

ВОТРИЄНТ™ — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми²⁻⁴



СИЛА для руху вперед

Посилення першої лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта^{1,6-9}



Рекомендований для
1-ї лінії терапії НКК²⁻⁴



Показання. Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК)³

Коротка інформація про лікарський засіб Вотрієнт™. **Склад:** діюча речовина: пазопаніб; 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнази. **Код АТС** L01XE11.
Показання. Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК). **Протипоказання.** Гперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертонія, задній оборотний енцефалопатії синдром (ПРЕС) / задній лейкоенцефалопатія синдром оборотної (RPLS), інтерстиціального заворування легень / пневмонії, порушення функції серця, QT пролонгації і Torsades de pointes, тромбоз артерій, венозний тромбоемболії, тромботичної мікроангіопатії, геморагічні події, шлунково-кишкової перфорації і свищів, ранозагоєвальну, піпотироз, протейнурія, інфекції, комбіновані з іншими системними терапією протипухлинними, кумулятивного токсичності тварин, вагітність, і взаємодії. **Побічні реакції.** **Дуже часто:** зниження апетиту, включаючи анорексію; дисгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію); головний біль; артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі зміна кольору волосся; висипання; алопеція; синдром долонно-підшолов'я еритродизестезії протейнурія; підвищена втомиваність; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія; тромбоцитопенія; лейкопенія; гіпотиреозидизм; дегідратація; гіпофосфатемія; безсоння; запаморочення; летаргія; парестезія; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз), прилипи, прилив крові до обличчя, (почервоніння обличчя); дисфонія; носові кровотечі; кровоохаркання; диспнея; диспепсія; стоматит; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; виразки ротової порожнини; порушення печінкової функції; гіпербілірубінемія; гепатотоксичність; гіпопигментація шкіри; еритема; свербіж; депігментація шкіри; сухість шкіри; гіпергідроз; м'яльгія; м'язові спазми; артралгія; астена; запалення слизової оболонки; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; зменшення маси тіла; підвищення рівня креатиніну крові; підвищення рівня білірубину крові; зменшення кількості білих кров'яних клітин, включаючи зменшення рівня нейтрофілів та лейкоцитів; збільшення рівня ліпази крові; підвищення артеріального тиску крові; збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамаглутамілтрансферази; зменшення рівня магнію крові. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї); інфекції ясен; інфекційний перитоніт; пухлинна біль, гіпомagneзія гіпостезія; ішемічний інсульт; транзиторні ішемічні атаки; церебральний інфаркт сонливості; відшарування/розрив сітківки; знебарвлення вій; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; інфаркт міокарда; ішемія міокарда; поліморфна шлункова тахікардія типу «piruet» (Torsade de pointes); кровотечі; гіпертонічний криз; легенева емболія; легеневі кровотечі; пневмоторакс; ринорея; часті випорожнення; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; анальна кровотеча; перфорація товстої кишки; кровотечі ротової порожнини; фістула шлунково-кишкового тракту; блювання кров'ю; випорожнення з домішками крові; гемороїдальна кровотеча; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча стравоходу; панкреатит; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; жовтяниця; медикаментозно індуковане ураження печінки; печінкова недостатність; реакції фоточутливості; експлозивний висип; порушення з боку нігтів; висипання везикулярні; висипання папульозні; висипання еритематозні; висипання генералізовані; висипання макулярні; висипання сверблячі; свербіж генералізований; еритема долонь; біль у скелетно-м'язовій системі; кровотеча сечовидного тракту; менорагія; метрорагія; вагінальна кровотеча; озноб; порушення слизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; збільшення рівня сечовини крові; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; підвищення рівня амліази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові; аномальні тести щитовидної залози; підвищення систолічного тиску крові; аномальні печінкові проби.
Різдко: тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбозитопенічну пурпуру та гемолітичний уремічний синдром); синдром задньої оборотної енцефалопатії/задньої оборотної лейкоенцефалопатії; інтерстиціальне заворування легень / пневмонії. **Перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із повною Інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.** Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невідзначеному колу людей, заборонено.

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014;32(14):1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Ann Oncol. 2014;25(suppl 3):iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. 4. NCCN NCCN Guidelines®; Kidney Cancer. V.2.2016. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція по медичному застосуванню препарату Вотрієнт. 6. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. J Clin Oncol. 2010;28(6):1061-1068. 7. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. Eur J Cancer. 2013;49(6):1287-1296. 8. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, N Engl J Med. 2014;370(18):1769-1779. 9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. N Engl J Med. 2013;369(8):722-731.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г)
тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

722213/VOR/A3/04.17/12000

 NOVARTIS


Вотрієнт™
пазопаніб

Пазопаниб в лечении прогрессирующей карциномы почек

Почечно-клеточная карцинома (ПКК) является наиболее распространенным типом опухоли, возникающим в почках. При этом 85% ПКК классифицируются как светлоклеточный рак (National Comprehensive Cancer Network, 2015). Пятилетняя относительная выживаемость для пациентов с диагнозом прогрессирующей или метастатической ПКК (мПКК) отмечается только в 12,1% случаев (Национальный институт рака США, 2014). Однако за последние несколько лет внедрение молекулярной «целевой терапии» (ЦТ), предполагающей применение препаратов, действие которых направлено на угнетение роста и развития опухолевой клетки, позволило значительно улучшить прогноз пациентов с мПКК.

Современные препараты для ЦТ подразделяются на такие группы: ингибиторы малой молекулы тирозинкиназы (ИТК) (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и акситиниб), ингибиторы активации мишеней млекопитающих рапамицином (mTOR) (темсиролимус и эверолимус) и антиангиогенные антитела (бевацизумаб, обычно в сочетании с препаратами интерферона) (National Comprehensive Cancer Network, 2015).

Пазопаниб (Вотриент®) является оральным мульти-ИТК, который был одобрен для лечения ПКК в США (2009) (GlaxoSmithKline, 2014), в странах Европы (2010 год – первая линия терапии, а также лечение пациентов, получивших предшествующую терапию цитокинами) (Novartis Europharm Limited, 2015) и Австралии (2010) (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited, 2015).

Пазопаниб связывает и ингибирует рецепторы киназы, вовлеченные в ангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток, а именно рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), рецепторы фактора роста тромбоцитов и рецепторы стволовых клеток c-Kit. Это приводит к торможению ангиогенеза и остановке роста клеток, что в конечном итоге предотвращает рост опухоли (Pick and Nystrom, 2012). Терапевтическая эффективность пазопаниба у пациентов с мПКК была продемонстрирована в трех рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы: VEG105192 (Sternberg et al., 2010), COMPARZ (Motzer et al., 2013) и PISCES (Escudier et al., 2014). В двойном слепом исследовании VEG105192 лечение пазопанибом (800 мг 1 р/сут) или плацебо назначалось как наивным пациентам, так и тем, кто ранее получал цитокинотерапию (Sternberg et al., 2010). В исследовании сообщалось о значительном улучшении медианы выживаемости без прогрессирования (median progression-free survival, PFS) у всех групп пациентов, получавших пазопаниб, по сравнению с группами плацебо (9,2 против 4,2 мес). В группе наивных пациентов результаты составили 11,1 против 2,8 мес; в группе больных, получавших ранее цитокинотерапию, – 7,4 против 4,2 мес. Объективный коэффициент ответа (objective response rate, ORR) в группе пазопаниба составлял 30 против 3% в группе плацебо (Sternberg et al., 2010). При этом отмечалась статистически достоверная разница в общей выживаемости (overall survival, OS) у пациентов, получавших пазопаниб (22,9 мес), и в группе плацебо (20,5 мес) (Sternberg et al., 2013). Пазопаниб продемонстрировал приемлемый профиль безопасности, наиболее часто регистрировались такие системные нежелательные реакции (НР), как диарея, повышение артериального давления (АД), изменение цвета волос, тошнота, ухудшение аппетита и рвота (Sternberg et al., 2010). В общей сложности 14% пациентов прекратили прием пазопаниба по причине развившихся НР.

В дополнении к исследованию (VEG107769) 79 пациентов из группы плацебо, у которых наблюдалось прогрессирование ПКК во время участия в исследовании VEG105192, продолжили получать пазопаниб в дальнейшем (Sternberg et al., 2014). Все пациенты прекратили прием пазопаниба досрочно, причем наиболее распространенной причиной прекращения лечения было прогрессирование заболевания. Чаще всего НР проявлялись в виде повышения АД, диареи, изменения цвета волос, снижения аппетита и тошноты (распространенность НР составила от 25 до 45%). ORR составил 37,5%, а медиана PFS – 9,2 мес, тогда как OS – 23,5 мес. Результаты этого дополнения (VEG107769) к основному исследованию показали, что профили эффективности и безопасности для пазопаниба были очень похожи на те, которые наблюдались у пациентов, получавших пазопаниб в рамках основного исследования (VEG105192) (Sternberg et al., 2014).

В исследовании COMPARZ, дизайн которого был основан на открытой оценке эффективности и безопасности пазопаниба и сунитиниба в качестве терапии первой линии у 1110 пациентов со светлоклеточной ПКК (Motzer et al., 2013), были продемонстрированы существенные различия в эффективности пазопаниба и сунитиниба. Медиана PFS для этих препаратов составила 8,4 и 9,5 мес соответственно. OS оказалась сходной как в группах пазопаниба, так и в группе сунитиниба (28,3 против 29,1 мес) (Motzer et al., 2014). В группе пазопаниба чаще

отмечалось повышение уровней аланинаминотрансферазы (60 против 43% в группе сунитиниба), в то время как у пациентов, получавших сунитиниб, чаще отмечались усталость (63 против 55%), ладонно-подошвенная дизестезия (50 против 29%) и тромбоцитопения (78 против 41%) по сравнению с пациентами, получавшими пазопаниб. В общей сложности 24% пациентов в группе пазопаниба прекратили исследование из-за проявления НР (Motzer et al., 2013).

Исследование фазы IIIb – PISCES – было двойным слепым кроссоверным, оценивающим предпочтение пациента в выборе сунитиниба или пазопаниба (Escudier et al., 2014). Пациенты с мПКК были рандомизированы на 2 группы. Больные из первой группы получали пазопаниб 800 мг/сут в течение 10 нед, затем 2-недельный перерыв, за которым следовал курс сунитиниба 50 мг/сут в течение 10 нед, а пациенты из второй группы получали препараты в обратной последовательности. Хотя это исследование не предназначалось для сравнения эффективности, ORR был аналогичным в группах сунитиниба (21%) и пазопаниба (19%) в первом периоде лечения. Диарея, усталость и тошнота были наиболее распространенными НР, при этом их отмечали 29% пациентов из группы пазопаниба и 42% – в группе сунитиниба (Escudier et al., 2014). Это исследование продемонстрировало значительное предпочтение пациентами пазопаниба по сравнению с сунитинибом на основе дифференциального влияния указанных препаратов на качество жизни (HRQoL) (обсуждается ниже) и проявления НР.

Помимо доказательств эффективности и безопасности в клинических испытаниях, важно знать и о других факторах, которые могут влиять на применение пазопаниба в клинической практике. В последние годы все больше внимания уделяется оценке HRQoL. В контексте долгосрочного лечения очень важно учитывать предпочтение пациентов и HRQoL (Mitchell and Parikh, 2014). Хотя HRQoL связано с эффективностью и безопасностью, оно не может быть точно оценено или понято без прямого участия пациента. Еще один критерий для выбора лечения – свидетельство эффективности вне клинических испытаний. В этом обзоре мы рассмотрим оба этих фактора. После обзора исследований, описывающих результаты оценки HRQoL в связи с лечением пазопанибом, мы опишем результаты относительно эффективности препарата, а также модели повсеместного лечения населения, обсуждаемые вне контекста клинических испытаний.

Оценка качества жизни

В исследовании VEG105192 использовались следующие инструменты для оценки HRQoL у пациентов с мПКК, получавших пазопаниб или плацебо: опросник EuroQoL-5D (EQ-5D), опросник качества жизни онкобольных EORTC QLQ-C30, визуальная аналоговая шкала EQ-5D (Sternberg et al., 2010). Результаты показали, что в течение 48-недельного периода для трех оценок HRQoL не было существенной разницы между пазопанибом и плацебо. Таким образом, в дополнение к значительному пролонгированному PFS и хорошему профилю безопасности пазопаниба в случае его использования не страдает HRQoL (Cella et al., 2012).

HRQoL также оценивали в исследовании COMPARZ, сравнивающим пазопаниб с сунитинибом (Motzer et al., 2013). Использовались следующие методы: функциональная оценка хронической утомляемости (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) (Cella et al., 2002), функциональная оценка лечения рака (Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT), функциональный индекс почечных симптомов (Functional Kidney Symptom Index, FKSI) (Rao et al., 2009), анкета по оценке удовлетворенности больных раком (Trask et al., 2008) и дополнительный опросник качества жизни (Supplementary Quality of Life Questionnaire – SQLQ). В течение первых 6 мес лечения показатели HRQoL в группе пазопаниба были лучше, чем в группе сунитиниба по 11 из 14 разделов HRQoL (p<0,05 для всех 11 сравнений). Анализ показал, что пациенты, получающие пазопаниб, имели меньшую утомляемость, меньше НР (например, болезненность руки или стопы и боли в горле),

были в большей степени удовлетворены лечением, чем пациенты, получавшие сунитиниб (Motzer et al., 2013). Согласно результатам послеоперационного анализа продолжительностью до 12 мес увеличилось количество различий в лечении по показателю утомляемости, при этом показатели сунитиниба оставались относительно неизменными, а в группе пазопаниба отмечался рост показателей качества жизни (Cella et al., 2013). Эти результаты свидетельствуют о том, что пациенты, принимающие пазопаниб, менее подвержены утомляемости, возникновению болевого синдрома (руки, ноги, ротоглотка), а также имеют меньше ограничений в повседневной жизни из-за болезненности по сравнению с пациентами, которые принимают сунитиниб.

Последующий постанализ данных COMPARZ оценил общие различия в лечении с изучением корреляций качества жизни/эффективности и качество жизни/токсичности препарата (quality-adjusted time without symptoms of progression or toxicity of treatment, Q-TWiST) (Beaumont et al., 2014). Q-TWiST является интегральным показателем, отражающим OS с точки зрения доли времени, проведенного с признаками токсичности, без признаков прогрессирования или токсичности, а также после прогрессирования или рецидива. Время пребывания в каждом из указанных состояний было привязано к показателям качества жизни по отдельной шкале (где 0 = близко к смерти и 1 = идеальное здоровье). Q-TWiST рассчитывался как интегральный показатель, учитывающий все перечисленные характеристики. Пациенты, рандомизированные в группу пазопаниба (n=557), имели намного более благоприятный показатель Q-TWiST по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб (n=553). Это было во многом связано с тем, что у пациентов в группе пазопаниба было меньше дней с выраженной токсичностью по сравнению с группой сунитиниба (Beaumont et al., 2014).

В исследовании PISCES предпочтения больных также оценивали среди пациентов, получавших пазопаниб и сунитиниб, с использованием показателей FACIT-F и индикатора воздействия ладонно-подошвенного мукозита на качество жизни (Hand-foot and Mucositis Symptom and Impact Questionnaire, HAMSIIQ) (Escudier et al., 2014). В этом исследовании наблюдалось статистически значимое различие показателей утомляемости (с использованием FACIT-F) в пользу пазопаниба (p=0,002). Судя по показателю HAMSIIQ, различия в лечении между пазопанибом и сунитинибом также были существенными и не в пользу последнего. Так, пациенты, получавшие сунитиниб, чаще отмечали боли в ротоглотке (p<0,001), болезненность рук (p=0,026), ног (p=0,005), ограничения повседневной активности вследствие рвоты (p<0,001), а также ограничения из-за снижения чувствительности ног (p=0,003). Эти оценки показали, что у пациентов, получавших пазопаниб, наблюдалось меньшее количество НР различной степени выраженности по сравнению с лицами, принимавшими сунитиниб (Escudier et al., 2014). Примечательно, что результаты PISCES в значительной степени согласуются с результатами COMPARZ (Motzer et al., 2013).

Предпочтения пациентов

Предпочтение пациента в отношении конкретного лечения является важным фактором выбора терапии, влияющим в первую очередь на комплаенс. Дизайн исследования PISCES был специально разработан таким образом, чтобы пациенты могли определиться с предпочтением – пазопаниб или сунитиниб (Escudier et al., 2014). Все пациенты планировали получать оба препарата последовательно в течение 5-месячного периода, а затем выбирать, какой они предпочитают. Из 169 (p<0,001) пациентов предпочтение пазопанибу отдали 70% (95% ДИ 60,9-78,4), сунитинибу – 22% (95% ДИ 14,7-30,6), а 8% не заметили разницы (Escudier et al., 2014). Самым распространенным поводом для выбора пазопаниба был относительно высокий показатель качества жизни, тогда как наиболее распространенной причиной предпочтения сунитиниба была менее выраженная диарея (Escudier et al., 2014). В соответствии с предпочтениями пациентов больше врачей приняли решение продолжать лечение пациентов пазопанибом (61%), чем сунитинибом (22%), тогда как у 17% докторов не было предпочтений (Escudier et al., 2014). Как отмечалось, пазопаниб обеспечил значительно более высокий уровень качества жизни по сравнению с сунитинибом. Среди наиболее распространенных НР в обеих группах преобладали диарея (42% с пазопанибом и 32% с сунитинибом) и повышение АД (8% с пазопанибом и 9% с сунитинибом).

Использование пазопаниба вне клинических испытаний

Эффективность пазопаниба доказана в ходе клинических испытаний, но вопрос о клиническом опыте все еще остается открытым. Исследования, описанные ниже, в основном отражают эффективность пазопаниба в качестве препарата первой линии (или второй – после терапии цитокинами) в соответствии с показаниями. Тем не менее были опубликованы некоторые исследования, в которых подробно описывается применение пазопаниба в качестве терапии второй или даже третьей линии после другого вида ЦТ (Matrana et al., 2013; Schmidinger et al., 2012; Tan et al., 2012; Yick et al., 2015). Эти исследования не включены в данный обзор.

Эффективность и безопасность

В соответствии с рекомендациями по лечению ПМК пазопаниб является препаратом первой линии. В исследовании, проводившемся в 31 центре в Испании с участием 159 пациентов с мПМК, получавших пазопаниб в течение первых 18 мес после его утверждения в качестве препарата для лечения данной патологии, ретроспективно оценивали его эффективность (Sanchez et al., 2013). Пазопаниб применялся или в качестве препарата первой и второй линии у 81 (50,9%) и 32 (20,1%, в большинстве случаев после сунитиниба) пациентов соответственно, или как лечение третьей (или выше) линии у 46 (29%) больных. При применении в качестве лечения первой линии отмечены статистически значимые различия в результатах между подгруппами (пазопаниб – плацебо) в отношении средней продолжительности лечения (10 против 6 мес) и однолетней OS. Таким образом, в ежедневной клинической практике пазопаниб оказался столь же эффективным, как и в ходе клинических испытаний для лечения пациентов с ПМК в качестве терапии первой линии. Пазопаниб также проявил эффективность в качестве лечения второй линии (особенно после прогрессирования заболевания или непереносимости сунитиниба) и после предшествующего лечения двумя или более препаратами. Результаты безопасности были ожидаемыми (Sanchez et al., 2013).

Ряд ретроспективных обсервационных исследований также был проведен в Италии. Несмотря на небольшие выборки, два исследования показали, что пазопаниб имел эффективность, схожую с показанной в исследовании COMPARZ, а также что НР, связанные с лечением, были управляемыми (Germone, 2014; Ricotta and Di Bella, 2014). В первом исследовании 11 из 15 пациентов с мПМК, получавших пазопаниб, достигли регресса опухоли через 3 мес терапии, тогда как у трех было отмечено прогрессирование (Germone, 2014). Медиана PFS через 10,5 мес была аналогична показателю исследования COMPARZ (8,4 мес). Во втором исследовании 8 из 9 пациентов с мПМК, получавших пазопаниб, добились контроля над ростом опухоли, а прогрессирование было отмечено у 2 из них. Медиана PFS составляла 9,9 мес (95% ДИ 9,45-10,4). В обоих исследованиях НР были в основном легкими или умеренными (с профилем, соответствующим результатам клинических испытаний), причем наиболее часто отмечались диарея, усталость, повышение АД и тошнота. Эти результаты свидетельствуют, что лечение пазопанибом по эффективности и безопасности в повседневной клинической практике аналогично тому, которое наблюдалось в экспериментальных условиях (Germone, 2014).

В другом исследовании, проводившемся также в Италии с участием 21 центра, было оценено 269 пациентов с поздним рецидивом ПМК (более 5 лет после первоначальной нефрэктомии) (Santoni et al., 2015). Эти пациенты получали следующие препараты ЦТ в период с января 2005 г. по июль 2013 г.: пазопаниб (n=21,8%), сунитиниб (n=190,71%) или сорафениб (n=58,21%) в качестве терапии первой линии при рецидиве. Медиана PFS составляла 20,0 мес для сунитиниба и 14,1 мес для сорафениба и пазопаниба. Не было существенной разницы между результатами с точки зрения медианы OS, PFS или продолжительности терапии, предполагая, что эффективность этих трех методов лечения была эквивалентна в этой когорте (Santoni et al., 2015).

В исследовании, проведенном Trust Trust Foundation Christie в Великобритании, было оценено 104 пациента с мПМК, которые получали лечение пазопанибом (Galvis et al., 2013). Пациенты были описаны как пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, отражающие популяцию пациентов с мПМК. OS и PFS для всего населения составляли 19 и 13 мес соответственно. Как и в клинических испытаниях, у всех пациентов наблюдались связанные с лечением НР, а у 16 (15%) пациентов лечение было прекращено из-за проявлений токсичности пазопаниба. Не было отмечено статистической разницы в скорости прекращения лечения из-за токсичности в разных прогностических группах. Лечение пазопанибом в целом хорошо переносилось, частота прекращения приема была аналогичной данным клинических исследований (Galvis et al., 2013). В исследовании, проведенном в Центре рака в США, были зарегистрированы 100 пациентов с мПМК.

Ретроспективно были рассмотрены результаты терапии пазопанибом, полученные в период между 2009 и 2012 гг. (Matrana et al., 2013b). Медиана OS и PFS для всех пациентов составляла 32,3 мес (95% ДИ 23,3-NA) и 11,5 мес (95% ДИ 8,13-17,1) соответственно. НР чаще всего проявлялись в виде утомляемости (55%), диареи (36%), повышении АД (26%), тошноты/рвоты (25%), снижении аппетита (20%). Это ретроспективное обсервационное исследование подтверждает эффективность и управляемость профиля токсичности пазопаниба как препарата первой линии для лечения мПМК (Matrana et al., 2013b).

В другом исследовании из США оценивались результаты лечения пазопанибом против результатов комбинации пазопаниба с последующим приемом эверолимуса или темсиrolимуса (Vogelzang et al., 2015). Ретроспективный анализ (лечение с 1 ноября 2009 г. по 31 августа 2012 г.) по базе данных электронных медицинских записей iKnowMed показал, что медиана OS и PFS у пациентов, получавших пазопаниб в качестве терапии первой линии (n=177), составляла 22 и 8,5 мес соответственно. Наиболее распространенными НР были усталость (56%), диарея (52%), рвота (44%) и тошнота (40%). Продолжительность лечения составляла 151 день, причем большинство пациентов не нуждались в корректировке дозы или дополнительном лечении проявлений НР. В общей сложности 125 пациентов прекратили прием пазопаниба в течение периода исследования (главным образом из-за прогрессирования заболевания). Для пациентов, которые получали пазопаниб, за которым следовали эверолимус (n=24) или темсиrolимус (n=11), медиана OS и PFS составляли 16 и 5,7 мес соответственно, причем усталость (51%) и тошнота (34%) были наиболее распространенными НР. Полученные в ходе этого исследования данные свидетельствуют о том, что результаты широкого применения пазопаниба для лечения прогрессирующей ПМК в клинической практике, как правило, согласуются с результатами, полученными в клинических испытаниях и других исследованиях (Vogelzang et al., 2015).

В то время как большинство натуралистических наблюдательных исследований подтверждают результаты клинических испытаний, один ретроспективный многоцентровой реестр пациентов с мПМК в двух центрах США показывает, что данные по безопасности клинических испытаний могут не отражать опыт пациентов вне рамок клинических испытаний (Hirsch et al., 2014). Речь идет о результатах лечения 466 пациентов, получавших первую терапию (сунитиниб (n=275), темсиrolимус (n=60), сорафениб (n=53), пазопаниб (n=25) и «другой» препарат (n=58)) с 2007 по 2011 г. на базе академического центра Duke University Medical Center либо в сообществе ACORN Research. Основываясь главным образом на результатах лечения когорты пациентов, получавших сунитиниб (так как это был наиболее часто используемый препарат ЦТ), это исследование показало, что частота и тяжесть НР, возникающих после применения лекарственного средства в условиях повседневной практики, могут значительно отличаться от частоты, наблюдаемой в контролируемых клинических испытаниях, тем самым демонстрируя необходимость тщательного контроля за пациентами (Hirsch et al., 2014). Пациенты, получавшие пазопаниб, часто сообщали, что НР включают усталость (64%), диарею (48%) и рвоту (60%). Более высокая частота возникновения усталости и рвоты, но более низкая частота диареи наблюдались по сравнению с данными исследования COMPARZ (клиническое исследование: усталость – 55%, диарея – 63%, рвота – 28%) (Motzer et al., 2013).

Приверженность к терапии

Помимо эффективности и безопасности, приверженность к лечению и соблюдение назначений также являются важными критериями при выборе лечения для пациентов с мПМК. В двух исследованиях, осуществленных в США, эти критерии были оценены с использованием информации из медицинской базы данных. Анализ ретроспективных сведений по двум базам данных (база данных Optum Research Database и National Benchmark Database) сравнил реальное соблюдение назначений в группах пациентов, получавших один из препаратов – пазопаниб или сунитиниб (DaCosta Byfield et al., 2015). Всего было оценено лечение 446 пациентов, получавших пазопаниб (n=97) и сунитиниб (n=349). Этот анализ показал сходный уровень соблюдения рекомендаций в течение первых 6 мес лечения для обоих препаратов (DaCosta Byfield et al., 2015). Аналогичным образом еще в одном ретроспективном наблюдательном исследовании в США с использованием баз данных Truven Health MarketScan изучали соблюдение назначений и приверженность пациентов к лечению у наименее больных (n=62) и пациентов, которые ранее получали лечение (n=81) (Hackshaw et al., 2014). Обе когорты продемонстрировали высокий уровень выполнения предписаний, например, более 50% пациентов получали пазопаниб непрерывно и без пропусков в течение 90 дней (Hackshaw et al., 2014). Это исследование показало, что средняя продолжительность

лечения составила 111,5 дня у пациентов, получавших пазопаниб как лечение впервые, и 123,0 дня у пациентов, ранее получавших лечение (Hackshaw et al., 2014). Это меньше, чем в исследованиях VEG105192 и COMPARZ (Motzer et al., 2013; Sternberg et al., 2010), что говорит о том, что в условиях реальной клинической практики нужно учитывать возможность более низкого уровня выполнения предписаний пациентами.

Принципы выбора препарата для ЦТ

После утверждения пазопаниба в качестве препарата первой линии в лечении мПМК множество исследований было посвящено оптимизации терапии. В исследовании, проведенном на базе 9 отделений онкологии в Бельгии в период с октября 2009 г. по ноябрь 2012 г. (Cornelis et al., 2014), приняли участие 96 пациентов с мПМК. В качестве терапии первой линии им назначали сунитиниб (43%), пазопаниб (33%), темсиrolимус (14%), эверолимус (7%) и сорафениб (3%). Это продемонстрировало, что в соответствии с руководящими принципами для лечения ПМК препараты ЦТ были выбором первой линии (пазопаниб был вторым препаратом по частоте выписывания) для большинства пациентов (Cornelis et al., 2014). В США в ходе ретроспективного когортного анализа Truven Health MarketScan medicare были рассмотрены реальные случаи применения ЦТ для лечения ПМК (Harnett et al., 2015). Оценивая лечение пациентов с наименьшей степенью риска, получавших сунитиниб или пазопаниб, изучали влияние графиков лечения на прогрессирование опухоли. Пациентами были взрослые с ПМК, которым назначали сунитиниб или пазопаниб в период с октября 2009 г. по сентябрь 2013 г. Всего было оценено лечение 291 пациента, принимавшего сунитиниб (76,6%) и пазопаниб (23,4%). Не было выявлено существенных различий в продолжительности лечения и НР среди пациентов с ПМК, получавших сунитиниб или пазопаниб (Harnett et al., 2015). В другом исследовании из США сравнение моделей лечения пациентов с мПМК, получавших второй препарат после первого курса ЦТ, было проведено с использованием двух ретроспективных обзоров, выполненных в 2012 г. (n=306) и 2014 г. (n=1173) (Perez et al., 2015). Из первичных препаратов в качестве ЦТ сунитиниб был наиболее часто назначаемым лечением, а применение пазопаниба увеличивалось с течением времени (на 10-13%). В качестве вторичного лечения эверолимус оставался наиболее часто назначаемым препаратом ЦТ в оба года (49 и 28%), но доля акситиниба и сорафениба среди назначаемых препаратов ЦТ увеличилась с 2012 по 2014 год (с 3 до 11% и с 7 до 22% соответственно). Это исследование показало, что сунитиниб и эверолимус в 2012 и 2014 гг. оставались наиболее часто назначаемыми препаратами ЦТ первой и второй линии соответственно. Кроме того, применение пазопаниба в качестве первой линии ЦТ и акситиниба и сорафениба в качестве второй линии со временем увеличилось (Perez et al. 2015), что, вероятно, связано с накоплением доказательной базы по пазопанибу.

Заключение

Внедрение в клиническую практику молекулярных препаратов ЦТ, в том числе таких, как пазопаниб, резко изменило подходы к терапии и результаты лечения мПМК за последние 10 лет. В настоящее время ведутся исследования по поиску оптимальной последовательности и комбинации препаратов ЦТ с целью максимизации их клинической эффективности, а перспективы и варианты лечения пациентов с мПМК никогда не были настолько оптимистичными, как сегодня. В последние годы предпочтения пациентов становятся все более важными при выборе конкретного препарата для курсовой терапии. В клинических испытаниях пазопаниб (Вотриент®) продемонстрировал превосходные результаты эффективности по сравнению с плацебо. Также получены данные, указывающие на то, что результаты лечения пазопанибом как минимум не уступают таковым при использовании сунитиниба у пациентов с мПМК, ранее не получавших лечение. Кроме того, пазопаниб продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и высокий уровень compliance пациентов по сравнению с сунитинибом. Результаты эффективности и профиля безопасности пазопаниба в клинической практике в значительной степени согласуются с результатами клинических испытаний, в которых пазопаниб изучался в качестве препарата первой линии в терапии ПМК. Лечение пазопанибом в целом хорошо переносилось с проявлением умеренных клинически управляемых НР, большинство из которых не требовали отмены лечения. Пациенты, получавшие пазопаниб, продемонстрировали высокую приверженность к лечению. В связи с важностью последнего критерия сегодня рекомендуется детально рассказывать пациентам о результатах исследований пазопаниба и сунитиниба, предоставляя им право выбора наиболее приемлемого для себя средства.

Therapeutic Advances in Urology, 2016, Vol. 8 (1), p. 61-69.

Реферативный перевод с англ. Александры Меркуловой