

*К.К. Лактионов¹, А.Л. Арзуманян¹, Л.В. Болотина², В.В. Бредер¹, Н.Н. Бувечич³,
А.С. Данилова⁴, А.В. Зинковская⁵, А.Л. Корниецкая², М.М. Крамчанинов⁶,
Е.К. Кушнирук⁷, Д.Х. Латипова³, Ф.В. Моисеенко^{3,6}, Т.П. Никитина^{5,8}, М.А. Окружнова¹,
С.В. Орлов⁹, Р.В. Орлова^{7,10}, Н.М. Порфирьева⁵, С.А. Проценко³, К.А. Саранцева¹,
Д.Л. Строяковский⁴, Е.А. Филиппова⁹, Т.И. Ионова^{5,8}*

Эффективность ниволумаба в процессе второй или последующей линии терапии и качество жизни у больных с распространенным рефрактерным немелкоклеточным раком легкого: промежуточные результаты проспективного наблюдательного исследования

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва

²МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ГКБ №62, Москва

⁵Международный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург

⁶ГБУЗ СПб КНПЦ СВМП (о)), Санкт-Петербург

⁷СПб городской онкологический диспансер, Санкт-Петербург

⁸Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург

⁹НИИ ДГИТ им. Р.М. Горбачевой, СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

¹⁰СПБГУ, Санкт-Петербург

Представлены предварительные результаты наблюдательного исследования по изучению клинической эффективности и переносимости терапии ≥ 2 -й линии ниволумабом у больных с рефрактерным НМРЛ в рамках программы расширенного доступа и оценке качества жизни больных до и в процессе лечения.

Материалы и методы. Больные с рефрактерным распространенным НМРЛ получали ниволумаб 3 мг/кг 1 раз/2 нед. Оценку ответа опухоли проводили на основании RECIST v.1.1., нежелательные явления (НЯ) оценивали на основании NCI CTCAE v3.0. Качество жизни определяли с помощью опросника RAND SF-36. Сравнительный анализ проводили с помощью тестов Манна-Уитни и Вилкоксона, а также метода «обобщенные оценочные уравнения». Выживаемость оценивали с помощью метода Каплана-Мейера.

Результаты. В анализ включены 176 больных НМРЛ из 7 медицинских центров РФ. Медиана наблюдения — 7,8 мес. Контроль роста опухоли наблюдали у 59% больных. Медиана общей выживаемости составила 10,2 мес (95% ДИ: 6,6–13,7), медиана беспрогрессивной выживаемости — 4,2 мес (95% ДИ: 3,7–4,7). НЯ зарегистрированы у 34% больных; из них у 13 (8%) больных НЯ 3–4 степени тяжести. До начала терапии ниволумабом выявлены существенные нарушения качества жизни больных. Через 12 нед терапии ниволумабом отмечено улучшение/стабилизация большинства показателей ка-

чества жизни. Отсутствие контроля опухоли при первичной оценке опухолевого ответа, низкий общесоматический статус, наличие дефицита массы тела и существенное снижение качества жизни у больных до начала терапии ниволумабом являются значимыми предикторами худшей выживаемости.

Заключение. Полученные результаты подтвердили данные об эффективности и безопасности терапии ниволумабом в качестве 2-й и последующих линий у больных с распространенным НМРЛ в условиях программы расширенного доступа. До начала терапии у больных имеются существенные нарушения качества жизни; терапия ниволумабом сопровождается улучшением/стабилизацией качества жизни.

Ключевые слова: распространенный рефрактерный немелкоклеточный рак легкого, ниволумаб, качество жизни, выживаемость, опухолевый ответ

Введение

К основным задачам лечения больных с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) можно отнести увеличение выживаемости, времени до прогрессирования заболевания и улучшение/стабилизацию качества жизни. Стандартные подходы к лечению больных НМРЛ включают проведение химиотерапии и таргетной терапии [1, 10]. У значительной доли больных, получающих традиционную терапию НМРЛ, развиваются серьезные нежела-

тельные явления при лечении, влияние которых препятствует достижению ожидаемого эффекта терапии. Варианты лечения больных с распространенным НМРЛ после неудачи первой линии терапии весьма ограничены. Последние достижения в терапии таких пациентов включают иммунотерапию [2]. Ниволумаб относится к классу препаратов с иммунным механизмом действия; препарат одобрен FDA в США и EMA в Европе для применения при лечении больных с распространенным НМРЛ. Клиническая эффективность ниволумаба и его профиль безопасности изучены в рамках клинических исследований [8, 9].

В последнее время при оценке рисков и пользы лечения для пациента немаловажное значение имеет изучение оценок, данных самим пациентом, и в первую очередь, оценка качества жизни [3, 4, 11, 12, 18]. Также существенным дополнением к результатам клинических исследований при изучении эффективности терапии, ее переносимости и изменений качества жизни на фоне лечения имеют данные наблюдательных исследований в условиях реальной клинической практики [13, 20]. В этой связи представляется актуальным проведение наблюдательного исследования, приближенного к условиям реальной клинической практики, в рамках которого проводится комплексная оценка эффективности терапии ниволумабом у больных распространенным рефрактерным НМРЛ.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность терапии второй и последующих линий ниволумабом у больных распространенным рефрактерным НМРЛ в рамках программы расширенного доступа, а также провести анализ качества жизни на фоне лечения.

Материалы и методы

Представлены промежуточные результаты многоцентрового исследования «Качество жизни, симптомы и клиническая эффективность ниволумаба в качестве второй или последующей линии терапии у больных с распространенным рефрактерным немелкоклеточным раком легкого: проспективное наблюдательное исследование». Исследование проводилось в соответствии с Надлежащей клинической практикой (GCP) согласно Международной конференции по гармонизации (ICH) и в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации. В исследование включались пациенты в возрасте ≥ 18 лет с распространенным рефрактерным НМРЛ. Все пациенты получали терапию ниволумабом 3 мг/кг каждые две недели в рамках программы расширенного доступа. Показатели опухолевого ответа оценивали в соответствии с «Критериями оценки ответа при солидных опухолях» (RECIST v.1.1). Оценка нежелательных явлений (НЯ) проводилась согласно Основным терминологическим критериям побочных реакций Национального института рака США, версия 3.0 (NCI CTCAE v. 3.0). Качество жизни определяли с помощью общего опросника качества жизни RAND SF-36 [15, 17]. Группу сравнения составили условно-здоровые респонденты из базы популяционного исследования качества жизни,

соответствующие основной группе больных по полу и возрасту (n=82). Существенным считали снижение интегрального показателя качества жизни (ИПКЖ) на $\geq 25\%$ по сравнению с ИПКЖ у условно-здоровых респондентов (НИПКЖ).

Сравнительный анализ показателей качества жизни проводили с помощью тестов Манна-Уитни и Вилкоксона, а также методом обобщенных оценочных уравнений (ООУ) с учетом факторов, которые могут влиять на качество жизни больных. Дополнительно анализировали клинически значимые изменения качества жизни. Клинически значимыми считали различия по какой-либо шкале SF-36 на пять и более пунктов, которые интерпретировали как клинически и социально значимые [7]. Для расчета общей выживаемости (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) применяли метод Каплана-Мейера. Однофакторный анализ проводили методом Каплана-Мейера (логранговый критерий) и регрессии Кокса, при проведении многофакторного анализа использовали модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Все тесты являлись двусторонними; уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

В анализ включены данные на 176 больных распространенным рефрактерным НМРЛ из 7 центров РФ. Медиана возраста больных — 61,5 года (диапазон 29–80 лет), 64% — мужчины. Неплоскоклеточный НМРЛ диагностирован у 65% больных, плоскоклеточный НМРЛ — у 35% больных. Из общего числа пациентов 52% больных получили ранее ≥ 2 линий предшествующей системной терапии. Метастазы в головной мозг выявлены у 10% больных. Общесоматический статус ECOG PS 0-1/2-3 — 81%/19% больных. Сопутствующие заболевания дыхательной системы диагностированы у 33% больных. Курьшниками являлись 70% больных. Медиана наблюдения составила 7,8 мес.

На момент проведения анализа завершили терапию ниволумабом 155 пациентов, остальные пациенты (n=21) продолжали терапию. Из 155 пациентов, завершивших терапию, на момент оценки погибло 92 пациента, из них 16 погибли до первой оценки опухолевого ответа (у 14 пациентов причина летального исхода связана с основным заболеванием, у 2 пациентов — не связана); 2 пациента потеряны из наблюдения. Медиана длительности терапии ниволумабом составила 16 нед (диапазон 0,6–109,7). Отмена терапии у 8 больных была связана с завершением программы лечения при стойкой стабилизации заболевания, у 7 больных — с НЯ, у 113 больных — с прогрессированием заболевания (из них у 21 пациента — клиническое прогрессирование), в 5 случаях отмена терапии произошла из-за отказа пациентов от лечения, в 4 случаях отмечена другая причина отмены ниволумаба.

Общий опухолевый ответ на лечение ниволумабом оценивали у 154 больных (медиана

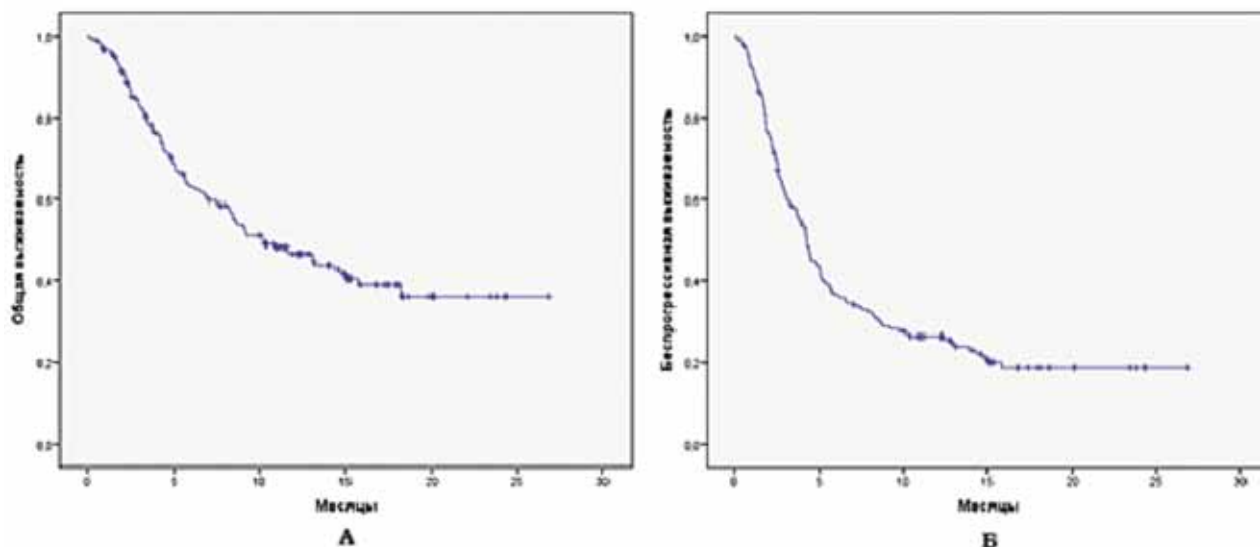


Рис. 1. Общая (А) и беспродвижная выживаемость (Б) у больных НМРЛ в процессе терапии ниволумабом

длительности лечения до первой оценки опухолевого ответа — 2,1 мес). Согласно данным первичной оценки опухолевого ответа были получены следующие результаты: частичный ответ (ЧО) — 15 больных (9,7%), стабилизация заболевания (СЗ) — 75 больных (48,1%), отсутствие полного ответа/отсутствие прогрессирования — 1 больной (0,6%), прогрессирование заболевания — 63 больных (41,6%). У одного пациента с СЗ в дальнейшем был достигнут ЧО. Медиана длительности ЧО у 16 больных на момент анализа данных составила 14,5 нед (межквартильный интервал 9,5–22,8). Таким образом, контроль опухоли зарегистрирован у 91 из 154 больных (59%).

НЯ были зарегистрированы у 56 (34%) больных. У этих пациентов медиана длительности терапии ниволумабом составила 8,5 нед (межквартильный интервал 2–48). Самыми частыми НЯ являлись слабость (36%), одышка (21%), повышение уровня АЛТ/АСТ (18%), пневмонит (17%), а также кашель (17%). Доля больных, имеющих НЯ 3-4-й степени, составила 8% от общего числа больных, на которых имелась информация о НЯ. Среди НЯ 3-4 степени отмечены слабость (6 случаев), кашель (3 случая), одышка, сенсорная нейропатия, изменение АЛТ, сухость во рту (по 2 случая), кожная сыпь, периферические отеки, диарея, изменение билирубина, анемия (по 1 случаю). Терапия НЯ проводилась у 60,7% больных. Полученные данные об эффективности и переносимости ниволумаба сопоставимы с имеющимися результатами клинических исследований [8, 9] и наблюдательных программ в рамках реальной клинической практики в группах больных со сходными клиническими характеристиками [5, 14, 16].

За весь период наблюдения зарегистрированы 92 летальных исхода (52,3%), из них 29 летальных исходов — в ранние сроки терапии (<3 мес.). Медиана ОВ составила 10,2 мес. (95% ДИ: 6,6–13,7); медиана БПВ — 4,2 мес. (95%ДИ: 3,7–4,7) (рис. 1). Полученные данные сходны с опубликованными результатами клинических исследований и наблюдательных исследований в рамках программ расширенного доступа [5, 8, 9, 14, 16].

При анализе факторов, которые могут влиять на показатели выживаемости у больных НМРЛ, учитывали следующие — возраст и пол больного, количество линий предшествующей системной терапии, гистологический тип опухоли, наличие/отсутствие дефицита массы тела $\geq 5\%$, общесоматический статус ECOG, наличие/отсутствие метастазов в головной мозг, статус курения, а также наличие/отсутствие контроля опухоли и исходное качество жизни (таб. 1). В связи с малым количеством пациентов, имеющих мутации (мутации генов EGFR и KRAS и транслокация ALK у 14,7% больных), анализ выживаемости в зависимости от мутационного статуса не проводили.

Согласно данным однофакторного анализа выявлены независимые факторы, которые влияют как на общую, так и на беспродвижную выживаемость — ECOG, контроль опухоли и исходная степень снижения ИПКЖ; кроме того, на общую выживаемость влияет наличие дефицита массы тела.

По результатам многофакторного анализа показатели ОВ были хуже у пациентов с отсутствием контроля опухоли при первичной оценке опухолевого ответа (ОР: 0,29; 95%ДИ: 0,15–0,59, $p=0,001$), имеющих дефицит массы тела $\geq 5\%$

Таблица 1. Результаты однофакторного анализа ОБ и БПВ

Фактор	N	Общая выживаемость				Беспрогрессивная выживаемость			
		Медиана выживаемости (95%ДИ), p*		Отношение рисков, ОР (95%ДИ), p**		Медиана выживаемости (95%ДИ), p*		Отношение рисков, ОР (95%ДИ), p**	
Возраст <60 лет ≥ 60 лет	70 106	11,5 (6,5–16,5) 9,1 (3,6–14,6)	0,457	0,86 (0,57–1,29) 1,00	0,458	4,0 (2,8–5,3) 4,3 (3,4–5,2)	0,127	0,77 (0,54–1,08) 1,00	0,129
Пол мужчины женщины	113 63	10,9 (6,6–15,2) 9,1 (2,9–15,2)	0,852	0,96 (0,63–1,47) 1,00	0,852	4,8 (3,9–5,7) 3,3 (1,8–4,7)	0,073	0,73 (0,52–1,03) 1,00	0,075
Количество линий предшествующей терапии <2 ≥2	86 90	8,6 (7,1–10,0) 14,8 (10,4–19,1)	0,093	1,42 (0,94–2,15) 1,00	0,095	4,1 (3,2–5,1) 4,2 (3,4–5,0)	0,487	1,13 (0,80–1,58) 1,00	0,489
Гистологический тип опухоли неплоскоклеточный плоскоклеточный	114 62	13,1 (7,5–18,6) 9,1 (6,0–12,2)	0,795	1,00 1,06 (0,69–1,62)	0,796	4,1 (3,2–5,1) 4,4 (2,9–5,9)	0,089	1,00 0,70 (0,51–1,05)	0,091
Метастазы в головной мозг нет метастазов есть метастазы	158 18	10,2 (6,6–13,7) -	0,750	0,89 (0,45–1,78) 1,00	0,750	4,2 (3,8–4,6) 2,5 (0,9–4,0)	0,921	0,97 (0,6–1,7) 1,00	0,921
Статус курения никогда не курили курили раньше/курят	53 123	10,2 (3,8–16,6) 10,2 (6,2–14,1)	0,678	1,10 (0,70–1,73) 1,00	0,678	3,7 (2,2–5,3) 4,4 (3,7–5,1)	0,290	1,00 0,82 (0,57–1,18)	0,292
ECOG 0-1 ≥2	143 33	13,1 (8,5–17,7) 5,7 (2,4–8,9)	0,006	0,51 (0,32–0,83) 1,00	0,007	4,4 (3,6–5,1) 3,1 (1,3–4,7)	0,004	0,56 (0,37–0,84) 1,00	0,005
Контроль опухоли нет прогрессирования прогрессирование	91 63	14,8 (-) 3,9 (2,9–4,8)	<0,001	0,31 (0,20–0,47) 1,00	<0,001	7,9 (5,8–9,9) 1,8 (1,7–1,0)	<0,001	0,04 (0,02–0,07) 1,00	<0,001
Дефицит массы тела ИМТ>24 ИМТ≤24	59 25	- 5,6 (4,7–6,6)	0,028	2,01 (1,06–3,80) 1,00	0,032	4,2 (3,5–4,8) 3,7 (2,5–5,0)	0,149	0,68 (0,40–1,15) 1,00	0,152
Исходная степень сни- жения ИПКЖ нет снижения/сниже- ние <25% от НИПКЖ снижение ≥25% от НИПКЖ	45 38	- 5,2 (4,0–6,1)	0,011	0,45 (0,24–0,85) 1,00	0,013	4,5 (3,3–5,6) 2,3 (1,7–4,9)	0,007	0,51 (0,31–0,84) 1,00	0,008

*Сравнение кривых Каплана-Мейера (логранговый критерий)

** Регрессионный однофакторный анализ Кокса

Примечание: Информация о наличии/отсутствии контроля опухоли имелась у 154 больных, информация о наличии/отсутствии дефицита массы тела — у 84 больных, информация об исходной степени снижения ИПКЖ — у 83 больных; по остальным факторам информация имелась на всех больных.

(ОР: 2,15; 95% ДИ: 1,09–4,22, p=0,027) и значимое снижение ИПКЖ до начала лечения ниволумабом (ОР: 2,21; 95%ДИ: 1,13–4,33, p=0,021); -2Log коэффициент правдоподобия модели — 265,29. Показатели БПВ были хуже у пациентов с отсутствием контроля опухоли при первичной оценке опухолевого ответа (ОР: 0,04; 95%ДИ: 0,01–0,09, p<0,001) и имеющих существенное снижение ИПКЖ до начала лечения ниволумабом (ОР: 1,70; 95%ДИ: 0,98–2,95, p=0,05); -2Log коэффициент правдоподобия модели — 413,54. Полученные результаты подтверждают данные других исследований, демонстрирующих связь опухолевого ответа с выживаемостью у больных НМРЛ, в том числе, получающих иммунотерапию [6, 19]. Также установлено, что дефицит массы тела 5% и более является неблагопри-

ятным фактором, негативно влияющим на выживаемость у больных раком легкого [4], что в полной мере подтверждают полученные нами результаты. Отдельно отметим, что в настоящее время имеются многочисленные данные, свидетельствующие о прогностической значимости исходного качества жизни больного НМРЛ в отношении показателей ОБ и БПВ в процессе противоопухолевой терапии [4, 12, 13]. Полученные нами данные впервые демонстрируют влияние исходного качества жизни на выживаемость в процессе иммунотерапии.

При изучении качества жизни больных НМРЛ проведено сравнение показателей качества жизни у больных до начала терапии ниволумабом с условно-здоровыми и анализ показателей в процессе терапии ниволумабом. Показатели каче-

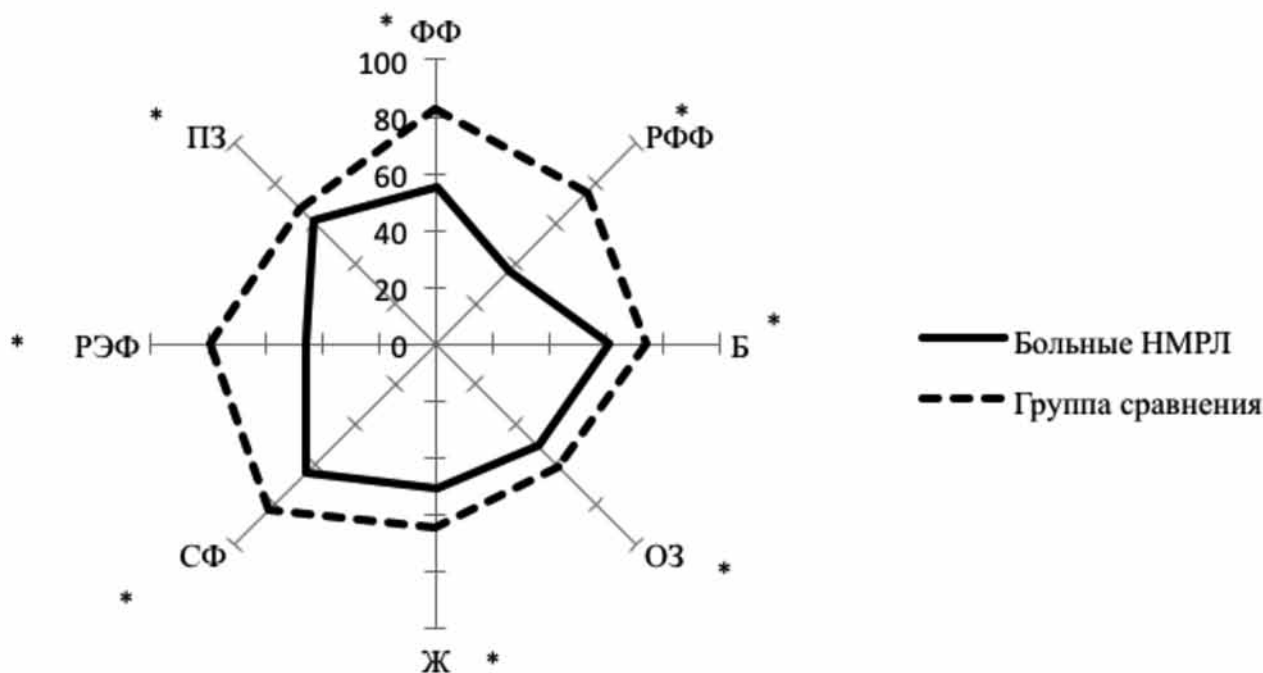


Рис. 2. Профили качества жизни у больных НМРЛ до начала терапии ниволумабом и у условно-здоровых респондентов; * $p < 0,05$

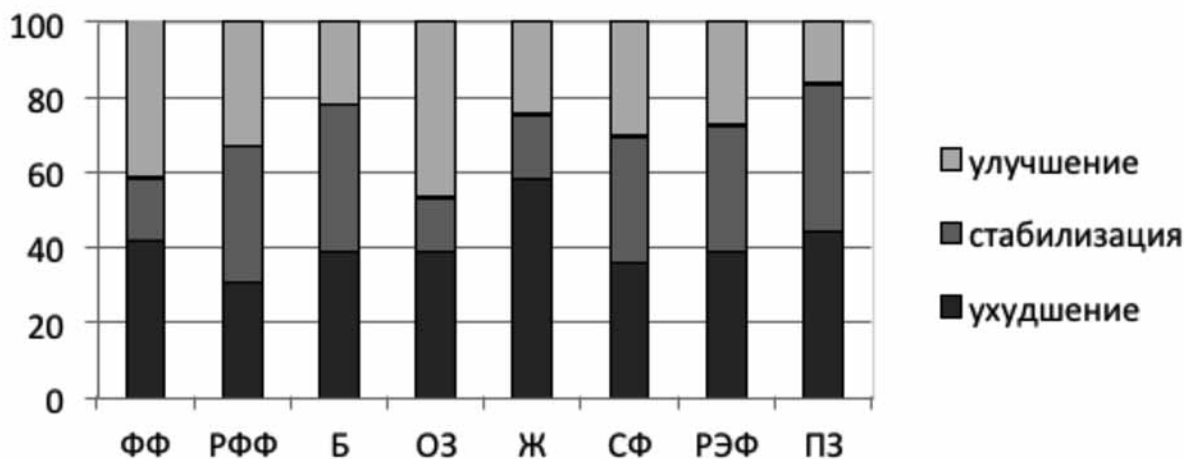


Рис. 3. Распределение больных НМРЛ согласно изменению показателей качества жизни через 12 нед после начала лечения ниволумабом по сравнению с исходными показателями

ства жизни у больных НМРЛ до начала терапии ниволумабом значимо ниже по всем шкалам, чем у условно-здоровых респондентов (рис. 2). В большей степени у больных снижено ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование (36,0 против 75,6; 46,0 против 79,2; $p < 0,001$). Значение ИПКЖ у больных в 1,7 раза ниже, чем в группе сравнения — 0,31 против 0,51 ($p < 0,001$).

При анализе изменений показателей качества жизни больных в течение 12 нед после начала лечения ниволумабом при использовании метода ООУ с учетом следующих факторов — пол, возраст, лечение болевого синдрома и исходное качество жизни — было установлено статисти-

чески значимое улучшение показателей по всем шкалам опросника ($p < 0,05$), за исключением физического функционирования; уровень физического функционирования снижался ($p = 0,025$). Зарегистрировано значимое улучшение ИПКЖ в течение 12 нед терапии (ООУ, $p < 0,001$).

На основании клинически значимых различий качества жизни в процессе терапии ниволумабом изучили распределение больных согласно изменению показателей качества жизни через 12 нед после начала лечения ниволумабом (рис. 3).

Согласно рис. 3, по большинству показателей качества жизни более чем у половины пациентов через 12 нед терапии наблюдается стабилизация или улучшение.

Таким образом, в целом в процессе первых 12 нед терапии ниволумабом имеет место положительная динамика качества жизни больных НМРЛ.

Заключение

Проведен анализ данных в группе из 176 пациентов с распространенным НМРЛ, получающих ниволумаб в рамках программы расширенного доступа: систематизированы данные об опухолевом ответе на терапию ниволумабом и нежелательных явлениях на фоне лечения; определены показатели общей и беспрогрессивной выживаемости; изучены показатели качества жизни до начала терапии ниволумабом, а также в динамике на фоне терапии ниволумабом.

Показатели качества жизни у больных НМРЛ до начала терапии ниволумабом значимо ниже по всем шкалам, чем у условно-здоровых респондентов; в большей степени у больных снижено ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование.

Контроль опухоли на фоне терапии ниволумабом зарегистрирован у 59% больных. Медиана ОВ составила 10,2 мес, медиана БПВ — 4,2 мес. Отсутствие контроля опухоли при первичной оценке опухолевого ответа, низкий общесоматический статус, наличие дефицита массы тела и существенное снижение качества жизни у больных до начала терапии ниволумабом являются значимыми предикторами худшей выживаемости.

Данные по безопасности терапии ниволумабом в целом соответствуют имеющимся опубликованным данным. НЯ зарегистрированы у 34% больных; доля больных, имеющих НЯ 3-4-й степени, составила 8%.

В целом, в течение 12 нед терапии ниволумабом наблюдаются положительные изменения качества жизни. Более чем у половины пациентов через 12 нед терапии наблюдаются стабилизация или улучшение показателей качества жизни.

Таким образом, результаты наблюдения на ограниченной популяции больных с распространенным НМРЛ в условиях программы расширенного доступа подтвердили данные об эффективности и безопасности терапии ниволумабом в качестве 2-й и последующих линий, а также продемонстрировали важность учета мнения больного при оценке эффекта проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М.Б., Горбунова В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого / Ассоциация онкологов России. — М., 2014. — 26 с.

2. Моисеенко В.М., Волков Н.М. Важнейшие события в онкологии в 2014 году: иммунотерапия злокачественных опухолей // Практическая онкология. — 2015. — № 16 (1). — С. 6-12.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине (3-е издание, переработанное и дополненное) / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. — М.: Издательство РАЕН, 2012. — 528 с.
4. Aldige C., Boerckel W., Donaldson D. et al. Improving the Quality of Life for Lung Cancer Patients. — New York, 2015. — 19 p.
5. Areses M.C., Campelo R.G., Gonzalez J.G. et al. The real-world experience with nivolumab in previously treated patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC): A Galician Lung Cancer Group clinical practice // Journal of Clinical Oncology. — 2017. — Vol. 3 (15_Suppl). — e20564.
6. Blumenthal G.M., Karuri S.W., Zhang H. et al. Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses // Journal of Clinical Oncology. — 2015. — Vol. 33. — P. 1008-1014.
7. Boini S., Brian on S., Guillemin F. et al. Impact of cancer occurrence on health-related quality of life: a longitudinal pre-post assessment // Health Qual. Life Outcomes. — 2004. — Vol. 2. — 4 p.
8. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // N. Engl. J. Med. — 2015. — Sep. 27. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1507643>; doi:10.1056/NEJMoa1507643.
9. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 373. — P. 123-135.
10. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. et al. Non-Small Cell Lung Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 5.2017 // J. Natl. Compr. Canc. Netw. — 2017. — Vol. 15 (4). — P. 504-535.
11. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. — 2005.
12. Fiteni F., Vernerey D., Bonnetain F. et al. Prognostic value of health-related quality of life for overall survival in elderly non-small cell lung cancer patients // European Journal of cancer. — 2016. — Vol. 52. — P. 120-128.
13. Gralla R.J. Quality of life in lung cancer. Issues in evaluating quality of life in clinical trials and in practice // MASCC materials. — 2015.
14. Grossi F., Crino L. Delmonte A. et al. Italian nivolumab expanded access programme: real-world results in non-squamous non-small cell lung cancer patients // Annals of Oncology. — 2017. — Vol. 28 (Supplement 5). — 411 p.
15. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life // RAND Corporation. — 1995. MR-162-RC (available at www.rand.org).
16. Misch D., de Wit M., Grah C. et al. Efficacy and safety of nivolumab in routine NSCLC treatment — an observational study in 5 lung cancer centers in Berlin, Germany // European Respiratory Journal. — 2017. — Vol. 50 (Issue suppl 61). — OA1477.

17. Novik A.A., Ionova T.I., Kishitovich A.V. et al. Stratification of patients using QoL parametrs by the method of integral profiles // Quality of Life Research. — 2003. — Vol. 12 (7). — 770 p.
18. Schwartzberg L., Chandler J., Reynold C. et al. Symptom analysis and quality of life (QoL) in patients treated with nivolumab (NIVO) as 2nd line therapy for advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) // European Journal of Cancer. — 2015. — Vol. 51 (Suppl. 3). — P. 628–629.
19. Shukuya T., Mori K., Amann J.M. et al. Relationship between Overall Survival and Response or Progression-Free Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies // J. Thorac. Oncol. — 2016. — Vol. 11 (11). — P. 1927-1939.
20. Walker M.S., Goertz H.-P., Ravelo A. et al. Prospective assessment of quality of life in patients with advanced NSCLC treated in real world community oncology settings: effect of initial treatment regimen and diseases progression // J. Clin. Oncol. — 2015. — Vol. 33 (Suppl.). — Abstract e19027.

Поступила в редакцию 11.05.2018 г.

K.K. Laktionov¹, A.L. Arzumanyan¹, L.V. Bolotina², V.V. Breder¹, N.N. Buevich³, A.S. Danilova⁴, A.V. Zinkovskaya⁵, A.L. Kornietskaya², M.M. Kramchaninov⁶, E.K. Kushniruk⁷, D.H. Latipova³, F.V. Moiseenko^{3,6}, T.P. Nikitina^{5,8}, M.A. Okruzshnova¹, S.V. Orlov⁹, R.V. Orlova¹⁰, N.M. Porfir'eva⁵, S.A. Protsenko³, K.A. Sarantseva¹, D.L. Stroyakovskiy⁴, E.A. Filippova⁹, T.I. Ionova^{5,8}

Efficacy of nivolumab (Nivo) during 2+ line treatment and quality of life in patients with advanced refractory non-small cell lung cancer: interim results of prospective observational study

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow,
²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of the Russian Federation (RF), Moscow,
³N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg,
⁴Moscow City Oncology Hospital №62 of Moscow Department of Health, Moscow,
⁵Multinational Center for Quality of Life Research, Saint-Petersburg,
⁶Saint-Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint-Petersburg,
⁷City Clinical Oncology Dispensary, Saint-Petersburg,
⁸Clinic of High Medical Technology named after N.I. Pirogov, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg,
⁹R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation of Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg,
¹⁰Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

The preliminary results of observational study focused on clinical efficacy and safety of nivolumab (Nivo) treatment as $\geq 2^{\text{nd}}$ line in patients with advanced refractory NSCLC as well as on quality of life (QoL) before and during treatment are presented.

Patients and methods. Adult pts with advanced refractory NSCLC received Nivo 3 mg/kg q2w within the Expanded Access Program. Tumor response was assessed using RECIST v. 1.1, adverse events (AEs) — using NCI CTCAE v3.0. For QoL assessment pts completed RAND SF-36. For statistical analysis Mann-Whitney, Wilcoxon test and generalized estimating equations (GEE) were used. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were evaluated by the Kaplan-Meier method.

Results. The analysis was performed in the group of 176 NSCLC pts enrolled from 7 centers in RF. Median follow-up — 7.8 mos. Tumor control was confirmed in 59% patients. Median OS was 10.2 mos (95%CI: 6.6–13.7), median PFS — 4.2 mos (95%CI: 3.7–4.7). AEs were revealed in 34% patients; among them 13 (8%) patients with grade 3-4 AEs. Significant QoL impairment was identified in patients before Nivo treatment. Within 12 weeks after treatment start QoL improvement/stabilization was revealed. Absence of tumor control at first tumor evaluation, poor ECOG, underweight and significant base-line QoL impairment are predictive for worse survival.

Conclusion. The data obtained demonstrate satisfactory efficacy and safety of Nivo treatment as $\geq 2^{\text{nd}}$ line in patients with advanced refractory NSCLC within the Expanded Access Program. Before Nivo treatment patients have significant QoL impairment; Nivo treatment leads to meaningful QoL improvement/stabilization in NSCLC pts.

Key words: advanced refractory NSCLC, nivolumab, quality of life, survival, tumor response