

Пазопаніб при нирково-клітинній карциномі пізніх стадій

Протягом останніх 10 років таргетні протипухлинні препарати, спрямовані проти VEGF (судинного ендотеліального фактора росту) або mTOR (мішені рапаміцину ссавців), витіснили цитокіни (інтерферон- α , інтерлейкін [IL]-2) у лікуванні метастатичної нирково-клітинної карциноми (НKK). Анти-VEGF препарати включають низку пероральних мультитаргетних інгібіторів тирозинкінази, які діють переважно на рецептори VEGF (VEGFR). Одним із таких препаратів є пазопаніб (Вотріент®), схвалений у Європейському союзі, США, Японії та інших країнах для лікування НKK пізніх стадій. Пазопаніб може застосовуватися у першій лінії терапії або після лікування цитокінами.

Механізм дії

Пазопаніб інгібує переважно рецептори VEGFR-1, -2 і -3, α - і β -рецептори тромбоцитарного фактора росту (PDGFR), а також рецептор фактора стовбурових клітин (с-KIT). Інгібування цих рецепторів пригнічує ангиогенез завдяки зменшенню активації сигнальних шляхів, залучених у судинну проникність, проліферацію, міграцію та виживання пухлинних клітин. Пазопаніб також інгібує рецептори фактора росту фібробластів (FGFR)-1 і -3, IL-2R-індуцибельну кіназу Т-клітин (Itk), лейкоцитспецифічну тирозинкіназу (Lck) і тирозинкіназу трансмембранного глікопротеїнового рецептора (с-Fms).

Загалом пазопаніб інгібує меншу кількість кіназ порівняно із сунітинібом; різна селективність щодо кіназ, імовірно, зумовлює відмінності у профілях переносимості цих препаратів. Зокрема, пазопаніб меншою мірою пригнічує с-KIT та fms-подібну тирозинкіназу 3 (Flt-3) і завдяки цьому має менший потенціал мієлосупресії, ніж сунітиніб.

Терапевтична ефективність

Ефективність і безпека пазопанібу (800 мг перорально 1 раз на день) у пацієнтів із НKK пізніх стадій оцінювали в трьох рандомізованих багаточетових дослідженнях III фази – VEG105192, COMPARZ та PISCES.

В усі ці дослідження включали пацієнтів віком ≥ 18 років із місцево-поширеною або метастатичною НKK, які мали відносно добрий загальний стан (VEG105192, PISCES – ECOG ≤ 1 ; COMPARZ – індекс Карновського ≥ 70). Учасники VEG105192 та COMPARZ повинні були мати переважно світлоклітинну гістологію та вимірювану за критеріями RECIST пухлину на момент включення; у PISCES також могли брати участь пацієнти з іншими підтипами НKK та невимірюваними пухлинами. У дослідженнях COMPARZ та PISCES пацієнти раніше не отримували системної терапії; у VEG105192 включали як раніше не лікованих хворих (54%), так і пацієнтів після однієї лінії системної терапії на основі цитокінів (46%). Первинною кінцевою точкою у VEG105192 та COMPARZ була виживаність без прогресування (ВБП), у PISCES – впадобання пацієнтів на користь пазопанібу чи сунітинібу.

Порівняння із плацебо

У пацієнтів із НKK пізніх стадій пазопаніб затримував прогресування хвороби і зменшував пухлинні вогнища (таблиця).

У дослідженні VEG105192 пазопаніб значно ($p < 0,001$) подовжував ВБП порівняно з плацебо як у загальній популяції (відносний ризик (ВР) 0,46), так і в пацієнтів, які отримували препарат у першій або другій лінії терапії (ВР 0,40 та 0,54 відповідно). Користь від лікування пазопанібом спостерігалася в усіх підгрупах пацієнтів, сформованих залежно від ризику за MSKCC, статтю, віком та оцінкою ECOG.

Щодо вторинних кінцевих точок, то пазопаніб значно ($p < 0,001$) покращував частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) порівняно з плацебо в загальній популяції дослідження; схожі результати фіксувалися і в підгрупах першої та другої лінії терапії (статистичну значущість для цих порівнянь не розраховували). Медіана часу до відповіді становила 11,9 тиж, медіана тривалості відповіді – 58,7 тиж (понад 1 рік). В одного пацієнта, який отримував пазопаніб, була досягнута повна відповідь; інші відповіді (у групах пазопанібу та плацебо) були частковими.

Заключний аналіз загальної виживаності (ЗВ) не виявив статистично значущої різниці між групами терапії (ВР смерті – 0,91 для пазопанібу vs плацебо). Імовірно, це зумовлено тим, що пацієнтів групи плацебо після прогресування хвороби переводили на лікування пазопанібом. Аналіз із поправкою на цей фактор показав, що пазопаніб зменшує ризик смерті на 50% порівняно з плацебо (ВР 0,50; $p = 0,002$).

Оцінка якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, протягом періоду спостереження не продемонструвала статистично або клінічно значущих відмінностей між групами пазопанібу та плацебо.

Порівняння із сунітинібом

У дослідженні COMPARZ пазопаніб 800 мг 1 р./день та сунітиніб 50 мг 1 р./день (4 тиж лікування, 2 тиж перерва) показали однакову ефективність стосовно ВБП та ЗВ, проте ЧОВ була значно ($p < 0,05$) вищою для пазопанібу (таблиця).

Пазопаніб більш сприятливо порівняно із сунітинібом впливав на якість життя пацієнтів протягом перших 6 міс лікування, про що свідчили значно ($p \leq 0,03$) кращі показники при більшості (11 із 14) порівнянь із використанням різних шкал та індексів. Вдома та інші побічні ефекти, потенційно пов'язані з лікуванням (більш у горлі, долонно-підшовний синдром), були менш вираженими й асоціювалися з меншим функціональним обмеженням при лікуванні пазопанібом порівняно із сунітинібом.

У дослідженні PISCES пацієнтів рандомізували на дві групи: для лікування спочатку пазопанібом протягом 10 тиж, потім, після 2-тижневої перерви, – сунітинібом упродовж 10 тиж (інтермітуюча схема) або у зворотному порядку. Із 169 рандомізованих пацієнтів 114 відповідали таким критеріям: прийом обох препаратів, відсутність прогресування до переведення на інший препарат, заповнення опитувальника щодо вподобань терапії в кінці лікування іншим препаратом (після 22 тиж).

У результаті перевагу пазопанібу віддали втричі більше пацієнтів, ніж сунітинібу – 70 vs 22% ($p < 0,001$); 8% хворих не визначилися. Після поправки на ефект періоду терапії (більшість пацієнтів віддали перевагу першому призначеному препарату – 54 vs 38%, 8% не визначилися) залишалася значна ($p < 0,001$) різниця у $\approx 50\%$ щодо вподобань пацієнтів на користь пазопанібу порівняно із сунітинібом. Пацієнти віддавали перевагу пазопанібу найчастіше через меншу втому й кращу якість життя, пов'язану зі здоров'ям.

У дослідженні PISCES також оцінювали вподобання лікарів (лікарі не мали доступу до інформації, з якого препарату починав лікування той чи інший пацієнт). Результати були подібними до таких у пацієнтів: 61% віддали перевагу пазопанібу, 22% – сунітинібу (17% не визначилися).

Застосування пазопанібу в умовах клінічної практики

Ефективність пазопанібу в першій лінії терапії місцево-поширеної або метастатичної НKK оцінювали в численних ретроспективних і спостережних дослідженнях, проведених у різних регіонах світу. Серед пацієнтів, які отримували пазопаніб, було більше чоловіків (60-77%); середній вік хворих становив 60-68 років, більшість мали світлоклітинну гістологію (73-100%) і перенесли нефректомію (62-88%).

Загалом у цих дослідженнях, проведених в умовах реальної клінічної практики у широкій популяції пацієнтів, пазопаніб демонстрував таку саму ефективність, як і в контрольованих дослідженнях у ретельно відібраних хворих. Медіана ВБП становила від 7,7 до 13,7 міс, медіана ЗВ – від 17 до 40 міс, ЧОВ досягала 59%. Медіана часу до невдачі лікування (прогресування або токсичності) становила 7 місяців.

У міжнародному дослідженні у пацієнтів із метастатичною НKK ($n = 6519$) пазопаніб і сунітиніб не відрізнялися за медіанами ВБП (8,3 vs 8,4 міс) та ЗВ (22,6 vs 22,3 міс), ЧОВ також була подібною (28 vs 30%).

В іншому дослідженні пазопаніб виявився ефективнішим за сунітиніб у пацієнтів із ≥ 3 факторами поганого прогнозу. Медіани ВБП (9,8 vs 4,3 міс) і ЗВ (14,4 vs 8,9) значно подовжувалися у групі пазопанібу порівняно із групою сунітинібу.

Переносимість пазопанібу

У контрольованих дослідженнях III фази та в умовах реальної клінічної практики пазопаніб продемонстрував сприятливий профіль переносимості; небажані події в цілому були типовими для мультитаргетних інгібіторів тирозинкінази.

Основними побічними ефектами пазопанібу є діарея, гіпертензія, нудота/блювання, анорексія/втрата ваги, вдома і підвищення рівнів печінкових ферментів.

Порівняно із сунітинібом пазопаніб рідше викликає гематологічну токсичність. Наприклад, у дослідженні COMPARZ частота небажаних реакцій 3-4-го ступеня в групах пазопанібу й сунітинібу становила: лейкопенії – 1,5 vs 6,3%, тромбоцитопенії – 5,3 vs 14,2%, нейтропенії – 4,6 vs 20,1%, анемії – 2,2 vs 7,4% відповідно. Також пазопаніб асоціювався зі значно нижчою частотою підвищення рівню креатиніну, гіпоальбумінемії та гіпофосфатемії порівняно із сунітинібом.

Місце пазопанібу в лікуванні НKK пізніх стадій

Пазопаніб є одним із таргетних препаратів, схвалених у Європейському союзі та США для застосування у першій і наступних лініях терапії у пацієнтів із місцево-поширеною або метастатичною НKK. Іншими препаратами, що використовуються за цим показанням, є сунітиніб, сорафеніб, акситиніб і кабозантиніб (мультитаргетні інгібітори тирозинкінази), бевацизумаб (моноклональне антитіло проти VEGF) та моноклональні антитіла проти Programmed cell death (PD-1/PD-L1). Серед цих препаратів найчастіше застосовуються пазопаніб і сунітиніб, їх вважають стандартною першою лінією терапії у пацієнтів із НKK переважно світлоклітинної гістології. Крім того, пазопаніб є стандартною другою лінією терапії у пацієнтів, які раніше отримували цитокіни.

Схвалення пазопанібу регуляторними органами ґрунтувалося головним чином на даних дослідження III фази VEG105192. У цьому дослідженні III фази в пацієнтів із місцево-поширеною або метастатичною НKK світлоклітинної або переважно світлоклітинної гістології препарат продемонстрував значні переваги над плацебо стосовно ВБП і ЧОВ. Ці результати були підкріплені даними дослідження III фази COMPARZ, згідно з якими пазопаніб забезпечує принаймні не гіршу ефективність, ніж сунітиніб.

Головною відмінністю пазопанібу від сунітинібу є профіль безпеки: пазопаніб асоціюється з нижчою частотою більшості небажаних подій, особливо таких, що викликають дискомфорт (вдома, долонно-підшовний синдром, стоматит). Відповідно, пазопаніб демонструє значні переваги порівняно із сунітинібом щодо якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. Крім того, застосування пазопанібу в першій лінії терапії НKK пізніх стадій є фармакоеконімічно вигідним порівняно із сунітинібом.

Отже, результати контрольованих досліджень та спостереження в умовах реальної клінічної практики свідчать на користь застосування пазопанібу як стандартної першої лінії терапії місцево-поширеної або метастатичної НKK.

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**

Frampton J.E. Pazopanib: a Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. Target Oncol. 2017 Aug;12(4):543-554.

Більше матеріалів тут:



Таблиця. Терапевтична ефективність пазопанібу в пацієнтів із НKK пізніх стадій. Результати рандомізованого подвійного сліпого (VEG105192) та відкритого (COMPARZ) досліджень III фази

Параметр ^a	VEG105192						COMPARZ	
	Всі пацієнти		Раніше не ліковані пацієнти		Пацієнти, які раніше отримували цитокіни		Пазопаніб (n=557)	Сунітиніб (n=553)
	Пазопаніб (n=290)	Плацебо (n=145)	Пазопаніб (n=155)	Плацебо (n=78)	Пазопаніб (n=135)	Плацебо (n=67)		
ВБП ^b , міс	9,2**	4,2	11,1**	2,8	7,4*	4,2	8,4 (10,5 ^a)	9,5 (10,2 ^a)
ЧОВ, %	30*	3	32	4	29	3	31*** (33 ^a)	25 (29 ^a)
ПВ, %	0,3	0					0,2 (0,5 ^a)	0,5 (1,4 ^a)
ЧВ, %	30	3					31 (33 ^a)	24 (27 ^a)
ЗВ, міс	22,9	20,5					28,3	29,1

Примітки: ВБП – виживаність без прогресування; ЧОВ – частота об'єктивної відповіді; ПВ – повна відповідь; ЧВ – часткова відповідь; ЗВ – загальна виживаність; * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,0001$ порівняно з плацебо; *** – $p = 0,03$ порівняно із сунітинібом; ^a – медіана, якщо не зазначено інше; ^b – первинна кінцева точка в ІТТ-популяції (незалежна оцінка, якщо не зазначено інше); ^c – за оцінкою дослідника.

ВОТРІЄНТ™ — 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 місцевопоширеної та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК)¹.

Про лікарський засіб Вотрієнт™. **Склад:** діюча речовина — пазопаніб; 1 таблетка містить 200 або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антиопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. **Код АТС** — L01X E11. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої обертеної енцефалопатії/задньої обертеної лейкоенцефалопатії, інтерстиціальне захворювання легень/пневмоніт, порушення функції серця/серцева недостатність, подовження інтервалу QT і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболіт, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту, погіршення загоєння ран, гіпотиреозидизм, протейнурія, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, ювенільна токсичність (у тварин), не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності. **Побічні ефекти.** **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-підшоловкової еритродизестезії, протейнурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпофосфатемія, безсоння, запаморочення, летаргія, парестезія, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз), припливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровоохаркання, диспное, диспепсія, стоматит, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіперлірубінемія, гепатотоксичність, гіпопигментація і депігментація шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, міалгія, м'язові спазми, артралгія, астенія, запалення слизової оболонки, набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк і набряк обличчя), біль у грудях, зменшення маси тіла, підвищення рівнів креатиніну та білірубину крові, зменшення кількості білих кров'яних клітин (включаючи зменшення рівня нейтрофілів і лейкоцитів), збільшення рівня ліпази крові, підвищення артеріального тиску крові, підвищення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, зменшення рівня гемоглобіну крові, аномальні печінкові проби. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пулінний біль, гіпоматнізм, гіпестезія, ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування/розрив сітківки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), кровотечі з стравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, екзfolіативні висипання, 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 з сечовивідних шляхів, меноррагія, метрорагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові, аномальні тести щитоподібної 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, конференцій та інших заходів чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонене.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартіс». Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Затверджено: наказ МОЗ № 295 від 20.03.2017 зі змінами, внесеними наказом 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. V. 2. 2016 — Web Conference. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція з медичного застосування препарату Вотрієнт. 6. Sternberg C.N., Davis L.D., Mardak J. et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. 7. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. 8. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. N Engl J Med. 2014. May 1; 370(18): 1769-1770. 9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369(8): 722-731. 10. www.votrient.com.

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