

# Вибір інгібітора тирозинкінази для ефективного й безпечного лікування нирково-клітинного раку

**На сьогодні інгібітори тирозинкінази, сунітиніб і пазопаніб, є препаратами першої лінії для лікування метастатичних та поширених форм нирково-клітинного раку. Проте питання, який із цих двох препаратів є найбільш ефективним та безпечним для пацієнтів, залишається відкритим. У статті представлено результати трьох досліджень провідних країн світу, автори яких вивчали зазначену проблематику. Ключові слова: нирково-клітинний рак, інгібітор тирозинкінази, сунітиніб, пазопаніб.**

Нирково-клітинний рак (НКТ) є найбільш поширеним онкологічним захворюванням нирок, яке зустрічається приблизно в 90% випадків, а світлоклітинний рак нирок становить близько 75-80% НКТ (Deveson K.S., 2011). На момент встановлення діагнозу понад 30% пацієнтів із НКТ вже мають метастази (Janzen N.K. et al., 2003). До початку XXI століття нирково-клітинний рак вважався резистентним до медикаментозного лікування онкологічним захворюванням, єдиним ефективним методом терапії якого вважалася радикальна нефрэктомія. Проте протягом останніх років відбулося впровадження в лікування нових, таргетних, лікарських засобів, дія яких спрямована на фізіологічні процеси та особливості, що унікально ушкоджені у злоякісних клітинах. Це змінило ставлення до ефективності медикаментозної терапії НКТ, й Управління із санітарного контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) затвердило інгібітори тирозинкінази (ІТК), сунітиніб і пазопаніб, у якості препаратів першої лінії для лікування метастатичних форм НКТ (Escudier V. et al., 2012).

Так, результати рандомізованого клінічного дослідження (РКД) показали, що пазопаніб – потужний багатомішеневий ІТК – суттєво впливає на тривалість періоду виживання без прогресування захворювання (progression-free survival, PFS) та відповідь пухлини на терапію порівняно із плацебо у пацієнтів із метастатичними або поширеними формами НКТ (Sternberg C.N. et al., 2010). Сунітиніб, який також є ІТК, так само продемонстрував ефективність і безпеку у лікуванні метастатичних форм НКТ (Gore M.E., 2009). Обидва препарати показали відмінні результати у терапії цього онкологічного захворювання, проте, який із протипухлинних засобів має найкращий профіль безпеки для пацієнтів, досі залишається нез'ясованим.

Так, R.J. Motzer et al. (2013) повідомили, що пазопаніб і сунітиніб мали подібні результати виживаності без прогресування захворювання (progression-free survival, PFS) та загальної виживаності (overall survival, OS) пацієнтів, проте пазопаніб мав більш сприятливий профіль безпеки. Однак результати іншого РКД II фази не продемонстрували суттєвої різниці в загальній кількості побічних явищ між групами сунітинібу та пазопанібу (Powles T. et al., 2012), а висновки ще одного дослідження показали, що сунітиніб асоціюється із кращою OS, ніж пазопаніб (Lalani A.A. et al., 2017).

Для вирішення питання, який саме ІТК першої лінії для лікування метастатичних або поширених форм НКТ є найбільш ефективним та безпечним для пацієнтів, науковцями провідних країн світу було проведено декілька досліджень, дані яких представлені нижче.

Вчені з Китаю, Н. Deng et al. (2019), провели метааналіз з метою порівняти протипухлинну ефективність, загальну кількість побічних явищ та економічну вигідність пазопанібу й сунітинібу, щоб надати доказові рекомендації при виборі ІТК першої лінії для лікування пацієнтів із метастатичними або поширеними формами НКТ [1]. Для цього метааналізу автори відібрали 14 досліджень, у яких взяли участь 12 985 пацієнтів, у тому числі 3047 осіб у групі пазопанібу та 9938 – у групі сунітинібу. З них три дослідження були РКД, а інші – ретроспективними. Критерії включення були наступні: у пацієнтів діагностовано метастатичні або поширені форми НКТ (визначається як регіонарний метастаз лімфатичних вузлів, і/або пухлинний тромбоз ниркової вени, і/або пухлинний тромбоз нижньої порожнистої вени, і/або метастази надниркових залоз або інфільтрація пухлиною надниркової жирової клітковини, і/або жирової тканини ниркової пазухи, відсутність віддалених метастазів). У дослідженні порівнювали пазопаніб та сунітиніб; результатами дослідження були PFS, OS, коефіцієнт об'єктивної відповіді пухлини на терапію, рівень

контролю захворювання, частота побічних ефектів та економічна вигідність; мова дослідження – англійська; РКД або ретроспективні дослідження [1].

Результати метааналізу [1] показали, що обидва препарати виявились ефективними в лікуванні метастатичних або поширених форм НКТ, з еквівалентними PFS (відношення ризику HR=1,06, 95% довірчий інтервал CI 0,98-1,15, p=0,13), OS (HR=0,92, 95% CI 0,79-1,07, p=0,29), коефіцієнтом об'єктивної відповіді пухлини на терапію (коефіцієнт відносного ризику RR=1,03, 95% CI 0,93-1,13, p=0,58) та рівнем контролю захворювання (RR=1,03, 95% CI 0,94-1,22, p=0,54). Сунітиніб виявився більш економічно невигідним порівняно з пазопанібом (середньозважена різниця склала -1,50 тис. доларів США, 95% CI від -2,27 до -0,72, p=0,0002). Крім того, такі побічні ефекти, як виражена втома, тромбоцитопенія та нейтропенія частіше зустрічались у групі сунітинібу, проте пазопаніб мав більш високий токсичний вплив на печінку. В аналізі підгруп результати досліджень США повідомили про більш тривалу OS (HR=0,86, 95% CI 0,77-0,95, p=0,004) та вищий коефіцієнт об'єктивної відповіді (RR=1,24, 95% CI 1,03-1,51, p=0,03) для пазопанібу. Тобто автори дійшли висновку, що пазопаніб забезпечує еквівалентну протипухлинну ефективність, проте є більш економічно вигідним і викликає меншу кількість побічних явищ порівняно із сунітинібом у лікуванні метастатичних або поширених форм НКТ. Однак його слід обережно застосовувати у пацієнтів із порушеннями функції печінки.

R.J. Motzer et al. (2013) опублікували результати дослідження COMPARZ, в якому було оцінено ефективність та безпеку пазопанібу й сунітинібу як препаратів першої лінії терапії метастатичних форм НКТ. Пацієнти були рандомізовані (1:1) для отримання пазопанібу 800 мг 1 раз на день безперервно або сунітинібу 50 мг 1 раз на день протягом 6-тижневих циклів (4 тижні прийому препарату, 2 тижні перерви). Первинною кінцевою точкою дослідження був PFS; а вторинні кінцеві точки включали OS, коефіцієнт об'єктивної відповіді пухлини на терапію та безпечність препарату. Результати дослідження показали, що обидва ІТК є однаково ефективними в лікуванні НКТ, але існують суттєві відмінності у профілях безпеки та їх впливі на якість життя пацієнтів, з огляду на які автори дослідження віддали перевагу пазопанібу [2].

Автори наступного метааналізу провели піддослідження COMPARZ для порівняння ефективності та безпеки пазопанібу й сунітинібу в азіатській популяції [3]. Загалом до дослідження COMPARZ було залучено 209 китайських пацієнтів (пазопаніб [n=109] та сунітиніб [n=100]), з яких 155 (74%) були чоловіками, а середній вік становив 57 років (діапазон 18-79).

За результатами метааналізу [3], медіана PFS становила 13,9 міс для пазопанібу проти 14,3 міс для сунітинібу за оцінкою авторів дослідження, у той час як за оцінкою незалежного наглядового комітету дослідження COMPARZ – 8,3 міс в обох групах (HR=1,17 [дослідження], проти HR=0,99 [незалежний наглядовий комітет]). Коефіцієнт об'єктивної відповіді був значно вищим у групі пазопанібу проти групи сунітинібу (дослідження: 41% проти 23% [p=0,0052]; незалежний наглядовий комітет: 35% проти 20% [p=0,0203]). Як правило, пазопаніб добре переносився китайськими пацієнтами. Найбільш частими побічними ефектами у групі пазопанібу були діарея та зміна кольору волосся, тоді як у групі сунітинібу – тромбоцитопенія та нейтропенія. Автори дослідження дійшли висновку, що результати об'єднаного аналізу підтверджували схожі показники PFS та OS пазопанібу й сунітинібу у китайських пацієнтів порівняно із загальною популяцією в дослідженні COMPARZ.

C.N. Sternberg et al. (2019), автори наступного порівняльного дослідження COMPARZ, ставили за мету

охарактеризувати пацієнтів, які мали хорошу відповідь на терапію пазопанібом, й оцінити, чи дійсно досягла ця група пацієнтів кращих результатів у лікуванні метастатичних або поширених форм НКТ. Крім того, з огляду на нещодавні спроби поліпшити профіль безпеки сунітинібу за допомогою альтернативних режимів його дозування (Bracarda S. et al., 2015; Bjarnason G.A., et al., 2019) додатковою метою було оцінити вплив модифікації дози на результативність та безпеку в COMPARZ [4].

Пацієнти були рандомізовані у дві групи: ті, які приймали пазопаніб 800 мг/добу (n=557), та ті, яким було призначено сунітиніб 50 мг/добу із тривалістю терапії 4 тижні та 2 тижні перерви (n=553). Вторинні кінцеві точки включали час на повну/часткову відповідь; частку пацієнтів із повною/частковою відповіддю за  $\geq 10$  міс та PFS за  $\geq 10$  міс; ефективність терапії у пацієнтів із метастазами; та логістичний регресійний аналіз характеристик пацієнтів, пов'язаних із повною/частковою відповіддю за  $\geq 10$  міс. Медіана PFS, коефіцієнт об'єктивної відповіді та безпечність терапії оцінювались у пацієнтів, які потребували зменшення дози лікарського засобу або перерви лікування, що тривала  $\geq 7$  днів [4].

Результати дослідження показали [4], що медіана часу на появу відповіді на терапію була чисельно меншою для пацієнтів, які приймали пазопаніб, проти групи сунітинібу (11,9 проти 17,4 тижнів). Повна/часткова відповідь за  $\geq 10$  міс на терапію пазопанібом і сунітинібом складала 14 та 13%, а PFS  $\geq 10$  міс – 31 та 34% відповідно. Для пацієнтів, які не потребували або потребували зменшення дози через появу побічних явищ, медіана PFS, медіана загальної виживаності та коефіцієнт об'єктивної відповіді пухлини на терапію становили відповідно 7,3 проти 12,5 міс, 21,7 проти 36,8 міс та 22% проти 42% (p<0,0001) для пазопанібу і 5,5 проти 13,8 міс, 18,1 проти 38,0 міс та 16% проти 34% (p<0,0001) для сунітинібу. Тобто пацієнти, які потребували модифікації дозування внаслідок появи побічних явищ, продовжували терапію протягом більш тривалого періоду часу, що значно покращило значення PFS, OS та коефіцієнту об'єктивної відповіді пухлини на терапію. Проте ця група отримала вищу середню кумулятивну дозу, що, зрештою, асоціювалося з більш високою токсичністю препаратів.

У кожній групі, що мала модифікацію дози, окремі побічні явища (зокрема, гематологічні) частіше зустрічались у групі сунітинібу порівняно з пазопанібом, а підвищення рівня печінкових ферментів частіше відзначалося у групі пазопанібу. Отже, отримані результати підтверджують висновки проведених раніше досліджень щодо ефективності та безпечності пазопанібу й сунітинібу та, крім того, підкреслюють те, що модифікацію дози пазопанібу або сунітинібу можна безпечно впроваджувати для лікування пацієнтів, у яких розвиваються побічні явища терапії, оскільки це жодним чином не впливає на ефективність лікування, а поява побічних ефектів може використовуватись як маркер адекватного дозування для окремих пацієнтів.

**Підсумовуючи результати наведених у статті досліджень, можна дійти висновку, що ІТК, пазопаніб та сунітиніб, є однаково ефективними препаратами в лікуванні метастатичних та поширених форм НКТ. Проте всі три дослідження продемонстрували, що терапія пазопанібом асоціюється з меншою кількістю побічних явищ, що є досить значущим для забезпечення більш високої якості життя пацієнтів.**

## Література

- Deng H., Huang Yu et al. Pazopanib has equivalent antitumor effectiveness and lower Total costs than Sunitinib for treating metastatic or advanced renal cell carcinoma: a metaanalysis. BMC Cancer. 2019; 19:489.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013; 369(8):722-31.
- Sheng X., Jin J. et al. Pazopanib versus sunitinib in Chinese patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: pooled subgroup analysis from the randomized, COMPARZ studies. BMC Cancer. 2020; 20:219.
- Sternberg C.N., Motzer R.J. et al. COMPARZ Post Hoc Analysis: Characterizing Pazopanib Responders With Advanced Renal Cell Carcinoma. Clinical Genitourinary Cancer, Vol. 17, № 6, 425-35, 2019.

Підготувала **Марія Грицуля**



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



# СИЛА для руху вперед

Посилення першої 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 місцевопоширеної та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК)<sup>2</sup>.

**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.** Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнази. **Код АТС** — L01X E11. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої 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), дисгезія (включаючи агевзію та гілгевзію), 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), приливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровоохаркання, диспное, диспнея, стоматит, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність, гіпігментація і депігментація шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, малялія, м'язові спазми, артралгія, астеноія, запалення слизової оболонки, набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк і набряк обличчя), біль у грудях, зменшення маси тіла, підвищення рівнів креатиніну та білірубіну крові, зменшення кількості білих кров'яних клітин (включаючи зменшення рівня нейтрофілів і лейкоцитів), збільшення рівня ліпази крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів, збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, зменшення рівня магнію крові, аномальні печінкові проби. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомангемія, 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, шемія міокарда, поліморфна шлункова тахикардія типу «пірует» (torsade de pointes), кровотеча, гіпертонічний криз, легенева емболія, легенева кровотеча, пневмоторакс, ринорея, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, анальна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотеча з ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту, блювання кров'ю, випорожнення з домішками крові, гемороїдальна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелена, кровотеча зі стравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, експлозивні 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 сечових шляхів, меноррагія, метрорагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня амлазіми крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові, аномальні тести шитоподібної залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансаміназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись 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 прямих передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невідомого кола осіб, заборонено.

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 зміни внесено №1626 від 17.07.2019

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. Stemberg C.N., Davis I.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., 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](http://www.votrient.com).

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; [drugs\\_safety\\_ukraine@novartis.com](mailto:drugs_safety_ukraine@novartis.com); [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua).

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