

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-4-69-71>

Резолюция Совета экспертов «Эволюция взглядов на иммунотерапию нейробластомы высокого риска»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Эволюция взглядов на иммунотерапию нейробластомы высокого риска». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):69–71.

Resolution of the Council of Experts “Evolution of views on immunotherapy for high-risk neuroblastoma”

For citation: Resolution of the Council of Experts “Evolution of views on immunotherapy for high-risk neuroblastoma”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):69–71.

27 октября 2023 г. состоялся Совет экспертов по вопросам практики лечения нейробластомы (НБ) группы высокого риска, проведенный в целях обсуждения и оптимизации текущих подходов к лечению этого заболевания, основных изменений за последние годы, а также формирования общих положений по применению иммунотерапии (ИТ) препаратом динутуксимаб бета в Российской Федерации.

Председатели Совета экспертов:

Качанов Денис Юрьевич, д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ);

Кулева Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга;

Фечина Лариса Геннадьевна, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Межрегионального центра детской онкологии и гематологии;

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных Центров детской онкологии и гематологии России.

Участники Совета экспертов:

Белогурова Маргарита Борисовна, ГБУЗ «СПб КНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург);

Диникина Юлия Валерьевна, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург);

Казанцев Илья Викторович, НИИ ДООГ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Кубиров Максим Сергеевич, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (Москва);

Рубанская Марина Владимировна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

В ходе Совета экспертов обсуждались вопросы улучшения регистрации, диагностики и терапии НБ. Были рассмотрены данные эффективности и безопасности применения препарата динутуксимаб бета у первичных пациентов с НБ в фазах индукции, постконсолидации; у пациентов с рецидивами и рефрак-

терным течением НБ. Эксперты поделились результатами накопленного клинического опыта в области применения ИТ у пациентов с НБ, а также обобщили и представили данные международных клинических исследований.

Справка

Динутуксимаб бета (торговое наименование: Карзиба) представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент дисиалоганглиозида 2 (GD2), который в высокой степени экспрессируется на клетках НБ.

В условиях *in vitro* было показано, что динутуксимаб бета связывается с клеточными линиями НБ, которые, как известно, экспрессируют GD2 и индуцируют комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC – compliment dependent cytotoxicity) и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (ADCC – antibody dependent cellular cytotoxicity). В присутствии человеческих эффекторных клеток, включая ядродержащие клетки периферической крови и гранулоциты, полученные у здоровых доноров, было обнаружено, что динутуксимаб бета дозозависимым образом опосредует лизис клеточных линий НБ и меланомы человека. Кроме того, исследования *in vivo* в сингенной мышинной модели метастазов в печени показали, что динутуксимаб бета блокирует рост и деление опухолевых клеток при метастазах в печени.

Зарегистрированными показаниями для применения препарата Карзиба являются лечение пациентов с НБ группы высокого риска в возрасте 12 месяцев и старше, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших по меньшей мере частичного ответа, с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, а также у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной НБ в анамнезе, с остаточной болезнью или без нее. Во всех показаниях препарат динутуксимаб бета демонстрирует высокую эффективность и хорошо изученный профиль безопасности. Применение препарата динутуксимаб бета у пациентов с НБ значительно улучшает показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоту общих ответов.

Все перечисленные группы пациентов включены в перечень обеспечения Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими, в том числе редкими (орфанными), заболеваниями «Круг добра» с 2021 г. Текущие критерии Фонда для проведения ИТ при НБ включают группы пациентов с применением препарата на этапе постконсолидации и в фазе индукции, а также больных с рецидивами и рефрактерными формами НБ.

В рамках дискуссии эксперты обсудили основные вопросы, связанные с ведением различных групп пациентов с НБ, которым показана терапия динутуксимабом бета, а также обновление проекта национальных клинических рекомендаций по НБ. Также участники коснулись обсуждения основных вопросов, связанных с логистикой и соблюдением сроков начала лечения пациентов с НБ высокого риска/рецидивами заболевания в Российской Федерации.

На основании обсуждения участники Совета экспертов заключили:

ИТ динутуксимабом бета как метод с хорошо изученным профилем безопасности позволяет активировать врожденный и адаптивный иммунный ответ и способствует достижению длительной ремиссии как у первичных пациентов, так и у больных с рецидивами, рефрактерными формами НБ.

Мультимодальное применение динутуксимаба бета в фазе в постконсолидации у пациентов группы высокого риска, достигших по меньшей мере частичного ответа на индукционную терапию, является стандартом лечения, а применение препарата в фазе индукции – перспективным подходом к терапии НБ.

Химиоиммунотерапия в фазе индукции у первичных пациентов с НБ 4-й стадии в возрасте старше 18 месяцев является воспроизводимой тактикой, выбранный режим химиоиммунотерапии выполним, имеет контролируемый профиль токсичности, в связи с чем данный режим введения динутуксимаба бета может быть рекомендован к проведению в национальных/федеральных и крупных специализированных лечебных учреждениях, обладающих большим опытом проведения ИТ. Обоснованием интенсификации индукционной терапии у пациентов с НБ группы высокого риска является необходимость улучшения ответа на индукцию и снижение числа первично-рефрактерных случаев заболевания, а также положительное влияние лучшего ответа на отдаленные результаты лечения. В качестве основы для проведения индукционной химиоиммунотерапии рассмотреть протоколы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

По итогам рассмотрения основных вопросов участники Совета экспертов постановили:

1. Обновить проект национальных клинических рекомендаций в части лечения пациентов с НБ ввиду изменений в практике лечения и внедрения новых методов терапии. Согласовать обновленный проект национальных клинических рекомендаций в ноябре 2023 г. в рамках IV объединенного Конгресса РОДОГ для подачи на рассмотрение в Министерство здравоохранения Российской Федерации.

2. Рекомендовать включение ИТ динутуксимабом бета в качестве обязательной опции лечения первичных пациентов с НБ высокого риска, а также рефрактерных и рецидивирующих форм НБ согласно актуальной клинической практике. Рекомендовать включение ИТ препаратом динутуксимаб бета в проект национальных клинических рекомендаций.

3. Изучить вопрос увеличения количества курсов ИТ динутуксимабом бета (более 5) на основании международного опыта, в частности при назначении препарата пациентам с рефрактерными или рецидивирующими формами заболевания при достижении частичного ответа на химиоиммунотерапию (режимы ToTem/IrTem + динутуксимаб бета). Рекомендовать включение в проект национальных клинических рекомендаций химиоиммунотерапии и монотерапии с применением динутуксимаба бета как опции терапии для пациентов с рецидивами и рефрактерными формами НБ.

4. Включить в национальные клинические рекомендации по лечению пациентов с рецидивами и рефрактерными формами НБ протоколы гаплоидентичной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в качестве одного из вариантов консолидационной терапии при условии достижения объективного ответа на предшествующее лечение.

В качестве основы рассмотреть протокол НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург) и НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва) с последующим назначением препарата динутуксимаб бета в монотерапии.

5. Направить обращение в Фонд «Круг Добра» о возможности формирования резерва лекарственного препарата в учреждениях для обеспечения доступности ИТ для пациентов в кратчайшие сроки в целях выполнения протоколов лечения. Принцип текущей процедуры по утверждению и обеспечению заявок в Фонд «Круг Добра» должен быть пересмотрен и ориентирован на ускоренную процедуру для всех онкологических пациентов ввиду соблюдения временных сроков для выполнения протоколов лечения.

6. Рассмотреть переход на унифицированные формы документов для ускорения принятия решений по заявкам на пациентов с НБ в рамках взаимодействия с региональными органами здравоохранения и Фондом «Круг Добра» (отражение обязательной информации в медицинской документации).

Участники Совета экспертов заключили, что накопленный в России за последние несколько лет положительный опыт в лечении НБ высокого риска, работа Фонда «Круг Добра», проводимые научно-практические мероприятия на национальном/федеральном и региональном уровнях, расширенное применение ИТ препаратом динутуксимаб бета в схемах лечения НБ, а также обновление национальных клинических рекомендаций с включением ИТ позволят улучшить показатели выживаемости пациентов, сократить смертность от основного заболевания и осложнений и улучшить качество жизни пациентов с НБ.