

# Результаты клинического исследования



**Спонсор исследования:** Eisai Inc. («Эйсай Инк.»)

**Исследуемый препарат:** Ленватиниб, также называемый E7080

**Краткое название исследования:** Исследование по изучению эффективности совместного действия ленватиниба и пембролизумаба и их безопасности у участников с раком печени, называемым гепатоцеллюлярной карциномой

## Спасибо!

Вы приняли участие в этом клиническом исследовании исследуемого препарата E7080, который также называется ленватинибом и применяется вместе с другим препаратом под названием пембролизумаб. Вы и все остальные участники помогли исследователям узнать больше о ленватинибе при его применении в сочетании с пембролизумабом, и о том, как он может помочь людям с такой разновидностью рака печени, как гепатоцеллюлярная карцинома. Рак — это термин, охватывающий заболевания, при котором происходит неконтролируемое деление клеток организма и их распространение на другие части тела.

Компания Eisai, японская фармацевтическая компания и спонсор этого исследования, благодарит всех участников за их вклад. Компания Eisai стремится улучшить состояние здоровья пациентов, непрерывно проводя исследования в областях с неудовлетворенными потребностями и предоставляя Вам результаты исследования, в котором Вы принимали участие.

Компания Eisai подготовила этот краткий обзор с помощью организации Certara Synchrogenix («Сертара Синхрогеникс»), занимающейся составлением медицинских и регуляторных документов.

Если Вы участвовали в этом исследовании, и у Вас возникли вопросы относительно его результатов, обратитесь к врачу или персоналу Вашего исследовательского центра.

## Что происходило с момента начала исследования?

Исследование началось в феврале 2017 г.

В исследование было включено 163 участника в 24 исследовательских центрах во Франции, Италии, Японии, Российской Федерации, Испании, Великобритании и Соединенных Штатах Америки. Из 163 участников 104 получили как минимум 1 дозу исследуемого препарата.

Спонсор исследования проверил данные, собранные до ноября 2022 г., и составил отчет о результатах. Здесь приведен краткий обзор этого отчета.

## Для чего проводилось это исследование?

Исследователи искали новый способ лечения людей с раком печени. Стандартное лечение людей с раком печени включает хирургическое вмешательство и другие виды терапии, позволяющие уменьшить размер опухолей. Однако эти методы лечения помогают не всем пациентам с раком печени, особенно на поздних стадиях заболевания. Поэтому исследователи хотели найти новые методы лечения, которые могли бы помочь этим людям.

Ленватиниб останавливает рост опухолей, блокируя сигналы, которые заставляют раковые клетки расти. Он также не дает раковым клеткам образовывать новые кровеносные сосуды, необходимые им для дальнейшего роста. Пембролизумаб способствует уменьшению размеров опухолей, помогая иммунной системе распознавать раковые клетки и целенаправленно уничтожать их.

В данном исследовании ученые хотели выяснить, насколько эффективны ленватиниб и пембролизумаб при их совместном применении у пациентов с раком печени. Они также хотели выяснить, не возникало ли у участников во время исследования каких-либо проблем со здоровьем.

Основные вопросы, на которые исследователи хотели получить ответы в этом исследовании:

- Насколько эффективно применение ленватиниба вместе с пембролизумабом для уменьшения размеров опухолей у участников с раком печени?
- Как долго длился ответ на лечение у тех участников с раком печени, которые продемонстрировали положительный ответ на исследуемое лечение?
- Какие нежелательные явления наблюдались у участников, получавших ленватиниб и пембролизумаб? Нежелательное явление — это проблема со здоровьем, которая может быть вызвана или не быть вызвана применением исследуемого препарата.

Важно знать, что данное исследование было разработано с целью получения точных ответов на перечисленные выше вопросы. Были и другие вопросы, на которые исследователи хотели получить ответ, чтобы узнать больше о совместном действии ленватиниба и пембролизумаба. Но это были не главные вопросы, на которые должно было ответить исследование.

## Что представляло собой это исследование?

Чтобы ответить на поставленные вопросы, исследователи обратились за помощью к мужчинам и женщинам в возрасте не моложе 18 лет. Возраст участников исследования составлял от 47 до 86 лет. 81% участников были мужчинами, а 19% — женщинами.

Исследование состояло из 2 частей:

- **Часть 1.** Исследователи хотели узнать о безопасности 2 различных доз ленватиниба при совместном применении с пембролизумабом.
- **Часть 2.** Исследователи хотели узнать, насколько эффективно ленватиниб и пембролизумаб при совместном применении уменьшают размер опухолей у участников с раком печени. Они также хотели узнать, как долго продолжается ответ на исследуемое лечение у участников.

Все участники исследования страдали раком печени, при котором удаление опухоли хирургическим путем было невозможным.

В исследовании не могли принимать участие люди с раковым поражением печени более чем на 50% и желчного протока (трубки, по которой течет желчь), а также ранее получавшие ленватиниб.

**Это исследование было «открытым».** Это означает, что участники, врачи-исследователи и персонал исследовательского центра, а также спонсор знали, какое исследуемое лечение получали участники.

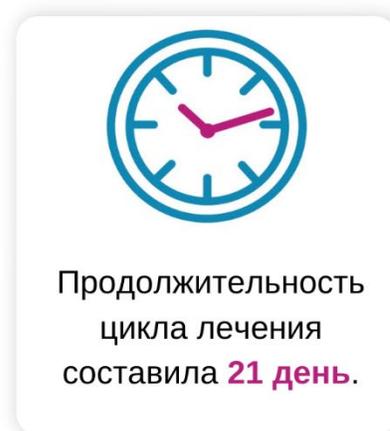
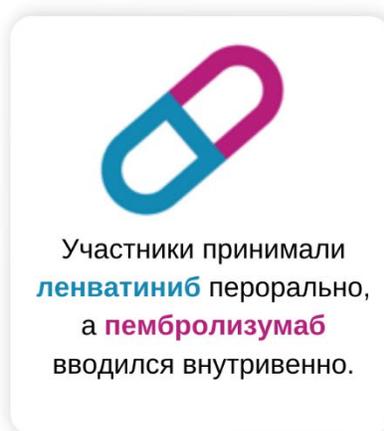
Исследуемое лечение проводилось в режиме 21-дневных периодов, называемых циклами лечения. Количество принимаемого ленватиниба и пембролизумаба измерялось в миллиграммах (мг) и зависело от массы тела участника. Участникам с массой тела менее 60 кг назначали начальную дозу ленватиниба 8 мг в сутки. Участникам с массой тела 60 кг или более назначали начальную дозу ленватиниба 12 мг в сутки. Все участники получали пембролизумаб в дозе 200 мг один раз в 3 недели.

Капсулы ленватиниба принимались перорально. Пембролизумаб вводили через иглу в вену. Такой способ введения называется внутривенным или в/в введением.

- **Часть 1.** Каждый участник получил первую дозу ленватиниба и пембролизумаба в течение 1 цикла лечения (21 день). Участникам, завершившим первый цикл, разрешалось перейти в Часть 2 исследования.

- **Часть 2.** Участники продолжали принимать ленватиниб и пембролизумаб в той же дозе до наступления любого из следующих событий:
  - Прогрессирование злокачественной опухоли
  - Наличие токсических проявлений, которые заставили участников выйти из исследования
  - Решение участников о выходе из исследования или отзыв согласия
  - Прекращение исследования спонсором

На рисунке ниже показано, как проводилось лечение в Вашем исследовании.



## Что происходило во время исследования?

**До начала исследования** врачи-исследователи провели полное обследование, чтобы удостовериться, что каждый участник может быть включен в исследование.

Врачи-исследователи или персонал исследовательского центра также выполняли следующие действия:

- Проводили физический осмотр и проверяли, какие лекарства принимал каждый участник до включения в исследование
- Проверяли состояние сердца каждого участника
- Брали образцы крови и мочи для проведения анализов
- Делали снимки головного мозга, костей и тела каждого участника для оценки его опухоли

**В процессе лечения в рамках Частей 1 и 2** врачи-исследователи или персонал исследовательского центра выполняли следующие действия:

- Делали снимки тела, головного мозга и костей каждого участника для оценки его опухолей (при необходимости)
- Брали образцы крови и мочи для проведения анализов
- Проверяли, какие еще лекарства принимал каждый участник
- Проверяли, какие нежелательные явления возникали у каждого участника

**В течение 30 дней после приема последней дозы** все участники посетили исследовательский центр.

Участники:

- Проходили физикальное обследование
- Проходили проверку состояния сердца
- Сдавали кровь и мочу для проведения анализов
- Отвечали на вопросы о возникших нежелательных реакциях и принимаемых лекарственных препаратах

Врачи-исследователи или персонал исследовательского центра продолжали проверять состояние здоровья участников каждые 12 недель в течение 2 лет после того, как последний участник присоединился к Части 2 исследования, или до тех пор, пока участники не отзывали свое согласие.

На рисунке ниже показано, как проводилось исследование.

## Как проводилось это исследование?

### До начала исследования

Чтобы убедиться в том, что каждый участник может принять участие в исследовании, врачи-исследователи или персонал исследовательского центра:

- Подтверждали наличие у всех участников рака печени
- Проверяли состояние сердца каждого участника
- Брали образцы крови и мочи
- Проводили визуализирующие исследования для оценки опухоли каждого участника

### Во время лечения

Все участники, которые получили возможность участия в исследовании, принимали назначенную дозу исследуемого препарата.

Врачи-исследователи или персонал исследовательского центра:

- Продолжали проверки состояния здоровья участников
- Спрашивали участников о проблемах со здоровьем и принимаемых ими лекарствах

### После приема последней дозы

Все участники посетили исследовательский центр в течение **30 дней** после приема последней дозы исследуемого препарата.

Врачи-исследователи или персонал исследовательского центра проводили заключительные обследования, брали образцы крови и мочи и продолжали проверять состояние здоровья участников каждые 12 недель.

## Какими были результаты исследования?

Это краткий обзор основных результатов. Результаты каждого конкретного участника могут отличаться и не представлены по отдельности в этом кратком обзоре. Но при этом результаты каждого участника учтены в этом кратком обзоре результатов. Полный список вопросов, на которые исследователи хотели получить ответы, приведен на веб-сайтах, указанных в конце этого краткого обзора. На этих веб-сайтах также можно найти полный отчет о результатах исследования (при наличии такового).

Исследователи изучают результаты многих исследований и на их основании принимают решение о том, какие методы лечения являются наиболее эффективными и хорошо переносимыми. Другие исследования могут предоставить новую информацию или другие результаты. Перед принятием каких-либо решений относительно лечения всегда консультируйтесь со своим врачом.

В этом разделе представлены результаты для 100 участников, которые впервые получали лечение по поводу рака печени.

## Насколько эффективно применение ленватиниба вместе с пембролизумабом для уменьшения размеров опухолей у участников с раком печени?

Для ответа на этот вопрос исследователи изучили результаты визуализирующих исследований участников с раком печени. Затем исследователи проверили опухоль каждого участника, чтобы определить, уменьшилась ли она в размерах или полностью исчезла после прохождения курса исследуемого лечения.

Для оценки того, уменьшилась ли опухоль участника в размере или нет, исследователи также использовали следующие руководства:

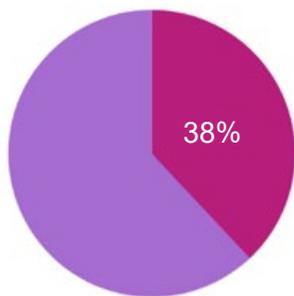
- Критерии оценки ответа солидных опухолей (также называемые RECIST 1.1).
- Модифицированные критерии RECIST для рака печени (также называемые mRECIST).

В целом, исследователи обнаружили следующее:

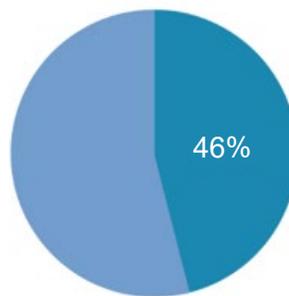
- У 38 из 100 участников (38%) с раком печени наблюдалось уменьшение размера опухоли согласно критериям RECIST 1.1
- У 46 из 100 участников (46%) с раком печени наблюдалось уменьшение размера опухоли согласно критериям mRECIST

На диаграмме ниже показана доля участников, у которых наблюдалось уменьшение размера опухоли.

### Участники, у которых наблюдалось уменьшение размера опухоли после получения исследуемого лечения



У **38%** участников с раком печени наблюдалось уменьшение размера опухоли согласно критериям **RECIST 1.1**



У **46%** участников с раком печени наблюдалось уменьшение размера опухоли согласно критериям **mRECIST**

## **Как долго длился ответ на лечение у тех участников с раком печени, которые продемонстрировали положительный ответ на исследуемое лечение?**

Для ответа на этот вопрос исследователи изучили результаты, полученные у участников с раком печени, у которых наблюдалась положительная динамика на фоне исследуемого лечения.

Среди участников, чьи опухоли уменьшились в размерах, средний срок, в течение которого опухоли продолжали реагировать на исследуемое лечение, составил 17 месяцев при оценке согласно критериям mRECIST. Это означает, что половина опухолей, продемонстрировавших положительный ответ на исследуемое лечение, реагировали на лечение более 17 месяцев, а другая половины — менее 17 месяцев.

Среднее время продолжения ответа опухолей участников на исследуемое лечение согласно критериям RECIST 1.1 рассчитать не удалось из-за малого количества участников, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания.

## **Какие проблемы со здоровьем имелись у участников?**

Проблемы со здоровьем, возникающие в ходе клинических исследований, называются нежелательными явлениями. Нежелательное явление называется «серьезным», если оно представляет угрозу для жизни, вызывает долгосрочные проблемы или требует госпитализации участника.

В этом разделе представлен краткий обзор нежелательных явлений, возникших в ходе этого исследования. Эти проблемы со здоровьем могут быть вызваны, а могут и не быть вызваны применением исследуемого препарата. На веб-сайтах, указанных в конце этого краткого обзора, может быть представлена дополнительная информация о проблемах со здоровьем, возникших в ходе этого исследования. Для того чтобы узнать, вызывает ли исследуемый препарат проблемы со здоровьем, необходимо провести большое количество исследований.

В этом разделе представлены результаты для 100 участников, которые впервые получали лечение по поводу рака печени.

### **У какого количества участников развились нежелательные явления?**

У 99 участников (99%) этого исследования возникли нежелательные явления.

В таблице ниже указано количество участников этого исследования, у которых наблюдались нежелательные явления.

## Нежелательные явления в исследовании

	Из 100 участников исследования
У какого количества участников развились нежелательные явления?	99 (99%)
У какого количества участников развились серьезные нежелательные явления?	74 (74%)
Сколько участников прекратили применение ленватиниба или пембролизумаба из-за нежелательных явлений?	47 (47%)

**Какие серьезные нежелательные явления были наиболее частыми?**

У 74 участников (74%) этого исследования наблюдались серьезные нежелательные явления. У 43 из этих 74 участников возникли серьезные нежелательные явления, которые, по мнению врачей-исследователей, были вызваны исследуемым лечением. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были следующие:

- Повышенный уровень билирубина (продукт распада эритроцитов)
- Поражение головного мозга, вызванное проблемами с печенью
- Повышение температуры тела

В таблице ниже представлены серьезные нежелательные явления, которые наблюдались более чем у 2 участников исследования. Возникали и другие серьезные нежелательные явления, но они наблюдались у меньшего числа участников. Такие другие серьезные нежелательные явления перечислены в полном отчете.

### Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании

	Из 100 участников исследования
Повышение уровня билирубина	9 (9%)
Поражение головного мозга, вызванное проблемами с печенью	6 (6%)
Повышение температуры тела	5 (5%)
Боль в животе	4 (4%)
Инфекционное воспаление легких	4 (4%)
Заболевание сердца, вызванное блокировкой кровоснабжения	3 (3%)
Инфаркт миокарда	3 (3%)
Рубцовые изменения в печени	3 (3%)
Инфекционное воспаление тех частей тела, в которых происходит сбор и выведение мочи	3 (3%)
Падение	3 (3%)
Повышенный уровень АСТ <sup>а</sup>	3 (3%)

Сокращения: АСТ — аспартатаминотрансфераза

<sup>а</sup> АСТ — это фермент печени, с помощью которого врачи проверяют состояние печени. Повышение уровня АСТ может означать нарушение функции печени.

Восемнадцать участников (18%) умерли вследствие возникновения серьезного нежелательного явления в ходе исследования. Из 18 умерших участников у 3 возникли серьезные нежелательные явления, связанные с исследуемым лечением.

## Какие нежелательные явления были наиболее частыми?

Наиболее частыми нежелательными явлениями в этом исследовании были следующие:

- Диарея
- Повышенное артериальное давление
- Снижение аппетита

В таблице ниже представлены нежелательные явления, которые наблюдались у 25% или более участников исследования. Возникали и другие нежелательные явления, но они наблюдались у меньшего числа участников.

### Наиболее частые нежелательные явления, наблюдавшиеся в исследовании

	Из 100 участников исследования
Диарея	60 (60%)
Повышенное артериальное давление	47 (47%)
Снижение аппетита	39 (39%)
Усталость	38 (38%)
Снижение массы тела	35 (35%)
Недостаточная активность щитовидной железы	33 (33%)
Повышенный уровень АСТ <sup>а</sup>	32 (32%)
Низкое число эритроцитов	30 (30%)
Избыточное количество белка в моче	30 (30%)
Слабость	27 (27%)

Сокращения: АСТ — аспартатаминотрансфераза

<sup>а</sup> АСТ — это фермент печени, с помощью которого врачи проверяют состояние печени. Повышение уровня АСТ может означать нарушение функции печени.

## **У какого количества участников исследования возникли нежелательные явления, которые, по мнению врачей-исследователей, вызваны исследуемым лечением?**

У 96 участников (96%) этого исследования наблюдались нежелательные явления, которые, по мнению врачей-исследователей, были вызваны исследуемым лечением. Наиболее частыми нежелательными явлениями, вызванными, по мнению врачей-исследователей, исследуемым лечением, были следующие:

- Диарея
- Повышенное артериальное давление
- Усталость

## **Как это исследование помогло пациентам и исследователям?**

В этом исследовании исследователи узнали больше о том, как совместное применение ленватиниба с пембролизумабом может помочь людям с раком печени.

Исследователи изучают результаты многих исследований и на их основании принимают решение о том, какие методы лечения могут оказаться наиболее эффективными и хорошо переносимыми. В этом кратком обзоре представлены только основные результаты одного этого исследования. Другие исследования могут предоставить новую информацию или другие результаты.

В настоящее время продолжаются дальнейшие клинические исследования ленватиниба.

## Где я могу получить дополнительную информацию об исследовании?

Более подробную информацию об этом исследовании Вы можете найти на указанных ниже веб-сайтах. Полный отчет о результатах исследования (при наличии такового) можно найти по следующей ссылке:

- <https://www.clinicaltrials.gov> — После входа на веб-сайт введите в поле поиска **NCT03006926** и нажмите кнопку «Поиск» (**Search**).

**Полное название исследования:** Открытое исследование фазы 1b по изучению совместного применения ленватиниба и пембролизумаба у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой

**Номер протокола:** E7080-J081-116

Головной офис компании Eisai, спонсора этого исследования, расположен в Токио, Япония, а региональные офисы – в г. Натли, штат Нью-Джерси, США, и в г. Хатфилд, графство Хартфордшир, Великобритания. Номер телефона для получения общей информации: 44-845-676-1400 (Великобритания) и 1-888-274-2378 (США).

## Спасибо!

Компания Eisai хотела бы поблагодарить Вас за уделенное время и проявленный интерес к участию в этом клиническом исследовании. Ваше участие внесло ценный вклад в



исследование и совершенствование медицинского обслуживания.

Eisai Co., Ltd. («Эйсай Ко., Лтд.») — это международная фармацевтическая компания, занимающаяся исследованиями и разработками, головной офис которой находится в Японии. Наша корпоративная миссия, которую мы также называем нашей философией заботы о здоровье человека (ЗЗЧ), заключается в следующем: «Первоочередное внимание пациентам и их семьям, а также увеличению эффективности здравоохранения». В нашей глобальной сети научно-исследовательских объектов, производственных предприятий и маркетинговых подразделений работает более 10 000 сотрудников, которые стремятся реализовать философию ЗЗЧ, создавая инновационные продукты в различных областях терапии с большими неудовлетворенными медицинскими потребностями, включая онкологию и неврологию. Для получения дополнительной информации посетите веб-сайт <https://www.eisai.com>.



Certara Synchrogenix — это международная организация, занимающаяся составлением медицинских и регуляторных документов.

Она не участвует в наборе участников или проведении клинических исследований.

Головной офис компании Certara Synchrogenix расположен по адресу: 100 Overlook Center, Suite 101, Princeton, NJ 08540.

<https://www.certara.com> • 1-415-237-8272