

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР



Здоров'я України<sup>®</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
www.health-ua.com

ISSN 2521-1137

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія

Спеціальний випуск  
№ 1 • Березень 2019 р.  
1000 примірників

Спецвипуск

# Онкоуролологія



# З М І С Т

<b>Эффективность пазопаниба в терапии первой линии метастатического почечноклеточного рака</b> <b>Метаанализ результатов исследований в условиях реальной практики.....</b>	<b>5</b>
<b>Актуальные аспекты фармакоэкономики таргетной терапии почечноклеточного рака.....</b>	<b>8</b>
<b>Пазопаниб в лечении почечноклеточной карциномы: поиск «идеального» пациента.....</b>	<b>14</b>
<b>Выживаемость пациентов и прогностические факторы первой линии таргетной терапии распространенной почечноклеточной карциномы в клинической практике</b> <b>Анализ базы данных SEER-Medicare.....</b>	<b>17</b>



# ВОТРИЄНТ™ перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми<sup>2-4</sup>



## СИЛА для руху вперед

Посилення 1-ї лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта<sup>1,6-9</sup>



Рекомендований для  
**1-ї лінії** терапії НКК<sup>2-4</sup>



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

**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 протеїнкінази. **Код АТС** L01XE11. **Показання.** Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК). **Протипоказання.** Гіперчувствливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертонія, синдром задньої обертеної енцефалопатії / задньої обертеної лейкоенцефалопатії, інтерстиціальне захворювання легень (ЗІЛ) / пневмонія, порушення функції серця / серцева недостатність, QT-продовження і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболію, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули ШКТ, погіршення загоєння ран, гіпотиреозидизм, протейнуризм, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, кумулятивна токсичність у тварин, не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часто: зниження апетиту (включаючи анорексію), дисгезія (включаючи агевзію та гіпогевзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювотка, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підшоловної еритродизестезії, протейнури, підвищена втомлюваність, підвищення рівня аланіну амінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази. Часто: нейтропенія, тромбоцитопенія лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпофосфатемія, безсоння, запаморочення, метаргія, парестезія, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз), прилипи, прилипи крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровохаркання, диспное, диспексія, стоматит, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіперліпідемія, гепатоксичність, гіпопигментація шкіри, еритема, свербіж, депігментація шкіри, сухість шкіри, гіпергидроз, млявість, міхурові 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 ліпидів крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамма-глобуліну трансферази, зменшення рівня магнію крові, аномальні печінкові проби. **Рідко:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомagneзізм, гіпостезія, шемичний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування / розрив стілки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, поліморфна шлуночкова тахікардія типу «піпет» (Torsade de pointes), кровотечі, тепловий крохот, легенева емболія, легенева кровотеча, пневмоторакс, риноррех, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, ангіна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотечі ротової порожнини, фістули шлунково-кишкового тракту, опівання крові, випорожнення з домішками крові, геморагічна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелема, кровотеча стравоходу, пнаїррагія, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхньої ділянки ШКТ, жовтяниця, медикаментозна надкуване ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фото чутливості, ексфлітаційні висипи, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання пупульозні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скеледно-м'язовій системі, кровотеча сечовидільного тракту, меноррагія, метроррагія, вагінальна кровотеча, озноб, порушення слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня ангілаза крові, зменшення рівня тирозину крові, підвищення дистанційного тиску крові, аномальний веси шлункової залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансаміназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися із повною інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.** Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів чи конференцій та інших заходів чи прямих передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюджені інформації будуть якимось чином, який відкриває доступ до неї неавторизованого кола осіб. Заборонено.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедури групи компаній «Новартис». Реєстраційне посвідчення № ЦА/12035/01/01; ЦА/12035/01/02. Затверджено: Наказ МОЗ № 295 від 20/03/2017, зміни внесені: Наказ МОЗ № 907 від 11/05/2018.

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 Guidelines for Kidney Cancer. V2.2016 – Web Conference. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція з медичного застосування препарату Вотрієнт. 6. Stemberg C.N., Davis L.D., Mardak J. et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061–1068. 7. Stemberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287–1296. 8. Motzer R.J., Hutson T.E., McAnn L. et al. N Engl J Med. 2014. May 1; 370(18): 1769–1778. 9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. N Engl J Med. 2013. Aug 22; 369(8): 722-731.

Представництво компанії «Новартис 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

1148056/VOR/04.19/A/1000



**Вотрієнт™**  
пазопаніб

Після прогресування захворювання при застосуванні терапії інгібіторами тирозинкінази VEGF-рецептора

**кожна секунда має значення**



**Час для АФІНІТОРА**

- **mTOR — раціональна мішень при розповсюджені нирково-клітинному раку<sup>2</sup>**
- **Доведена ефективність після прогресування при терапії інгібіторами тирозинкінази VEGF-рецептора<sup>2,3</sup>**

**АФІНІТОР**  
таблетки  
еверолімус

**Важливо:** перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: еверолімус; 1 таблетка містить 25 мг або 5мг; або 10 мг еверолімусу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E10. **Показання.** - Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екаместаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування. - Лікування пацієнтів з нирково-клітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує за тиждень після VEGF-терапії (спровокованої на фактор росту ендотелію судин). - Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням. - Лікування пацієнтів віком від 3 років із субекспансивною гістiocитозною астроцитомою (EAT), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного. - Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангиоміомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад розмір пухлини, наявність анемізису, наявність декількох пухлин або двобічної пухлини), які не потребують хірургічного втручання. Доказ ґрунтується на аналізі зміни об'єму ангиоміоми. **Дозування.** - Ниркова ангиоміома, пов'язана із туберозно-склерозним комплексом (ТСК). Рекомендована доза препарату АФІНІТОР становить 10 мг 1 раз на добу. Нирково-клітинна карцинома (НКС), неоперабельна або метастатична, добре чи помірно диференційована нейроендокринна пухлина підшлункової залози (НПЗ) на пізній стадії та гормон-рецептор-позитивний рак молочної залози. Рекомендована доза АФІНІТОР становить 10 мг 1 раз на добу. Лікування повинно тривати доти, доки спостерігається клінічний ефект або до появи неприйнятних проявів токсичності. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини. Інших позитивних результатів або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сорбенту. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції. Інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити, ангіна, тромбоцитопенія, підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня фосфатів, анемізис, порушення смакової відчуття, головний біль, судороги, периферичний едематоз, пневмонія, запалення, кашель, плевральний виліт, стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота, підвищення рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, висипання, ангі, вульварний дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів, втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грибка післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня пептидоглікогенази, порушення рівня печінкових ферментів. Часто: лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічний пурпура/гемолітичний уремійний синдром, гемоліз, цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокальціємія, депретація, безсоння, тривожність, сонливість, втрата смакових відчуттів, кон'юнктивіт, набряк повік, гіперемія очей, артеріальна гіпертензія, кроветвіч, міфаліція, тромбоцитоз, венозний тромбоз, тромбоз транспантата, тромбоцитопенія, лівентоз артерій, дистальне, проксимальне, порушення дихання, кровозариння, інфекції нижніх дихальних шляхів, гастрит, відсутність смаку в роті, біль у м'язах, дисфагія, диспегія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубіну, доломно-підвищений еритроцитозостатичний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ексфолюація, онкокоагуляція, ураження шкіри, покрива запальні, запальні інфекції, хірургічне ускладнення ран; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протейурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея/дисбаланс ЛГ/ФСТ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, меноратія, вагітальні кровотечі, кісти яєчників, ексфіалія дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість. Нечасто: істична еритроцитарна аплазія; гіпогонадізм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і літеїзууючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; приливання, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром; легенева альвеолярний протеїноз; порушення функції печінки, жовтяниця; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз; міалгія; некроз ниркової каналіації; гіпернатріємія; порушення загального стану, порушення ходи. **Різок:** лейкоцитопенічний васкуліт. **Невдомі:** частоти: гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет. **Уваження.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Ресурси для подальшого вивчення** № UA11439/01/01; UA11439/01/02; UA11439/01/03. Назва МОЗ України від 04.05.2016 № 498. Зареєстровано в Україні від 29.11.2017 № 1465.

Література: 1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014; 25(suppl 3): i99-i105. 2. Gayther R, An J, Sanchez X, et al. Current Landscape and the Potential Role of Tyrosine-Kinase Inhibitors in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treatment // Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(12): 3834. 3. Sanchez-Gastaldo A, Kempf E, et al. Systemic treatment of renal cell cancer: A comprehensive review // Cancer Treatment Reviews. 2017; 60: 77-89. 4. Jilkaiberg B, Venzalski K, Vek A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology, Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. Accessed September 12, 2016. 5. Інструкція для медичного застосування препарату АФІНІТОР. Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямих передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедури групи компаній «Новартис».

Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісес 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

1148056/AFI/04.19/A4/1000

# Эффективность пазопаниба в терапии первой линии метастатического почечноклеточного рака

## Метаанализ результатов исследований в условиях реальной практики

**В структуре злокачественных новообразований почек доля почечноклеточного рака (ПКР) составляет приблизительно 90%, причем в 85% случаев определяется светлоклеточный подтип. Почти у трети больных первоначально диагностируется распространенный, или метастатический ПКР (мПКР). Отмечено, что даже у пациентов с локализованной формой злокачественного процесса наблюдается высокая частота рецидивов, несмотря на проведенное хирургическое лечение (Ljungberg et al., 2011). В течение последнего десятилетия с внедрением в клиническую практику таргетной терапии значительно улучшился прогноз пациентов с мПКР. К средствам таргетной терапии относятся низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб и кабозантиниб), ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (темсиролимус и эверолимус), ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб) и антиангиогенные препараты (бевацизумаб, обычно в комбинации с  $\alpha$ -интерфероном).**

Пазопаниб (Вотриент, Novartis) является мощным ингибитором множества тирозинкиназ, в т. ч. тирозинкиназ рецепторов эндотелиальных факторов роста-1, -2, -3 (VEGFR-1, -2, -3), рецепторов фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- $\alpha$ , - $\beta$ ), рецепторов фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1 и -3), рецептора фактора стволовых клеток (c-Kit). Он оказывает антиангиогенное действие, что способствует уменьшению пролиферации и метастазирования клеток (Pick и Nystrom, 2012). Безопасность и эффективность пазопаниба оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы у пациентов, не получавших лечение, и у больных, пролеченных цитокинами (Sternberg et al., 2010); в результате было продемонстрировано превосходство указанного препарата над плацебо. В открытом исследовании III фазы COMPARZ (Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Pazopanib versus Sunitinib) сравнивали эффективность пазопаниба и сунитиниба в лечении светлоклеточного мПКР. Результаты испытания свидетельствуют о не меньшей эффективности пазопаниба в отношении общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Кроме того, был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности, более высокое качество жизни пациентов на фоне приема пазопаниба по сравнению с сунитинибом.

Пазопаниб рекомендуется в качестве препарата первой линии терапии распространенного ПКР (Escudier et al., 2014; Ljungberg et al., 2015). Согласно руководству Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) США, пазопаниб также относится к первой линии терапии рецидивирующего, или неоперабельного, преимущественно светлоклеточного, ПКР IV стадии (Motzer et al., 2009).

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) считаются золотым стандартом изучения эффективности методов лечения. Вместе с тем имеются проблемные вопросы относительно внешней валидности (возможности обобщения) их результатов. В исследовании Mitchell и соавт. (2015) было показано, что пациенты с мПКР, получавшие

ингибиторы тирозинкиназ в реальных клинических условиях, были старше, имели худшее общее состояние и прогноз, чем лица, включенные в клинические исследования. Кроме того, обнаружено, что эти больные соответствовали критериям исключения более чем в одной трети РКИ. Вместе с тем исследования, проведенные в условиях рутинной клинической практики, могут дополнять базу данных РКИ, привлекая более разнородную когорту пациентов, тем самым улучшая количественные и качественные характеристики доказательств, которые используются для разработки руководств и рекомендаций.

Для анализа результатов проведенных в реальных условиях исследований эффективности лечения пазопанибом пациентов с мПКР и обобщения показателей выживаемости был выполнен систематический обзор литературных источников. Дополнительная задача метаанализа состояла в том, чтобы сравнить результаты этих исследований с таковыми, полученными в РКИ II и III фазы.

В ходе систематического обзора литературы были идентифицированы 9 исследований, соответствовавших критериям отбора. В общей сложности в этих ретроспективных исследованиях участвовало 1893 пациента; в два испытания включали только больных несветлоклеточными формами ПКР.

### Клинические исходы у пациентов в условиях реальной практики

Во всех девяти исследованиях определяли показатели ОВ и ВБП. Значение первого показателя варьировало от 16 до 31 мес, а второго – от 8,1 до 15,9 месяца. Диапазон частоты общего ответа на лечение составил 20-59%, тогда как частоты контроля над заболеванием – 72,3-88,8%. В 20-60% случаев после приема пазопаниба пациенты могли применять какой-либо из препаратов второй линии терапии. Частота прекращения лечения из-за развития негативных реакций, по результатам разных исследований, колебалась от 0 до 21%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были утомляемость (31-58%), артериальная гипертензия

(19-43%) и диарея (15,8-52%). Нежелательные реакции 3-4-й степени тяжести возникали нечасто (5-25%).

### Сравнение исследований в условиях повседневной практики и РКИ

Обобщенные результаты исследований, проведенных в реальных условиях, и трех клинических испытаний эффективности пазопаниба представлены в таблице.

При сравнении результатов отмечено, что у большинства участников всех исследований был диагностирован светлоклеточный ПКР. Согласно результатам метаанализа, показатели ВБП и ОВ, полученные в условиях повседневной практики, составили 10 и 22,7 мес соответственно. В исследовании II фазы (Hutson et al., 2010) среднее значение ВБП равнялось 12,1 месяца. В регистрационном исследовании III фазы (Sternberg et al., 2013) аналогичный показатель составил 9,2 мес, а медиана ОВ в группе пазопаниба – 22,9 месяца. В исследовании COMPARZ, единственном исследовании с участием пациентов, не получавших лечение, средние показатели ВБП и ОВ были равны 8,4 и 28,4 мес соответственно.

Частота общего ответа на терапию в условиях реальной практики составила 30,3%, в то время как в испытании II фазы и двух исследованиях III фазы – 34,7; 30,0; 31% соответственно.

В процессе изучения безопасности и переносимости пазопаниба оказалось, что в повседневной практике реже возникает необходимость снижения дозы или прекращения лечения из-за неблагоприятных реакций. Также отмечена

более низкая частота развития побочных эффектов 3-4-й степени тяжести (11,6 vs 40-74,3%).

### Результаты лечения несветлоклеточных форм ПКР

Пациенты с несветлоклеточным ПКР (преимущественно папиллярный тип) были включены только в 2 исследования (Matrana et al., 2016; Buti et al., 2017). Медиана ВБП на фоне лечения пазопанибом, согласно результатам этих исследований, составила 8,1 и 15,9 мес соответственно, а ОВ – 31,0 и 17,3 мес соответственно. Результаты изучения профиля безопасности указанного препарата были аналогичны таковым для светлоклеточной формы ПКР.

### Обсуждение

Исследования в условиях повседневной практики предоставляют важную информацию о течении заболевания, эффективности лечения и ощущениях пациентов, дополняя и усиливая базу данных РКИ. Представленный систематический обзор является единственным на сегодняшний день исследованием, в котором оценивались полученные из реальной клинической практики данные относительно эффективности пазопаниба как препарата первой линии терапии мПКР. Эти данные сравнивались с результатами клинических исследований эффективности пазопаниба II и III фазы.

В целом результаты метаанализа свидетельствуют о том, что эффективность и безопасность применения пазопаниба у пациентов с мПКР в условиях реальной практики сопоставимы с таковыми, полученными в РКИ. Обобщение

Таблица. Сравнение обобщенных результатов исследований в условиях реальной практики и клинических испытаний II и III фазы

Параметр	Исследования			
	в условиях реальной практики (взвешенные данные)	Hutson и соавт. (2010) (n=225)	Sternberg и соавт. (2010, 2013) (n=290)	Motzer и соавт. (2013, 2014) (n=557)
Предыдущее лечение, %	5,6	31	47	0
Светлоклеточный ПКР, %	95	Преимущественно	91	100
Плохой прогноз, %	19,4	2*	3*	12*
Оценка по шкале ECOG 2-3 балла, %	18	0	0	25**
Частота общего ответа на терапию, %	30,3	34,7	30 (32 у пациентов, не получавших лечение)	31
Медиана ВБП, мес	10,0 (95% ДИ: 8,4-11,6)	12 (95% ДИ: 10,2-14,1)	9,2 (данные о ДИ отсутствуют)	8,4 (95% ДИ 8,3-10,9)
Медиана ОВ, мес	22,7 (95% ДИ: 21,4-24,1)	Данные отсутствуют	22,9 (данные о ДИ отсутствуют)	28,4 (95% ДИ 26,2-35,6)
Снижение дозы, %	20,2	31	Данные отсутствуют	44
Прекращение лечения из-за развития побочных эффектов, %	12,5	15	15,3	24
Побочные эффекты, %:				
1-2-й степени тяжести	88,4	47	60	25,4
3-4-й степени тяжести	11,6	53	40	74,6

Примечания: \* по критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Centre; \*\* индекс Карновского конвертирован в оценку по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа); ДИ – доверительный интервал.

результатов исследований с участием пациентов преимущественно со светлоклеточным ПКР продемонстрировало, что при применении пазопаниба частота общего ответа на терапию достигала 30%, а медианы ВБП и ОВ составили 10 и 22,7 мес соответственно. Эти данные аналогичны полученным Sternberg и соавт. (2010), в соответствии с ними средняя ВБП равнялась 9,2 мес, а частота объективного ответа на лечение составила 30%. Отбор участников в это испытание по критерию общего состояния (активности) пациентов был более строгим, чем в исследованиях, проведенных в условиях повседневной практики. С учетом связи между плохим соматическим статусом больных и худшим исходом эти результаты говорят о том, что показатели эффективности, полученные в ходе исследований II-III фазы, могут быть экстраполированы в клиническую практику. Кроме того, показатели общего ответа на терапию и ВБП также были сопоставимы у пациентов с несветлоклеточными формами ПКР. Несмотря на то что у этой категории больных отсутствовал полный ответ на лечение, было продемонстрировано положительное влияние пазопаниба в отношении контроля над заболеванием (>80%).

Для изучения эффективности препарата в РКИ включали главным образом случаи низкого и умеренного риска. Было обнаружено, что эффективность пазопаниба в условиях реальной клинической практики была сопоставима с таковой, определявшейся в ранее проведенных РКИ. Следует отметить, что в условиях рутинной практики у больных отмечается более широкий спектр сопутствующих заболеваний и других факторов, влияющих на прогноз. Неудивительно, что пациенты с худшим прогнозом имели значительно худшие результаты лечения по сравнению с пациентами без факторов риска или с меньшим их количеством. С учетом того, что средняя ВБП в условиях клинической практики была больше (10 мес), чем в исследовании COMPARZ (8,4 мес), можно предположить высокую эффективность пазопаниба в отношении ВБП среди категории пациентов с плохим прогнозом. Однако у них же отмечен более низкий показатель ОВ (22,7 vs 28,4 мес), возможно, из-за большего коэффициента коморбидности.

В ходе метаанализа установлена сопоставимость результатов клинического исследования COMPARZ и исследования Ruiz-Morales и соавт. (2016), в котором сравнивали эффективность применения пазопаниба и сунитиниба в повседневной практике. Значения ВБП были почти одинаковыми: в первом из упомянутых исследований медиана ВБП составляла 8,4 мес для пазопаниба и 9,5 мес для сунитиниба; во втором — 8,4 и 8,3 мес соответственно.

Несмотря на то что в условиях повседневной практики не проводится отбор пациентов, а в исследованиях участвовали больные с метастазами в головной мозг, плохим общим состоянием, нарушенной функцией почек, была продемонстрирована хорошая переносимость пазопаниба. Так, в 88% случаев зарегистрированы побочные эффекты легкой и умеренной степени тяжести (1-я или 2-я), и только у 12% пациентов наблюдались серьезные нежелательные явления (3-я или 4-я степень). Доля больных, прекративших лечение из-за токсичности пазопаниба в каждом исследовании, проведенном в условиях повседневной практики, была ниже (12,5%), чем в исследовании COMPARZ (24%). В целом профиль побочных эффектов, установленный в исследованиях в условиях реальной практики, аналогичен наблюдавшемуся ранее в клинических испытаниях. Так, частота утомляемости (31-58%) мало отличалась от таковой в исследовании

COMPARZ (55%); частота диареи (15,8-52%) и артериальной гипертензии (19-43%) была ниже, чем в исследовании COMPARZ (63 и 46% соответственно).

В шести анализируемых исследованиях в условиях повседневной клинической практики определялась доля пациентов, получавших терапию второй линии ингибиторами тирозинкиназ или ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих. По результатам разных испытаний значение этого показателя находилось в пределах от 20 до 60%.

Оценка результатов лечения самими пациентами и их предпочтения все чаще признаются важным фактором при выборе лечения. В исследовании III фазы (Sternberg et al., 2010) при оценке качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), у пациентов, получавших пазопаниб или плацебо, не продемонстрировано существенных различий между группами в течение 48-недельного периода. В исследовании COMPARZ выявлено превосходство пазопаниба над сунитинибом в отношении качества жизни (Motzer et al., 2013).

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом перекрестном исследовании III фазы PISCES (Patient Preference Study of Pazopanib versus Sunitinib in Advanced or Metastatic Kidney Cancer) изучали предпочтения пациентов в отношении пазопаниба или сунитиниба, а также влияние качества жизни и безопасности препаратов на этот выбор (Escudier et al., 2014). Больные местно распространенным раком почки или мПКР, ранее не получавшие системной терапии, принимали пазопаниб и сунитиниб последовательно двойным слепым способом. Согласно результатам этого исследования большинство пациентов (70 vs 22%) отдали предпочтение пазопанибу, прежде всего потому, что при его применении менее выражена утомляемость и обеспечивается лучшее качество жизни. К сожалению, подобные параметры не оценивались в исследованиях, проводимых в условиях повседневной практики.

## Выводы

Данный метаанализ результатов исследований в условиях повседневной практики предоставляет дополнительную информацию об эффективности и переносимости пазопаниба в качестве препарата первой линии терапии в общей популяции пациентов с мПКР, получающих терапию вне рамок РКИ. Несмотря на включение в испытания случаев несветлоклеточной гистологической формы и пациентов с плохим прогнозом, результаты в отношении эффективности препарата (показатели ВБП, ОВ, общего ответа на терапию) были сопоставимы с таковыми, полученными в клинических испытаниях II и III фазы. Аналогично результатам РКИ наибольшая польза применения пазопаниба отмечена у пациентов с хорошим прогнозом. Необходимы дальнейшие исследования с изучением более обширной выборки, чтобы соответствующим образом дополнить данные клинических испытаний с учетом пациент-ориентированного подхода.

Подготовила **Виктория Лисица**

По материалам: M. A. Climenta, J. Munoz-Langab, L. Basterretxea-Badiolac, C. Santander-Loberad. Systematic review and survival meta-analysis of real world evidence on first-line pazopanib for metastatic renal cell carcinoma. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 2018. 121. 45-50.

Больше материалов  
здесь:



# Актуальные аспекты фармакоэкономики таргетной терапии почечноклеточного рака

**Почечноклеточный рак (ПКР) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием, поражающим почки. Примерно 92% всех случаев злокачественных опухолей почки приходится на ПКР.**

**В структуре общей онкологической заболеваемости он состав**

**4% всех случаев онкологических заболеваний; согласно статистике, в 2014 году было выявлено 63 920 новых случаев этого заболевания и 13 680 связанных с ним летальных исходов.**

**Продвижение в понимании биологических и генетических особенностей ПКР привело к появлению новых подходов к лечению этого заболевания, основанных на таргетной терапии. Наличие нескольких возможных вариантов первой линии таргетной терапии ПКР обусловило необходимость анализа их экономической эффективности. Оценка расходов на здравоохранение особенно актуальна в связи со сложившейся экономической ситуацией и неуклонным ростом затрат, наблюдающимся в последние десятилетия.**

Как известно, ПКР не реагирует на химиотерапию. Поэтому распространенные стадии заболевания традиционно считаются трудными для лечения, что обусловлено их устойчивостью к цитотоксической химиотерапии, облучению или гормональной терапии. До появления препаратов – ингибиторов ангиогенеза интерферон альфа (ИФН- $\alpha$ ) и интерлейкин-2 (ИЛ-2) являлись основой терапии распространенного ПКР, несмотря на их значительную токсичность и ограниченную эффективность. Так, ИФН- $\alpha$  при недостаточной эффективности обладает одновременно значительным спектром побочных эффектов.

Прогресс в понимании молекулярной биологии опухоли позволил идентифицировать конкретные молекулярные мишени, на которые можно воздействовать при ПКР, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и мишень рапамицина млекопитающих (mTOR). Результатом этих открытий стало появление нескольких таргетных препаратов (сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб (применяется в сочетании с ИФН- $\alpha$ ), темсиролимуc и эверолимуc) и существенное улучшение результатов лечения пациентов с ПКР. Пазопаниб, инновационный ингибитор тирозинкиназы, который воздействует на VEGF, PDGF и рецептор стволовых клеток c-Kit, – последний из препаратов, получивших одобрение для применения в первой линии терапии распространенного ПКР. Сегодня метастатический ПКР относится к группе опухолей, для которых единственным стандартом лечения является таргетная терапия.

Пазопаниб, сунитиниб и бевацизумаб (в сочетании с ИФН- $\alpha$ ) представлены в современных клинических

руководствах и рекомендованы к применению в терапии первой линии распространенного ПКР у больных с благоприятным прогнозом и промежуточным риском.

В 2013 году было проведено исследование экономической эффективности разных режимов таргетной терапии при ПКР. Изучалась экономическая эффективность пазопаниба в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией, ИФН- $\alpha$  и сунитинибом в терапии первой линии распространенного/метастатического ПКР. Исследование проводилось Национальным институтом здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE). Учитывались данные клинической эффективности, а также профиль безопасности и возможные последствия развития побочных эффектов лечения. Рентабельность терапии пазопанибом оценивалась у пациентов, ранее не получавших лечение. Дизайн исследования подразумевал сравнение пазопаниба с ИФН- $\alpha$ , сунитинибом и наилучшей поддерживающей терапией.

По информации производителя, модель исследования была описана как «разделенная выживаемость» (partitioned survival) и характеризовалась тремя взаимоисключающими состояниями: выживаемость до прогрессирования, выживаемость после прогрессирования и смерть. Разница между этой моделью и моделью Маркова состояла в том, что при ее использовании рассчитывалась доля пациентов в каждой группе в любое время от начала лечения с использованием параметрических кривых выживаемости, установленных на основе эмпирических данных, касающихся общей выживаемости (ОВ) и выживаемости

без прогрессирования (ВБП). Отношение рисков (ОР) для ВБП и ОВ было получено из исследования VEG 105192 (National Institute for Health and Clinical Excellence. Renal cell carcinoma (first line metastatic): pazopanib. London: NICE; 2011).

Поскольку прямое сравнение пазопаниба с другими препаратами не проводилось на момент исследования NICE, необходимо было, как указано выше, оценить ОР для ВБП и ОВ для ИФН- $\alpha$  в сравнении с плацебо или наилучшей поддерживающей терапией у больных, ранее не получавших лечение, а затем и объединить их с оценкой ОР для ВБП и ОВ в группе пазопаниба в сравнении с плацебо или наилучшей поддерживающей терапией. Это позволило произвести косвенную оценку ВБП и ОВ для пазопаниба против ИФН- $\alpha$ . Производителем также проведено косвенное сравнение пазопаниба с сунитинибом и ИФН- $\alpha$ .

На основании представленной работы, в которой учитывалась скидка в стоимости на пазопаниб (в размере 12,5% в Великобритании), было сделано заключение, что расходы на терапию сунитинибом превысили таковые для пазопаниба и ИФН- $\alpha$ . С позиций фармакоэкономического анализа определялся показатель качества жизни, приведенный к адекватной продолжительности жизни QALY (quality-adjusted life-year). Дополнительные расходы по QALY для пазопаниба против ИФН- $\alpha$  составили €38 925. Показатели не сильно изменились по результатам одно-вариантного детерминированного анализа чувствительности, проведенного изготовителем, но парный вероятностный анализ чувствительности позволил предположить заданное пороговое значение в размере €30 000, 54%-ную вероятность того, что пазопаниб предпочли сунитинибу, 40%-ную вероятность для ИФН- $\alpha$  и 47%-ную вероятность для наилучшей базисной терапии.

В ходе окончательного анализа, выполненного аналитической группой NICE с использованием модели производителя и с учетом скидки 12,5% на стоимость пазопаниба в Великобритании, было установлено, что последний более экономически эффективен, чем сунитиниб, и имеет соотношение затрат и результатов от €1790 до 5330 по QALY. Учитывая пороговое значение эффективности затрат в размере €30 000, выявлена 54%-ная вероятность того, что пазопаниб предпочли сунитинибу. Тем не менее результаты сравнения NICE базировались на косвенном сравнении результатов лечения, полученных в исследованиях, где пазопаниб сравнивался с плацебо, ИФН- $\alpha$  с плацебо и сунитиниб – с ИФН- $\alpha$ .

Аналізу фармакоэкономических показателей применения пазопаниба или сунитиниба у больных с распространенным ПКР было посвящено испанское исследование (G. Villa and L. Hernandez-Pastor,

VMC Cancer 2013, 13:399). По мнению исследователей, нет опубликованных фармакоэкономических доказательств, свидетельствующих в пользу выбора одного из видов лечения в качестве первой линии терапии распространенного ПКР. Многие исследователи стремятся разработать популяционную модель, способную спрогнозировать количество новых случаев распространенного ПКР, которая может быть использована при принятии медицинских решений. Целью исследователей было использовать такую модель для анализа влияния на бюджет (т. е. финансовых последствий выбора той или иной интервенции) использования в клинической практике пазопаниба в сравнении с сунитинибом, который сегодня является стандартом первой линии терапии распространенного ПКР во всем мире.

По мнению авторов исследования, в Испании пока нет общепризнанных методов прогнозирования новых случаев распространенного ПКР. Поэтому была разработана зависящая от времени популяционная модель на основе модели Маркова для прогнозирования заболеваемости распространенными формами ПКР в будущем. Эта модель была использована для изучения бюджета, связанного с ведением в клиническую практику пазопаниба в сравнении с сунитинибом. Модель точно соответствует GLOBOCAN и содержит данные о распространенности ПКР в Испании. Подтверждено, что она является надежным инструментом прогнозирования распространенности метастатического ПКР в будущем на основе показателей заболеваемости ПКР. Выполненный анализ подтвердил чувствительность модели. Даже если эта модель включает в себя конкретные параметры, присущие Испании (например, показатели заболеваемости и популяционные показатели), параметры конкретных заболеваний, такие как процент пациентов с прогрессирующим заболеванием на момент постановки диагноза и вероятностью рецидива, были получены из наиболее достоверных доступных источников и не зависят от конкретной страны. Поэтому предложенная модель может быть легко перенесена на другие параметры посредством простой замены испанских демографических данных (общедоступных из национальной статистики) и показателей заболеваемости ПКР (доступных из GLOBOCAN) по конкретной стране.

Согласно этому исследованию, использование пазопаниба способствовало значительной экономии бюджета испанской системы здравоохранения вследствие снижения расходов на сам препарат и сокращения затрат, связанных с управлением побочными эффектами. По результатам исследования COMPARZ, некоторые побочные эффекты развиваются с большей частотой на фоне терапии

сунитинибом (например, тромбоцитопения, анемия и нейтропения), в то время как другие чаще проявляются на фоне терапии пазопанибом (например, повышение активности печеночных ферментов). Для учета таких различий исследователи включили в анализ все затраты, связанные с управлением побочными эффектами от обоих препаратов.

Несмотря на развитие усталости и ладонно-подошвенный синдром, распространенные среди пациентов с ПКР, эти побочные эффекты не связаны со значительным увеличением использования ресурсов здравоохранения или дорогостоящих сопутствующих препаратов. Таким образом, в ходе текущего анализа было установлено, что эти побочные эффекты имели ограниченное влияние на расходы, связанные с терапией. В итоге было сделано заключение, что использование пазопаниба способствует экономии затрат на здравоохранение в Испании вследствие снижения цены и расходов, связанных с коррекцией побочных эффектов.

Следует отметить, что исследование NICE имеет определенные ограничения. В первую очередь это исследование, сравнивающее только пазопаниб и сунитиниб и не оценивающее экономическую эффективность других методов лечения, которые могут использоваться в качестве первой линии терапии распространенного или метастатического ПКР в США. При оценке фармакоэкономических показателей применения пазопаниба или сунитиниба в первой линии терапии больных с ПКР в США (T. Delea, J. Amdahl, J. Diaz et al., J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 46-54) использовались данные эффективности лечения (в том числе ОВ и ВВП) из исследования COMPARZ, данные экономической эффективности из исследования PISCES, а также опубликованные сметы расходов.

Экономическая эффективность по QALY составила \$100 000, показатель чистой экономической выгоды (Net Monetary Benefit, NMB) пазопаниба в сравнении с сунитинибом был оценен в \$15 857. Вероятностный анализ чувствительности показал, что пазопаниб с вероятностью  $\geq 90\%$  более рентабелен по сравнению с сунитинибом для пороговых значений рентабельности между \$10 000 и 160 000 по QALY. Во всех сценариях, отработанных в ходе детерминированного анализа чувствительности, показатель NMB для пазопаниба при его сравнении с сунитинибом всегда был в пользу пазопаниба.

Сопоставление этих препаратов потребовало бы косвенного сравнения вариантов лечения, представляющего собой более низкий уровень доказательности, чем прямое сравнение пазопаниба с сунитинибом в исследовании COMPARZ, положенном в основу обсуждаемой оценки. Вероятные преимущества

пазопаниба были получены из предполагаемых различий в эффективности затрат, понесенных пациентами из группы пазопаниба по сравнению с пациентами из группы сунитиниба (рис. 1).

Поскольку исследование COMPARZ не включало оценку качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), в аналитической модели были использованы результаты исследования PISCES. Данные, полученные в ходе исследования PISCES, представляют собой результаты оценки качества жизни (по шкале EQ-5D), достигаемого на фоне терапии пазопанибом и сунитинибом в клинических испытаниях. Из-за дизайна исследования, способа получения данных и различий в добавочной стоимости для пазопаниба и сунитиниба данные, используемые в этом анализе, не были основаны на рандомизированном сравнении.

Тем не менее оценка преимущества пазопаниба в отношении качества жизни в предлагаемой модели согласуется с другими результатами исследований PISCES и COMPARZ в отношении предпочтений пациента и HRQoL. Различия в побочных эффектах между группами лечения в исследовании PISCES согласовывались с данными исследования COMPARZ, подтверждая мнение, что показатели добавочной стоимости из исследования PISCES, вероятно, отражают те, которые были бы получены из исследования COMPARZ, если бы были собраны такие данные.

Рассчитанная в ходе этого анализа экономия затрат, полученная вследствие применения терапии пазопанибом, обусловлена в основном предполагаемой более низкой стоимостью пазопаниба по сравнению с сунитинибом, а также снижением ежемесячных расходов на другие услуги, связанные с лечением распространенного ПКР в исследовании COMPARZ. Фактические цены, устанавливаемые на каждый из препаратов, могут существенно отличаться у разных поставщиков и в разных системах здравоохранения (даже в пределах США) и не соответствовать тем, которые используются в представленном анализе. Поскольку исследование COMPARZ было многонациональным, его результаты не могут отражать экономические аспекты в любых условиях (J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 46-54).

Результаты этого анализа эффективности затрат, в котором использовались данные двух рандомизированных клинических исследований III фазы, позволили предположить, что пазопаниб является экономически более эффективным вариантом лечения по сравнению с сунитинибом в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим ПКР именно в США (табл. 1).

Другое фармакоэкономическое исследование включало оценку эффективного расходования средств здравоохранения на лечение пациентов с ПКР

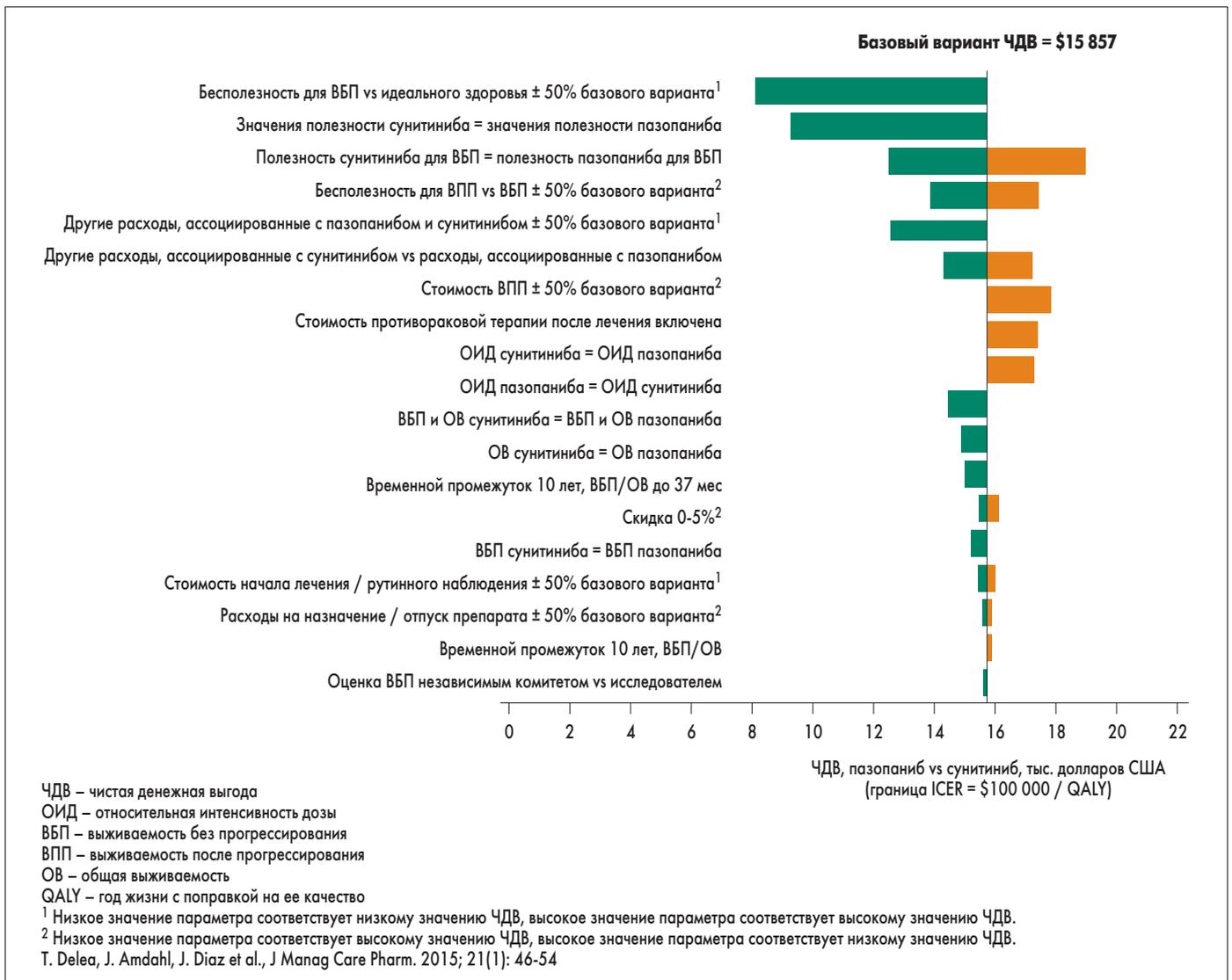


Рис. 1. Чувствительный анализ фармакоэкономической эффективности пазопаниба vs сунитиниба

с учетом терапии побочных эффектов (R.N. Hansen et al., J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 37-44). Основной целью исследования было сравнение общих затрат ресурсов здравоохранения, необходимых на лечение пациентов с распространенным ПКР, получавших в первой линии терапию пазопанибом или сунитинибом в ходе исследования COMPARZ. Вторая цель заключалась в сравнении суммарных затрат на коррекцию побочных эффектов в той же популяции пациентов. Общие затраты ресурсов здравоохранения включали составляющие контрактов поставщиков, затраты на диагностику, госпитализацию, процедуры, а также исследуемые и другие препараты.

Пациенты были разделены по критерию наличия или отсутствия побочных эффектов для оценки связанных с ними расходов. Расходы оценивались в долларах США (2013 год). По 1% пациентов, с которыми были связаны наибольшие расходы на лечение, были одинаково исключены из каждой группы. Для оценки

результатов использовался одновариантный и многовариантный анализ.

В общей сложности затраты оценивались для 906 пациентов (пазопаниб, n=454; сунитиниб, n=452); более высокие показатели наблюдались на фоне терапии сунитинибом. Анализ нескорректированных затрат показал, что в среднем общие затраты у пациентов, получавших лечение пазопанибом, были на 8% ниже, чем у пациентов, использовавших сунитиниб (\$80 464 против 86 886; p=0,20) (табл. 2).

Согласно результатам этого анализа, расходы на лечение небольшого количества пациентов (по 4 пациента в каждой группе) достигли экстремальных показателей в обеих группах исследования. В группе пазопаниба затраты на лечение 1% пациентов составили \$320 871 при средней стоимости лечения в размере \$4639. В группе сунитиниба затраты 1% пациентов составили \$203 014 при средней стоимости лечения в размере \$7281.

Таблица 1. Основные результаты			
	Пазопаниб	Сунитиниб	Разница
<b>Эффективность (без учета скидки), \$</b>			
Продолжительность жизни без прогрессирования заболевания	1,130	1,147	-0,017
Продолжительность жизни после прогрессирования заболевания	0,993	0,921	0,072
Продолжительность жизни	2,122	2,068	0,054
Показатели QALY	1,393	1,301	0,092
<b>Эффективность (с учетом скидки), \$</b>			
Продолжительность жизни без прогрессирования заболевания	1,113	1,130	-0,016
Продолжительность жизни после прогрессирования заболевания	0,957	0,887	0,069
Продолжительность жизни	2,070	2,017	0,053
Показатели QALY	1,361	1,720	0,090
<b>Расходы (с учетом скидки), \$</b>			
Исследуемый препарат	68 209	74 473	-6264
Введение/растворение	1008	707	301
Другие расходы, связанные с лечением пазопанибом и сунитинибом	9147	12 381	-3234
Ведение до прогрессирования	29 926	30 365	-439
Ведение после прогрессирования	46 269	43 460	2809
Общее	154 559	161 387	-6828
Увеличение расходов по QALY, \$			Преобладающий
<b>Пороговое значение NMB, \$</b>			
\$50 000 по QALY			11 343
\$100 000 по QALY			15 857
\$200 000 по QALY			24 886

Основано на результатах исследования COMPARZ.  
NMB – показатель чистой денежной выгоды, QALY – годы жизни с поправкой на ее качество.  
T. Delea, J. Amdahl, J. Diaz et al., J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 46-54

В итоге средние суммарные нескорректированные затраты ( $\pm$  стандартное отклонение) для пациентов, получавших лечение пазопанибом ( $n=450$ ), составили  $\$80\,464 \pm \$75\,432$  по сравнению с  $\$86\,886 \pm \$75\,291$  для пациентов, получавших лечение сунитинибом ( $n=448$ ). Разница в затратах составила  $\$6422$  ( $p=0,20$ ), или 8%. Чтобы оценить отдельные компоненты затрат и выяснить происхождение разницы между затратами, была проведена серия из шести t-тестов. Различия в расходах на госпитализацию (на  $\$772$  выше на

Таблица 2. Среднее использование ресурсов здравоохранения, нескорректированные затраты				
	Пазопаниб (n=450, \$)	Сунитиниб (n=448, \$)	Разница, \$	Погрешность (t-тест)
Среднее	80 464	86 886	-6422	0,20
Стандартное отклонение	75 432	75 291	16 293	
Минимум	480	899	Неприменимо	
Максимум	402 881	351 342	Неприменимо	

R.N. Hansen et al., J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 37-44

фоне терапии сунитинибом;  $p=0,068$ ; 2A) и на сам препарат (на  $\$5016$  выше на фоне терапии сунитинибом;  $p=0,257$ ; 2B) составили основную разницу между затратами в двух группах. За исключением затрат, не связанных с исследуемым препаратом, расходы на лечение были меньшими на фоне терапии пазопанибом по сравнению с сунитинибом. В целом расходы на терапию были на  $\$12\,543$  ниже для группы пазопаниба ( $\$143\,585$ ; 95% ДИ= $\$97\,353$ - $\$148\,005$ ) по сравнению с группой сунитиниба ( $\$156\,128$ ; 95% ДИ= $\$105\,128$ - $\$157\,231$ ), и эта разница была статистически значимой ( $p=0,003$ ) (рис. 2).

У пациентов, которые перенесли по крайней мере один побочный эффект 3-й или 4-й степени тяжести, расходы увеличились на  $\$8118$  на фоне терапии пазопанибом и на  $\$14\,343$  – на фоне терапии сунитинибом. Речь идет о пациентах с поздними стадиями ПКР, получивших лечение первой линии в системе здравоохранения США. Частота посещений отделений лучевой терапии или скорой помощи была достоверно выше для пациентов, получавших сунитиниб, по сравнению с теми, кто лечился пазопанибом. Средний уровень общих нескорректированных затрат был на 8% выше для сунитиниба по сравнению с пазопанибом ( $p=0,20$ ) по данным t-теста, и разница была признана достоверно большей для сунитиниба по сравнению с пазопанибом ( $\$12\,543$ ). Кроме того, по данным многовариантных анализов, общие затраты ресурсов здравоохранения на пациентов, получавших пазопаниб, были меньше, чем на пациентов, получавших терапию сунитинибом (табл. 3).

**Финансовые затраты являются значимым фактором, влияющим на принятие решений о лечении. Было проведено несколько исследований, касающихся системы здравоохранения США и посвященных анализу затрат на онкологические процедуры. В целом были выявлены различия в затратах на лечение распространенного ПКР с использованием таргетных препаратов. Они обусловлены разной частотой развития**

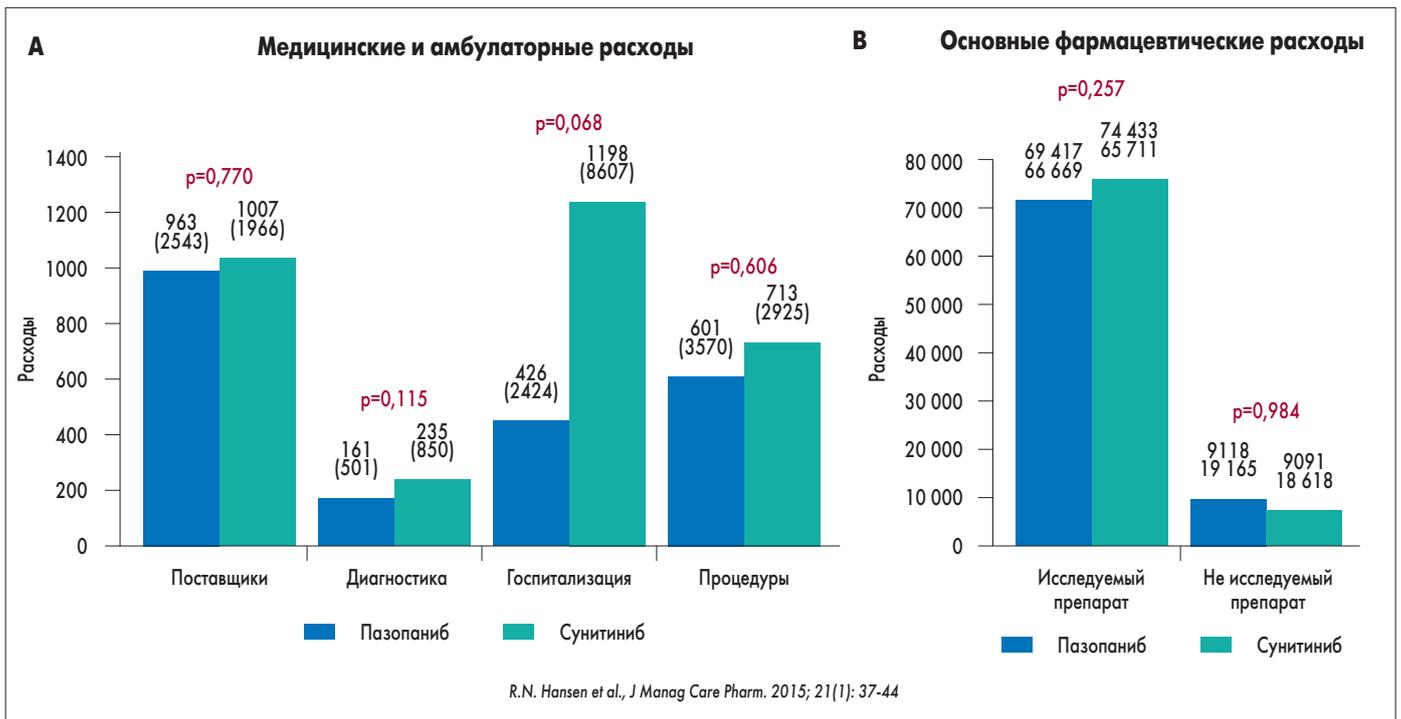


Рис. 2. Среднее использование ресурсов здравоохранения; нескорректированные расходы по компонентам

Таблица 3. Общее уменьшение расходов (GLM), стратифицированное в зависимости от наличия побочных эффектов

Параметр	Смета (\$)	95% ДИ (\$)		Погрешность
<b>Средние общие затраты без побочных эффектов (n=536)</b>				
Intercept	71 235	59 325	83 145	< 0,001
Пазопаниб	-1916	-14 259	10 428	0,761
Сунитиниб	Ссылка	НП	НП	НП
Европа	14 748	455	29 040	0,761
Азия	13 413	-3390	30 216	0,118
Австралия	6690	-21 878	35 258	0,646
Северная Америка	Ссылка	НП	НП А	НП
<b>Средние общие затраты с побочными эффектами (n=362)</b>				
Intercept	85 578	72 152	99 004	< 0,001
Пазопаниб	-8141	-23 407	7124	0,297
Сунитиниб	Ссылка	НП	НП	НП
Европа	11 449	-6346	29 244	0,208
Азия	11 803	-8631	32 237	0,258
Австралия	6625	-25 423	38 674	0,686
Северная Америка	Ссылка	НП	НП	НП

GLM = генерализованная линейная модель; НП = неприменимо  
R.N. Hansen et al., J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 37-44

сопутствующих побочных эффектов и использовании ресурсов здравоохранения для их коррекции. Максимально детализированная информация, включающая стоимость медикаментозного лечения, расходы на коррекцию побочных эффектов и общий уровень затрат ресурсов здравоохранения, поможет принимать обоснованные решения при выборе терапии распространенного ПКР. Клиническое исследование COMPARZ дало возможность оценить, подсчитать и проанализировать общие затраты ресурсов здравоохранения и расходы на лечение побочных эффектов у больных с распространенным ПКР, получавших в первой линии пазопаниб или сунитиниб.

Результаты этого исследования показывают, что при одинаковой клинической эффективности сунитиниба и пазопаниба затраты ресурсов здравоохранения и расходы, связанные с коррекцией побочных эффектов, ниже среди пациентов, получавших терапию пазопанибом. Чтобы установить, транслируются ли эти результаты на клиническую практику, проявляясь в реальном уменьшении затрат при лечении пазопанибом, будущие исследования должны напрямую фиксировать и оценивать затраты на лечение пациентов при применении конкретных препаратов за пределами клинических испытаний.

Подготовила Катерина Котенко

Больше материалов  
здесь:

# Пазопаниб в лечении почечноклеточной карциномы: поиск «идеального» пациента

**Одной из наиболее распространенных онкологических патологий является почечноклеточная карцинома (ПКК). Варианты лечения ПКК варьируют в зависимости от стадии заболевания и других клинических факторов. В целом предпочтительным вариантом лечения операбельной формы остается хирургическая резекция, тогда как при прогрессирующей неоперабельной и метастатической ПКК (мПКК) проводится системная терапия с циторедуктивной нефрэктомией или без нее. Поскольку при ПКК все чаще применяется таргетная терапия, важным аспектом является отбор пациентов, для которых она будет наиболее эффективна. Благоприятный профиль безопасности позволяет рассматривать применение пазопаниба у пациентов с хорошим, промежуточным и неблагоприятным прогнозом, а также у пожилых и ослабленных пациентов. Кроме того, он расширяет возможности для лечения пациентов с несветлоклеточной ПКК (нсПКК).**

Пазопаниб является пероральным ингибитором тирозинкиназ, в том числе тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и тирозинкиназы рецептора тромбоцитарного фактора роста. Действие препарата направлено на уменьшение роста опухоли, ангиогенеза и метастазирования. Изначально этот препарат продемонстрировал высокую активность и хорошую переносимость у пациентов с мПКК, что в дальнейшем было подтверждено в ходе рандомизированных исследований (Hurwitz et al., 2009).

Пазопаниб был зарегистрирован для лечения мПКК на основании результатов рандомизированного исследования III фазы, которое показало увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в общей популяции пациентов (медиана ВБП 9,2 против 4,2 мес), а также в подгруппах ранее не леченных пациентов (медиана ВБП 11,1 против 2,8 мес) и тех, кто получал цитокины, при сравнении с плацебо (Sternberg et al., 2010). В группе пазопаниба частота объективного ответа (ЧОО) составляла 30%, а средняя продолжительность ответа – >1 года.

В недавнем исследовании III фазы COMPARZ пазопаниб непосредственно сравнивался с сунитинибом (Escudier et al., 2014). Пазопаниб не уступал сунитинибу с точки зрения ВБП (относительный риск – ОР – 1,05; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,90-1,22 – предопределенная верхняя граница 95% ДИ <1,25) и ОВ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,76-1,08). ЧОО была выше для пазопаниба (31 против 25%,  $p=0,03$ ; Motzer et al., 2013). У пациентов, получавших сунитиниб, чаще отмечались усталость, ладонно-подошвенная дизестезия и болезненность рта/горла. Как показало исследование PISCES, в котором оценивались предпочтения пациентов при выборе терапии, в связи с меньшей выраженностью усталости и лучшим качеством жизни пациенты отдавали предпочтение пазопанибу, а не сунитинибу (70 против 22%,  $p<0,01$ ; Escudier et al., 2014).

## Каким пациентам подойдет терапия пазопанибом?

Пазопаниб, как и другие таргетные препараты, был одобрен на основании результатов клинических исследований, которые имеют строгие критерии включения пациентов для обеспечения безопасности и однородности групп (Booth и Tannock, 2014). В исследованиях PIVOTAL и COMPARZ пазопаниб применялся преимущественно у пациентов

с хорошим функциональным статусом (ФС) по шкале ECOG и низким и промежуточным риском по критериям MSKCC (Motzer et al., 2002).

Данные, полученные в рутинной клинической практике, позволят увидеть целостную картину активности пазопаниба и помогут выделить пациентов, для которых лечение будет наиболее эффективно. Теоретически опыт применения пазопаниба в клинических исследованиях легче перенести на пациентов, которые имеют схожие характеристики с таковыми у участников исследований. В то же время благоприятный профиль безопасности позволяет рассматривать применение пазопаниба при субоптимальном ФС, высоком риске неблагоприятного исхода, а также у пожилых и ослабленных пациентов.

## Сопоставление результатов клинических исследований с практическими данными

Ретроспективный анализ данных, проведенный IMDC, показал, что 35% пациентов с мПКК не могли быть включены в исследования (Heng et al., 2014). У этой группы пациентов реже проводилась нефрэктомия, риск неблагоприятного исхода был выше, а ВБП и ОВ – ниже (Heng et al., 2014). Использование пазопаниба вне клинических исследований позволит получить более реалистичную картину клинических исходов при наличии сопутствующих заболеваний, метастазов в головном мозге, нсПКК и у пациентов пожилого возраста (Мао и Rini, 2014).

В совокупности данные как клинических, так и исследований в условиях реальной клинической практики подтвердили увеличение ВБП и ОВ на фоне терапии пазопанибом у пациентов с низким и промежуточным риском, но также показали потенциальные преимущества при использовании у пациентов группы высокого риска (Ruiz-Morales et al., 2016).

## Молодые пациенты и пациенты без противопоказаний

Несмотря на то что мПКК чаще развивается у пациентов в возрасте 60-70 лет, в клинические и практические исследования также были включены пациенты моложе 25 лет (исследование III фазы). Анализ подгрупп в этом исследовании показал, что ОР для ВБП не зависел от возраста (Sternberg et al., 2010). В исследовании COMPARZ в ходе предварительного

подгруппового анализа была показана тенденция к более длительной ВБП для пациентов моложе 65 лет с общим состоянием по шкале Карновского в пределах 90-100% (Motzer et al., 2013).

В условиях реальной клинической практики средний возраст пациентов был выше. В когорте пациентов из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона при Техасском университете возраст варьировался от 34 до 91 года, тогда как в исследовании, проведенном Национальной онкологической сетью США (NCCN), только 5% пациентов были моложе 50 и 40% – моложе 65 лет (Vogelzang et al., 2015). В последнем исследовании ВБП для пациентов с исходным ФС=0 баллов по шкале ECOG была значительно выше, чем у пациентов с ФС=1 балл по ECOG (11,1 против 7,1 мес,  $p<0,007$ ; Vogelzang et al., 2015). В ретроспективном исследовании Christie, проведенном в Великобритании (Galvis et al., 2013), более длительная медиана ОВ на фоне пазопаниба была отмечена у пациентов моложе 60 лет. Наконец, ретроспективный анализ, проведенный IMDC среди более чем 7000 пациентов с мПМК, получавших либо пазопаниб, либо сунитиниб, показал сходный ОР для ВБП независимо от состояния по шкале Карновского (Ruiz-Morales et al., 2016). Кроме того, благоприятный профиль безопасности позволяет использовать пазопаниб у пациентов в трудоспособном возрасте, поскольку выраженная токсичность может снизить качество их жизни.

#### Пациенты с низким или промежуточным риском

Ключевые клинические исследования практически всех таргетных агентов включали пациентов с низким или промежуточным риском по критериям MSKCC, которым до начала терапии проводилась циторедуктивная нефрэктомия (89-91%; Hurwitz et al., 2009; Hutson et al., 2010). ВБП не зависела от степени риска по MSKCC, возраста и статуса по шкале ECOG (Hurwitz et al., 2009; Hutson et al., 2010). Аналогичным образом, в исследовании COMPARTZ результаты не зависели от прогностической степени риска по MSKCC (Motzer et al., 2013).

В исследовании Christie у пациентов с низким риском (MSKCC и IMDC) ВБП составляла 29 мес, тогда как медиана ОВ на момент анализа не была достигнута (Galvis et al., 2013). В Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона среди пациентов группы низкого риска MSKCC медиана ВБП достигла 21,1 мес, а ОВ – 35,4 мес. Аналогичные результаты были получены с использованием модели IMDC (Matrana M. et al., 2016). В исследовании SPAZO у пациентов с низким риском по IMDC ВБП достигла 32,4 мес, а общая выживаемость при 2-летнем периоде наблюдения составила 81,6%. Также отмечена более длительная ОВ по сравнению с пациентами промежуточного (21,6 мес) или высокого риска (7,1 мес) (Pérez-Valderrama et al., 2016).

#### Пациенты с плохим прогнозом

Примерно 20-30% пациентов с мПМК – это пациенты группы плохого прогноза по критериям MSKCC или IMDC (Porta et al., 2016). В исследовании COMPARZ 12 и 19% пациентов имели плохой прогноз согласно критериям MSKCC и IMDC соответственно (Motzer et al., 2013), тогда как в исследовании III фазы было включено только 3% пациентов с плохим прогнозом по MSKCC (Sternberg et al., 2010). В этих исследованиях лечение пазопанибом обеспечивало увеличение ВБП или не уступало по эффективности лечению сунитинибом независимо от прогностической модели. В нескольких исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики,

клинические исходы пациентов с плохим прогнозом были выделены после стратификации рисков (Galvis et al., 2013; Kim et al., 2016; Matrana M. et al., 2016; Pérez-Valderrama et al., 2016). Как и ожидалось, у пациентов с плохим прогнозом эффективность лечения была ниже, чем у пациентов группы благоприятного и промежуточного прогноза. Например, в исследовании SPAZO пациенты с плохим прогнозом (23,4%) имели более низкую ВБП (4 мес) и ОВ (7,1 мес) по сравнению с общей популяцией (Pérez-Valderrama et al., 2016). Ретроспективный обзор показал, что ВБП на фоне пазопаниба у 172 пациентов с мПМК группы плохого прогноза (по модифицированным критериям MSKCC) выше, чем на фоне сунитиниба (9,8 против 4,3 мес,  $p=0,04$ ; Kim et al., 2016). В исследовании сообщалось о гематологической токсичности, гипертонии и ладонно-подошвенном синдроме (Kim et al., 2016). Тем не менее профиль безопасности пазопаниба делает его оптимальным вариантом для пациентов с плохим прогнозом, учитывая соотношение риска и пользы.

#### Пациенты, нуждающиеся в уменьшении размера опухоли

В исследовании III фазы ЧОО при назначении пазопаниба составляла 30% в общей популяции и 32% у ранее не леченных пациентов (Sternberg et al., 2010). Кроме того, исследование COMPARZ показало, что ЧОО на фоне терапии пазопанибом была значительно выше по сравнению с сунитинибом (31 против 25%,  $p=0,03$ ; Motzer et al., 2013). Активность пазопаниба также была подтверждена в условиях реальной клинической практики: согласно результатам исследования SPAZO, в общей популяции пациентов ЧОО составляла 30,3% (Pérez-Valderrama et al., 2016), а эффективность зависела от общего состояния (ЧОО 44% в группе низкого риска против 17,3% в группе высокого риска, Pérez-Valderrama et al., 2016). Эти данные говорят о том, что пазопаниб играет значительную роль в уменьшении размера опухоли (Rothermundt et al., 2015).

#### Пациенты с саркоматоидной ПМК

Саркоматоидная трансформация наблюдается в 5% случаев ПМК (Bellmunt et al., 2014). Было показано, что даже небольшое количество клеток с саркоматоидной трансформацией может быть клинически значимым и поэтому должно учитываться (и по возможности количественно) при проведении гистологического исследования (Lopez-Beltran et al., 2006). Не только саркоматоидная ПМК ассоциируется со снижением ВБП и ОВ (ОР 1,5;  $p<0,0001$ ; Kyriakopoulos et al., 2015), но и саркоматоидная дедифференцировка  $\leq 40\%$  (Park et al., 2016) или  $<20\%$  ( $p<0,001$ ; Golshayan et al., 2009) также была определена как независимый прогностический фактор, влияющий на ВБП, у пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы. Лучший ответ на VEGFR-ингибиторы был достигнут у пациентов с саркоматоидным компонентом  $<10\%$  (Park et al., 2014). Недавний метаанализ подтвердил, что активность пазопаниба в отношении саркоматоидной ПМК не хуже, чем при светлоклеточной ПМК (Vera-Badillo et al., 2014).

#### Гепато- и кардиотоксичность

Гепатотоксичность, главным образом повышение трансаминаз, у пациентов, получающих пазопаниб, возникает довольно часто. В большинстве случаев увеличение уровня трансаминаз протекает бессимптомно, возникает через 3-9 недель от начала терапии (медиана 42 дня) и проходит в течение 30 дней (Powles et al., 2015). Однако потенциальная гепатотоксичность пазопаниба может влиять на процесс принятия решений при

выборе терапии и мониторинге пациентов. Недавно модель, основанная на характеристиках пациента (возраст, пол, раса, гипертония, ФС, тип опухоли, предшествующее противоопухолевое лечение, сопутствующая терапия рядом препаратов, вес, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза и билирубин), показала хороший результат в качестве предиктора развития гепатотоксичности (Kattan et al., 2017). После дальнейшей проверки этот инструмент может быть полезен в персонализации терапии.

Кардиотоксичность часто наблюдается при использовании ингибиторов тирозинкиназы VEGFR, однако не является классовым эффектом. Эти препараты следует с осторожностью применять у пациентов с низким исходным уровнем частоты сердечных сокращений (<60 уд/мин), наличием в анамнезе обмороков или аритмии, при слабости синусового узла или застойной сердечной недостаточности (Heath et al., 2013).

### Метастатическая несветлоклеточная карцинома почки

Несветлоклеточный вариант ПКК является гетерогенной группой гистологических подтипов и включает в себя папиллярную, хромофобную, медуллярную и неклассифицированную ПКК и карциному собирательных канальцев. Для распространенной светлоклеточной ПКК доступны различные варианты терапии высокой степени доказательности. Напротив, для нсПКК в настоящее время имеется не так много терапевтических возможностей. Существует ограниченное количество данных об эффективности и безопасности пазопаниба у пациентов с нсПКК, хотя препарат часто используется при этой форме заболевания из-за отсутствия других доступных методов лечения пациентов ПКК с несветлоклеточной гистологией.

Ретроспективный анализ данных пациентов с метастатической нсПКК, которые получали пазопаниб в первой линии терапии в период с ноября 2009 по ноябрь 2012 г. в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона, позволил изучить эффективность пазопаниба при таком заболевании. Первичной конечной точкой была безопасность пазопаниба. Токсичность и побочные эффекты оценивались согласно классификации общей терминологии критериев побочных эффектов Программы оценки терапии рака Национального института рака, США (версия 3). Вторичная конечная точка заключалась в оценке эффективности пазопаниба. Частоту ответа опухоли измерял независимый рентгенолог с учетом Критериев оценки ответа солидных опухолей (версия 1.1). Для выявления каких-либо связей ОВ и ВБП с характеристиками пациента были использованы log-rank тесты и одномерные модели Кокса.

Были найдены записи 29 пациентов, которые соответствовали критериям включения. Эти пациенты были идентифицированы в аптечных и ведомственных базах данных. Согласно оценке риска по критериям MSKCC, пациенты были выделены в 3 группы: 17% пациентов низкого риска (0 факторов риска по MSKCC), 69% – промежуточного риска (1 или 2 фактора риска по MSKCC) и 14% – высокого риска (3 фактора риска по MSKCC). Распределение пациентов по критериям Хэнга – 21, 58 и 21% соответственно. Из 29 пациентов с метастатической нсПКК 9 получали пазопаниб в первой линии терапии, а 20 – во второй. Гистопатологические подтипы были следующими: у 24% – папиллярная ПКК, у 14% – хромофобная, у 17% – неклассифицированная, а у 45% – другие подтипы, включая карциному собирательных канальцев, транслокацию Xp11.2 и различные подтипы с саркоматоидной дедифференцировкой. Все пациенты прекратили прием

пазопаниба перед анализом. Восемнадцать пациентов умерли к моменту анализа (5 в группе первой линии и 13 в группе терапии спасения).

У 3 пациентов (папиллярная, хромофобная и неклассифицированная ПКК) в первой линии и у 1 пациента во второй линии терапии получен частичный ответ. Общая выживаемость была выше при проведении нефрэктомии, а также у пациентов молодого возраста, неевропеоидной расы, при отсутствии метастазов в костях, с нормальным количеством тромбоцитов, более высоким уровнем альбумина, общее состояние которых по шкале Карновского было >80. Медиана ВБП составила 8,1 и 4 мес, а медиана ОВ – 31 и 13,6 мес в группе первой и второй линии терапии соответственно.

Результаты исследования подтверждают, что пазопаниб эффективен, имеет ожидаемый и управляемый профиль безопасности у пациентов с метастатической нсПКК. Эффективность сопоставима с данными, полученными в результате основного исследования III фазы, проведенного Sternberg и соавт. У пациентов со светлоклеточной мПКК (91%) или явным преобладанием светлоклеточной гистологии (9%) ВБП была сопоставима с таковой у пациентов с нсПКК в первой линии терапии (9,2 и 8,1 мес соответственно). Получен высокий коэффициент ответа как в первой, так и во второй линии терапии. Медиана ОВ у пациентов в первой линии терапии в этом исследовании сопоставима с медианой ОВ в исследовании COMPARZ – 31 и 28,4 мес соответственно. Согласно большому метаанализу исследований, у 471 пациента с несветлоклеточным вариантом ПКК средний показатель ВБП при всех вариантах таргетной терапии составил 7,9 мес. В настоящее время в клинике Мэйо проводится исследование II фазы по применению пазопаниба в первой и второй линии терапии при метастатической нсПКК.

Пазопаниб относительно хорошо переносился в общей популяции пациентов, побочные эффекты 1 или 2 степени встречались в 83% случаев. Прекратить лечение из-за побочных эффектов были вынуждены 21% пациентов. Отмечена более низкая частота повышения трансаминаз (24%), чем ранее сообщалось в исследованиях, вероятно, из-за недостаточной отчетности об отклонениях в лабораторных тестах, проводившихся в ходе ретроспективных исследований.

**Пазопаниб является одним из вариантов терапии ранее не леченных пациентов с мПКК. Препарат продемонстрировал обнадеживающие результаты у лиц молодого возраста и пациентов с хорошим прогнозом. Благоприятный профиль безопасности делает пазопаниб перспективным для лечения ослабленных пациентов, лиц пожилого возраста и больных с неблагоприятным прогнозом. Подтвержденные эффективность и безопасность пазопаниба для пациентов с метастатической нсПКК открывают более широкие возможности терапии этой гетерогенной группы заболеваний.**

### Литература

- Porta C. et al. Pazopanib in patients with clear-cell renal cell carcinoma: Seeking the right patient, 2017.
- Matrana M.R. et al. Outcomes of patients with metastatic nonclear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2016.

Подготовила **Екатерина Марушко**

Больше материалов  
здесь:



# Выживаемость пациентов и прогностические факторы в первой линии таргетной терапии распространенной почечноклеточной карциномы в клинической практике

## Анализ базы данных SEER-Medicare

**Почечноклеточная карцинома (ПКК) составляет 80-85% первичных новообразований почек, метастатическая ПКК (мПКК) при первичном обследовании выявляется в 25-33% случаев. Цитокиновая терапия была стандартом лечения распространенной ПКК (рПКК) в 1990-х гг. Несмотря на то что полная ремиссия достигала 6-8%, применение этого метода лечения ограничивалось переносимостью цитокинов. За последние два десятилетия благодаря усовершенствованию терапевтических и диагностических возможностей удвоилась 5-летняя выживаемость пациентов с ПКК, что привело к снижению их смертности. В частности, таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (ИТК VEGFR) и ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) значительно увеличила общую выживаемость (ОВ) пациентов с рПКК.**

Потребность в альтернативных методах лечения резистентной к цитокину ПКК привела к одобрению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США в 2005 г. первого препарата таргетной терапии – ИТК VEGFR сорафениба. В 2006 г. был одобрен ИТК VEGFR сунитиниб, а в 2007 г. – ингибитор mTOR темсиролимус. Вторая волна инноваций в таргетной терапии началась в 2009 г. с одобрения ингибитора mTOR эверолимуса, гуманизованного анти-VEGF-моноклонального антитела бевацизумаба и ИТК VEGFR пазопаниба. Акситиниб, селективный ингибитор VEGFR, был одобрен в 2011 г. С момента появления таргетной терапии медиана ОВ пациентов с мПКК увеличилась с 10 до 20 мес, однако дальнейшая тенденция к увеличению ОВ, обусловленная внедрением новых целевых методов лечения, изучена недостаточно.

Прогностические факторы, связанные с более длительной ОВ, претерпели некоторые изменения с момента принятия парадигмы лечения, ориентированной на таргетную терапию. Некоторые основные прогностические модели, такие как шкала оценки симптомов MSKCC, которые были разработаны в эру цитокинотерапии, в настоящее время используются при принятии решений по лечению ПКК и могут быть полезны в эру таргетной терапии.

Ретроспективное исследование ОВ среди пациентов с рПКК, в котором использовалась база данных эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) за 2013 г., показало значительное увеличение ОВ при применении таргетной терапии (2005-2008 гг.; 20 мес) по сравнению с цитокиновой (2000-2003 гг.; 15 мес), тогда как возраст >65 лет, негроидная раса и отсутствие нефрэктомии были определены как плохие прогностические факторы. Аналогичным образом исследование 2016 г. с использованием базы данных SEER за период с 2000 по 2010 г. показало, что у пациентов с ПКК, диагностированной в эру таргетной терапии (2006-2010 гг.), показатели 1- и 3-летней ОВ были лучше по сравнению с пациентами, у которых ПКК была обнаружена в эру цитокиновой терапии (2000-2005 гг.). Однако это исследование не оценивало прогностических факторов ОВ. Таким образом, есть необходимость в определении факторов, связанных с пациентом, болезнью и проводимым лечением, которые могут повлиять на исходы в эру таргетной терапии, в частности ИТК VEGFR.

Чтобы оценить, существует ли тенденция к увеличению ОВ, и определить прогностические факторы, влияющие на ОВ у пациентов с ПКК в клинической практике, был проведен анализ базы данных SEER относительно первой линии лечения в раннюю и позднюю эру таргетной терапии. В этом исследовании оценивались результаты лечения пациентов с рПКК, начавших

прием таргетных препаратов и получавших пособие по программе Medicare part D, связанной с базой данных SEER-Medicare, что позволило дополнить результаты предыдущих исследований. Улучшение выживаемости объясняется эволюцией стандартов лечения от иммунотерапии (например, интерлейкин-2 и интерферон-альфа – ИФН- $\alpha$ ) и высокотоксичных таргетных агентов до препаратов с большей эффективностью и более низкой токсичностью. Несмотря на то что в метаанализе исследований применения ИФН- $\alpha$ , проведенном в 2002 г., медиана ОВ составила около 13 мес, медиана ОВ на фоне таргетной терапии может быть увеличена в 2 раза, причем данные о 5-летней выживаемости уже не редкость.

В текущем анализе оценивалась ОВ на фоне таргетной терапии рПКК с большей степенью детализации путем деления периода на раннюю (2006-2009) и позднюю (2010-2012) эру таргетной терапии. В общей сложности 604 пациента и 641 пациент с рПКК начали лечение целевыми агентами в первой линии в период 2006-2009 и 2010-2012 гг. соответственно. Согласно полученным результатам медиана ОВ была значительно выше в позднюю эру таргетной терапии, что может быть связано с более широким арсеналом терапевтических возможностей у лечащих врачей.

Разработка прогностических моделей в эру таргетной терапии имеет большое значение, поскольку многие из существующих моделей (например, MSKCC и IMDC) были разработаны для оценки лечения рПКК цитокинами. Наиболее широко используемая модель стратификации риска по критериям MSKCC была разработана благодаря данным большой когорты пациентов с мПКК, участвовавших в клинических исследованиях и получавших ИФН- $\alpha$ . Факторы включают: интервал от постановки диагноза до начала лечения <1 года; статус по шкале Карновского <80%; высокий уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке (в 1,5 раза больше верхней границы нормы); высокий уровень скорректированного кальция в сыворотке (>10 мг/дл); снижение уровня гемоглобина; предшествующую лучевую терапию и наличие >1 метастаза. Неблагоприятные прогностические факторы для ОВ в модели IMDC включают анемию, тромбоцитоз, нейтрофилию, статус по шкале Карновского <80% и время от постановки диагноза до начала таргетной терапии <1 года. Эффективность модели IMDC была подтверждена в популяции пациентов с мПКК, получавших последующую таргетную терапию после прогрессирования на фоне первой линии лечения. Сообщалось также, что у пациентов с проведенной циторедуктивной нефрэктомией ОВ была выше; проведение нефрэктомии улучшает ОВ у пациентов с наличием <4 прогностических факторов IMDC.

Таблица. Прогностические факторы для ОВ пациентов с ПКК

Показатель	Относительный риск смерти	95% доверительный интервал	p
Возраст	1,01	1,00-1,02	0,192
Мужской пол	1,13	0,94-1,35	0,185
Раса (не европеоидная)	0,85	0,69-1,05	0,139
Год постановки диагноза 2006-2011 (в сравнении с 1994-2005)	0,98	0,79-1,20	0,818
<b>Степень злокачественности (в сравнении с 1 и 2)</b>			
3 и 4	1,61	1,31-2,00	<0,001*
Неизвестно	1,20	0,93-1,54	0,153
<b>Размер опухоли (в сравнении с ≤5 см)</b>			
>5 см	0,97	0,79-1,20	0,771
Неизвестно	1,00	0,67-1,49	0,988
<b>Наличие метастазов на момент постановки диагноза</b>			
Несветлоклеточный рак	1,09	0,89-1,34	0,401
Несветлоклеточный рак	1,03	0,78-1,37	0,831
Нефрэктомия	0,55	0,42-0,72	<0,001*
<b>Метастазы за 6 мес до начала таргетной терапии</b>			
Легкие	1,27	1,06-1,53	0,010*
Лимфатические узлы	1,07	0,83-1,37	0,594
Кости	1,37	1,13-1,66	0,001*
Печень	1,42	1,10-1,84	0,006*
<b>Сопутствующее заболевание за 6 мес до начала таргетной терапии</b>			
Сердечно-сосудистые заболевания	1,05	0,88-1,25	0,603
Гипертензия	1,01	0,80-1,27	0,957
Хронические заболевания легких	1,10	0,90-1,34	0,357
Диабет	1,13	0,94-1,36	0,202
Почечная недостаточность	1,06	0,87-1,29	0,552
Болезни печени	1,11	0,78-1,58	0,578
<b>Первая линия терапии (в сравнении с пазопанибом)</b>			
Сорафениб	1,77	1,17-2,68	0,007*
Сунитиниб	1,55	1,05-2,28	0,026*

\* – статистически значимо.

В текущем анализе прогностических факторов более низкая ОВ среди пациентов с рПКК, получавших таргетную терапию, была связана с более высокой злокачественностью опухоли и наличием метастазов в легких, костной ткани и печени (табл.). Эти данные согласуются с результатами нескольких других исследований, проведенных в эру цитокиновой терапии. Определение гистологической степени злокачественности играет важную роль среди прогностических факторов ПКК, наиболее широко используется классификация по Фурману. Также более длительная ОВ была связана с предшествующей нефрэктомией, что ранее подтверждалось в двух рандомизированных исследованиях у пациентов, получавших цитокины. В 2002 г. в системе подсчета MSKCC пункт «проведение нефрэктомии» был заменен на «время от постановки диагноза до начала терапии». Ввиду разработки новых терапевтических опций и режимов для рПКК заслуживает внимания пересмотр текущих прогностических факторов.

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы COMPARZ сравнивались безопасность и эффективность

пазопаниба и сунитиниба в первой линии таргетной терапии. В этом исследовании были отмечены сходные результаты ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) для двух терапевтических агентов. Пазопаниб ассоциировался с меньшим количеством побочных эффектов и улучшением качества жизни. Аналогичные результаты были получены в исследовании PISCES, в котором оценивали предпочтения среди пациентов с мПКК, получавших пазопаниб и сунитиниб, и в специальном анализе бессимптомного периода в исследовании COMPARZ. Также отмечалась более длительная ОВ и ВБП на фоне терапии пазопанибом по сравнению с сунитинибом среди пациентов с низким риском по критериям MSKCC. Ретроспективный медицинский обзор данных пациентов с мПКК и ≥3 прогностическими факторами MSKCC, проведенный в одном из медицинских центров, определил, что у пациентов, получавших пазопаниб, ОВ и ВБП были в 2 раза больше, чем у тех, кто получал сунитиниб. Несмотря на результаты ретроспективных исследований, предполагающие увеличение выживаемости на фоне пазопаниба, данные свидетельствуют о сохранении эквивалентности терапии пазопанибом и сунитинибом. Преимущество пазопаниба над сунитинибом, наблюдаемое в этом исследовании, может быть связано с тем, что врачи не участвовали в клинических исследованиях. Исходы пациентов могут отличаться в условиях реальной клинической практики и при проведении клинических исследований. В клинической практике пазопаниб действительно может обеспечить более длительную выживаемость из-за его более предсказуемого и управляемого профиля токсичности.

В дальнейших исследованиях оправданно использование альтернативных источников данных, таких как Национальная база данных о раке, проспективные мультиинституциональные реестры и другие базы данных (например, база данных Medicare), для дальнейшей оценки полученных результатов. Хотя в этом анализе основное внимание уделялось таргетным препаратам, одобренным в первой линии терапии, дополнительные исследования позволят расширить анализ благодаря изучению эффективности целевых агентов, которые могут использоваться в первой линии (темсиrolimus и акситиниб), а также изучению последующих линий терапии. В это исследование не были включены пациенты с более агрессивной формой ПКК – саркоматозной карциномой, хотя это позволило бы оценить ОВ у таких пациентов. В настоящее время продолжаются проспективные рандомизированные исследования CARMENA и SURTIME, призванные определить влияние циторедуктивной нефрэктомии на ОВ у пациентов с ПКК, получающих сунитиниб. Результаты этих исследований могут дать ценную информацию об этом терапевтическом подходе.

Согласно анализу базы данных SEER-Medicare ОВ на фоне таргетной терапии рПКК в клинической практике существенно увеличилась. Опухоли с более высокой степенью злокачественности, а также наличие метастазов в легких, костях и печени значительно сокращают продолжительность ОВ. И наоборот, предшествующая нефрэктомия и применение пазопаниба в первой линии терапии по сравнению с сунитинибом или сорафенибом связаны с более длительной ОВ. Эти данные свидетельствуют о прогрессе в лечении рПКК и позволяют выделить прогностические факторы при проведении первой линии терапии.

Адаптированный перевод

Pal S.K., Ghatge S.R., Li Nanxin. Real-World Survival Outcomes and Prognostic Factors Among Patients Receiving First Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: A SEER-Medicare Database Analysis. Clinical Genitourinary Cancer, Vol. 15, № 4, 2017: e573-82.

Подготовила **Екатерина Марушко**

Больше материалов  
здесь:



# ВОТРИЄНТ™ перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми<sup>2-4</sup>



## СИЛА для руху вперед

Посилення 1-ї лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта<sup>1,6-9</sup>



Рекомендований для  
**1-ї лінії** терапії НКК<sup>2-4</sup>



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

**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 протеїнкінази. **Код АТС** L01XE11. **Показання.** Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК). **Протипоказання.** Гіперчувствливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертонія, синдром задньої обертеної енцефалопатії / задньої обертеної лейкоенцефалопатії, інтерстиціальне заворовання легень (ЗІЛ) / пневмонії, порушення функції серця / серцева недостатність, QT-продовження і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболію, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули ШКТ, погіршення загоєння ран, гіпотиреозидизм, протейнуризм, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, кумулятивна токсичність у тварин, не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часто: зниження апетиту (включаючи анорексію), дисгезія (включаючи агевзію та гіпогевзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювотина, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підшоловної еритедримієзису; протейнуризм, підвищена втомлюваність, підвищення рівня аланіну амінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази. Часто: нейтропенія, тромбоцитопенія лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпофосфатемія, безсоння, запаморочення, метаргія, парестезія, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз), прилипи, прилипи крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровохаркання, дистонія, диспепсія, стоматит, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіперліпідемія, гепатотоксичність, гіпопигментація шкіри, еритема, свербіж, депігментація шкіри, сухість шкіри, гіпергліцемія, міалгія, міхурові 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 ліпидів крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамма-глобуліну трансферази, зменшення рівня магнію крові, аномальні печінкові проби. **Рідко:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомagneзізм, гіпостезія, шемичний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування / розрив стілки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, шемія міокарда, поліморфна шлуночкова тахікардія типу «спурт» (Torsade de pointes), кровотечі, тепловий крохот, легенева емболія, легенева кровотеча, пневмоторакс, риноррех, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, ангіна, кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотечі ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту, опівання крові, випорожнення з домішками крові, геморагічна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелема, кровотеча стравоходу, пнаїррагія, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхньої ділянки ШКТ, жовтяниця, медикаментозна надкуване ураження печінки, печінкова недостатність, реакція фото чутливості, ексфлітаційні висипи, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання пупульозні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скеледно-м'язовій системі, кровотеча сечовивідного тракту, меноррагія, метроррагія, вагінальна кровотеча, озноб, порушення слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня ангілаза крові, зменшення рівня тирозину крові, підвищення дистанційного тиску крові, аномальний веси шлункової залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансаміназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися із повною інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.** Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів чи конференцій та інших заходів чи прямих передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який підірває доступ до неї неавторизованого кола осіб, заборонено.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедури групи компаній «Новартис». Реєстраційне посвідчення № ЦА/12035/01/01; ЦА/12035/01/02. Затверджено: Наказ МОЗ № 295 від 20/03/2017, зміни внесені: Наказ МОЗ № 907 від 11/05/2018.

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 Guidelines for Kidney Cancer. V2.2016 – Web Conference. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція з медичного застосування препарату Вотрієнт. 6. Stemberg C.N., Davis L.D., Mardak J. et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061–1068. 7. Stemberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287–1296. 8. Motzer R.J., Hutson T.E., McAnn L. et al. N Engl J Med. 2014. May 1; 370(18): 1769–1778. 9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. N Engl J Med. 2013. Aug 22; 369(8): 722-731.

Представництво компанії «Новартис 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

1148056/VOR/04.19/A4/1000



**Вотрієнт™**  
пазопаніб

