

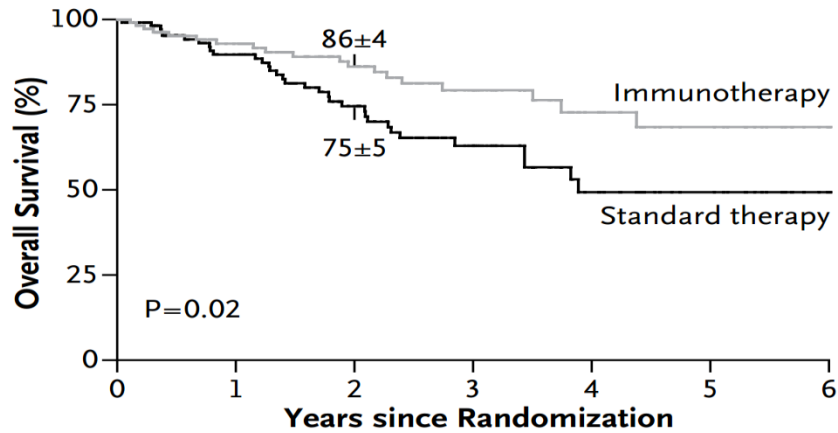
Новые подходы в иммунотерапии нейробластомы: виды терапии моноклональными антителами, доступные в России

Казанцев Илья Викторович

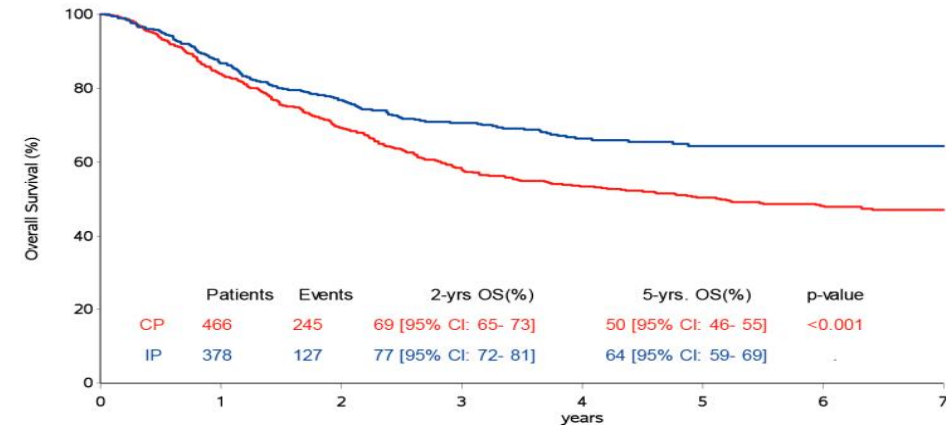
НИИДОГиТ им. Р.М.Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,
Санкт-Петербург

«Эра иммунотерапии»

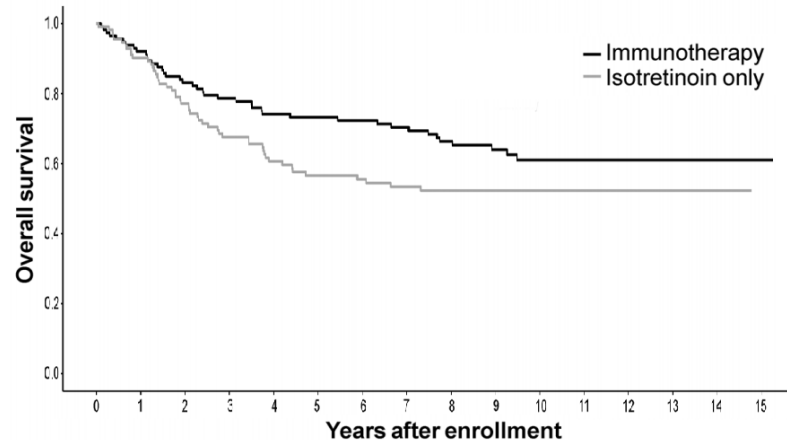
Когорта COG ANBL0032 (n=226)



Когорта SIOPEN HR-NBL1 (n=844)



Отдаленные результаты



Применение поддерживающей анти-GD2 терапии у пациентов с НБ группы высокого риска приводит к достоверному увеличению долгосрочной БСВ и ОВ

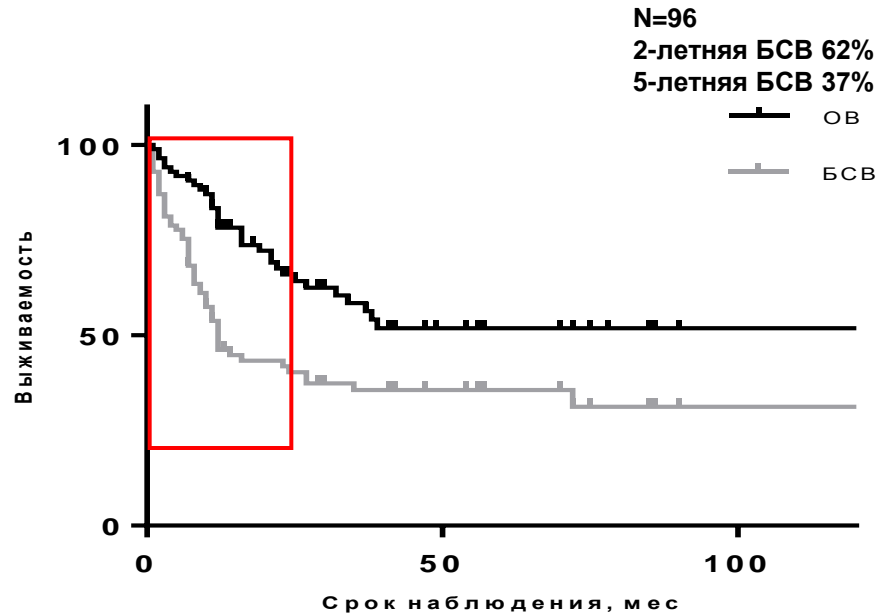
¹ Yu A et al. NEJM 2010;363:1324-1334

² Yu AL et al. Clin Cancer Res 2021;27(8):2179-2189.

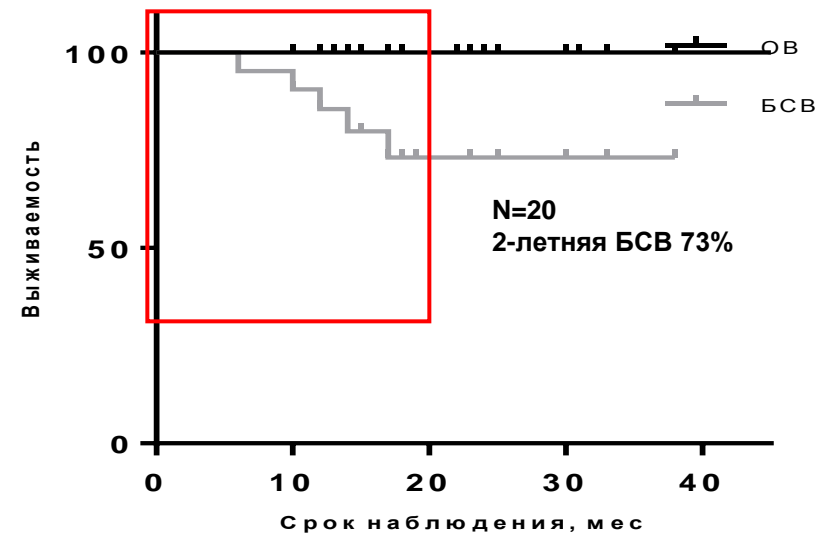
³ Ladenstein R et al. Cancers (Basel) 2020 12(2): 309.

Иммунотерапия у пациентов группы высокого риска

Ауто-ТГСК (2008-2019)



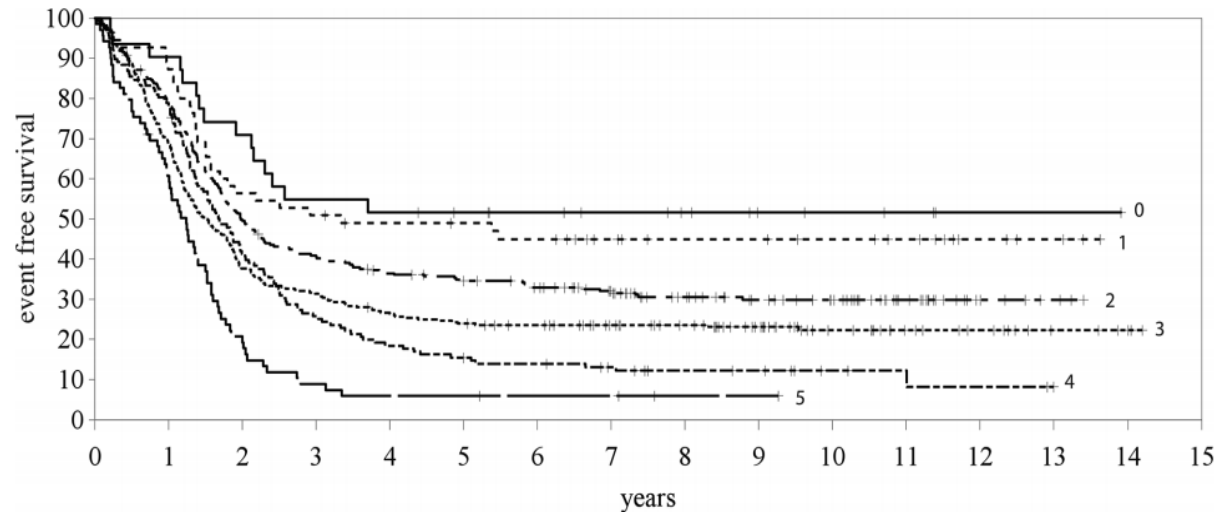
Ауто-ТГСК + anti-GD2



Медиана срока до начала ИТ 5 (2-10) месяцев

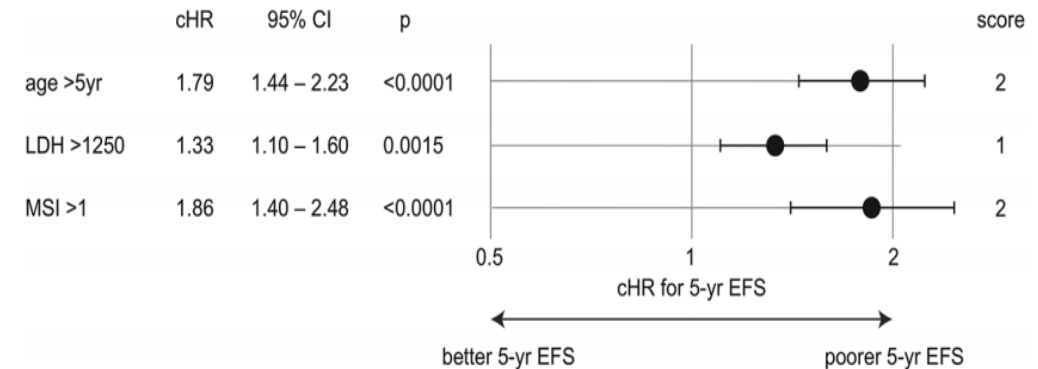
Группа сверхвысокого риска

Когорта HR-NBL-1/SIOPEN (n=1053)¹



Score	Patients	Events	5-yr EFS [95% CI]
0	31	15	52 [33-67]
1	55	30	49 [35-61]
2	272	187	35 [29-40]
3	301	231	24 [19-29]
4	137	120	15 [10-22]
5	69	64	6 [2-13]

Результаты многофакторного анализа¹



Основные факторы

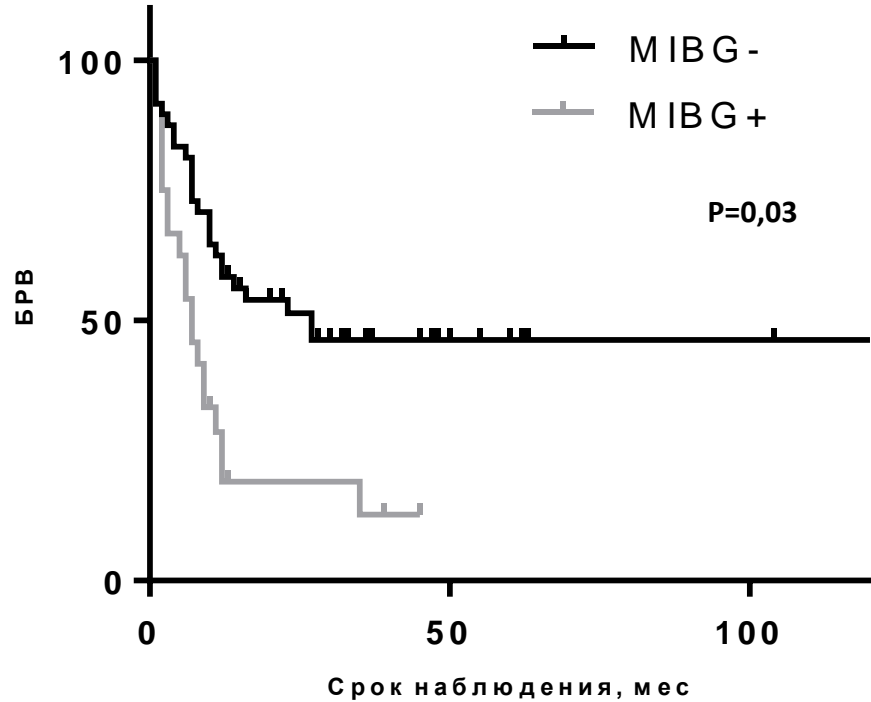
- Возраст более 5 лет (2 балла)
- Исходный уровень ЛДГ (1 балл)
- Объем метастатического поражения (1, 2 балла)

У 5/21 пациентов, развивших рецидив значения в 3(n=3) – 5 (n=2) баллов

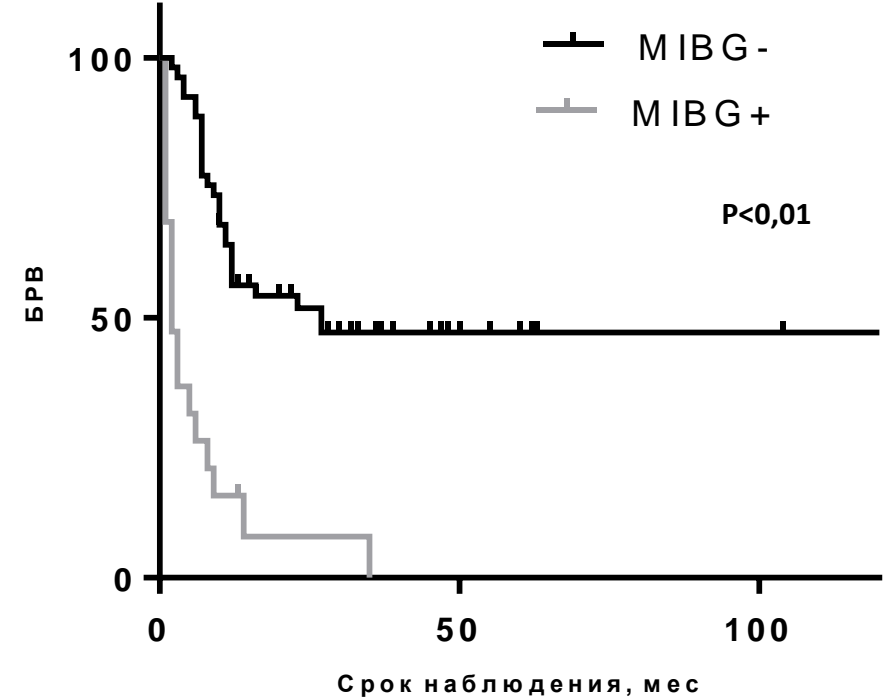
¹Morgenstern DA et al. Pediatr Blood Cancer 2018 Nov;65(11):e27363.

MIBG-статус и риск рецидива

MIBG+ перед ауто-ТГСК



MIBG+ после ауто-ТГСК



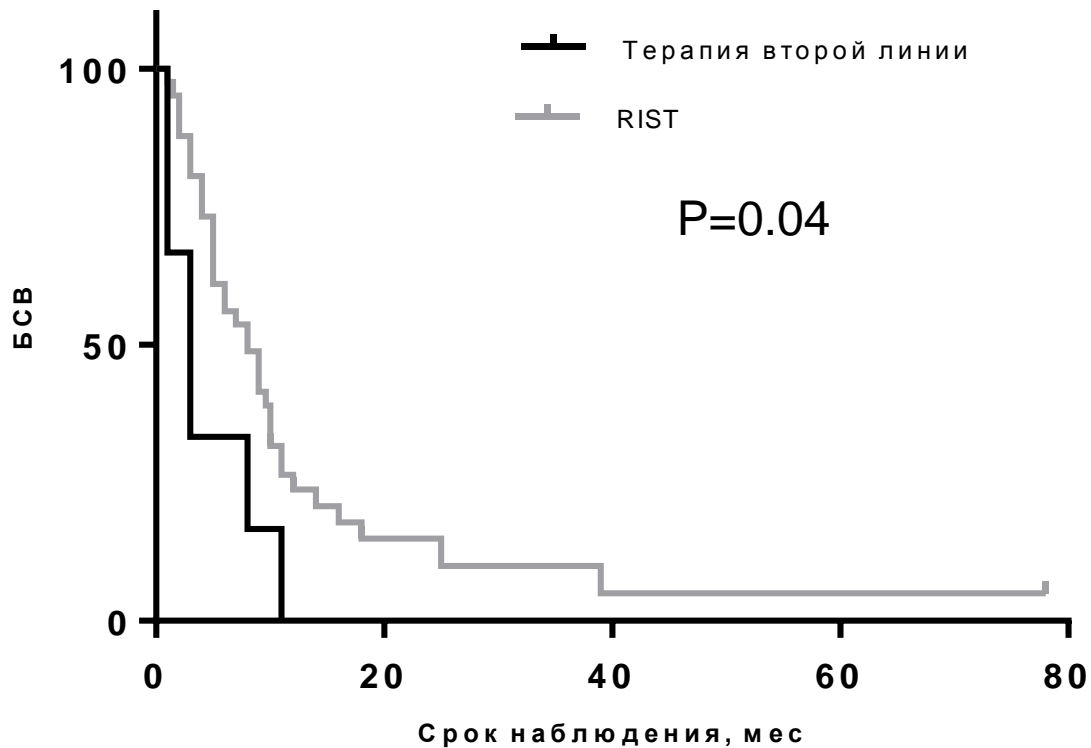
Показания к назначению иммунотерапии у первичных пациентов группы высокого риска

6. Достижение полного (ПО), очень хорошего частичного (ОХЧО) или частичного ответа после индукционной терапии согласно международным критериям оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой с модификацией ответа согласно критериям SIOPEN:

- а) полная санация костного мозга и нивелирование всех метастатических очагов;
- б) полная санация костного мозга и достижение частичного ответа со стороны других зон метастазирования с уменьшением не менее чем на 50% очагов патологического накопления радиофармпрепарата по данным контрольной сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ по сравнению с инициальным поражением и **наличие не более трех МЙБГ-позитивных остеомерулллярных очагов.**

Оценка ответа проводится после 6 курсов индукционной терапии (с обязательным выполнением сцинтиграфии с МЙБГ или ПЭТ\КТ с ¹⁸F-ФДГ для МЙБГ-негативных опухолей, пункции костного мозга из 4-х точек и трепанобиопсии костного мозга из 2-х точек (для детей старше 12 мес.), КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости с контрастным усилением, МРТ головного мозга с контрастным усилением).

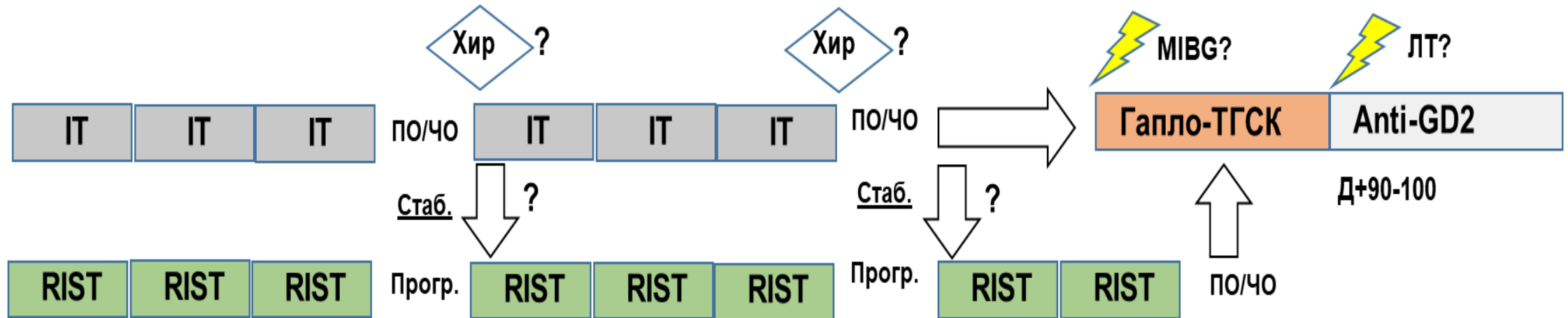
Проблема рецидивов



	ПХТ (n=20)	RIST (n=58)
Медиана БСВ, мес	3 (1-11)	7,5 (1-78)
Клинический эффект	60%	87%
Полный ответ		17%
Частичный ответ	20%	39%
Стабилизация	40%	31%

- 15-40% пациентов не ответят на терапию
- 30-40% пациентов достигнут только стабилизации заболевания
- Медиана длительности ответа 3-7,5 мес.

Тактика терапии при рецидиве



KM
 КТ/МРТ
 MIBG
 NSE

KM
 КТ/МРТ
 MIBG
 NSE

KM
 КТ/МРТ
 MIBG
 NSE

KM
 КТ/МРТ
 MIBG
 NSE

KM
 КТ/МРТ
 MIBG
 NSE

Показания к иммунотерапии при рецидиве

6. Достижение полного (ПО), очень хорошего частичного (ОХЧО) или частичного ответа после индукционной терапии согласно международным критериям оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой с модификацией ответа согласно критериям SIOPEX:

- а) полная **санация костного мозга** и нивелирование всех метастатических очагов;
- б) полная санация костного мозга и достижение частичного ответа со стороны других зон метастазирования с уменьшением не менее чем на 50% очагов патологического накопления радиофармпрепарата по данным контрольной **сцинтиграфии с 123I-МЙБГ** по сравнению с инициальным поражением и наличие не более трех МЙБГ-позитивных остеоимедуллярных очагов.

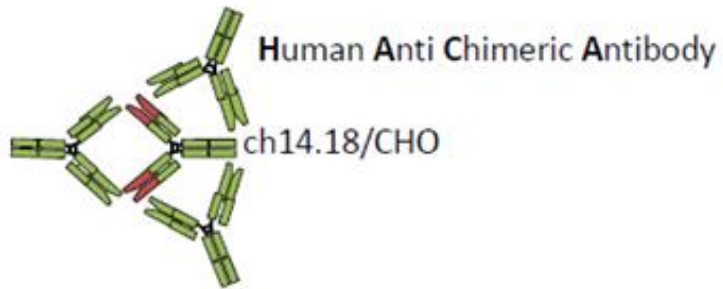
7. Пациенты с рецидивами НБ группы **высокого/ промежуточного риска**, достигшие **ПО или ОХЧО** на любой комбинации противорецидивной терапии (полная санация костного мозга, остеоимедуллярных очагов и метастазов в мягких тканях).

Иммунотерапия у пациентов с резистентностью или рецидивом

Группа	Возр.	Показания	Н курсов	Осложнения	Статус
«Терапия спасения»	10	IV ст., 3 ^й рец. (кости), прогр.	1	лихорадка, отеки	Смерть
	6	IV ст., 2 ^й ранний рец. после гапло-ТГСК	1	лихорадка	Смерть
	8	III ст., 3 ^й лок. рец., ЧО.	5	лихорадка	ЧО
	15	III ст., 2 ^й лок. рец., ПО.	5	лихорадка	ПО
	17	IV ст., перв.рец., гапло-ТГСК	3	лихорадка, боль	ПО 55 мес, Рец

- Проблема тайминга терапии
- Отличие в схеме терапии (5 курсов anti-GD2 без IL-2)
- Не всегда эффективна монотерапия

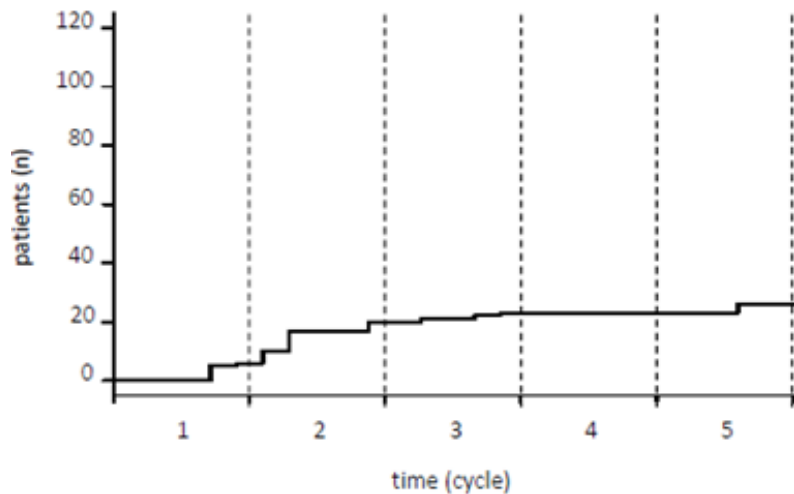
Динутуксимаб – химерное анти-GD2 МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО



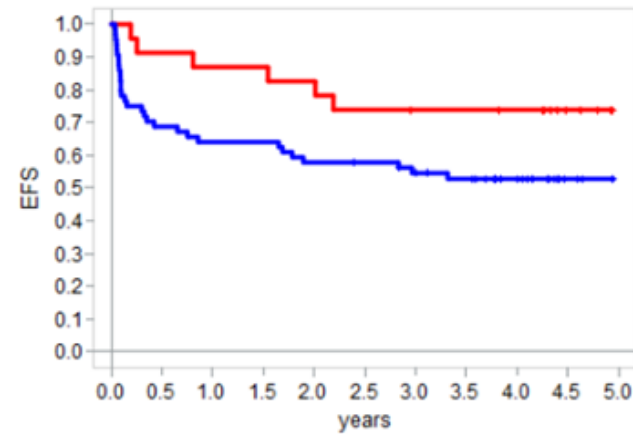
patients that completed cycle 5 were analyzed for HACA response and grouped into

- HACA positive (red)
- HACA negative (blue)

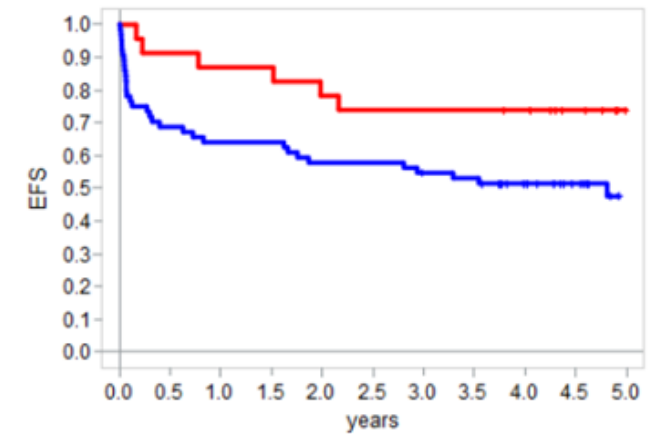
Start date for analysis = end of ch14.18/CHO + IL2 therapy



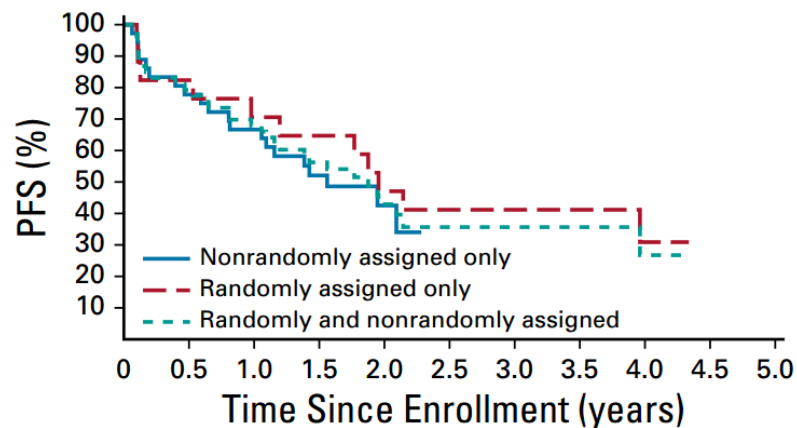
datalock 10 /2018



datalock 09 /2019



Химио-иммуноterapia



- ПО/ЧО у 22/53 пациентов (41,5%), стабилизация у 22/53 (41,5%)
- 1-летняя БСВ и ОВ 67.9% ± 6.4% (95% CI, 55.4% to 80.5%) и 84.9% ± 4.9% (95% CI, 75.3% to 94.6%), соответственно

Предварительные результаты BEACON

Arm T		
Days 1 - 5	Temozolomide 200 mg/m ² /d PO	Every 4 weeks
Arm BT		
Days 1 - 5	Temozolomide 200 mg/m ² /d PO	Every 4 weeks
Day 1 / Day 15	Bevacizumab 10mg/kg IV	Every 4 weeks
Arm IT		
Days 1 - 5	Temozolomide 100 mg/m ² /d PO	Every 3 weeks
Days 1 - 5	Irinotecan 50 mg/m ² /d IV	Every 3 weeks
Arm BIT		
Days1 - 5	Temozolomide 100 mg/m ² /d PO	Every 3 weeks
Days 1 - 5	Irinotecan 50 mg/m ² /d IV	Every 3 weeks
Day 1	Bevacizumab 15 mg/kg IV	Every 3 weeks

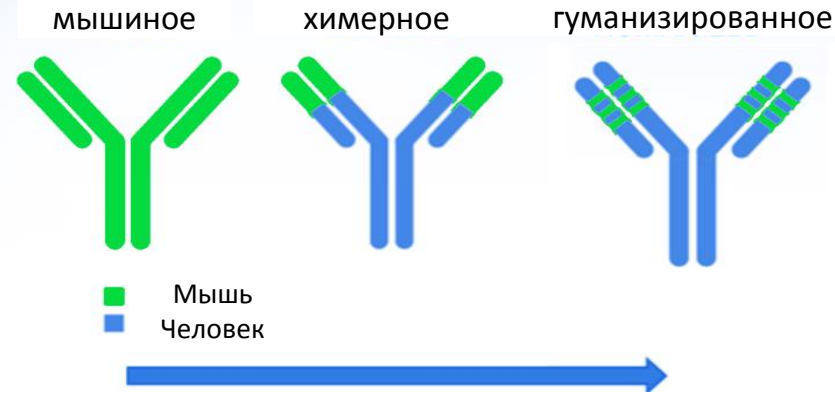
CCLG Relapse/Refractory High-Risk Neuroblastoma
Treatment Options v 2.0 March 2015

- 65 пациентов, ХТ vs. ХИТ
- 1-летняя БСВ 27% для ХТ и 57% в ветке химио-иммунотерапии (HR 0.63, p = 0.19)
- Отсутствие различий в ОВ.

Накситамаб – гуманизированное анти-GD2 моноклональное антитело

Рекомбинантное гуманизированное МАТ класса IgGk против GD2, который экспрессируется на клетках нейробластомы и других опухолях нейроэктодермального происхождения¹

Весь комплементарно-детерминированный регион (CDR) как тяжелой так и легкой цепи мышиной гибридомы, mu3F8, перенесен на переменные легкую и тяжелую цепи человеческого IgG1 для снижения выработки нейтрализующих антител против МАТ²



Дифференцированное связывание с рецепторами и противоопухолевая эффективность в доклинических исследованиях, при этом ADCC и CDC сопоставимы с мышиными и химерными МАТ к GD2¹

Более высокая степень сродства с GD2 чем 14.18 GD2 МАТ³. Связываясь с GD2, индуцирует иммуноопосредованную противоопухолевую цитотоксическую реакцию²

Накситамаб – анти-GD2 МАТ для лечения нейробластомы (НБ) высокого риска с поражением костей и\или костного мозга, как терапия первой линии, при рефрактерной и рецидивирующей НБ

ADCC, антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксическая реакция; CDC, комплемент опосредованная цитотоксическая реакция; CDR, комплементарно-детерминированный регион; Ig, иммуноглобулин; МАТ, моноклональное антитело; NK, нормальные киллеры.

1. Sait S, Modak SI. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17:889-904. 2. Cheung NK, et al. Oncolimmunology. 2012;1:4:477-86 3. Lisby S et al. Pediatric Blood and Cancer, Volume 67, Issue S4, Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 2020Abstract 945 .

Показания и противопоказания

- Показания: Накситамаб показан в комбинации с Гранулоцитарно-макрофагальным колонистимулирующим фактором (ГМ-КСФ) для лечения детей старше **1 года** и взрослых с **рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой высокого-риска с поражением костей и/или костного мозга** при достижении **частичного, минимального ответа или стабилизации заболевания на предшествующую терапию.**¹

Это показание одобрено при ускоренном утверждении на основе общей частоты ответа и продолжительности ответа. Дальнейшее одобрение этого показания может зависеть от подтверждения и описания клинической пользы в подтверждающих исследованиях

- Противопоказания: развитие тяжелой реакции гиперчувствительности на Накситамаб в анамнезе. Реакции, включающие анафилаксию.¹

¹ Danyelza® (naxitamab-gqgk). Prescribing Information: 1. Indications and usage. Y-mAbs Therapeutics, Inc.; 25NOV2020.

Регистрационные клинические исследования

Исследование 201¹ Мульти центровое

Фаза 2 исследования накситамаба (hu3F8) в комбинации с ГМ-КСФ среди пациентов с первично-рефрактерной нейробластомой высокого риска или неполным ответом в костях/костном мозге на предыдущую терапию при рецидиве или прогрессии.

ГМ-КСФ: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор;

Исследование 12-230² Одно центровое (США)

Фазы 1/2 исследования накситамаба в комбинации с ГМ-ККСФ среди пациентов с нейробластомой высокого риска

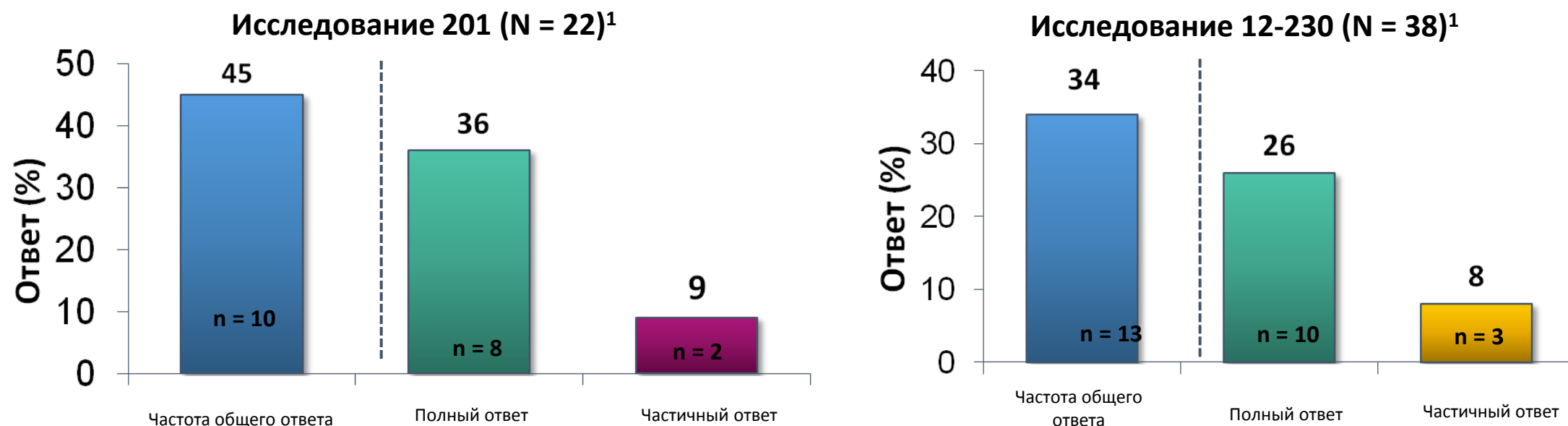
- Фаза I: Рефрактерная или рецидивирующая НБ, резистентная к стандартной терапии
- Фаза II: первично- или вторично- рефрактерное заболевание с поражением в КМ и/или костях

- Пациенты с прогрессией заболевания были исключены
- Все пациенты получили по крайней мере 1 курс системной терапии для лечения очагов вне костей или костного мозга перед включением в исследование

1. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363373>. Accessed Dec 1, 2020.

2. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757626>. Accessed Dec 1, 2020.

Частота ответов: исследования 201 и 12-230



Продолжительность ответа (DOR)	Исследование 201 (N=22) ¹	Исследование 12-230 (N=38) ¹
Медиана (95% ДИ) месяцев	6.2 (4.9-Не подлежит оценке)	Не подлежит оценке
Ответившие с DOR ≥ 6 месяцев	30%	23%

CI, ДИ, доверительный интервал; CR, полный ответ; ORR, общая частота ответа (CR or PR в костях и/или КМ в соответствии с международными критериями оценки, пересмотренные в 2017, и подтвержденные как минимум одной последующей оценкой), PR, частичный ответ. Запланированное облучение первичного участка было разрешено. При оценке ответа были исключены облученные участки; 1) Популяция для анализа эффективности: заболевание, подлежащее оценке на исходном уровне, согласно независимой патологоанатомической оценке и визуализации.

Эффективность терапии

Исследование с 2017 по август 2020г	Пациенты с CR в рамках программы расширенного доступа
Приняли участие	73 пациента
Первая полная ремиссия	55 пациентов
Вторая полная ремиссия	18 пациентов
Завершили терапию	58 (79,5%) пациентов
Грейд 4 / ранний рецидив	4 (5%) пациента / 10 (14%) пациентов
3-х летняя EFS пациенты с первой полной ремиссией	74,3% 95% ДИ = (62,7%, 88,1%)
3-х летняя OR пациенты с первой полной ремиссией	91,6% 95% ДИ = (82,4%, 100%)
3-х летняя EFS пациенты с второй полной ремиссией	19.3% 95% ДИ = (4.2%, 89.4%)
3-х летняя OR пациенты с второй полной ремиссией	66.1% 95% ДИ = (36.6%, 100%)

Mora J wt al. *Pediatr Blood and Cancer* 2021 Oct;68(10):e29121. doi: 10.1002/pbc.29121. Epub 2021 May 22.

Received: 1 April 2021 | Revised: 30 April 2021 | Accepted: 3 May 2021

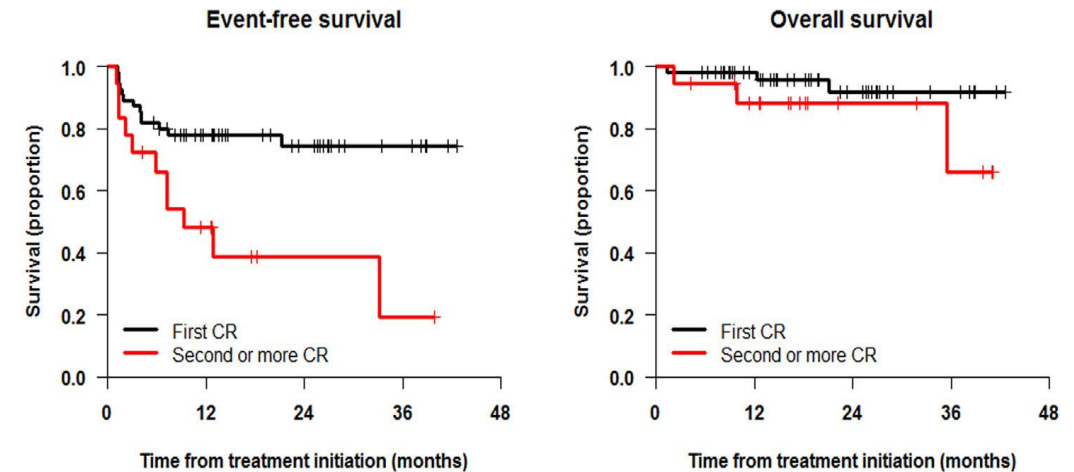
DOI: 10.1002/pbc.29121

ONCOLOGY: RESEARCH ARTICLE



Naxitamab combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as consolidation for high-risk neuroblastoma patients in complete remission

Jaume Mora | Alicia Castañeda | Maite Gorostegui | Vicente Santa-María | Moira Garraus | Juan Pablo Muñoz | Amalia Varo | Sara Perez-Jaume | Salvador Mañe



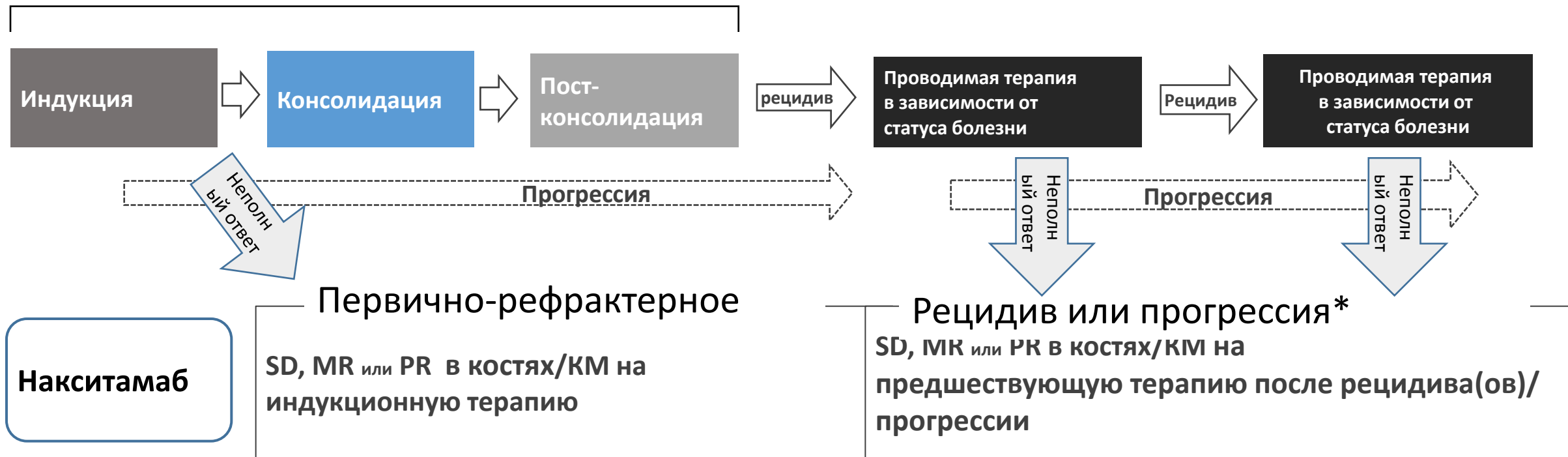
N at risk						N at risk					
	55	31	18	6	0		55	41	20	7	0
1st CR	55	31	18	6	0	1st CR	55	41	20	7	0
2nd or more CR	18	7	2	1	0	2nd or more CR	18	13	5	3	0

Эффективность химио-иммунотерапии

- 90 пациентов с первичной резистентностью (n=8) /рецидивом (n=82) нейробластомы, в том числе пациенты, ранее получавшие иммунотерапию и/или ПХТ с иринотеканом/темозоломидом получили 503 цикла терапии HITS
- Лечение в рамках протокола (n=38) или программы расширенного доступа (n=52)
- Ответы: ПО (26%), ЧО (11%), смешанный ответ (9%), стабилизация (27%), прогрессирование (27%)
- Ответы у 48% пациентов с мягкотканными очагами, 66% пациентов с MIBG-активными костными очагами и/или поражением костного мозга (57%)
- Ответы у 100% пациентов с первичной резистентностью, 61% пациентов с рецидивами
- Ответы у 64% пациентов, ранее получавших ПХТ и 42% ранее получавших иммунотерапию
- Меньше ответов (25%) при амплификации MYCN

Тактика применения накситамаба

Терапия первой линии

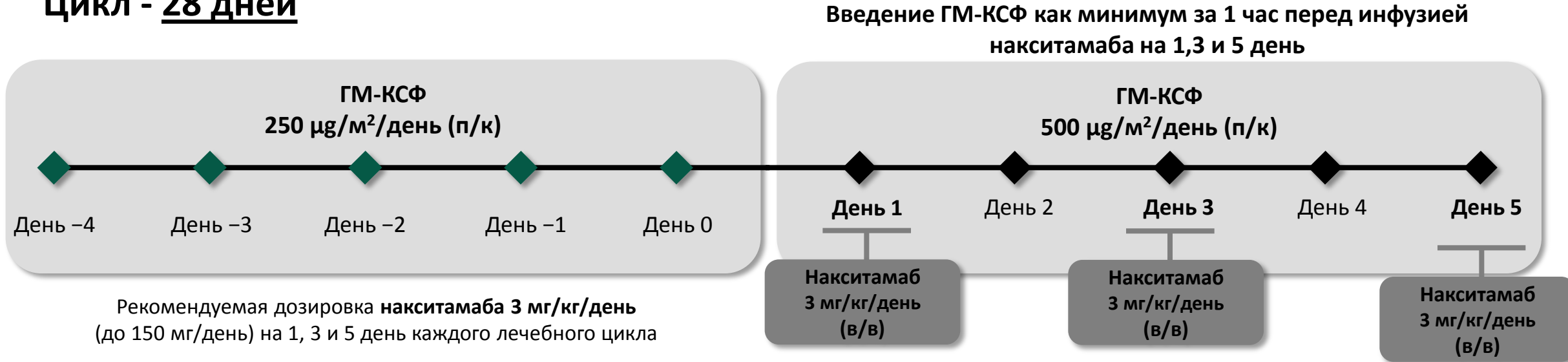


КМ; костный мозг; MR, минимальный ответ; PR, частичный ответ; SD, стабилизация заболевания

* предшествующий эпизод(ы) рецидива или прогрессии заболевания (вторично-рефрактерное заболевание)

Накситамаб в комбинации с ГМ-КСФ

Цикл - 28 дней



Лечебные циклы повторяются каждые 4 недели до достижения полного или частичного ответа, с последующими 5 дополнительными циклами каждые 4 недели

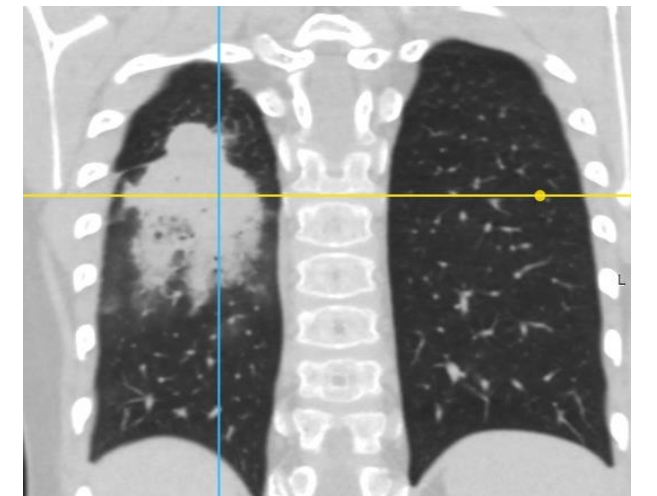
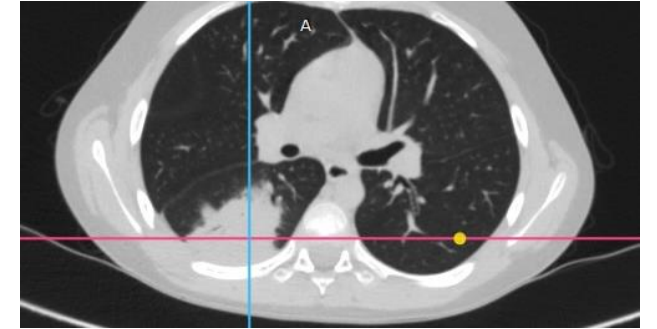
- **Первично-рефрактерная** нейробластома высокого риска или **рецидив заболевания** с поражением костей и/или костного мозга, **достижение SD, MR или PR**¹
- Первая или последующие ремиссии, сохранение минимальной остаточной болезни²

¹ Danyelza® (naxitamab-gqgk). Prescribing Information: 2.1 Recommended dosage and 2.5 Administration. Y-mAbs Therapeutics, Inc.; 25NOV2020.

² Mora J. et al. Naxitamab combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as consolidation for high-risk neuroblastoma patients in complete remission //Pediatric blood & cancer. – 2021. – С. e29121.

Клинический случай 2 (9 лет)

- Нейробластома правого надпочечника , IV стадия (поражение костей, печени), MYCNamp-, del1p+
- Терапия по протоколу NB-2004
- Первый ранний системный рецидив с поражением костей
- Противорецидивная терапия (8 курсов ПХТ по схеме N7, 12 курсов ПХТ по схеме иринотекан/темодал, 3 курса ПХТ по схеме RIST), **частичный ответ**
- Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (отца) 07.2021
- 5 циклов ГМ-КСФ + накситамаб
- **Хороший частичный ответ**



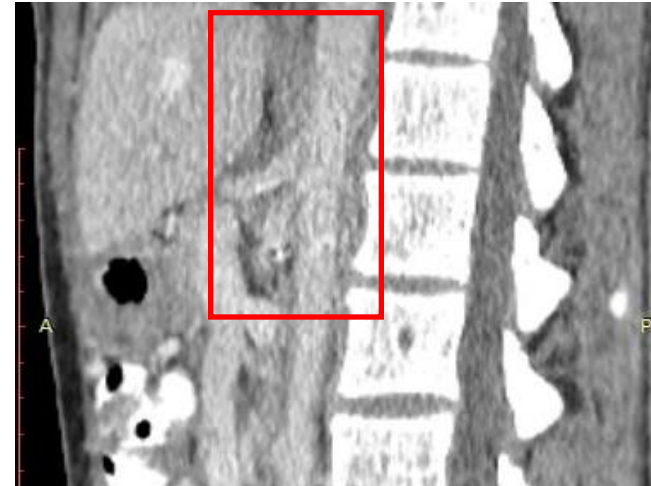
Химио-иммуноterapia (режим HITS)

Цикл - 21 день



- Подтвержденная **прогрессия заболевания** (в соответствии с INRC) во время проведения комбинированной химиотерапии
- Подтвержденный **рецидив**, определяемый как рецидив после ответа на предыдущее лечение
- Подтвержденное **рефрактерное заболевание**, определяемое как стойкое метастатическое заболевание (в соответствии с INRC) несмотря на комбинированное химиотерапевтическое лечение

Клинический случай 3 (18 лет)



- Низкодифференцированная нейробластома левого надпочечника IV стадия INSS, M стадия INRGSS, MYCNamp-, del1p36+, группа высокого риска (2011).
- Терапия по протоколу GPOH NB2004
- Первый поздний локальный рецидив (2017).
- Хирургическое лечение
- Второй ранний локальный рецидив (2018).
- Хирургическое лечение
- Третий локальный рецидив (2021)
- ПХТ второй линии (стабилизация)
- 5 циклов HITS



Кандидаты на терапию

- Пациент 2 года 9 месяцев. Недифференцированная нейробластома паравертебральной локализации IV стадии (поражение к/м, костей) MYCN^{amp}- del1p36- del11q23+. Состояние после терапии по протоколу NB 2004 для группы высокого риска. Частичный ответ. Отрицательная динамика по данным сцинтиграфии с 123I-MIBG. Состояние после ПХТ второй линии. Стабилизация.
- Одобрено проведение терапии по схеме HITS
- Пациент 7 лет. Недифференцированная нейробластома паравертебральной локализации IV стадии (поражение к/м, костей) MYCN^{amp}- del1p36- del11q23-. Состояние после терапии по протоколу NB 2004 для группы высокого риска (завершена в 2018 году). Частичный ответ. Отрицательная динамика по данным сцинтиграфии с 123I-MIBG. Длительная стабилизация на фоне метрономной терапии.
- Одобрено проведение терапии по схеме накситамаб + GM-CSF

Побочные реакции (> 10%): исследование 201

Побочные реакции ^{1,2,a}	Накситамаб с ГМ-КСФ (n = 25)	
	Все грейды, %	Грейд 3 или 4, %
Общие реакции и реакции на введение		
Боль ^b	100	72
Реакции на инфузию ^c	100	68
Отек	28	0
Усталость ^d	28	0
Лихорадка ^e	28	0
Респираторные, торакальные и средостенные расстройства		
Кашель	60	0
Ринорея	24	0
Сосудистые расстройства		
Гипертония	44	4
Желудочно-кишечные расстройства		
Рвота	60	4
Диарея	56	8
Тошнота	56	0
Заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки		
Крапивница ^f	32	4
Расстройства ритма		
Тахикардия ^g	84	4
Заболевания глаза		
Неврологические расстройства глаза ^h	24	0

Побочные реакции ^{1,2,a}	Накситамаб с ГМ-КСФ (n = 25)	
	Все грейды, %	Грейд 3 или 4, %
Расстройства нервной системы		
Периферическая нейропатия ⁱ	32	0
Головная боль	28	8
Снижение уровня сознания	24	16
Расстройства иммунной системы		
Анафилактические реакции	12	12
Метаболические расстройства		
Сниженный аппетит	16	0
Инфекции		
Грипп	12	0
Риновирусная инфекция	12	0
Инфекция верхних дыхательных путей	12	0
Снижение веса	12	0
Психиатрические расстройства		
Беспокойство	12	0

^a Побочные реакции были оценены в соответствии с СТСАЕ версия 5.0. ^b включает боль, боль в животе, боль в конечностях, боль в костях, боль в шее, боль в спине и боль в опорно-двигательном аппарате. ^c реакции на инфузию включают гипотонию, бронхоспазм, гиперемию, хрипы, стридор, крапивницу, одышку, гипертермию, отек лица, отек рта, отек языка, отек губ, отек дыхательных путей, озноб, гипоксию, зуд и сыпь, возникающие в день инфузии или на следующий день. ^d К утомляемости относятся утомляемость, астения. ^e Лихорадка, не возникающая в день инфузии или на следующий день после инфузии. ^f Крапивница, не возникающая в день инфузии или на следующий день после инфузии. ^g Тахикардия включает синусовую тахикардию и тахикардию. ^h Неврологические нарушения глаз включают неравные зрачки, нечеткость зрения и мидриаз. ⁱ Периферическая нейропатия включает периферическую сенсорную нейропатию, парестезию и невралгию.

¹ Danyelza® (naxitamab-gqgk). FULL Prescribing information: 6.1 Clinical trials experience. Y-mAbs Therapeutics, Inc.; 2020.

² National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0.

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Published 27 Nov 2017. Accessed 16 Oct 2020.

Побочные реакции (> 10%): исследование 12-230

Нежелательные явления ^{1,а}	Накситамаб с ГМ-КСФ (n = 72)		Побочные реакции ^{1,2,а}	Накситамаб с ГМ-КСФ (n = 25)	
	Все ст. тяжести, %	Ст. тяжести 3 или 4, %		Все грейды, %	Грейд 3 или 4, %
Общие нарушения и нарушения в месте введения			Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
→ Реакция, связанная с инфузией ^с	94	32	Снижение аппетита	53	4,2
→ Боль ^д	94	2,8	Нарушения со стороны нервной системы		
Усталость ^е	44	0	→ Периферическая нейропатия ^г	25	0
Реакция в месте инъекции	28	0	Головная боль	18	0
Локализованный отек Лихорадка ^ф	25	0	Летаргия	14	0
	11	0	Психические расстройства		
Нарушения со стороны сосудов			Беспокойство	26	0
→ Гипертензия	28	7	Повышенная чувствительность	25	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			Данные исследований		
Рвота	63	2,8	Патологические дыхательные шумы	15	0
Тошнота	57	1,4	Травмы и осложнения процедур		
Диарея	50	4,2	Кровоподтек	15	0
Запор	15	0	Инфекционные и паразитарные заболевания		
Заболевания кожи и подкожной клетчатки			Риновирусная инфекция	14	0
Многоформная эритема Гипергидроз	33	0	Энтеровирусная инфекция	13	0
Эритема	17	0	Нарушения со стороны органа зрения		
	11	0	→ Неврологические расстройства глаз ^h	19	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
Кашель	57	0			
Боль в ротоглотке Ринорея	15	0			
	15	0			
Нарушения со стороны сердца					
Синусовая тахикардия	44	1,4			

^а В исследовании 12-230 были зарегистрированы все нежелательные явления, возникающие в циклах 1 и 2, и нежелательные явления степени тяжести ≥ 3 , возникающие в последующих циклах. На этапе определения дозы также сообщалось о неожиданных нежелательных явлениях 2-й степени тяжести для цикла 3 и более поздних. ^с Инфузионная реакция, возникающая в день или после инфузии [гипотензия, бронхоспазм, покраснение, хрипы, свистящее дыхание, крапивница, одышка, лихорадка, отек лица, периорбитальный отек, отек губ, отек языка, озноб, гипоксия, зуд, макулопапулезная и эритематозная сыпь]. ^д Боль [боль, боль в животе, боль в конечностях, боль в костях, боль в шее, боль в спине, экстракардиальная боль в груди, боль в боку, скелетно-мышечная боль]. ^е Усталость [усталость, астения]. ^ф Лихорадка, возникшая не в день инфузии или после инфузии. ^г Периферическая нейропатия [периферическая сенсорная нейропатия, периферическая двигательная нейропатия, парестезия, невралгия]. ^h Неврологические нарушения зрения [разный диаметр зрачков, затуманенное зрение, нарушение аккомодации, нарушение зрения, светобоязнь].



Команда НИИДОГиТ им.Р.М.Горбачевой



д.м.н.проф. Зубаровская Л.С.

д.м.н.проф. Пунанов Ю.А.

д.м.н.проф. Кулагин А.Д.

к.м.н. Сафонова С.А.

ОТКМ для детей №2

Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В., Голенкова М.С., Богданова О.И., Галимов А.Н., Юдинцева О.С.

Анестезиология и реанимация

Голощаров О.В., Щербаков А.А. Богомольный М.П., Гончарова Е.В., Заводова И.Е.

Неврология

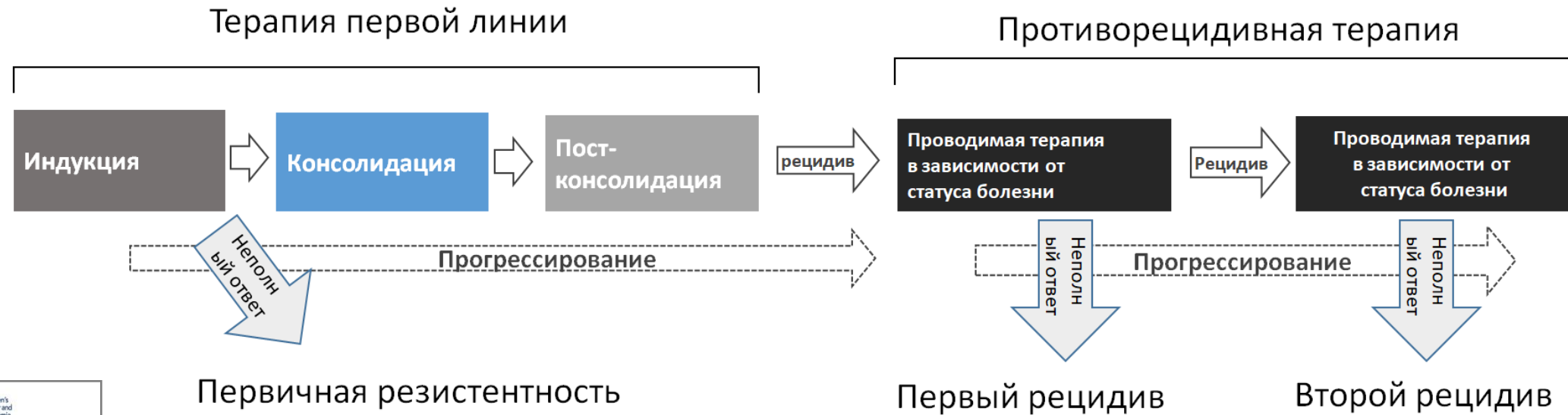
Скиба Я.Б., Яковлева В.А.

Хирургия

Швецов А.Н., Захаренко А.А, Гургенидзе Н.Н.,
Зайцева А.Н.



Возможная тактика терапии

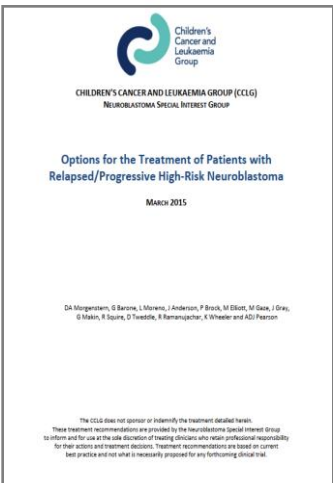


Клинические рекомендации, в т.ч. опциональная терапия

- Индукция на основе TEMIRI
- + / - Локальный контроль
- + / - Химио-иммуноterapia
- Консолидация (алло-ТГСК, иммуноterapia)
- + / - Постконсолидация

Индивидуальная терапия

Стратификация рецидивов?



ОБНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ФОНДА КРУГ ДОБРА ПРЕПАРАТА ДИНУТУКСИМАБ БЕТА



Общие критерии

1. Возраст на момент постановки диагноза нейробластома/ганглионейробластома от 0 мес. до 18 лет.
2. Подтвержденный диагноз «нейробластома»/«ганглионейробластома» (положительные результаты первичного исследования (референс) гистологических и/или цитологических препаратов и цитогенетическое исследование в федеральном центре).
3. Показатель общего состояния $\geq 70\%$ (значение по Лански или Карновски) на момент определения показаний к иммунотерапии.

Группа 1: Иммунотерапия после проведения ТГСК в фазе постконсолидации

- а) Нейробластома группы высокого риска (заболевание группы высокого риска определяется как 2, 3, 4 и 4s стадии по INSS с амплификацией гена MYCN или 4 стадия по INSS без амплификации гена MYCN в группе детей старше 12 мес).
- б) Достижение по меньшей мере частичного ответа на химиотерапию согласно международным критериям оценки ответа на терапию. Оценка ответа проводится после 6 курсов индукционной терапии (с обязательным выполнением сцинтиграфии с МЙБГ или при невозможности ПЭТ\КТ с 18F-ФДГ, пункции костного мозга из 4-х точек и трепанобиопсии костного мозга из 2-х точек (для детей старше 12 мес.).
- в) пункты 1-3 общих критериев.

Группа 2: Иммунотерапия для рефрактерных пациентов с нейробластомой вне зависимости от остаточного заболевания.

- а) рефрактерное течение заболевания при проведении протокола лечения (подтверждается на основании рутинных исследований: сцинтиграфии с МЙБГ или при невозможности ПЭТ\КТ с 18F-ФДГ, пункции костного мозга из 4-х точек и трепанобиопсии костного мозга из 2-х точек (для детей старше 12 мес.))
- б) пункты 1-3 общих критериев.

Группа 3: Иммунотерапия для пациентов с рецидивами нейробластомы вне зависимости от остаточного заболевания:

- А) Достижение стабилизации активно прогрессирующей нейробластомы любыми доступными методами (статус стабилизации подтверждается рутинными исследованиями: сцинтиграфией с МЙБГ или при невозможности ПЭТ\КТ с 18F-ФДГ, пункции костного мозга из 4-х точек и трепанобиопсии костного мозга из 2-х точек (для детей старше 12 мес.))

Б) пункты 1-3 общих критериев.

<https://фондкругдобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей/>



Заключение

- Существование двух препаратов
- Возможность применения при наличии опытной мультидисциплинарной команды

Благодарность



Спасибо за внимание