Впровадження наукових досягнень у практику: місце кабозантинібу у лікуванні метастатичного раку нирки

13-14 грудня 2018 року у м. Києві відбулася науково-практична конференція «Стандарти та нові досягнення у діагностиці та лікуванні раку урогенітального тракту». У рамках заходу доповіді представили провідні вітчизняні експерти у галузі онкоурології, а також фахівці з лабораторної та інструментальної діагностики, променевої терапії, хіміотерапії. Учасників конференції в інтерактивному режимі з операційного блоку привітав голова Товариства онкоурологів України, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Едуард Олександрович Стаховський. Він зазначив, що головне завдання заходів такого формату – впровадження нових світових стандартів лікування та діагностики захворювань в Україні, що є визначальною передумовою високої якості надання медичної допомоги. У своїх виступах експерти розглянули дискусійні питання діагностики та нових методів лікування раку передміхурової залози, нирковоклітинного раку, обговорили основні аспекти таргетної, імунної, променевої терапії, хіміотерапії та хірургічного лікування злоякісних новоутворень урогенітального тракту. Крім програмних доповідей, у ході конференції проведено трансляцію реконструктивної операції на сечоводах та сечовому міхурі (професор Е.О. Стаховський) та лапароскопічної резекції нирки (кандидат медичних наук О.А. Войленко).

У ході засідання секції «Системна терапія метастатичного урогенітального та нирковоклітинного раку» доповідь «Нові засоби для терапії раку нирки» представив **завідувач відділення хіміотерапії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарик.**

– Донедавна одним з основних методів лікування світлоклітинного раку нирки була хіміотерапія, яка має низьку ефективність. Починаючи з 2007 року у науковій літературі з'являються публікації про ефективність такого напряму лікування онкологічних пацієнтів, як таргетна терапія. Результати багатьох досліджень підтверджують, що застосування таргетних препаратів у пацієнтів із метастатичним раком нирки збільшує виживаність без прогресування (ВБП). Одними з перших лікарських засобів, які потрапили у поле зору науковців, були сорафеніб, сунітиніб, темзиролімус, бевацизумаб, які також не забезпечують досить високий терапевтичний ефект. Поступово доказова база накопичувала нові дані про ефективність інших таргетних препаратів (пазопанібу, еверолімусу), проводились порівняльні дослідження терапії першої та другої лінії. Так, за результатами рандомізованого клінічного дослідження COMPARZ III фази, в якому взяли участь 1100 пацієнтів із метастатичним світлоклітинним раком нирки, не встановлено достовірну різницю показників ВБП пацієнтів, у яких як першу лінію терапії застосовували сунітиніб та пазопаніб. Проте у ході цього дослідження зареєстровано різні побічні явища, що також враховують при виборі терапії (R.J. Motzer, T.E. Hutson et al., 2013).

Протягом останніх 3 років на світовий фармацевтичний ринок вийшли нові таргетні препарати для лікування пацієнтів із поширеною нирковоклітинною карциномою. Основним критерієм вибору оптимального лікарського засобу є дані доказової медицини.

У дослідженні, в якому здійснили порівняння ефективності різних схем терапії другої лінії при поширеному нирковоклітинному раку – ленватинібом (не зареєстрований в Україні), ленватинібом з еверолімусом і тільки еверолімусом, медіана ВБП була найбільшою у групі пацієнтів, які приймали ленватиніб та еверолімус (14,6 міс), порівняно з групою ленватинібу (7,4 міс) та еверолімусу (5,5 міс) (R.J. Motzer et al., 2015).

Наступним кроком на шляху вдосконалення таргетної терапії у другій лінії при метастатичному нирковоклітинному раку було створення нового напряму – імунотерапії. Першим препаратом, який продемонстрував високу ефективність, став ніволумаб. Так, у відкритому рандомізованому дослідженні CheckMate025 III фази, в якому провели порівняння ефективності ніволумабу та еверолімусу за показниками загальної виживаності (ЗВ), ВБП, рівня об'єктивної відповіді (ОВ), отримано такі дані: медіана ЗВ у групі ніволумабу становила 25 міс, цей показник є нижчим, ніж у групі еверолімусу (19,6 міс); медіана ВБП у групі ніволумабу – 4,6 міс, у групі еверолімусу – 4,4 міс; рівень ОВ у групі ніволумабу – 25%, у групі еверолімусу – 5% (J.R. Motzer, 2015).

Ефективна комбінація для таргетної терапії нирковоклітинної карциноми у першій лінії – ніволумаб + іпілімумаб (не зареєстрований в Україні), яка забезпечує збільшення медіани ВБП – 11,6 міс – порівняно з сунітинібом – 8,4 міс (B. Escudier et al., 2017).

Серед нових засобів для таргетної терапії метастатичного нирковоклітинного раку в Україні доступний препарат Кабометикс (кабозантиніб) – пероральний інгібітор тирозинкіназ. Специфічною властивістю цього лікарського засобу є те, що він блокує 4 різні рецептори тирозинкінази – C-Met, VEGFR2, AXL, RET. Більшість представників інгібіторів тирозинкіназ діють лише на один вид рецепторів – VEGFR. Якщо розвивається резистентність цих рецепторів до дії лікарського засобу, ефективність терапії істотно знижується. Властивість кабозантинібу інгібувати не тільки VEGFR, а й C-Met, AXL, RET сприяє подоланню резистентності.

Метою рандомізованого дослідження III фази METEOR було порівняння ефективності та безпеки кабозантинібу та еверолімусу (інгібітора mTOR) у пацієнтів із поширеною нирковоклітинною карциномою, яка прогресувала після попередньої терапії інгібіторами тирозинкіназ VEGFR. Здійснювалась оцінка показників ВБП, медіани ЗВ, рівня ОВ та безпека цих лікарських засобів. На етапі первинного аналізу результатів лікування встановлено, що на тлі терапії кабозантинібом медіана ВБП збільшилась удвічі порівняно з еверолімусом (7,4 міс проти 3,8 міс відповідно). Медіана ЗВ у групі кабозантинібу збільшилась на 5 міс. Рівень ОВ через 1 і 2 роки застосування кабозантинібу становив 73 і 48% відповідно (у групі еверолімусу ці показники становили 63 і 31%).

Терапія кабозантинібом забезпечує контроль захворювання у більшої кількості пацієнтів порівняно з еверолімусом. Рівень контролю захворювання включає два показники – часткову відповідь і стабілізацію захворювання. Так, у результаті застосування кабозантинібу у 9 з 10 пацієнтів досягнуто часткову відповідь або стабілізацію захворювання. Медіана часу до отримання першої відповіді на терапію кабозантинібом становить <2 місяців.

На підставі результатів дослідження METEOR встановлено, що ефективність кабозантинібу не залежить від терапії першої лінії. Препарат також забезпечив хороші результати лікування у пацієнтів із запущеними формами нирковоклітинного раку, в тому числі за наявності кісткових метастазів.

Що стосується побічних явищ, зумовлених прийомом кабозантинібу, вони були типовими для пацієнтів із нирковоклітинною карциномою. Найчастіше спостерігалися діарея, долонно-підошовний синдром, артеріальна гіпертензія, підвищена втомлюваність, зниження апетиту, нудота, блювання, втрата маси тіла, запори. У більшості випадків побічні ефекти були контрольованими. Побічні явища III ступеня тяжкості або більш серйозні з однаковою частотою реєстрували в обох групах.

Показаннями для застосування кабозантинібу як другої лінії терапії є медулярний рак щитоподібної залози та нирковоклітинна карцинома (T.K. Choueiri et al., 2016).

У дослідженні III фази METEOR кабозантиніб продемонстрував високу ефективність у другій лінії терапії метастатичного нирковоклітинного раку, що стало підставою для вивчення можливостей цього лікарського засобу у першій лінії терапії. Сьогодні доступні результати дослідження II фази CABOSUN Trial, у якому здійснили порівняння ефективності кабозантинібу та сунітинібу у першій лінії терапії у пацієнтів із метастатичною нирковоклітинною карциномою високого та середнього ризику. Встановлено, що медіана ВБП у групі кабозантинібу є більшою (8,2 міс) порівняно з групою сунітинібу (5,6 міс). Ефективність кабозантинібу вища у пацієнтів з експресією MET-рецепторів (T.K. Choueiri et al., 2017).

Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів (FDA) США зареєструвало 3 показання для застосування кабозантинібу: прогресуючий медулярний рак щитоподібної залози (29.11.2012), метастатична нирковоклітинна карцинома – як другу лінію терапії (25.04.2016) та як першу лінію терапії (19.12.2017).

Лікування препаратом Кабометикс має призначати і проводити лікар з досвідом застосування протипухлинних лікарських засобів. При прийомі препарату необхідно дотримуватись таких правил: не можна подрібнювати або розкушувати таблетки; не слід вживати їжу за 2 год до та через 1 год після прийому лікарського засобу. Рекомендована доза кабозантинібу становить 60 мг на добу.

Відповідно до прогностичної моделі категорій ризику (критерії IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) факторами ризику, які асоційовані з більш несприятливим прогнозом при раку нирки, є: індекс Карновського ≤70, час від моменту постановки діагнозу до початку застосування інгібіторів тирозинкінази <1 року, рівень гемоглобіну нижче нижньої межі нормального діапазону, корегована концентрація кальцію у сироватці >10 мг/дл (2,5 ммоль/л), абсолютна кількість нейтрофілів і тромбоцитів перевищує верхню межу нормального діапазону. Кількість факторів ризику у пацієнта корелює з показником ЗВ. Якщо у пацієнта відсутні фактори ризику, прогноз захворювання є сприятливим, при цьому медіана ЗВ становить 43,2 міс. За наявності 1-2 факторів ризику прогноз вважається менш сприятливим із медіаною ЗВ 22,5 міс. У пацієнтів, у яких ≥3 вказаних факторів, прогноз захворювання несприятливий із медіаною ЗВ 7,8 міс.

Раніше у пацієнтів із метастатичним раком нирки кабозантиніб застосовували тільки у другій лінії терапії. Проте згідно з недавніми рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2019) та Європейської асоціації урологів (EAU) з лікування світлоклітинного раку нирки кабозантиніб включено у другу лінію терапії у пацієнтів низького ризику та у першу лінію терапії у пацієнтів середнього і високого ризику.

Сьогодні в Україні доступні кілька препаратів, застосування яких подовжує тривалість життя пацієнтів із метастатичним раком нирки. Основні критерії вибору лікарського засобу – висока ефективність, доступність і переносимість. Існують переконливі дані про високу ефективність сучасного препарату для таргетної терапії Кабометикс, який рекомендований для застосування у пацієнтів із метастатичним нирковоклітинним раком.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

КАБОМЕТИКС – **первый и единственный** пероральный препарат второй линии терапии, который продемонстрировал **значимое улучшение** ВБП, ОВ и ЧОО благодаря воздействию на рецепторы AXL, MET и VEGF[1]

- **ОВ - 21,4 месяца**
- **ВБП - 7,4 месяца**
- **ЧОО - 17%**

КАБОМЕТИКС
(кабозантиниб) **таблетки,**
покрытые пленочной оболочкой

Показание

Лечение распространенной почечноклеточной карциномы у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)[2]

AXL – рецептор роста специфического блок-протеина 6; MET – рецептор фактора роста гепатоцитов;
ЧОО – частота объективного ответа; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования;
VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста; VEGFR – рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста.

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности. Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Регистрационное свидетельство UA/16766/01/01, UA/16766/01/02, UA/16766/01/03. Сокращенная инструкция для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. **Состав.** Действующее вещество: кабозантиниб (S)-малат. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит кабозантиниба (S)-малата, что эквивалентно кабозантинибу 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, гидроксипропилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный (безводный), магния стеарат. Пленочная оболочка: опадрай желтый (03К92254): гипромеллоза (HPMC) 2910 (Е 464), титана диоксид (Е 171), триацетин, железа оксид желтый (Е 172). **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Основные физико-химические свойства. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг. Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «20» на другой стороне таблетки. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг. Треугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «40» на другой стороне таблетки. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг. Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «60» на другой стороне таблетки. **Фармакотерапевтическая группа.** Антинеопластические лекарственные средства. Ингибиторы протеинкиназы. Кабозантиниб. Код АТХ L01XE26. **Клинические характеристики. Показания.** Лечение распространенной почечноклеточной карциномы (РПК) у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства. **Способ применения и дозировки.** Кабометикс предназначен для перорального применения. Таблетки глотают целиком. Пациентам не следует употреблять пищу 2 часа до и по крайней мере 1 час после приема лекарственного средства Кабометикс. Рекомендуемая доза лекарственного средства Кабометикс составляет 60 мг один раз в сутки. Лечение лекарственным средством следует продолжать до начала прогрессирования заболевания или появления недопустимых признаков токсичности. Возникновение побочных реакций может потребовать снижения дозы, временного прекращения лечения и / или окончательного прекращения применения Кабометикс. В случае необходимости дозу рекомендуется уменьшить до 40 мг, а затем до 20 мг в сутки. При развитии токсичности 3 степени по классификации CTCAE (Единые терминологические критерии побочных реакций) или выше или развитии токсичности 2 степени, необходимо временно приостановить лечение. В случае возникновения устойчивых или серьезных происшествий рекомендуется снизить дозу. Пропущенную дозу следует принимать, если до приема следующей дозы осталось меньше 12 часов. **Побочные реакции. Очень часто:** анемия, гипотиреоз, головная боль, артериальная гипертензия, кашель, тошнота, рвота, стоматит, запор, нарушение пищеварения, боли в конечностях, спазмы, артралгия, протеинурия, воспаление слизистых оболочек, снижение массы тела, нейтропения, тромбоцитопения. Повышение АСТ, АЛТ, ЛФ, ГГТ, креатинина. **Часто:** абсцесс, дегидратация, алопеция, шум в ушах, лёгочная эмболия. **Производитель.** Патеон Франция, Франция (Patheon France, France). Дата последнего пересмотра инструкции: 05.06.2018.
Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обратитесь к полной версии инструкции по применению лекарственного средства. Полный текст инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: http://www.drlz.com.ua.

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):917-27.
2. Инструкция для медицинского применения препарата Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Полный текст инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: http://www.drlz.com.ua

Представительство «Ипсен Фарма». Украина, 04119, г. Киев, ул. Дегтяревская, 27Т. Тел.: +38 044 502-65-29; www.ipsen.ua.

IPSEN
Innovation for patient care

CMX-UA-000006