



**Kazan Federal
UNIVERSITY**



**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
ДИСПАНСЕР**
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА М.З.СИГАЛА



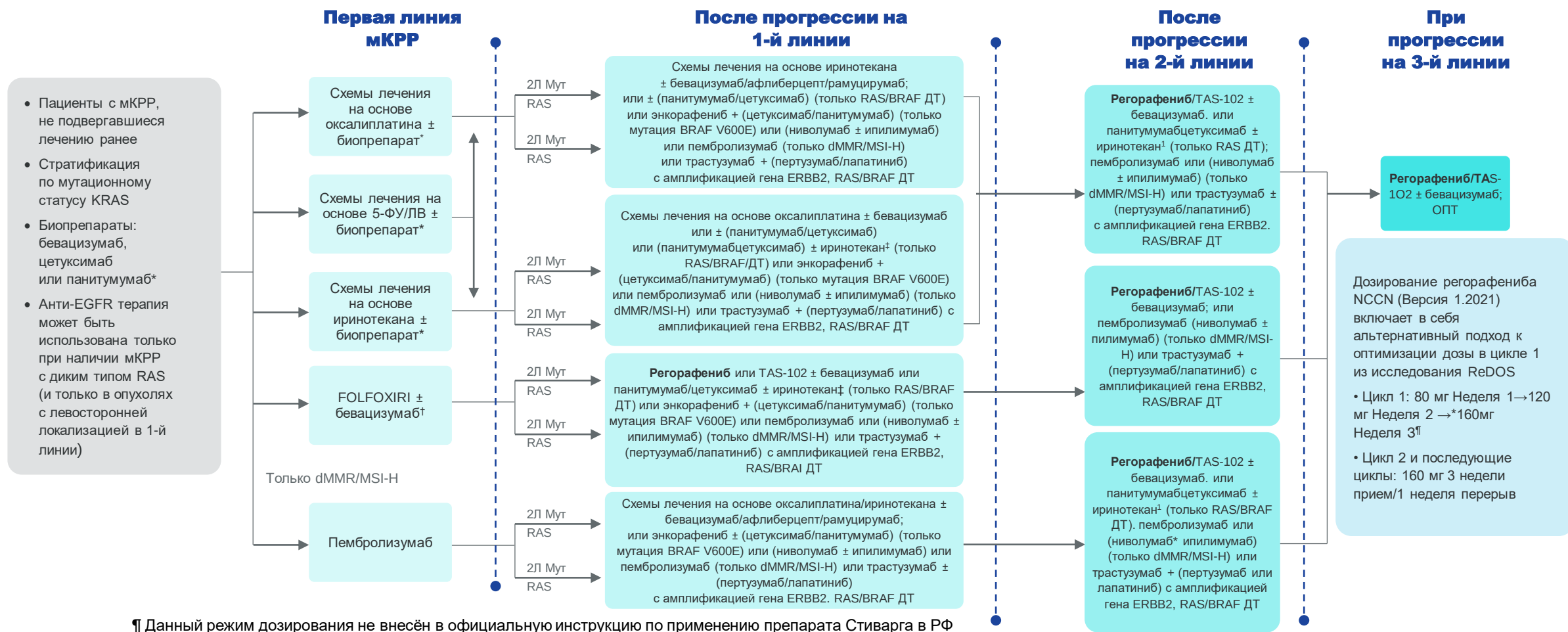
«За пределами мифов и сомнений: научный взгляд на регорафениб»

Нестерова Альфия Ирековна

*к. м. н., руководитель отдела трансляционной онкологии и телемедицинских технологий, врач-онколог,
РКОД им. проф. М.З.Сигала, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА,
доцент кафедры хирургии ИФМиБ КФУ*

16.05.2025 год

РЕКОМЕНДАЦИИ НССН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МКРР



† Данный режим дозирования не внесён в официальную инструкцию по применению препарата Стиварга в РФ

Ларотректиниб или энтректиниб являются вариантами лечения для пациентов с мКРП со слиянием гена *NTRK*

Лечение зависит от ранее полученной терапии и наличия непереносимости к тем или иным препаратам. NCCN включила локализацию опухоли («сторону») в рекомендации по терапии первой линии и рекомендует анти-EGFR терапию для пациентов с RAS/BRAF ДТ мКРП только левосторонней локализации.

Терапию регорафенибом следует планировать сразу после получения пациентом химиотерапии на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана, анти-VEGF терапии и анти-EGFR терапии (в случае RAS ДТ).

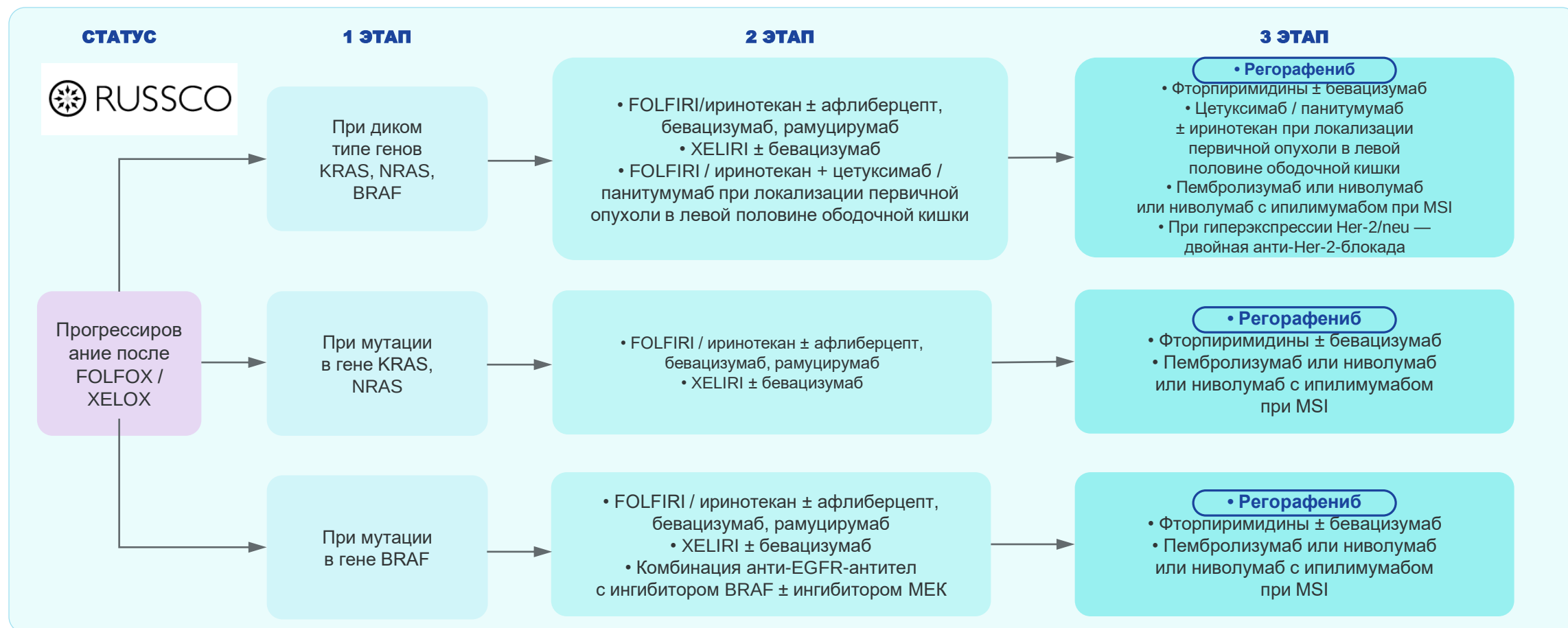
РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ мКРР



Ассоциация
Онкологов
России

• Рекомендуется у пациентов с прогрессированием или непереносимостью на оксалиплатине**, иринотекане** и аналогах фторпиримидинов, бевацизумабе** и анти-EGFR антителах (по показаниям) **назначение препарата регорафениба****.
Рекомендуется начинать терапию #регорафенибом** в следующем режиме: 80 мг/сут р.о. – 1-я неделя, 120 мг/сут р.о. – 2-я неделя, 160 мг/сут р.о. – 3-я неделя, затем – 1 нед перерыв. Эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата [202].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).



По вашему клиническому опыту, какая доля ваших пациентов с мКРР получит 3 линию терапии?

1. $\leq 10\%$
2. 11–20%
3. 21–35%
4. 36–50%
5. $>50\%$

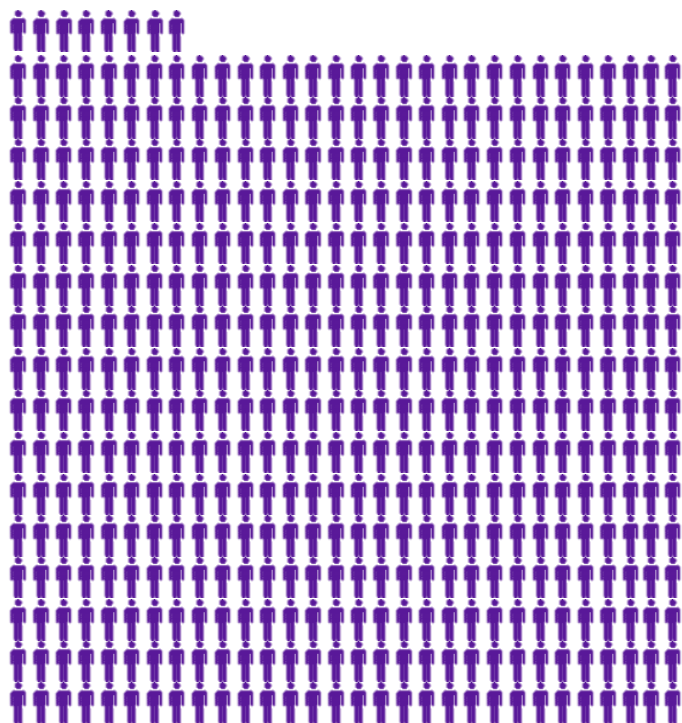
Только 1/3 доля пациентов с мКРР дойдет до 3 линии

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

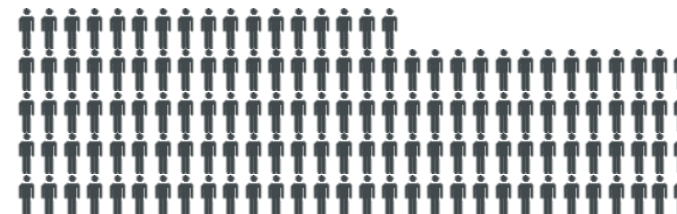
Терапия 3-й линии



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

Миф № 1.

**Препарат Стиварга® – опция только для
поздних линий терапии пациентов с мКРР (4+)**



ПРЕПАРАТ СТИВАРГА® ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛ БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫЙ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ У МЕНЕЕ ПРЕДЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ

	Рандомизированные контролируемые исследования III фазы			Открытые исследования реальной клинической практики					
	CORRECT ¹	CONCUR ²	IMblaze370 ³	CONSIGN ⁴	REBECCA ⁵	Japanese PMS ⁶	CORRELA TE ⁷	RECORA ⁸	CORECT
Линии предшествующей терапии, %									
≤3	52	62	77	54	65	75	60	нет данных	Нет данных
>3	48	38	23	46	35	25	40		8%
Медиана ОВ	6.4 мес	8.8 мес	8.5 мес	–	5.6 мес	6.9 мес	7.6 мес	5.8 мес	9.3 мес
Медиана ВБП	1.9 мес	3.2 мес	2 мес		2.7 мес	2.2 мес	2.8 мес	2.1 мес	3.5 мес

Ранняя линия терапии

ОВ Увеличивается

- Регорафениб продемонстрировал **более высокую эффективность в 3-й/4-й линии** терапии мкРР у пациентов с **хорошим общим состоянием** (ECOG 0-1)
 - В исследованиях ранней фазы пациенты получали **более интенсивную предшествующую терапию, чем в последующих исследованиях**. В реальной клинической практике **преимущества регорафениба максимальны при более раннем применении** (в 3-й линии)
- Применение регорафениба на более ранних этапах лечения может **обеспечить возможность использования всех вариантов терапии** (иными словами, более раннее применение препарата регорафениб , пациенты смогут получать пользу от всех возможных опций)



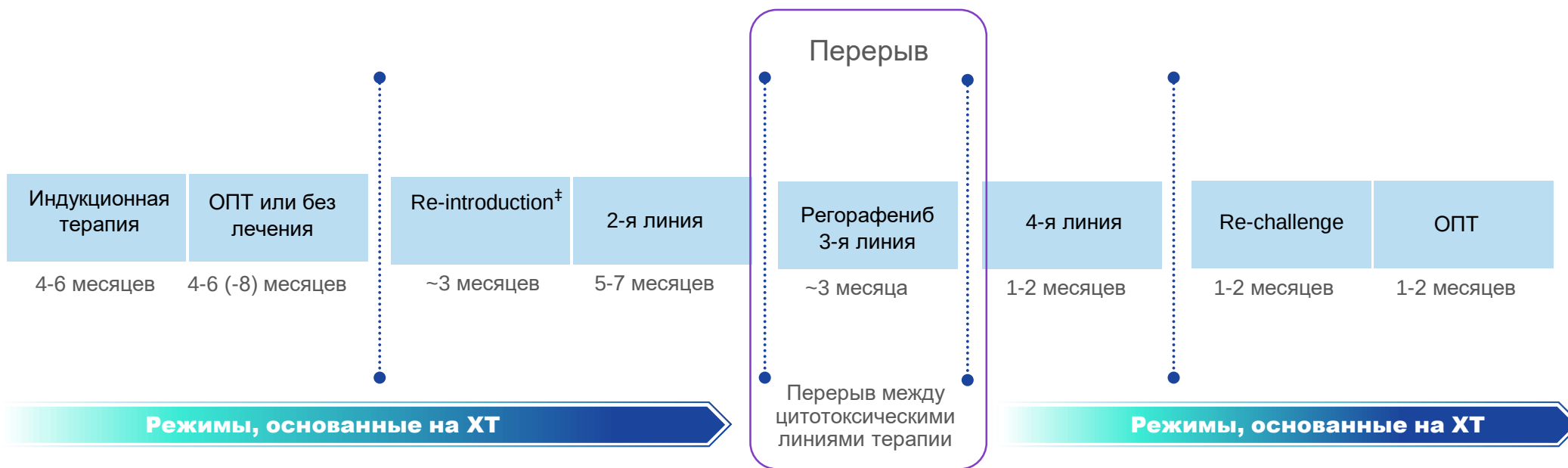
Более высокая ОВ в исследованиях CONCUR, IMblaze370, а также в исследованиях реальной клинической практики может быть связана с тем, что пациенты получали **менее интенсивную предшествующую терапию**

1. Grothey A, Van Cutsem E, et al. *Lancet*. 2013;381(9863):303-312; 2. Li J, et al. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):619-629; 3. Bendell J, et al. WCGI 2018. Abstract LBA-004; 4. Van Cutsem E, et al. *Oncologist*. Sept 6, 2018. [Epub ahead of print]; 5. Adenis A, et al. *BMC Cancer*. 2016;16:412; 6. Komatsu Y, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):abstract 721; 7. Ducreux M, et al. WCGI 2018. Abstract O-012 8. Schulz H, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(4 suppl):748.

МОЖНО ЛИ ЧТО-ТО ПРЕДЛОЖИТЬ БОЛЬНЫМ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГОРАФЕНИБА?



Регорафениб, как **препарат с другим механизмом действия**, может потенциально способствовать **большей эффективности последующей химиотерапии***, а также способствует увеличению ОВ в качестве 3-й ЛТ, предоставляя пациентам **перерыв между цитотоксическими линиями терапии**



Повторное применение стандартной терапии после регорафениба может быть эффективным даже в случае прогрессирования на ней ранее

ОВ- общая выживаемость, ЛТ – линия терапии, ХТ – химиотерапия, ОПТ - оптимальная поддерживающая терапия

* 26% больных в исследовании CORRECT получили химиотерапию после завершения приема регорафениба; [‡]Согласно ведущим клиническим рекомендациям режим Reintroduction может рассматриваться как опция в отдельных случаях

1. Teoh F and Pavelka N. Pathogens 2016;5:6; 2. Clinical Roundtable Monograph The Mechanism of Action of Regorafenib in Colorectal Cancer: A Guide for the Community Physician; 3. NCI Dictionary of Cancer Terms. Available at:

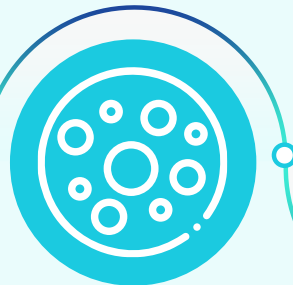
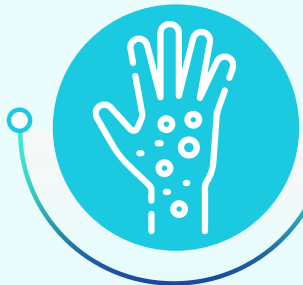
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/induction-therapy> (Accessed September, 2019); 4. Van Cutsem E, et al. Ann Oncol 2016;27:1386–1422; 5. Kidd M et al. ASCO GI 2015, #678

Миф № 2.

**Единственный способ купирования НЯ
на терапии Стиварга® – отмена препарата**

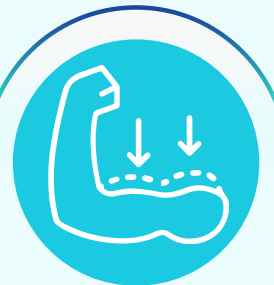
ЧАСТЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ РЕГОРАФЕНИБОМ

Ладонно-
подошвенная
кожная реакция
(ЛПКР)



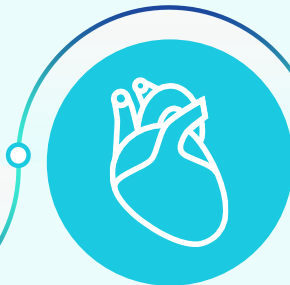
Сыпь

Мукозит
полости
рта



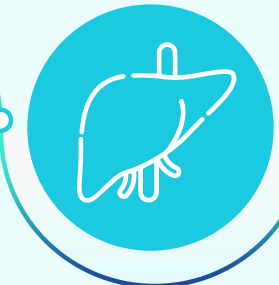
Общая
слабость

Диарея



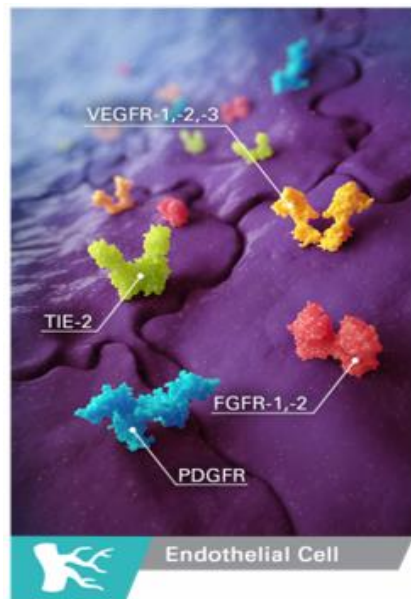
Артериальная
гипертензия

Нарушения
со стороны
печени



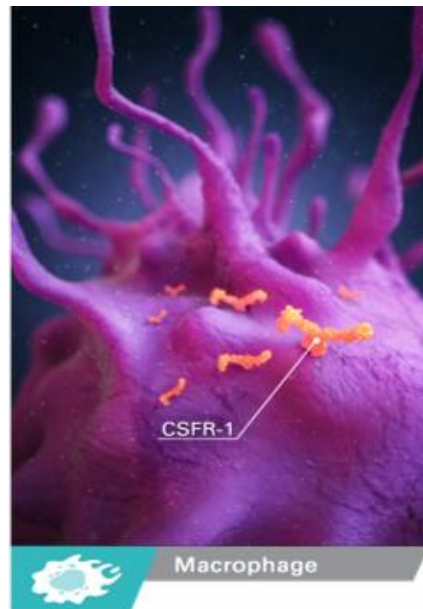
Механизм действия регорафегипа - несколько онкогенных путей¹

АНТИАНГИОГЕННЫЙ



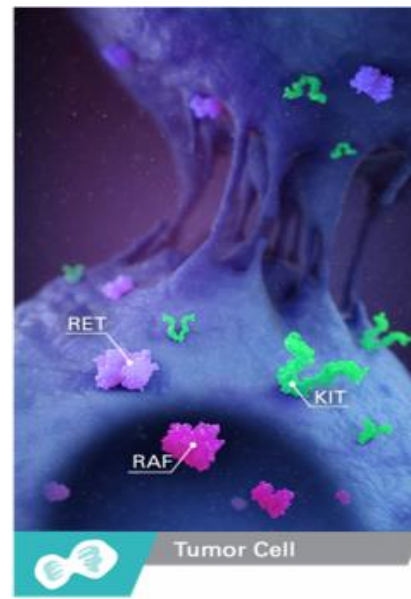
Ингибирует ключевые ангиогенные рецепторы **VEGFR-1, -2, -3, TIE-2, PDGFR, and FGFR-1 and -2** посредством ингибирования киназ^{2,3}

АНТИ-ИММУНОСУПРЕССИВНЫЙ



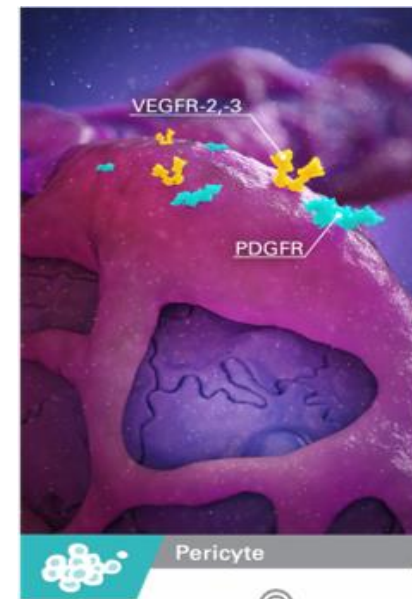
Нарушает иммунную систему опухоли, ингибируя **CSFR-1**, рецептор необходимый для дифференцировки и набора опухолевых макрофагов^{4,5}

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ



Блокирует множественные протеинкиназы, например **KIT, RAF, and RET**, необходимые для пролиферации опухолевых клеток^{2,3,6}

АНТИМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ



Ингибирует **VEGFR-2 and -3**, важные медиаторы, участвующие в пролиферации и миграции опухолевых клеток. Блокирует **PDGFR**, играющего роль в фиброцит-ассоциированном метастазировании^{2,7,8}

1. STIVARGA Summary of Product Characteristics. Bayer AG, June 2018; 2. Wilhelm SM, et al. *Int J Cancer*. 2011;129(1):245-255; 3. Zopf D, et al. *Cancer Med*. 2016;5(11):3176-3185; 4. Matsushime H, et al. *Cell*. 1991;65(4):701-713; 5. Abou-Elkacem L, et al. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(7):1322-1331; 6. George S, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2401-2407; 7. Schmieder R, et al. *Int J Cancer*. 2014;135(6):1487-1496; 8. Takigawa H, et al. *Cancer Sci*. 2016;107(5):601-608.

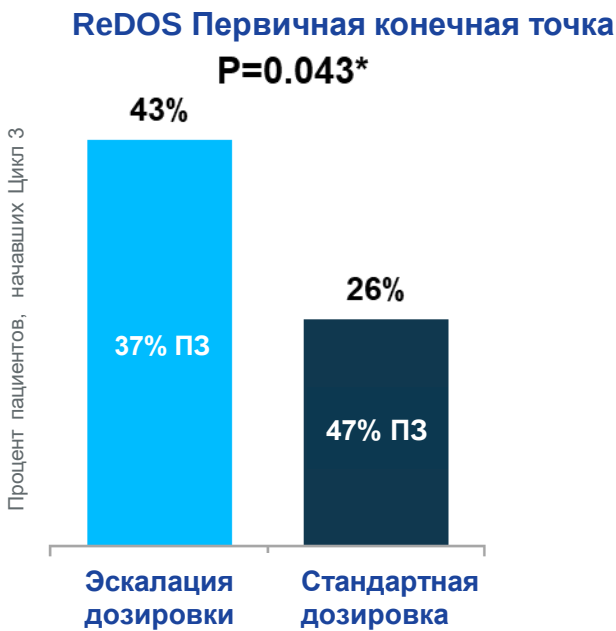
ГИБКИЕ СХЕМЫ ДОЗИРОВАНИЯ РЕГОРАФЕНИБА В ПЕРВОМ ЦИКЛЕ У ПАЦИЕНТОВ С мКРР МОГУТ ПОМОЧЬ ДОСТИЧЬ ПЕРВОЙ ОЦЕНКИ ОТВЕТА СО СТОРОНЫ ОПУХОЛИ¹⁻⁵

В исследовании ReDOS, подход с еженедельной эскалацией дозы в первом цикле позволил большему числу пациентов начать 3-й цикл терапии в сравнении со стандартной дозировкой

Модификация дозировок не снижала эффективность и была ассоциирована с более низкой частотой некоторых НЯ по сравнению со стандартной дозировкой

Re DOS Стратегия дозирования

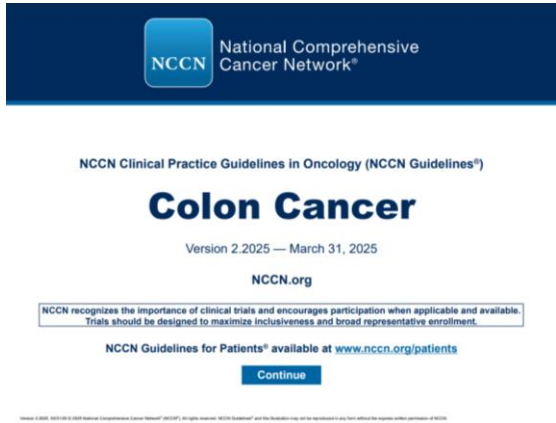
Эскалация дозирования		Стандартная дозировка	
Неделя	Дозировка	Неделя	Дозировка
1	80 мг	1	160 мг
2	120 мг	2	160 мг
3	160 мг	3	160 мг
4	Перерыв	4	Перерыв



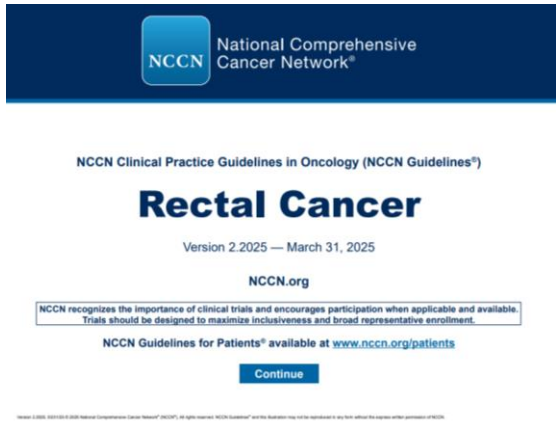
ReDOS вторичные конечные точки	Эскалация дозирования (n=54)	Стандартная дозировка (n=62)
Медиана ОБ	9.8 мес.	6.0 мес.
	ОР 0.72 (95% ДИ 0.47, 1.10) P=0.12	
Медиана ВБП	2.8 мес.	2.0 мес.
	ОР 0.84 (95% ДИ 0.57, 1.24) P=0.38	

1. Bekaii-Saab T, et al. Lancet Oncol 2019. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30272-4 [Epub ahead of print]; 2. Argiles G, et al. Ann Oncol 2019;30(Suppl_4):O-026; 3. Ducreux M, et al. Ann Oncol 2019;30(Suppl_4):PD-029; 4. Nakashima M, et al. Target Oncol 2019;14:295–306; 5. Sonbol MB, et al. Oncologist 2019. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0189 [Epub ahead of print].

РЕЖИМ REDOS ВКЛЮЧЕН В ВЕДУЩИЕ ЗАРУБЕЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С КРР (NCCN)



SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY OPTIONS (	
Previous oxaliplatin-based therapy without irinotecan	Previous therapy with oxaliplatin and irinotecan
• FOLFIRI^f or irinotecan^f • FOLFIRI^f + (bevacizumab^p [preferred] or ziv-aflibercept^{p,q} or ramucirumab^{p,q}) • Irinotecan^f + (bevacizumab^p [preferred] or ziv-aflibercept^{p,q} or ramucirumab^{p,q}) • If <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> WTⁱ: ▶ FOLFIRI^f + (cetuximab or panitumumab)^{j,r} ▶ (Cetuximab or panitumumab)^{j,r} ± irinotecan^f • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy)	• If <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> WTⁱ: ▶ (Cetuximab or panitumumab)^{j,r} ± irinotecan^f • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) • For disease that has progressed through all available regimens: ▶ FOLFIRI^f ▶ Regorafenib ▶ Trifluridine + tipiracil + bevacizumab (bevacizumab combo preferred) • Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care)



Регорафениб 160 мг ПО в день 1-21 день

Или

Первый цикл: Регорафениб 80 мг ПО в день 1-7 дни, затем 120 мг ПО в день 8-14 дни, затем 160 мг ПО в день 15-21 дни

Последующие циклы: Регорафениб 160 мг ПО в день 1-21 дни

Повторять каждые 28 дней

1Version 2.2025, 03/31/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

СХЕМЫ МОДИФИКАЦИИ ДОЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ ЛПКР

Рекомендации по коррекции дозы препарата Стиварга® при развитии ЛПКР

Степень кожной токсичности	Эпизоды кожной токсичности	Рекомендации по коррекции дозы препарата Стиварга®
1 степень	Любой эпизод	Лечение препаратом Стиварга® продолжить в той же дозе и немедленно начать поддерживающую симптоматическую терапию
2 степень	Первый эпизод	- Снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка) и немедленно начать поддерживающую терапию. - В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней, приостановить терапию препаратом Стиварга® до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0–1 - Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача
	Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й эпизод	- Приостановить терапию препаратом Стиварга® до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0–1 - При возобновлении терапии снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка) - Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача
	3-й эпизод	- Приостановить терапию препаратом Стиварга® до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0–1 - При возобновлении терапии снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка) - Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача
	4-й эпизод	Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить
3 степень	1-й эпизод	- Немедленно начать поддерживающую терапию - Приостановить терапию препаратом Стиварга® минимум на 7 дней и до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0–1 - При возобновлении терапии снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка) - Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача
	2-й эпизод	- Немедленно начать поддерживающую терапию - Приостановить терапию препаратом Стиварга® минимум на 7 дней и до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0–1 - При возобновлении терапии снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка)
	3-й эпизод	Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СЛАБОСТИ



Критерии степени тяжести астении

Степень тяжести *	Критерии
1	Слабость исчезает в покое
2	Слабость не исчезает в покое и ограничивает «инструментальную» повседневную активность†
3	Слабость не исчезает в покое и ограничивает повседневную активность, связанную с самообслуживанием‡

*Общие терминологические критерии нежелательных явлений (CTCAE). ред. 4.03; 14 июня 2010.

† «Инструментальная» повседневная активность: приготовление пищи, покупка продуктов или одежды, пользование телефоном, управление личными финансами и т.д.

‡ Повседневная активность, связанная с самообслуживанием: пользование ванной, надевание и снятие одежды, прием пищи, пользование туалетом, прием лекарств; больной не прикован к постели.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИАРЕИ



У онкологических пациентов диарея может быть обусловлена различными причинами, включая лучевую терапию, применение лекарственных препаратов, ухудшение соматического статуса и инфекционные осложнения



Необходимо тщательное обследование для выбора оптимальной тактики ведения



Раннее вмешательство может предотвратить развитие тяжелых осложнений

Степень тяжести*	Критерии
1	Увеличение частоты стула менее чем на 4 эпизода в сутки по сравнению с исходными показателями
2	Увеличение частоты стула на 4-6 эпизодов в сутки по сравнению с исходными показателями
3	Увеличение частоты стула на 7 и более эпизодов в сутки по сравнению с исходными показателями; недержание стула; показана госпитализация; ограничение активности, связанной с самообслуживанием †
4	Состояние представляет угрозу для жизни; показано срочное вмешательство
5	Смерть

* Общие терминологические критерии нежелательных явлений (СТСЭ). ред. 4.03: 14 июня 2010.
† Активность, связанная с самообслуживанием: пользование ванной, надевание и снятие одежды, прием пищи, пользование туалетом, прием лекарственных препаратов; больной не прикован к постели.
1.Stein A et al. Ther Adv Med Oncol. 2010;2(1):51-63. 2. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03: June 14, 2010.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА СТИВАРГА® ПРИ УХУДШЕНИИ БХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Степень повышения активности АЛТ* и/или АСТ**	Эпизоды	Рекомендации по коррекции дозы препарата Стиварга®
≤5 превышений верхней границы нормы (максимально 2-я степень)	Любой по счету	• Лечение препаратом Стиварга® продолжают • Проводить еженедельный мониторинг функции печени до тех пор, пока степень повышения активности трансаминаз не вернется к исходному уровню или не составит <3 превышений верхней границы нормы (1-я степень)
от >5 до ≤20 превышений верхней границы нормы (3-я степень)	1-й эпизод	• Приостановить терапию препаратом Стиварга® • Проводить еженедельный мониторинг функции печени до тех пор, пока степень повышения активности трансаминаз не вернется к исходному уровню или не составит <3 превышений верхней границы нормы • Терапию возобновить, если ожидаемая польза для пациента превышает риск развития гепатотоксичности. Снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка) • Проводить еженедельный мониторинг функции печени на протяжении минимум 4 недель
	Повторный эпизод	• Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить
>20 превышений верхней границы нормы (4-я степень)	Любой по счету	• Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить
>3 превышений верхней границы нормы (2-я степень или выше) с повышением уровня билирубина >2	Любой по счету	• Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить • Проводить еженедельный мониторинг функции печени до состояния разрешения или до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться к исходному уровню. • Исключение: пациенты с синдромом Жильбера, у которых отмечено повышение активности трансаминаз, должны получать терапию в соответствии с рекомендациями, приведенными выше и касающимися повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ).

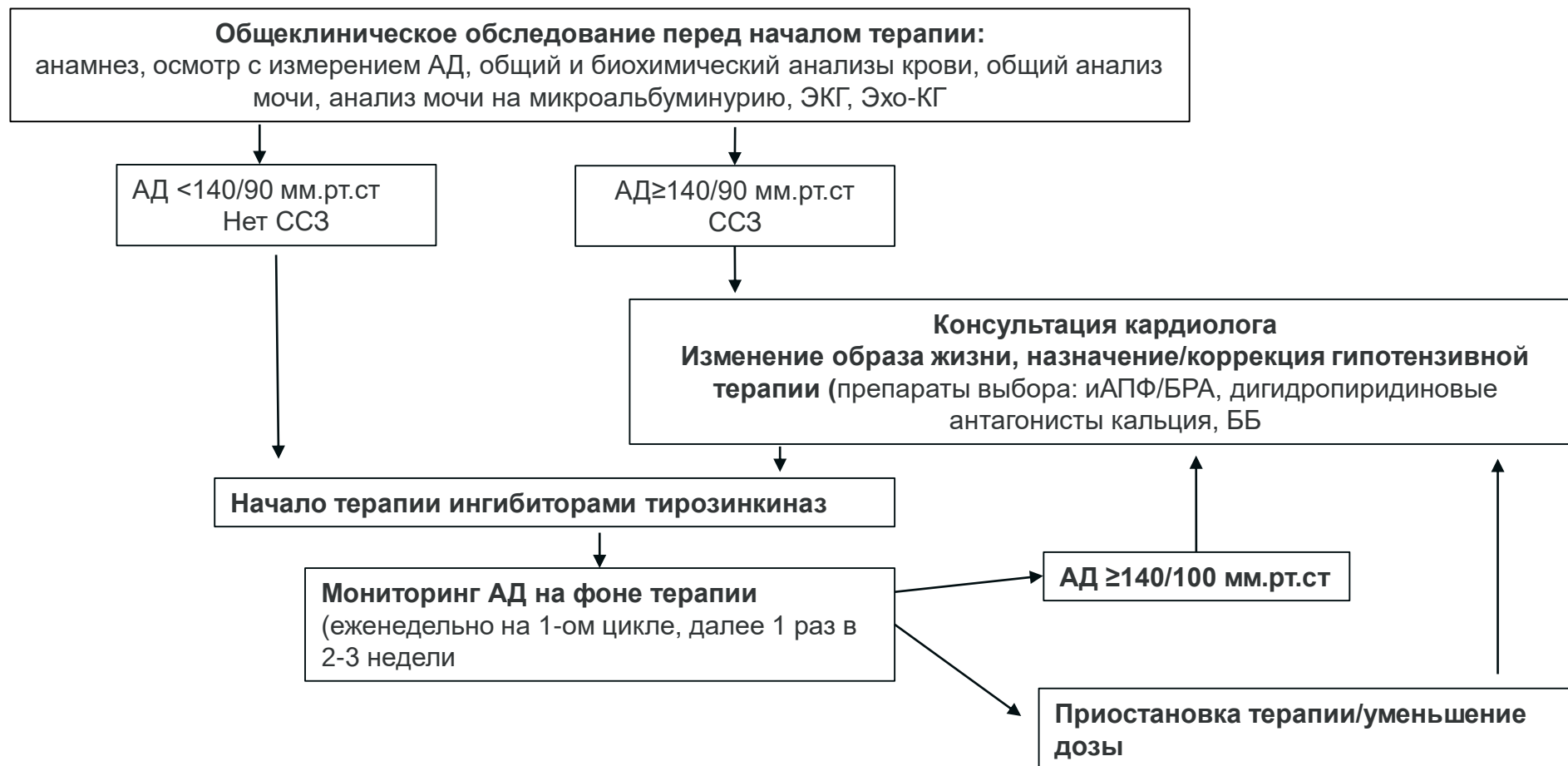
*АСТ – аспартатаминотрансфераза;

**АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стиварга® № ЛП-000304 от 30.09.2024

ДОЗИРОВАНИЕ ПРЕПАРАТА СТИВАРГА® ПРИ РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- Вопрос об уменьшении дозы или приостановке терапии регорафенибом может рассматриваться только при неконтролируемой или осложненной АГ
- При достижении контроля АД терапия регорафенибом должна быть возобновлена при тщательном мониторинге

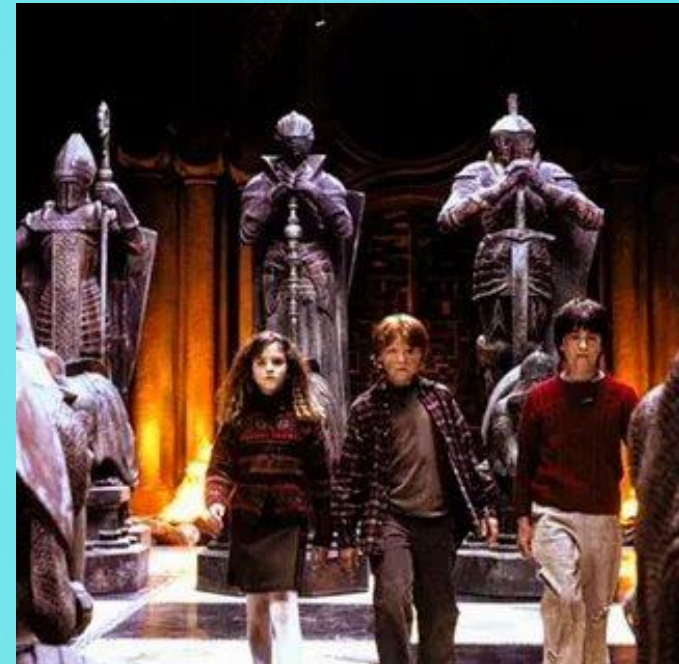


РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ДОЗЫ РЕГОРАФЕНИБА ПРИ РАЗВИТИИ АГ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В РКИ III ФАЗЫ CORRECT

Степень тяжести АГ	Критерии	Рекомендации по коррекции дозы препарата Стиварга®
1	Прегипертензия Систолическое АД 120-139 мм рт.ст. или диастолическое АД 80-89 мм рт.ст.	• Лечение препаратом Стиварга® продолжают • Увеличение частоты мониторинга АД
2	Бессимптомная степень 2 (повторяющееся или персистирующее (≥24 ч) увеличение диастолического АД >20 мм.рт.ст. или АД >150/100 мм.рт.ст.	• Начать антигипертензивную терапию и продолжить прием препарата Стиварга® • Если диастолическое АД не поддается контролю (>100 мм.рт.ст.), уменьшить дозу регорафениба на 40 мг (1 таблетка)
3	Симптоматическая степень 2 (любое увеличение диастолического АД >20 мм.рт.ст. или АД >150/100 мм.рт.ст., сопровождающееся симптомами)	• Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить до исчезновения симптомов И снижения диастолического АД ≤100 мм.рт.ст., параллельно усилить антигипертензивную терапию. • При возобновлении терапии препаратом Стиварга® начать с дозы, уменьшенной на 40 мг (1 таблетка)
4	Состояние представляет угрозу жизни (злокачественная гипертензия, транзиторный или стойкий неврологический дефицит, гипертонические кризы); показано срочное лечение	• Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить

Миф № 3.

**Препарат Стиварга® доказал свою
эффективность только для лечения
пациентов с мКРР**



РЕГОРАФЕНИБ ВКЛЮЧЕН В ВЕДУЩИЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, КАК ОПЦИЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ГИСО



3.2.3. III линия терапии

- При прогрессировании болезни на фоне приема иматиниба и сунитиниба либо их непереносимости показана терапия регорафенибом 160 мг/сут. ежедневно в течение 3 недель, перерыв — 1 неделя, лечение — до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Медиана времени до прогрессирования составляет 5 мес.



3.2.3. Выбор терапии третьей линии лечения пациентов с метастатическими ГИСО

- Рекомендуется пациентам терапия регорафенибом** 160 мг/сут. ежедневно в течение 3 недель с перерывами в 1 неделю при прогрессировании болезни на фоне приема иматиниба** и сунитиниба**, либо их непереносимости для достижения ремиссии заболевания. Лечение — до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Медиана времени до прогрессирования составляет 5 мес [46].



First-line Therapy	Second-line Therapy	Third-line Therapy	Fourth-line Therapy
Preferred Regimen Imatinib^{e,5,6} (category 1) for sensitive mutations (excluding <i>PDGFRA</i> exon 18 mutations that are insensitive to imatinib including D842V)	Preferred Regimen - Sunitinib^{e,11} (category 1) - For patients intolerant of second-line sunitinib, consider changing to ripretinib 150 mg daily^{f,12}	Preferred Regimen Regorafenib^{e,14} (category 1)	Preferred Regimen Ripretinib 150 mg daily^{f,15} (if not previously received) (category 1)

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ СТИВАРГА® НА 73% СНИЖАЛА РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ GRID



Стиварга® + ОПТ	82	72	27	9
Плацебо + ОПТ	12	5	0	0



Портрет пациента:

- Неоперабельные/ метастатические ГИСО
- После прогрессирования на терапии иматинибом и сунитинибом ИЛИ при непереносимости данного вида лечения
- ECOG 0-1

Первичная конечная точка исследования: ВБП

ОР

0,27 (95% ДИ, 0,19-0,39); $p < 0,0001$

— Стиварга®+ ОПТ
— Плацебо+ ОПТ



Стиварга® достоверно улучшала показатель ВБП в сравнении с плацебо:

- 4,8 мес. на Стиварга® + ОПТ;
- 0,9 мес. при использовании плацебо+ ОПТ.

РЕГОРАФЕНИБ ВКЛЮЧЕН В ВЕДУЩИЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, КАК ОПЦИЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЦР



RUSSCO

Регорафениб рекомендован больным в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балл), с компенсированной функцией печени (СР А, при условии переносимости сорафениба в дозе ≥ 400 мг/сут.).



Ассоциация
Онкологов
России

• **Рекомендуется** регорафениб** в качестве 2 линии терапии ГЦР при его прогрессировании на фоне 1-й линии препаратами из группы ингибиторов протеинкиназы (мультикиназными ингибиторами) (таблица 2) для улучшения контроля роста опухоли и выживаемости пациентов [91].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).



National
Comprehensive
Cancer
Network®

Subsequent-Line Systemic Therapy if Disease Progression^h

Options

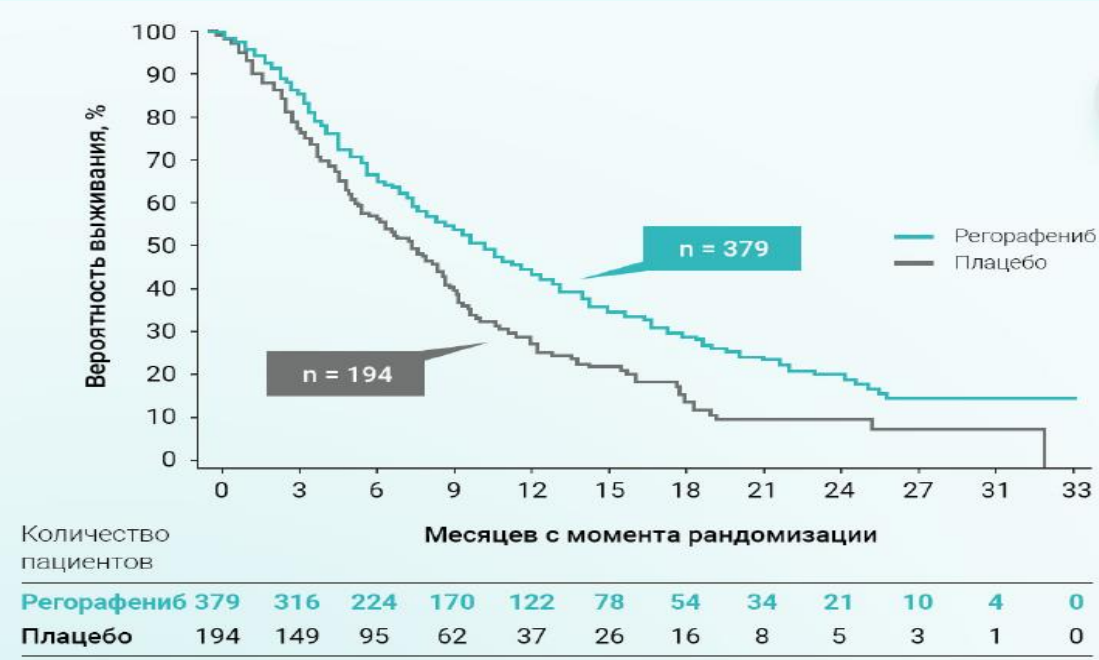
- Cabozantinib (category 1)¹²
- **Regorafenib (category 1)¹³**
- Lenvatinib
- Sorafenib

Q

• I

• I

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ СТИВАРГА® НА 37% СНИЖАЛ РИСК СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ ГЦР ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ RESOURCE



Портрет пациента:

- Неоперабельный ГЦР
- Прогрессирование на фоне терапии сорафенибом
- ECOG 0-1

	Регорафениб (n=379)	Плацебо (n=194)
События (n, %)	233 (61%)	140 (72%)
Цензурированные (n, %)	146 (39%)	54 (28%)
Медиана ОВ (95% ДИ)	10,6 мес (9,1 – 12,1)	7,8 мес (6,3 – 8,8)

ОР

0,63 (95% ДИ: 0,50; 0,79); p < 0,0001 (1-стороннее)

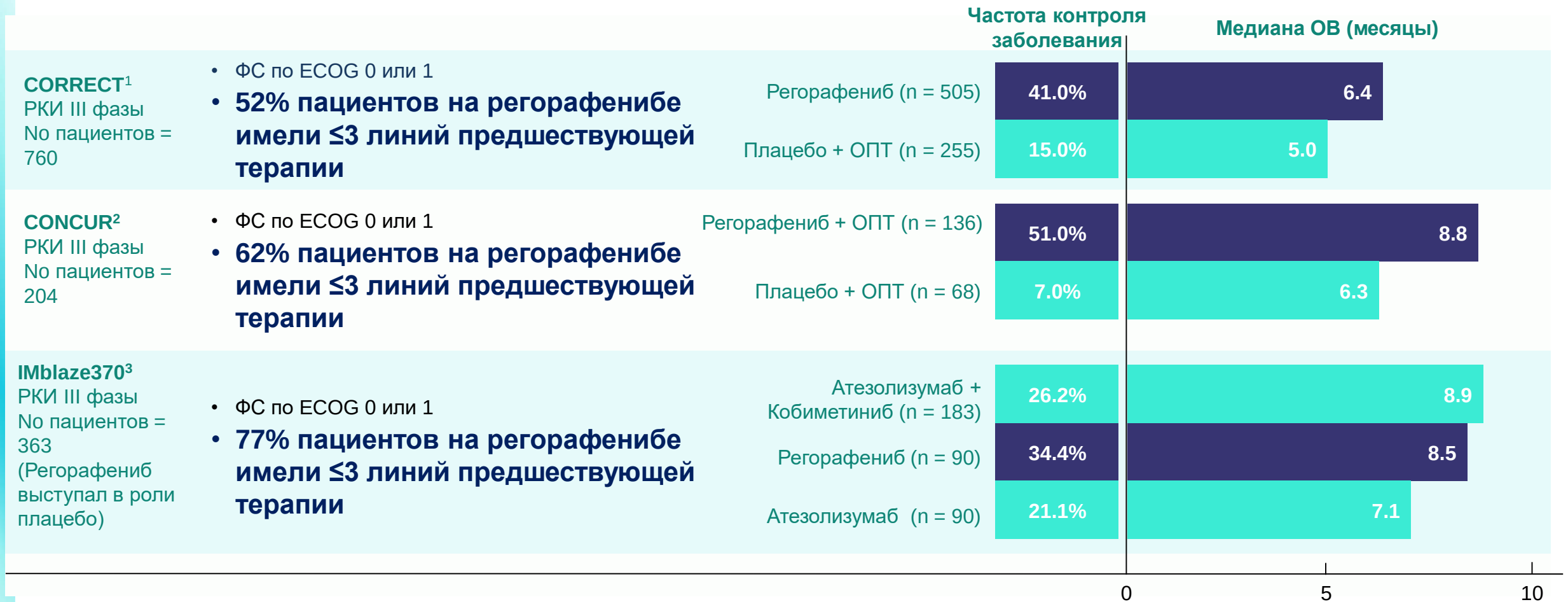
- Медиана показателя ОВ у пациентов в группе Стиварга® составила 10,6 мес. в сравнении с 7,8 мес. в группе плацебо.
- мВБП в группе терапии препаратом Стиварга® составила 3, 1 мес. vs 1,5 мес. в группе плацебо.
- Терапия препаратом Стиварга® увеличивала показатели ВБП и ВДП во всех подгруппах пациентов.

ГЦР - гепатоцеллюлярный рак; ECOG - общее состояние по шкале Восточной объединенной группы онкологов; мВБП - медиана времени без прогрессирования; ВДП - время до прогрессирования; ОВ - общая выживаемость; ОР -отношение рисков. Bruix J. et al. Lancet. 2017 Jan 7; 389(10064): 56-66.

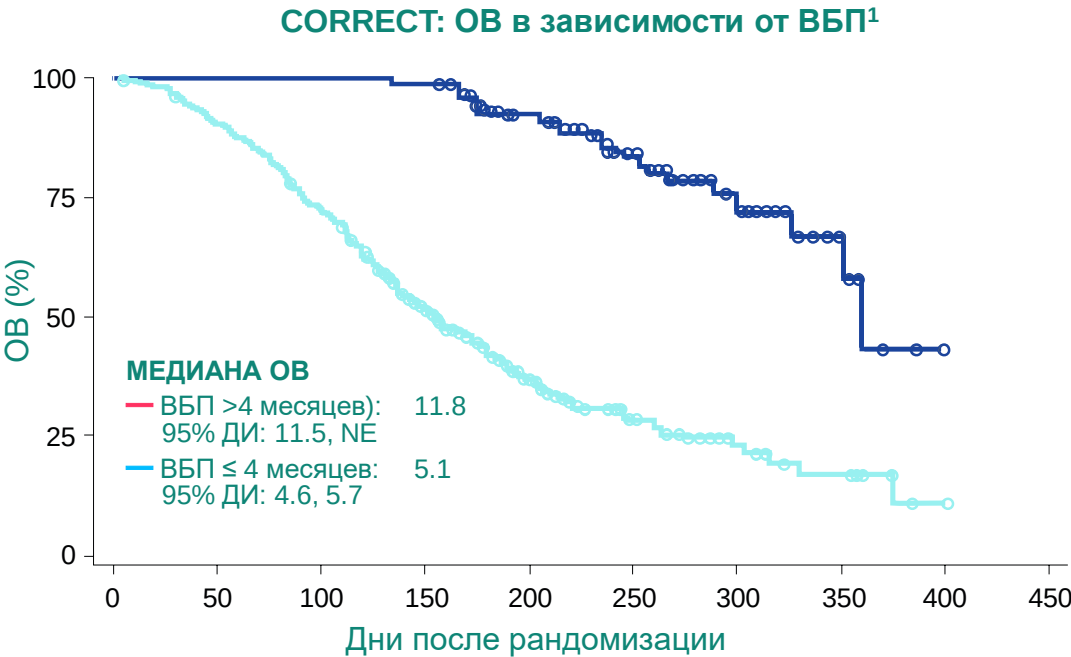
**Какой же пациент может получить наибольшую
выгоду от применения препарата Регорафениб?**



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



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

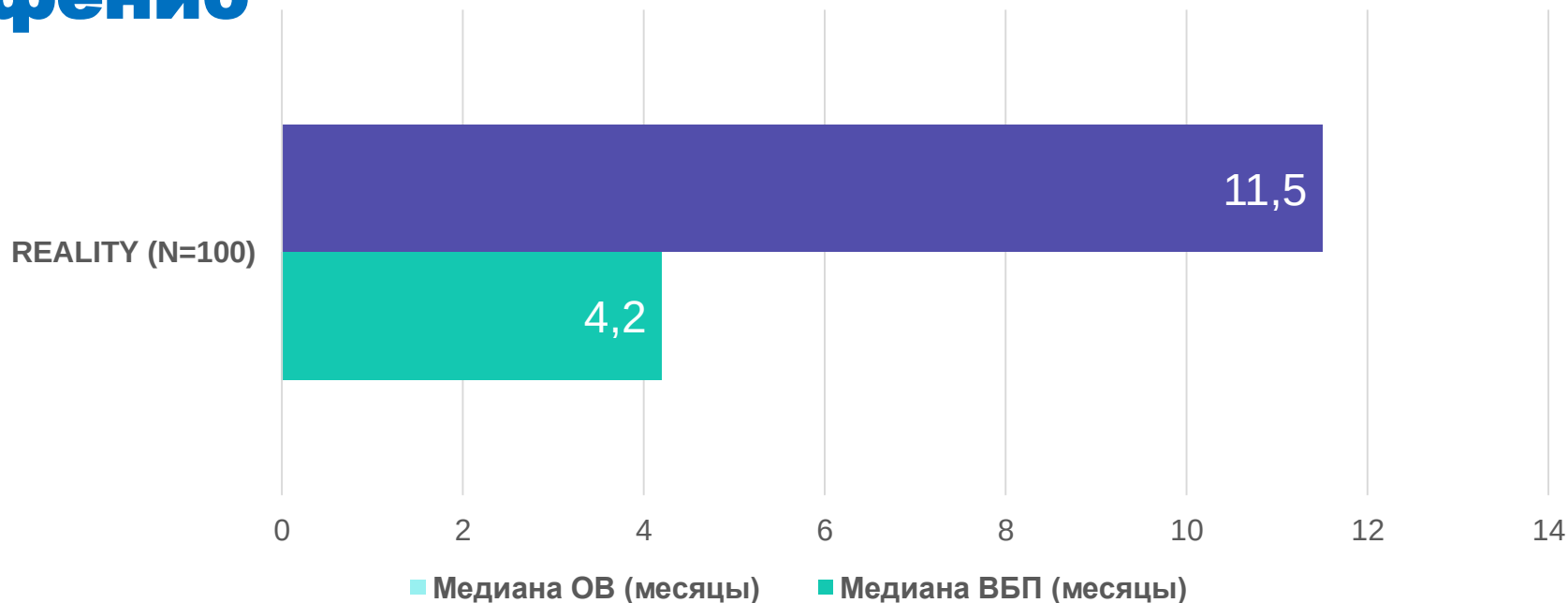


Пациенты с ВБП > 4 месяцев, по-видимому, характеризуются более высокой долей пациентов с оценкой ECOG ФС 0

	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

1. Grothey A, et al. Ann Oncol. 2016;27(Suppl 6):Abstr 516P. 2. Van Cutsem E, et al. Oncologist. 2019;24:185–192. 3. Garcia-Carbonero R, et al. Ann Oncol. 2016;27(Suppl 6):Abstr 506P

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 ОБ 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



Своевременное применение препарата Регорафениб в 3-й линии терапии позволит пациенту получить все возможные опции в лечебной последовательности мKRP и продлить ему жизнь.

Спасибо за внимание!

