

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-64-68

АКИНЗЕО® (НЕТУПИТАНТ/ПАЛОНОСЕТРОН) КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Н.М. Кутаков, Д.А. Чекини

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Дженнет Ашировна Чекини d.chekini@mcclinics.ru

В настоящее время тошнота и рвота при химиотерапии остаются частыми побочными явлениями, которые влияют на качество и продолжительность жизни пациентов. Внедрение в клиническую практику нескольких классов антиэметиков и правильное применение различных препаратов в виде комбинированной схемы профилактики тошноты и рвоты позволяют эффективно контролировать данные побочные явления. Тем не менее в клинической практике частота тошноты и рвоты остается высокой, а, по данным опросов, врачи недооценивают частоту развития данных осложнений у пациентов. Это в первую очередь объясняется некомплаентностью пациентов при использовании антиэметиков для профилактики отсроченной тошноты и рвоты по причине сложности соблюдения нужной кратности и доз при применении антиэметиков. Комбинированный пероральный препарат нетупитант + палонсетрон (Акинзео®) представляется оптимальным решением при данном нежелательном явлении. Однократный прием Акинзео® внутрь перед курсом химиотерапии позволяет не применять антагонисты 5-HT₃-рецепторов и NK₁-рецепторов для профилактики отсроченной тошноты и рвоты, что повышает комплаентность пациентов при приеме антиэметиков за счет упрощения режима терапии, снижает частоту развития тошноты и рвоты и улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, тошнота и рвота при химиотерапии, антиэметики, антагонисты NK₁-рецепторов, антагонисты 5-HT₃-рецепторов, качество жизни, переносимость химиотерапии, нетупитант, палонсетрон

Для цитирования: Кутаков Н.М., Чекини Д.А. Акинзео® (нетупитант/палонсетрон) как основа современной профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией. MD-Onco 2023;3(3):64–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-64-68

AKYNZEO® (NETUPITANT/PALONOSETRON) AS A BASIS OF MODERN PROPHYLAXIS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NAUSEA AND VOMITING

N.M. Kutakov, D.A. Chekini

Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Djennet Ashirovna Chekini d.chekini@mcclinics.ru

Currently, nausea and vomiting during chemotherapy are a common adverse event affecting quality and duration of life of patients. Introduction of several classes of antiemetics and correct use of various medications in the form of combination scheme of nausea and vomiting prophylaxis allow to effectively control these adverse events. However, the incidence of nausea and vomiting remains high in clinical practice, and according to surveys doctors underestimate the frequency of these complications in patients. This is primarily caused by patient noncompliance in using antiemetics for delayed nausea and vomiting prevention due to complicated schemes of dosing and frequency of antiemetic administration. Combination peroral drug netupitant + palonosetron (Akynzeo®) seems the optimal solution for this adverse event. One-time administration of Akynzeo® prior to chemotherapy course allows to omit 5-HT₃ receptor agonists and NK₁ receptor agonist for prevention of delayed nausea and vomiting which increases patient compliance in taking antiemetics due to simplified therapy regimen, decreases incidence of nausea and vomiting, and increases patients' quality of life.

Keywords: maintenance therapy, chemotherapy-induced nausea and vomiting, antiemetics, NK₁ receptor antagonists, 5-HT₃ receptor antagonists, quality of life, chemotherapy tolerance, netupitant, palonosetron

For citation: Kutakov N.M., Chekini D.A. Akynzeo® (netupitant/palonosetron) as a basis of modern prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. MD-Onco 2023;3(3):64–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-64-68

ВВЕДЕНИЕ

Синдром тошноты и рвоты (ТиР) на фоне химиотерапии (ХТ) – частое и неприятное побочное явление, которое значительно ухудшает качество жизни [1–5] и может отрицательно влиять на общую выживаемость пациентов [6]. Несмотря на использование новых эффективных поколений антиэметиков, которые позволили контролировать рвоту, тошнота на фоне ХТ остается актуальной проблемой в клинической практике [7]. Соблюдение рекомендаций профессиональных сообществ (Мультинациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), Европейского общества клинических онкологов (ESMO), Американского общества клинических онкологов (ASCO), Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), Российского общества клинических онкологов (RUSSCO)) по профилактике синдрома ТиР положительно влияет на частоту контроля данного синдрома [8–11]. В настоящее время схему профилактики синдрома ТиР составляют исходя из эметогенного потенциала противоопухолевого препарата, который определяется как способность препарата вызывать рвоту в первые 24 ч после его введения без антиэметической профилактики [8].

Согласно рекомендациям NCCN [12] и MASCC/ESMO пациентам, получающим высокоэметогенную ХТ, для адекватной профилактики синдрома ТиР показана тройная комбинация: антагонист рецепторов нейрокина-1 (NK_1), антагонист 5-НТ₃-рецепторов и дексаметазон. Схема из 4 препаратов, в которую входит оланзапин, добавленный к вышеуказанному триплету, применяется в случае неудовлетворительного контроля синдрома ТиР или при прорывной рвоте.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Несмотря на существование вышеуказанных рекомендаций по оптимальной противорвотной терапии, несколько проспективных и ретроспективных работ продемонстрировали, что врачи не всегда придерживаются их в рутинной клинической практике, что, в свою очередь, зачастую приводит к неоптимальному контролю синдрома ТиР [13, 14]. В одной из работ оценены данные о фактически назначаемых врачами европейских стран схемах противорвотных препаратов за 2018 г. Показано, что клинические рекомендации по профилактике синдрома ТиР во многих случаях не соблюдаются. Антагонисты рецепторов NK_1 использовались только у 45, 42 и 19 % пациентов, получавших цисплатин, АС (антрациклин/циклофосфамид) и карбоплатин соответственно. В работе G. Dranitsaris и соавт. проанализированы данные 5 исследований, выполненных в период с 2008 по 2015 г. Обнаружено, что при проведении высокоэметогенной ХТ только 12 % пациентов получали тройную противорвотную профилактику [15]. Кроме того, врачи

из европейских стран, а также средний медицинский персонал онкологических клиник США и Европы сообщают о несоблюдении рекомендаций по противорвотной терапии при проведении умеренно и высокоэметогенной ХТ [16, 17].

Причиной низкой приверженности рекомендациям по противорвотной терапии может быть сложность применения схем на основе NK_1 - и 5-НТ₃-антагонистов. Это также увеличивает вероятность некомплаентности пациентов, которые могут путаться в кратности приема и дозах антиэметиков [13, 18]. По данным европейского опроса 386 онкологических больных, только 38 % участников сообщили о приеме антиэметиков по назначению лечащего врача в домашних условиях [18].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКИНЗЕО®

В настоящее время существует 3 пероральных антагониста рецепторов NK_1 , одобренных и рекомендованных международными сообществами: апрепитант, ролапиптант и нетупитант (в фиксированной дозе в комбинации с палоносетроном: нетупитант-палоносетрон (NEPA)). Эти препараты различаются по графику введения, который во многом определяется их фармакологическими свойствами.

Акинзео® является единственным доступным в клинической практике антиэметиком с фиксированной комбинацией: в его состав входят высокоселективный антагонист рецепторов NK_1 нетупитант (300 мг) и 5-НТ₃-антагонист палоносетрон (0,5 мг). Таким образом, однократная доза данного препарата блокирует 2 основных эметогенных пути [19]. Однократный прием препарата Акинзео® в комбинации с внутривенным введением дексаметазона назначается в 1-й день курса высоко- и умеренно эметогенной ХТ. Среди всех антагонистов рецепторов NK_1 Акинзео® является самым простым в использовании, так как требует лишь однократного применения перед введением противоопухолевых препаратов. Таким образом, Акинзео® позволяет составить значительно более простой и удобный график противорвотной профилактики и свести к минимуму риск ошибок пациента при проведении профилактики отсроченной тошноты.

Эффективность и безопасность перорального препарата Акинзео® и дексаметазона для профилактики синдрома ТиР, индуцированного высоко- и умеренно эметогенной ХТ, в том числе во время многочисленных циклов ХТ, подтверждены в ряде исследований II фазы и рандомизированных контролируемых исследований III фазы [20–23]. Пероральный препарат Акинзео® был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2014 г. и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в 2015 г. Также была разработана лекарственная форма Акинзео® для внутривенного введения (фоснетупитант-палоно-

сетрон) [24, 25], которая была одобрена FDA в 2018 г. и ЕМА в 2019 г.

В настоящее время опубликовано множество работ об эффективности Акинзео®. В одном из рандомизированных исследований III фазы, проведенном L. Zhang и соавт. на азиатской популяции пациентов в 2018 г., доказана схожая эффективность однократной пероральной дозы Акинзео® в сравнении с 3-дневным пероральным режимом апрепитант + гранисетрон (APR/GRAN) у пациентов, получавших высокоэметогенную ХТ на основе цисплатина. Все пациенты также принимали дексаметазон *per os* в 1–4-й дни. Первичной конечной точкой исследования являлся полный контроль синдрома ТиР (отсутствие рвоты/отсутствие необходимости приема антиэметика для купирования прорывной рвоты) на протяжении 5 дней курса ХТ. Границу не меньшей эффективности (non-inferiority margin) установили на уровне 10 %. В исследование были включены 828 пациентов, большинство из которых – больные раком легкого (58 %). Установлено, что NEPA (Акинзео®) обладает схожей с APR/GRAN эффективностью: частота полного контроля синдрома ТиР составила 73,8 % в группе NEPA (Акинзео®) и 72,4 % в группе APR/GRAN (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,5–7,5 %). Показатели отсутствия рвоты (75,0 % в группе NEPA против 74,0 % в группе APR/GRAN; 95 % ДИ 4,8–6,9 %) и выраженной тошноты (75,7 % в группе NEPA против 70,4 % в группе APR/GRAN; 95 % ДИ 0,6–11,4 %) также были близки у обеих групп. Больше число пациентов в группе NEPA не принимали антиэметика для купирования прорывной рвоты (96,6 % (NEPA) против 93,5 % (APR/GRAN); 95 % ДИ 0,2–6,1 %). Профиль безопасности NEPA оказался аналогичен APR/GRAN [23].

В 2021 г. опубликованы результаты прагматического рандомизированного проспективного исследования L. Zelek и соавт., продемонстрировавшего не меньшую эффективность однократной дозы NEPA (Акинзео®) в сравнении с 3-дневным использованием апрепитанта для профилактики синдрома ТиР у пациентов, ранее не получавших ХТ, на фоне умеренно эметогенной ХТ в реальной клинической практике. Первичной конечной точкой являлся полный контроль синдрома ТиР (отсутствие рвоты) в течение 120 ч (5 дней) курса. Границу не меньшей эффективности

установили на уровне 10 %. В результате доказана не меньшая эффективность NEPA (Акинзео®) по сравнению с апрепитантом (разница в риске рвоты – 9,2 %; 95 % ДИ 2,3–20,7 %). Общая частота полных ответов была выше в группе NEPA (Акинзео®) (64,9 %), чем в группе апрепитанта (54,1 %) [26].

Представляем клинический случай пациентки с диагнозом рака молочной железы, получавшей Акинзео® на фоне неoadъювантной ХТ.

Клиническое наблюдение. Пациентка, 54 лет, обратилась в клинику с диагнозом «рак левой молочной железы cT3N1M0cM0, люминальный В HER2-отрицательный суррогатный подтип». После проведения мультидисциплинарного консилиума определена тактика лечения. На 1-м этапе пациентке проведено 4 цикла 1-го блока неoadъювантной ХТ по схеме ddAC (дозоинтенсивный режим 1 раз в 14 дней, являющийся высокоэметогенным). Далее проведено 4 цикла 2-го блока в режиме: доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. На фоне неoadъювантной ХТ по схеме ddAC пациентка получала Акинзео® + пероральный дексаметазон. Отмечен полный контроль синдрома ТиР. Пациентка была полностью комплаентна при приеме дексаметазона во 2–4-й дни курса, схему приема антиэметиков охарактеризовала как удобную и простую. 25.05.2023 выполнена мастэктомия по Маддену слева (урТ1сN0). В настоящее время пациентка получает адъювантную гормонотерапию и курс послеоперационной дистанционной лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие синдрома ТиР во время или после 1-го цикла ХТ является предиктивным фактором развития данного синдрома при последующих циклах [27]. Таким образом, наиболее эффективные антиэметики с профилактической целью следует назначать с 1-го курса противопухоловой терапии, чтобы минимизировать риск возникновения синдрома ТиР.

Разработанный как первый комбинированный противорвотный препарат, Акинзео® демонстрирует удобный подход к блокаде 2 наиболее важных молекулярных мишеней (субстанция P/НК₁ и серотонин/5-НТ₃), связанных с развитием синдрома ТиР на фоне ХТ. При этом удобство в его применении и доказанная клиническая эффективность являются важнейшими показателями целесообразности назначения данного препарата в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Navari R.M., Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;374(14):1356–67. DOI: 10.1056/NEJMra1515442
- Ballatori E., Roila F., Ruggeri B. et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 2007;15(2):179–85. DOI: 10.1007/s00520-006-0109-7
- Bloechl-Daum B., Deuson R.R., Mavros P. et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4472–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.6382
- Cohen L., de Moor C.A., Eisenberg P. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer* 2007;15(5):497–503. DOI: 10.1007/s00520-006-0173-z
- Glaus A., Knipping C., Morant R. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice: a European perspective. *Support Care Cancer* 2004;12(10):708–15.
- Basch E., Deal A.M., Dueck A.C. et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017;318(2):197–8. DOI: 10.1001/jama.2017.7156
- Bošnjak S.M., Gralla R.J., Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists. *Support Care Cancer* 2017;25(5):1661–71. DOI: 10.1007/s00520-017-3585-z
- Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M. et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):103–9. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.103
- Grunberg S.M., Warr D., Gralla R.J. et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – state of the art. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1):S43–57. DOI: 10.1007/s00520-010-1003-x
- Jordan K., Chan A., Gralla R.J. et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents. *Support Care Cancer* 2017;25(1):271–5. DOI: 10.1007/s00520-016-3332-x
- [German Cancer Society. Guideline program oncology. Supportive therapy for oncological patients (In German)]. 2019. URL: www.leitlinienprogramm.onkologie.de/fileadmin/userupload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LLSupportivLangversion1.2.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 1.2020. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- Aapro M., Ruffo P., Panteri R. et al. Oncologist perspectives on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) management and outcomes: a quantitative market research-based survey. *Cancer Rep (Hoboken)* 2018;1(4):e1127. DOI: 10.1002/cnr.2.1127
- Aapro M.S., Scotte F., Escobar Y. et al. Evaluation of practice patterns for prevention of chemotherapy (CT)-induced nausea and vomiting (CINV) and antiemetic guidelines (GLs) adherence based on real-world prescribing data. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):viii603. Abstract 1681O. DOI: 10.1093/annonc/mdy300
- Dranitsaris G., Molassiotis A., Clemons M. et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2017;28(6):1260–7. DOI: 10.1093/annonc/mdx100
- Clark-Snow R.A., Affronti M.L., Rittenberg C.N. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and adherence to antiemetic guidelines: results of a survey of oncology nurses. *Support Care Cancer* 2018;26(2):557–64. DOI: 10.1007/s00520-017-3866-6
- Dielenseger P., Börjeson S., Vidall C. et al. Evaluation of antiemetic practices for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): results of a European oncology nurse survey. *Support Care Cancer* 2019;27(11):4099–106. DOI: 10.1007/s00520-019-04697-1
- Vidall C., Fernández-Ortega P., Cortinovis D. et al. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3297–305. DOI: 10.1007/s00520-015-2750-5
- Rojas C., Slusher B.S. Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK₁ receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2012;684(1–3):1–7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.01.046
- Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25(7):1340–6. DOI: 10.1093/annonc/mdu110
- Aapro M., Rugo H., Rossi G. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1328–33. DOI: 10.1093/annonc/mdu101
- Gralla R.J., Bosnjak S.M., Hontsa A. et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1333–9. DOI: 10.1093/annonc/mdu096
- Zhang L., Lu S., Feng J. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol* 2018;29(2):452–8. DOI: 10.1093/annonc/mdx698
- Schwartzberg L., Roeland E., Andric Z. et al. Phase III safety study of intravenous NEPA: a novel fixed antiemetic combination of fosnetupitant and palonosetron in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2018;29(7):1535–40. DOI: 10.1093/annonc/mdy169
- Schwartzberg L., Navari R., Clark-Snow R. et al. Phase IIIb safety and efficacy of intravenous NEPA for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with breast cancer receiving initial and repeat cycles of anthracycline/cyclophosphamide (AC) chemotherapy. *Oncologist* 2020;25(3):e589–e97. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0527
- Zelek L., Debourdeau P., Bourgeois H. et al. A pragmatic study evaluating NEPA versus aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Oncologist* 2021;26(10):e1870–e9. DOI: 10.1002/onco.13888
- Morrow G., Roscoe J.A., Hickok J.T. et al. Initial control of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patient quality of life. *Oncology (Williston Park)* 1998;12(3 Suppl 4):32–7.

Вклад авторов:

Н.М. Кутаков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Д.А. Чекини: организация лечебного процесса, проведение противоопухолевой терапии, редактирование статьи.

Authors' contributions

N.M. Kutakov: review of publications on the topic of the article, article writing;

D.A. Chekini: organization of the treatment process, antitumor therapy, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

Н.М. Кутаков / N.M. Kutakov: <https://orcid.org/0000-0002-0103-446X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 10.08.2023. **Принята к публикации:** 25.08.2023.

Article submitted: 10.08.2023. **Accepted for publication:** 25.08.2023.