

## Внедрение новых препаратов в алгоритмы лечения больных: вместо или вместе. Повторят ли гематологи ошибки онкологов?

Н.В. Жуков<sup>1,2</sup>

### РЕФЕРАТ

**Introducing new drugs into the treatment strategy: with old drugs or instead of them. Will hematologists make the same mistakes as oncologists have done before?**

N.V. Zhukov<sup>1,2</sup>

#### SUMMARY

A few years ago the approaches to improve treatment results in oncology and hematology were significantly different. While hematologists were looking for the right place and time for a very limited set of relatively cheap and 'old' cytotoxic drugs, oncologists were introducing into practice plenty of new and more expensive drugs. And, despite the fact that some progress has been made in both specialties, hematological approach was much more efficient in cost/benefit ratio — by precise separation of patients within same disease group for different types of therapy hematologists have increased patient's survival dramatically. At the same time solid oncology studies were directed «not to find big differences in small groups, but to search for small differences in large groups». As a result, the survival gain from the introduction of new drugs in unselected groups of patients with solid tumors was measured in just some months or percents. But at the present time there is a tendency to overlapping approaches. Oncologists increasingly adapt hematological approach, analyze the factors predicting therapy response and introduce new drugs only in those groups of patients, where they can get maximum benefit. In hematology, on the contrary, according to our observations there was a tendency towards the use of oncologists' strategy, i.e. adapting very expensive drugs in large unselected populations with a relatively small absolute gain from treatment. This article analyzes the situation, and its aim is to warn hematologists from repeating the mistakes made in the drug treatment of solid tumors.

**Keywords:** solid tumors, hematology, cost-effectiveness, therapy.

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

<sup>2</sup> NI Pirogov Memorial National Research Medical University, Moscow

Контакты: zhukov.nikolay@rambler.ru

Принято в печать: 14 октября 2011 г.

Еще совсем недавно подходы к совершенствованию противоопухолевой терапии в онкологии и онкогематологии существенно различались. В то время как гематологи искали правильное место и время для использования весьма ограниченного набора относительно дешевых и «старых» цитостатиков, онкологи внедряли все новые и новые препараты, значительно превосходящие своих предшественников по цене. И несмотря на то что в обеих специальностях были достигнуты определенные успехи, гематологический подход был гораздо эффективнее по соотношению затраты/польза: за счет четкого выделения групп, требующих различных видов терапии, при многих онкогематологических заболеваниях выживаемость увеличилась в разы. Онкологические же исследования были направлены «не на поиск больших различий в малых группах, а на поиск малых различий в больших группах» (D.J. Stewart, 2009). В результате выигрыш в выживаемости от внедрения новых препаратов в неотобранных группах больных с солидными опухолями измерялся лишь несколькими месяцами или процентами. В настоящее же время наблюдается тенденция к перекресту подходов: онкологи все чаще адаптируют гематологический подход, анализируя факторы предсказания ответа на лечение и внедряя новые препараты лишь в тех группах больных, в которых можно получить максимальный эффект от них. В гематологии же, по нашим наблюдениям, наоборот, стала отчетливо просматриваться тенденция развития по пути, уже пройденному онкологами, — адаптация препаратов в широких популяциях с небольшим абсолютным выигрышем от лечения. Данная статья посвящена анализу сложившейся ситуации, а ее цель — предостеречь гематологов от повторения ошибок, допущенных в процессе развития лекарственного лечения солидных опухолей.

#### Ключевые слова:

солидные опухоли, гематология, соотношение цена/эффективность, лекарственное лечение.

Достаточно часто, когда речь заходит об успехах в области лекарственного лечения солидных опухолей, врачи-онкогематологи смотрят на своих коллег-онкологов с явным непониманием. Как можно считать успехом увеличение медианы выживаемости (зачастую даже не общей, а выживаемости без прогрессирования) на несколько месяцев? И это, как ни обидно, во

многом справедливо: на фоне успехов в лечении ряда онкогематологических заболеваний усредненные успехи терапии солидных опухолей выглядят более чем скромно. Более того, многие из действительно «прорывных» методик терапии, позволяющих излечить большинство пациентов со считавшимися ранее фатальными заболеваниями, гематологи разработали, имея весьма

<sup>1</sup> ФГУ ФНКЦ ДГОИ, Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗСР РФ, Москва

ограниченный арсенал препаратов, в то время как количество цитостатиков для лечения солидных опухолей увеличивалось день ото дня.

Разумеется, различие между успехами в лечении солидных опухолей и гемобластозов может быть отчасти объяснено различием в биологии этих двух типов заболеваний и их разной чувствительностью к противоопухолевому лечению. Но лишь отчасти. С нашей точки зрения, в большой степени это обусловлено разной стратегией выработки подходов к противоопухолевому лечению у онкологов и онкогематологов.

Онкогематологи, еще недавно ограниченные в выборе препаратов (алкилирующие цитостатики, антрациклины, прокарбазин, цитарабин, метотрексат, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа, винкаалкалоиды, интерферон и кортикостероиды), шли по пути оптимизации их применения. Выделялись прогностические группы, изучались молекулярные и клинико-морфологические предикторы ответа на лечение, совершенствовались комбинации, составляемые из весьма скудного набора доступных цитостатиков.

Яркой демонстрацией блестящих результатов подобного подхода можно считать острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — заболевание, при котором, имея тот же набор цитостатиков, что и в 1970-е годы, онкогематологам удалось увеличить долю излеченных больных с 10 до 60% среди взрослых и почти до 90% среди детей. Впечатляют и успехи, достигнутые при лимфоме Ходжкина: по сравнению с единичными больными с распространенным заболеванием, жившими более 2–3 лет благодаря лучевой терапии и/или применения алкилирующих препаратов в конце 1960-х годов, результаты терапии в настоящее время показывают более чем 80%-ю вероятность излечения. Чем похожи эти два заболевания в отношении стратегии лечения?

С нашей точки зрения, тем, что при них за счет четкого разграничения групп прогноза и четкой стандартизации терапии удалось добиться того, чтобы «правильное лечение назначалось правильным больным в правильное время». В отношении «менее успешных» по шансу на излечение онкогематологических заболеваний, таких как острый миелоидный лейкоз или неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности, гематологи также проявляли «жесткость характера». Искались пути оптимизации терапии, тестировались новые препараты и режимы, однако увеличение частоты ремиссий или выживаемости без прогрессирования в большинстве случаев не было критерием для безусловной адаптации новых подходов. Может быть, именно благодаря этому режим СНОР и сохранил статус «золотого стандарта» лечения неходжкинских лимфом на протяжении более 30 лет, а не преобразовался в режим с включением новых и более дорогостоящих антрациклинов, винкаалкалоидов, кортикостероидов или алкилирующих препаратов. Не происходило и огульного замещения новыми видами терапии старых подходов, если не было уверенности, что подобное лечение нужно всем — в противном случае все больные лимфомой Ходжкина уже получали бы эскалированный режим BEACOPP.

В отношении же ряда заболеваний, таких как хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), лимфомы низкой степени злокачественности, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), гематологи просто признались, что пока не могут сделать ничего существенного, и на долгие годы эти заболевания остались на дешевой «терапии сдерживания». Разумеется, все эти годы продолжались попытки понять биологию опухолей, что, как показывает практика, наконец-то увенчалось успехом и привело к созданию ряда действительно высокоэффективных препаратов: иматиниб, ритуксимаб, полностью транс-ретиноевая кислота, триоксид мышьяка и др.

Однако заслуга в доминировании подобного подхода к выработке стандартов лечения, как нам кажется, принадлежит не только врачам-онкогематологам. Во многом подобный путь развития специальности был обусловлен и тем, что до недавнего времени онкогематология была не очень интересна фармацевтическим компаниям. В те времена, когда цитостатики стоили относительно недорого (десятки или сотни долларов США), особого смысла в замещении, например, одного антрациклина на другой, новый (превосходящий эффективность предыдущего препарата на несколько процентов, но при этом более дорогой) в гематологии не было. Деньги, вложенные в исследования по доказательству преимуществ нового препарата, стоящего сотню долларов, в популяции из нескольких тысяч гематологических больных, никогда не вернулись бы компаниям.

В этом отношении весьма показательной можно назвать историю разработки иматиниба. Сейчас трудно поверить, что препарат был синтезирован еще в 1992 г., его эффективность на клеточных линиях и *in vivo* была показана в 1993 г., но до клинических испытаний он «добрался» лишь в 1998 г. Почти все это время разработчики препарата не могли найти финансовой поддержки для начала испытаний этого потенциально многообещающего в плане эффективности, но очень «неудобного» в отношении малой популяции больных (всего лишь около 5000–6000 больных в США заболевают ХМЛ ежегодно), кому показано лечение. Как сказал бывший исполнительный директор компании «Новартис», все же взявшей за испытание препарата, д-р Daniel Vassela, подобные цифры достаточно быстро остужают любой энтузиазм фармацевтических компаний в отношении вложений в исследования [1]. Расходы на поиск и клинические испытания новых препаратов, пусть и обладающих очень высокой эффективностью, но в очень малой популяции больных, могут быть столь велики, что вложения компаний вернутся лишь при крайне высокой стоимости самого препарата.

К сожалению, такие инновационные и, безусловно, спасающие жизнь противоопухолевые препараты, как, например, иматиниб и ритуксимаб, вместе с блестящими клиническими результатами открыли «ящик Пандоры» в области онкогематологии. Ведь каждая последующая попытка улучшить результаты, уже достигнутые с помощью этих препаратов, будет стоить еще дороже. А при сохранении «святого» принципа гематологов (назначать «правильное лечение правильным больным в правильное время») «оптимальная» популяция пациентов, которым понадобится подобное лечение, будет еще меньше, т. к. немалая часть больных потенциально получает максимум возможного от лечения препаратом-предшественником.

Согласно данным анализа, выживаемость больных ХМЛ, сохранявших на фоне терапии иматинибом полную цитогенетическую ремиссию на протяжении 2 лет, была равна продолжительности жизни в сопоставимой по возрасту и другим характеристикам популяции, не имеющей ХМЛ [2]. Очевидно, что у этой популяции больных лечение иматинибом оптимально и достаточно, т. к. трудно рассчитывать на то, что на фоне какого-либо нового вида терапии ХМЛ они будут жить еще дольше (т. е. дольше, чем сопоставимая популяция, не имеющая ХМЛ). Однако, если лечить с помощью новых препаратов только больных, не ответивших на терапию иматинибом или утративших ответ на лечение, то сколько из тех 5000–6000 больных ХМЛ в США будет получать новые препараты? Даже если к этому добавить возможность лечения новыми препаратами *upfront* больных, имеющих варианты ХМЛ с предсказуемо низким ответом на иматиниб, то их все равно будет в разы меньше, чем потенциальный рынок для иматиниба. И сколько должен

будет стоить препарат, чтобы за время патентной защиты оправдать затраты на создание и клинические исследования? А ведь очевидно, что и к новым препаратам (дазатиниб, нилотиниб) будут чувствительны не все больные, а это обусловит необходимость поиска новых лекарств для еще более узкой популяции.

Ярким примером внедрения «инновационных» препаратов в лечение крайне ограниченной группы больных можно назвать использование моноклональных антител экулизумаб (Солирис) при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, встречающейся примерно в 5–10 раз реже, чем, например, апластическая анемия. Год подобной терапии у 1 пациента стоит в настоящее время более 400 000 долларов США.

В связи с этим напрашивается вполне простой ответ: новые препараты должны занять место иматиниба! И судя по тому, что они получили регистрацию в качестве первой линии терапии без всяких ограничений (т. е. без указания особой популяции больных, которым показано подобное лечение) и в США, и в ЕС, подобный процесс уже «пошел». Казалось бы, что в этом плохого? Больные с резистентными к иматинибу вариантами ХМЛ получают шанс на изначальное назначение им более эффективных препаратов, а больные с чувствительным к иматинибу заболеванием, скорее всего, ничего от такой замены не потеряют (хотя и не приобретут). С тактической точки зрения подобный подход потенциально позволит при не столь уж значительном повышении (судя по отечественным данным, «всего-то» в 3–4 раза) цены обеспечить современным лечением всех больных ХМЛ. Однако, если этот подход будет принят, то, по нашему мнению, он инициирует тот процесс, который уже долгие годы происходит в лечении солидных опухолей. Процесс, когда вместо поиска подходящего пациента, места и времени применения препарата новые и все более дорогие лекарства будут вытеснять старые со все меньшим и меньшим абсолютным выигрышем от лечения по сравнению с предшествующей терапией. Пойдут ли этим путем гематологи, покажет время. Но нам хотелось бы продемонстрировать, как это было в терапии солидных опухолей, и провести некоторые параллели.

### ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ: КАК ЭТО БЫЛО

Число больных с солидными опухолями несопоставимо больше и измеряется сотнями тысяч и миллионами; только новых случаев рака молочной железы в США регистрируется 232 000 в год, в то время как всеми видами лейкозов, лимфом и множественной миеломой за этот же период болевают суммарно около 132 000 человек. Поэтому, как нам кажется, в эпоху относительно дешевой противоопухолевой терапии именно солидные опухоли были основной областью интереса фармацевтических компаний, о чем можно судить по соотношению инициированных академическими институтами и коммерчески ориентированных исследований в данной области. Как это ни печально, но принцип «правильное лечение для правильного пациента в правильное время» абсолютно коммерчески невыгоден, возможно, поэтому почти вся система адаптации новых видов терапии при солидных опухолях была направлена на их использование в максимально широкой популяции. Как метко выразился D.J. Stewart в своей статье «Cancer: The road to Amiens»: «Современные исследования III фазы рассчитаны на поиск малых различий в больших группах, а не на поиск больших различий в малых группах» [3].

### Высокочувствительные к терапии солидные опухоли

К сожалению, солидных опухолей, которые могут быть излечены с помощью химиотерапии или в основном за счет

химиотерапии, немного и все они встречаются весьма редко. К подобным заболеваниям можно отнести, пожалуй, лишь герминогенные опухоли, опухоли из трофобласта (излечиваемость превышает 90%), опухоли семейства саркомы Юинга, некоторые опухоли детского возраста. При этом ситуация в данной области весьма сходна с той, что наблюдалась в онкогематологии еще относительно недавно: крайне высокая степень стандартизации лечения за счет выделения прогностических групп и ограниченный набор препаратов.

Подходы к лечению этих опухолей во многом сходны с таковыми при ОЛЛ или лимфоме Ходжкина. И как лимфома Ходжкина, данные заболевания практически не представляли интереса для фармацевтических компаний в эпоху относительно дешевого лекарственного лечения. Если новые препараты и входили в режимы их лечения, то лишь «окольными путями» — без проведения регистрационных исследований и включения показаний в инструкции. В основном это касалось второй и последующих линий терапии и/или лечения больных с неблагоприятным прогнозом. Так, например, такие показания, как лечение лимфомы Ходжкина (или неходжкинских лимфом), отсутствуют в зарубежных инструкциях к ифосфамиду, цисплатину, винорелбину, гемцитабину, несмотря на то что эти препараты достаточно широко и вполне успешно используются в режимах второй и последующих линий терапии. Точно так же не найдете вы в официальных показаниях к применению ифосфамида и опухоли семейства саркомы Юинга (для которых препарат считается базовым), а к паклитакселу — герминогенные опухоли (хотя данный препарат весьма активно применяется в составе терапии второй линии).

### Лекарственное лечение в качестве дополнения к потенциально излечивающей локальной терапии (адьювантная и неoadьювантная терапия)

Общезвестно, что основа лечения большинства солидных опухолей на ранних стадиях — выполнение радикальных операций (удаление всех видимых проявления опухоли ± лимфодиссекция). Также хорошо известно, что в ряде случаев после подобного лечения возможен рецидив, обусловленный отдаленными микрометастазами (отсевами, которые опухоль дала до своего удаления). Разумеется, это происходит не так часто, как можно ожидать, например, от лимфомы высокой степени злокачественности, если бы она была подвергнута только локальному лечению (например, лучевой терапии) даже на I стадии заболевания. Однако и при солидных опухолях, которые на момент диагноза были расценены как локализованные, шанс на наличие микрометастазов может быть достаточно велик, что обуславливает необходимость дополнить локальное лечение (удаление первичного очага) системным, воздействующим на микрометастазы. Подобное лекарственное лечение получило название адьювантной (если выполняется после локального лечения) или неoadьювантной (если выполняется до него) терапии. Подобный подход позволил увеличить выживаемость больных с ранними стадиями многих солидных опухолей: рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого, яичников, желудка, головы и шеи и т. п.

Однако лишь при некоторых заболеваниях вклад дополнительного лечения можно назвать значительным. Так, например, при остеогенной саркоме 5-летняя выживаемость на фоне только хирургического лечения составляла 20%, а при добавлении к нему лекарственной терапии увеличилась до 60% и более. При большинстве остальных опухолей подобная тактика позволила увеличить долю излеченных больных (по сравнению с только хирургическим лечением) на 5–15%. Много это или мало — вопрос философский.

Разумеется, по сравнению с достижениями в области лечения ОЛЛ — мало. Однако эти 5–15 % означают, что из 100 пролеченных подобным образом больных дополнительно 5–15 будут живы благодаря адъювантной терапии. Это, безусловно, достаточный повод для того, чтобы принять такую терапию на вооружение. Однако этот подход далек от оптимального.

Что же обозначают эти цифры? Так, например, дополнительная эндокринотерапия тамоксифеном при гормонозависимом раке молочной железы увеличивает 10-летнюю общую выживаемость радикально оперированных больных с 63 до 76 %, т. е. из 100 пролеченных с помощью тамоксифена женщин 13 будут живы без проявлений болезни на протяжении 10 лет и более именно благодаря адъювантной терапии [4]. Одновременно можно сделать и другой вывод: 87 из 100 женщин получают лекарственное лечение «впустую», т. е. 63 из них прожили бы этот срок и без назначения тамоксифена, а 24 умерли бы и/или имели бы рецидив, несмотря ни на хирургическое, ни на лекарственное лечение. Однако результативных попыток выделить выигрывающую (или, наоборот, не выигрывающую) когорту больных до настоящего времени не было. Более того, на смену тамоксифену стали приходить новые препараты, которые испытывались и внедрялись по аналогичному принципу и в той же популяции больных — рецептор-положительный рак молочной железы. Результат оказался ожидаемым, т. к. исследования изначально строились по принципу поиска малых различий в больших (точнее, очень больших) группах больных. Исследования по адъювантному использованию ингибиторов ароматазы (следующее поколение препаратов для эндокринотерапии рака молочной железы), включавшие от 3000 до 8000 пациентов показывали статистически значимое увеличение выживаемости больных по сравнению с терапией предыдущего поколения (тамоксифен). Однако абсолютные различия в безрецидивной выживаемости между старым и новыми препаратами составляли 2–3 %. Еще большие по масштабу и стоимости исследования организовывались в случае, если одновременно появлялось два и более новых препаратов с аналогичным механизмом действия (для выявления «наилучшей» терапии все в той же популяции больных).

Аналогичная ситуация наблюдалась и при внедрении большинства других новых препаратов при раке молочной железы и других солидных опухолях. Привел ли такой подход к улучшению результатов лечения солидных опухолей? Безусловно! По данным клиники М.Д. Anderson, 10-летняя общая выживаемость больных ранним раком молочной железы без поражения лимфоузлов с 1975 по 2004 г. увеличилась с 74 до 86 %, больных с пораженными лимфоузлами (когда роль дополнительного лекарственного лечения больше в связи с большим шансом наличия микрометастазов) — с 47 до 74 % [5]. Подобное увеличение выживаемости, значимо превосходящее ранее приведенный показатель 2–15 %, обусловлено тем, что происходила частичная суммация эффектов различных новых препаратов, внедряемых в алгоритмы лечения, а также внедрением тех же препаратов в режимы лечения больных, у которых, несмотря на адекватную терапию локализованного заболевания, в последующем все же развились метастазы. Однако для каждого из внедренных препаратов оставался практически неизменным общий недостаток: для того, чтобы конкретный препарат или режим смог помочь единицам, необходимо было лечить сотни. И с каждой последующей попыткой улучшить ранее достигнутые результаты в той же самой группе больных соотношение становится все больше: различие в выживаемости больных HER2-позитивным раком молочной железы, получающих

и не получающих адъювантную терапию трастузумабом (после операции и адъювантной химиотерапии), составляет лишь около 3 %. Однако это не помешало зарегистрировать препарат, стоящий приблизительно 1 млн рублей на годовой курс терапии у одного пациента, в качестве стандарта лечения для данной группы больных.

Так, при чем же здесь гемобласты? Ведь в онкогематологии хирургия практически не используется. Однако в данном разделе можно провести достаточно четкие параллели, «заменяя» хирургическое лечение на ранее существовавшую «излечивающую» терапию. Возьмем, к примеру, диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ). До недавних пор при этом заболевании использовался режим СНОР, считавшийся «золотым стандартом» на протяжении многих лет. Хотя результаты его применения нельзя было назвать блестящими, однако очевидно, что с помощью СНОР все же удавалось получать длительные ремиссии у 30–50 % больных, т. е. ряд пациентов получали от терапии максимально возможный результат. Все попытки улучшить режим СНОР путем добавления новых препаратов или заменить его другими режимами, содержащими новые препараты, отвергались, т. к., несмотря на то что в ряде случаев удавалось добиться более высокого непосредственного противоопухолевого эффекта и даже увеличить выживаемость без прогрессирования, значимого увеличения общей выживаемости не происходило. Не нашел широкого применения и подход, предусматривавший применение высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных клеток-предшественниц гемопоэза в качестве первой линии терапии у больных с неблагоприятным прогнозом. Однако ситуация резко изменилась с появлением ритуксимаба, позволившего увеличить общую выживаемость больных при добавлении к режиму СНОР по сравнению с только химиотерапией по схеме СНОР. Безусловно, повышение 5-летней общей выживаемости с 46 до 58 % в исследовании GELA [6] и 2-летней общей выживаемости в исследовании ECOG 4494 с 63 до 74 % [7] представляется значимым успехом, поводом для регистрации и дальнейшего использования препарата. Дополнительным подтверждением служат и результаты исследования MINT, показавшего увеличение 1,8-летней общей выживаемости от добавления ритуксимаба к различным режимам химиотерапии первой линии с 86 до 95 % [8].

Однако, если посмотреть на эти результаты с описанной выше позиции, то мы увидим прямую аналогию с подходами в терапии солидных опухолей: из 100 пролеченных больных от добавления нового препарата выигрывает лишь 9–12. Приняв в расчет только исследование GELA с длительным периодом наблюдения, можно сказать, что около половины больных прожили бы 5-летний срок и без ритуксимаба, а около  $\frac{1}{3}$  погибнет, несмотря на его добавление. И весьма странным выглядит то, что гематологи, твердо придерживавшиеся принципа подходящего лечения для каждого пациента при внедрении предшествующей терапии, обладающие большим набором прогностических факторов и молекулярных маркеров, до сих пор не ведут активного поиска факторов, предсказывающих эффективность или неэффективность использования ритуксимаба. Появившиеся в 2006–2007 гг. ретроспективные исследования, показавшие отсутствие прироста выживаемости от добавления ритуксимаба у больных с вариантом ДВККЛ из герминального центра [9], были тут же опровергнуты такими же ретроспективными исследованиями, сопоставимыми по числу пациентов [10]. В дальнейшем все исследования сводились к поиску факторов, предсказывающих плохой или хороший ответ на ритуксимаб, которые потенциально могли

бы послужить отправной точкой для выделения пациентов, которым требуется дополнительная терапия. По понятным этическим причинам вряд ли кто-то сейчас предложит неотобранной группе больных ДВККЛ лечение без ритуксимаба. Однако простое решение — исследовать образцы опухолей у пациентов, участвовавших в регистрационных исследованиях (и, соответственно, получавших или не получавших ритуксимаб вместе с химиотерапией), до настоящего времени реализации не получило. А ведь на подходе уже следующее поколение анти-CD20-антител, и внедряться они, судя по всему, будут по тому же принципу, что и ритуксимаб, — для лечения всех больных ДВККЛ.

### **Неизлечимые солидные опухоли, которые можно долго контролировать лекарственным лечением**

Классическим примером такой опухоли служит все тот же рак молочной железы, но на этапе распространенной болезни — заболевание, которое не может быть излечено, но может длительно «сосуществовать» с пациентом на протяжении многих лет, не убивая его. Пожалуй, это наиболее «лечимая» из всех существующих опухолей: из более чем 80 противоопухолевых препаратов, зарегистрированных к настоящему времени, более  $\frac{1}{3}$  используется для лечения метастатического рака молочной железы. Безусловно, в терапии этого заболевания достигнуты значимые успехи, а в хорошо оснащенных клиниках (например, M.D. Anderson) 10-летняя выживаемость таких больных достигает 22 %, что в 7 раз больше, чем до появления современных препаратов (в 1950-е годы таких больных было лишь 3 %). Однако и здесь ситуация остается сходной: для того, чтобы помочь одному пациенту, лечить приходится многих. И с каждой последующей попыткой улучшить результаты предшествующего лечения в той же самой популяции больных усредненный результат становится все меньше и меньше.

Так, например, в интервале между 1990-ми и 2000-ми годами в арсенал химиотерапевтов вошло большое количество препаратов для лечения больных распространенным раком молочной железы. Это закономерно привело к увеличению числа «долгожителей» в клиниках, имеющих доступ к новым препаратам. За этот интервал доля больных с выживаемостью 10 лет и более увеличилась с 11 до 22 % (по данным клиники M.D. Anderson). Однако медиана общей выживаемости для всех больных, получавших лечение, увеличилась лишь на 229 дней (примерно на 23 дня за год), т. е. многие больные выигрывали от внедрения новых препаратов гораздо меньше или не выигрывала вовсе [11].

Новые препараты вводились в клиническую практику на основании исследований, показавших прибавку в медиане выживаемости по сравнению с ранее существовавшим «стандартом» на 1–2 мес. Эти препараты включались в комбинации, которые вновь изучались в сходных исследованиях со сходными результатами. В итоге мы получили огромное количество комбинаций, которые потенциально могут использоваться при метастатическом раке молочной железы (только в рекомендациях NCCN таких комбинаций и препаратов, которые могут применяться в монотерапии, насчитывается более 30). И это при том, что для выбора между различными режимами химиотерапии практически не существует объективных критериев, за исключением общего состояния пациентки и степени распространенности болезни (по понятным причинам, точным нельзя назвать ни один из этих критериев). Лишь два варианта терапии — эндокринотерапия и анти-HER2-терапия (при которых, кстати, были достигнуты наиболее значимые успехи) — предусматривали относительно четкий отбор больных, которым показано лечение, по наличию рецепторов эстрогенов и гиперэк-

спрессии HER2 соответственно. Однако и эти критерии отбора нельзя назвать идеальными, т. к. многие больные, с рецептор-положительными опухолями все равно не отвечают на лечение.

Подобная ситуация привела к ряду весьма неприятных последствий: смягчению критериев регистрации препаратов, непомерному возрастанию стоимости лечения, «войнам» между компаниями за наиболее широкий рынок (первую линию лечения) и торможению клинически ориентированных исследований (в т. ч. направленных на выявление предсказательных факторов). Смягчение критериев регистрации выразилось в адаптации препаратов (в т. ч. весьма дорогостоящих) на основании улучшения показателей, отличных от общей выживаемости (выживаемость без прогрессирования, частота достижения ремиссий и т. д.). Ряд препаратов (как при раке молочной железы, так и при других солидных опухолях) был введен в практику на основании увеличения только выживаемости без прогрессирования, а некоторые вытеснили предшествующее (и более дешевое) лечение, не показав и этого. Так, например, бевацизумаб (моноклональное антитело, инактивирующее эндотелиальный фактор роста сосудов — VEGF) в комбинации с химиотерапией был ускоренно зарегистрирован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения диссеминированного рака молочной железы на основании исследования, показавшего увеличение медианы выживаемости без прогрессирования до 13,3 мес. по сравнению с 6,7 мес. только при химиотерапии [12]. Однако ни в этом, ни в других исследованиях сходного дизайна не было показано увеличения общей выживаемости от добавления бевацизумаба, т. е. получая терапию, не лишённую побочных эффектов и стоящую около 100 000 рублей в месяц, больные не стали жить дольше. Более того, в последующих исследованиях выигрыш в выживаемости без прогрессирования был значимо меньше, чем в регистрационном: в исследовании AVADO добавление бевацизумаба к терапии доцетакселом статистически значимо увеличило медиану выживаемости без прогрессирования с 8 до 8,8 мес. (на 24 дня) [13]. Разумеется, при большом числе включенных больных (в исследовании AVADO было включено более 700 пациенток) можно статистически значимо подтвердить и меньшие различия, однако можно ли их считать медицинскими значимыми?

В ряде случаев введение нового «золотого стандарта» не могут объяснить даже сами составители стандартов. Так, например, при распространенном раке яичников в настоящее время стандартом химиотерапии, вытеснившим ранее используемый цисплатин, считается комбинация паклитаксела и карбоплатина или цисплатина. На момент принятия этого стандарта стоимость комбинации значимо превосходила стоимость монотерапии цисплатином или карбоплатином, а в 2 рандомизированных исследованиях не было показано ее преимущества перед монотерапией цисплатином или карбоплатином не только в отношении общей выживаемости, но и в отношении выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа [14, 15]. Однако комбинация все же стала стандартом, используемым повсеместно, а на сайте Национального института рака США (NCI PDQ) принятие подобного решения было объяснено весьма пространно, но абсолютно вне рамок общепринятых принципов доказательной медицины (с проведением непрямых сравнений, допущений и т. д.).

Существуют ли подобные или близкие примеры в онкогематологии? Как нам кажется, да. Так, например, поддерживающая терапия ритуксимабом продлевает выживаемость без прогрессирования больных с индолентными

В-клеточными лимфомами, однако при значимо больших затратах на дорогостоящий препарат не увеличивает общую выживаемость больных по сравнению с применением препарата для реиндукции ремиссии [16]. Использование флударабина в качестве первой линии терапии ХЛЛ также обосновывается лишь увеличением медианы выживаемости без прогрессирования (с 13 до 17 мес.), но не общей выживаемости по сравнению с терапией хлорамбуцилом. Интересно отметить, что в США препарат зарегистрирован лишь для терапии второй линии, а для лечения индолентных лимфом (несмотря на широкое использование флударабин-содержащих комбинаций в рутинной практике и присутствие подобных комбинаций в большинстве зарубежных рекомендаций) препарат не зарегистрирован ни в США, ни в странах ЕС.

Разумеется, подобная практика внедрения новых препаратов на основе результатов, отличных от общей выживаемости, не представляла бы никаких проблем (за исключением дополнительной токсичности в ряде случаев) и, возможно, даже позволяла бы пациенту вести более комфортную жизнь (что, однако, не подтверждено для большинства подобных препаратов исследованиями качества жизни), если бы не стоимость терапии. Даже для США, где объем средств, выделяемых на здравоохранение, исчисляется сотнями миллиардов долларов, такой подход становится непосильным бременем. В настоящее время стоимость лечения одной больной метастатическим раком молочной железы от момента выявления заболевания до смерти составляет в США около 100 000 долларов. Одновременно эти расходы служат доходами компаний-производителей, которые для получения прибыли и поддержания возможности развиваться дальше стараются как можно больше расширить рынок сбыта.

Наиболее честный и законный способ расширения рынка — занятие препаратом позиций в первой линии терапии, когда число больных, которым показано лечение, и длительность самого лечения максимальны. В случае, если на первую линию претендует более одного препарата, зачастую инициируются сравнительные исследования, многие из которых заранее подразумевают лишь небольшое потенциальное различие в эффективности. А чтобы показать подобное различие, в исследования включаются сотни и тысячи пациентов. В результате потенциал практически всех клинических исследовательских центров задействуется в многотысячных протоколах, посвященных поиску наилучшей комбинации (препарата) в одной и той же популяции неотобранных больных, а препараты становятся все дороже, т. к. стоимость исследований включается в их цену. Разумеется, в подобной ситуации компании абсолютно не заинтересованы в поиске факторов, сужающих популяцию пациентов, которым показано лечение, за исключением случаев, когда выигрыш в общей популяции слишком мал для регистрации препарата. К сожалению, иногда бывают и другие ситуации, когда вместо исследований в абсолютно коммерческий в данном случае процесс выяснения того, какой новый препарат лучше, вовлекаются и врачи, берущие на себя не свойственные им функции PR-агентов. Однако в качестве аргументов в подобных спорах часто используется не консенсусное решение экспертов, основанное на систематическом обзоре доступных данных, и даже не личный опыт, а попытки представить один из препаратов в выгодном свете или, наоборот, подчеркнуть возможные недостатки другого. При этом чаще всего используют не прямое сравнение регистрационных исследований, забывая о том, что популяции больных, методики оценки эффекта и т. д. могут значительно варьировать даже при изучении сходных препаратов. К сожалению, все эти факторы существенно снижают шанс на

нахождение действительно оптимального места и времени применения новых препаратов, отвлекая интересы врачей, источники финансирования и мощности исследовательских баз на совсем другие цели.

### **Неизлечимые опухоли, плохо поддающиеся лечению**

Эта область наиболее чувствительна для критики онкологов со стороны гематологического сообщества. Во-первых, подобных опухолей, к счастью, в гематологии достаточно мало. Однако основным раздражителем выступает несопоставимость средств (которые те же гематологи потенциально могли бы пустить на лечение больных с ожидаемыми лучшими результатами), затрачиваемых на лечение таких солидных опухолей, с результатами этого лечения. Разумеется, мы не беремся судить о стоимости даже дополнительного дня человеческой жизни, однако вынуждены понимать, что при нехватке средств для 100%-го покрытия нужд здравоохранения чем-то всегда приходится жертвовать. И на этом фоне регистрация, например, эрлотиниба (ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста 1-го типа — EGFR) при раке поджелудочной железы на основании исследования, показавшего статистически значимое (разумеется) увеличение медианы общей выживаемости с 5,91 до 6,24 мес. (на 11 дней), выглядит несколько вызывающе [17]. Хотя, справедливости ради, необходимо отметить, что речь идет именно о медиане и единичные больные могут получать от лечения гораздо больший выигрыш (в то время как большинство других не выигрывают вовсе, что и дает в сумме незначительную «среднюю прибавку»). И речь идет о медиане общей выживаемости, а не о выживаемости без прогрессирования, как, например, при поддерживающей терапии ритуксимабом или использовании флударабина при ХЛЛ.

Однако подобные примеры в истории лечения данной группы больных с опухолями, плохо поддающимися лечению, не единичны. Так, при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в 1990-е годы практически одновременно появилось четыре новых комбинации (паклитаксел + карбоплатин, гемцитабин + цисплатин, винорелбин + цисплатин и доцетаксел + цисплатин), показавшие на удивление сходные результаты: увеличение медианы выживаемости на 1–1,5 мес. (до 6–8 мес.) по сравнению с монотерапией препаратами платины. В то время, когда появлялись эти режимы, такое лечение (стоившее сотни долларов на курс) расценивалось как очень дорогое, и учитывая распространенность НМРЛ (около 220 000 новых случаев в год только в США), возможность показать преимущество одного из режимов была крайне привлекательна для компаний-производителей. Это породило множество сравнительных исследований и мета-анализов (включивших тысячи пациентов), которые, однако, с большой степенью значимости показали, что все режимы одинаковы в общей популяции больных. На этом, к сожалению, исследовательская активность и прекратилась — после признания равенства всех комбинаций выбор режима остался на усмотрение врача, а поиск факторов, предсказывающих выигрыш от того или иного лечения у конкретного пациента, практически не велся. Единственное, что было показано, это то, что больные с плохим общим состоянием (ECOG > 2 баллов) от лечения не выигрывают и должны получать симптоматическую терапию.

К сожалению, большинство новых, гораздо более дорогих препаратов, таких как цетуксимаб, бевацизумаб, эрлотиниб и gefитиниб, уже в наше время испытывалось при НМРЛ по тем же принципам, т. е. в общей популяции больных, и со сходными результатами: увеличение медианы выживаемости на 1–2 мес. либо вообще без такового. При

этом, по личному опыту, было видно, что, например, несмотря на отрицательные результаты исследований (отсутствие увеличения медианы выживаемости) при использовании эрлотиниба и gefитиниба в комбинации с химиотерапией, наблюдаются неожиданно и непредсказуемо длительные ремиссии (5 лет и более) у некоторых больных (чего практически не было на фоне химиотерапии). И это свидетельствовало о том, что даже в отсутствие различий в усредненных результатах все же существует подгруппа больных, которая значимо выигрывает от лечения. Просто мы не могли ее выделить, и наблюдаемый в этой подгруппе пациентов выраженный эффект «размывался» на фоне большинства пациентов, не ответивших на лечение.

### ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ИЛИ МОЖЕТ ИЗМЕНИТЬСЯ В ПОДХОДАХ К ИССЛЕДОВАНИЯМ И ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОБЛАСТОЗОВ И СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ?

Как нам кажется, онкологи, наконец-то, пришли к изменению подходов к адаптации новых препаратов и режимов лечения и все чаще и чаще стали использовать методы, характерные для онкогематологии. Медленно, но верно стало приходить понимание того, что медиана выживаемости — это лишь усредненный ответ разнородной группы больных, а солидные опухоли в рамках одной и той же нозологической формы (рак молочной железы, колоректальный рак, НМРЛ) могут и должны быть разделены по признакам, позволяющим проводить более прицельное (и потому более эффективное в целевой популяции) лечение. Постепенный отказ от прежних методов работы уже приносит первые результаты в области лекарственного лечения солидных опухолей. Так, например, стало понятно, что когорта «долгожителей» среди больных НМРЛ представлена лицами с активирующими мутациями молекулы-мишени для эрлотиниба и gefитиниба (EGFR). От лечения этими препаратами выигрывают только пациенты, опухоли у которых имеют данную мутацию, а следовательно, только эти пациенты должны получать подобное лечение.

Наиболее ярким примером адаптации подхода, подразумевающего «поиск больших различий в малых популяциях», можно назвать использование кризотиниба, в конце апреля текущего года в ускоренном порядке получившего одобрение FDA для применения при НМРЛ. Данный препарат — ингибитор ALK-тирозинкиназы (anaplastic lymphoma kinase), впервые описанной при анапластической лимфоме. Сигнальный путь, активируемый данной киназой при наличии транслокации в области кодирующего ее гена, встречается при НМРЛ крайне редко — примерно в 5% случаев. Однако в популяции таких больных (и только в ней) препарат показал крайне высокую для НМРЛ эффективность. Частота ремиссий у пациентов, подавляющее большинство из которых ранее уже получали противоопухолевое лечение, составила 50–61% (для сравнения: на фоне стандартной химиотерапии у ранее не леченных больных этот показатель равен 10–20%). Медиана длительности эффекта составила около 10 мес. (многие пациенты продолжают находиться в ремиссии на протяжении 1,5–2 лет терапии) [18]. 2-летняя общая выживаемость больных, получавших кризотиниб, составила 64%, и медиана ее не достигнута [19]. И это при том, что, как показано выше, медиана общей выживаемости на фоне химиотерапии при НМРЛ не превышает и года.

Появилась тенденция к прицельному назначению препаратов, ранее зарегистрированных по чрезмерно широким показаниям. Так, например, значимо (примерно на 40%) сократилась популяция больных колоректальным раком,

которым показана терапия моноклональными антителами к EGFR (цетуксимаб и панитумумаб). Несмотря на теоретические предпосылки, применение этих препаратов у больных метастатическим колоректальным раком (в большинстве случаев экспрессирующим EGFR) привело к весьма незначительному (хотя и статистически значимому) увеличению выживаемости. Как показало дальнейшее изучение, вне зависимости от экспрессии EGFR эффект от применения препаратов наблюдался только у пациентов, в опухолях которых сохранялся нормальный (дикий, немутантный) ген *KRAS*, кодирующий одноименную молекулу — передатчик внутриклеточных сигналов [20, 21]. При мутации гена данная молекула приобретает автономную активность и продолжает передавать стимулирующие сигналы даже при блокаде расположенного выше мембранного EGFR. Более того, при мутации *KRAS* добавление к химиотерапии моноклональных антител к EGFR (по непонятным до конца причинам) даже статистически значимо уменьшало выживаемость. Разумеется, после появления этих данных популяция больных, подходящих для терапии цетуксимабом или панитумумабом, была ограничена только пациентами, в опухолях которых нет мутации *KRAS* и которые от этой терапии и выигрывают. Еще одним свидетельством того, что принцип чрезмерно широкого назначения препаратов в онкологии больше неприемлем, может служить отзыв в США показания «метастатический рак молочной железы» у ранее описанного бевацизумаба. Несмотря на яростное противодействие компании-производителя, подключившей к борьбе организации пациентов и многих авторитетных врачей, этим летом эксперты FDA единогласно (после двух предшествующих неудачных попыток) проголосовали за подобное решение.

А что же в области онкогематологии? Очень хочется надеяться, что коллеги-гематологи не повторяют наших ошибок. Однако, как показывает анализ ситуации, приведенный в данной статье, шанс на подобное развитие событий в эпоху дорогих противоопухолевых препаратов в онкогематологии все же существует.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Vasella D., Slater R.* Magic cancer bullet: how a tiny orange pill may rewrite medical history. Harper Business, 2003.
2. *Gambacorti-Passerini C., Antolini L. et al.* Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. J. Natl. Cancer Inst. 2011; 103(7): 553–61.
3. *Stewart D.J., Kurzrock R.* Cancer: The road to Amiens. J. Clin. Oncol. 2009; 27(3): 328–33.
4. *Hortobagyi G.N.* Optimal therapy for primary and metastatic breast cancer: emerging standards and new approaches. San Antonio, Texas, 2001.
5. *Buzdar A.U., Hunt K.K., Buchholz T.A. et al.* Improving survival of patients with breast cancer over the past 6 decades: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. 2010 Breast Cancer Symposium: Abstract 176. Presented October 2, 2010.
6. *Feugier P., Van Hoof A., Sebban C. et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 4117–26.
7. *Habermann T.M., Weller E.A., Morrison V.A. et al.* Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 3121–7.
8. *Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A. et al.* CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2006; 7: 379–91.
9. *Nyman H., Adde M., Karjalainen-Lindsberg M.-L. et al.* Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. Blood 2007; 109(11): 4930–5.
10. *Kai Fu., Weisenburger D.D., Choi W.L. et al.* Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 4587–94.

- 11.** Chia S.K., Speers C., Kang A. *et al.* The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on the survival of women with metastatic breast cancer in a population based cohort. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 6.
- 12.** Miller K.D. E2100: a phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2003; 3: 421–2.
- 13.** Miles D.W., Chan A., Romieu G. *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1008s (abstr. LBA1011).
- 14.** Muggia F.M., Braly P.S., Brady M.F. *et al.* Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(1): 106–15.
- 15.** Colombo N. Randomised trial of paclitaxel (PTX) and carboplatin (CB-DCA) versus a control arm of carboplatin or CAP (cyclophosphamide, doxorubicin & cisplatin): The Third International Collaborative Ovarian Neoplasm study (ICON3). [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 20: A-1500, 2000.
- 16.** Martinelli G., Shu-Fang Hsu Schmitz, Urs U. *et al.* Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(29): 4480–4.
- 17.** Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. *et al.* Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1960–6.
- 18.** Camidge D.R., Bang Y., Kwak E.L. *et al.* Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2011. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(15 Suppl. 20): 2501.
- 19.** Shaw T., Yeap B.Y., Solomon B.J. *et al.* Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2011. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(15 Suppl. 20): 7507.
- 20.** Van Cutsem E., Lang I., D'Haenset G. *et al.* KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(Suppl.): Abstract 2.
- 21.** Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann J.T. *et al.* KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(Suppl.): Abstract 4000.

