желудочно-кишечного тракта; ишемии миокарда или инфаркте миокарда; синдроме задней обратимой энцефалопатии; повышении артериального давления; аневризме в анамнезе или расслоении стенок артерий; нарушениях заживления ран; появлении признаков кожной токсичности; отклонении значений лабораторных показателей; Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены; Препарат не следует принимать во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует прекратить грудное вскармливание в период лечения препаратом Стиварга; Не рекомендуется применять совместно с сильными ингибиторами CYP3A4 и сильными индукторами CYP3A4.

Нежелательные реакции: очень часто отмечались инфекции*, тромбоцитопения, анемия, снижение аппетита и потребления пищи, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, ладонно-подошвенная кожная реакция**, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек, снижение массы тела. Часто встречались лейкопения, гипотиреоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомagnesия, гиперурикемия, дегидратация, головная боль, тремор; периферическая нейропатия, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, алопеция, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, мышечные спазмы, протеинурия, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).

сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции; ** соответствует синдрому ладонно-подошвенной эритродизестезии в словаре MedDRA;

Регистрационный номер: ЛП-№(000334)-(ПГ-RU). Актуальная версия инструкции от 02.08.2021

Производитель: Байер АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.