

АФІНІТОР

сприяє тривалому контролю
проявів СЕГА* при ТСК**, 1

ТСК** ТУБЕРОЗНО-СКЛЕРОЗНИЙ КОМПЛЕКС

СУБЕПЕНДИМАЛЬНА ГІГАНТОКЛІТИННА АСТРОЦИТОМА (СЕГА*)

АНГІОМІОЛІПОМА

* СЕГА – субепендимальна гігантоклітинна астроцитома
** ТСК – туберозно-склерозний комплекс

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Афінітор.

Склад: діюча речовина: everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг еверолімусу.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнази.

Код АТС L01X E10.

Показання.

- Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екземестаном 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 на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої 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 субепендимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного.
- Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання.

Доказ ґрунтується на аналізі зміни об'єму ангіоміоліпоми.

Дозування.

- Ниркова ангіоміоліпома, пов'язана із туберозно-склерозним комплексом (ТСК)

Рекомендована доза препарату Афінітор становить 10 мг 1 раз на добу.

- Нирково-клітинна карцинома (НКК), неоперабельні або метастатичні, добре чи помірно диференційовані нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НПЗ) на пізній стадії та гормон-рецептор-позитивний рак молочної залози.

Рекомендована доза Афінітору становить 10 мг 1 раз на добу. Лікування повинно тривати доти, доки спостерігається клінічний ефект або до появи неприйнятних проявів токсичності.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімусу.

Побічні реакції.

Дуже часто: інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити; анемія, тромбоцитопенія; підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня глюкози, зниження рівня фосфатів, анорексія; порушення смакових відчуттів, головний біль, судороги; перикардальний випіт; пневмонія, задишка, епістаксис, кашель, плевральний випіт; стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота; підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; висипання, акне, вугровий дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів; втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грижа післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів.

Часто: лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремичний синдром, гемоліз; цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, дегідратація; безсоння, тривожність; сонливість, втрата смакових відчуттів; кон'юнктивіт, набряк повік, гіперемія ока; артеріальна гіпертензія, кровотечі, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, глотковий запалення, порушення дихання, кровохаркання, інфекції нижніх дихальних шляхів; гастрит, відчуття сухості у роті, біль у животі, дисфагія, диспепсія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубину; доплонно-підшошвий еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ексфолюція, оніхоклазія, ураження шкіри, помірна алопеція, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея / дисбаланс ЛГ/ФСГ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, еректильна дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість.

Нечасто: істинна еритроцитарна аплазія; гіпогонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; припливи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий альвеолярний протеїноз; гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових каналців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи.

Рідко: лейкоцитокластичний васкуліт.

Невідомої частоти: гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Реєстраційне посвідчення № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03. Наказ МОЗ України 29.11.2017 №1495

Література:

1. Bissler J., Kingswood J., Radzikowska E., Zonnenberg B., Elena Belousova S., Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. PLoS ONE 12(8): e0180939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939>. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Афінітор.

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій, інших заходів або для прямої перед очі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено.

Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартис».

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

1129408/AFI/03.19/A3/1

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, гуманизированного 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-α) и высокотоксичных таргетных агентов до препаратов с большей эффективностью и более низкой токсичностью. Несмотря на то что в метаанализе исследований применения ИФН-α, 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-α. 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.

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 новейших 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 (темсиролимус и акситиниб), а также изучению последующих линий терапии. В это исследование не были включены пациенты с более агрессивной формой ПКК — саркоматоидной 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, получавших 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., Ghate 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



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
Степень злокачественности (в сравнении с 1 и 2)			
3 и 4	1,61	1,31-2,00	<0,001 ^a
Неизвестно	1,20	0,93-1,54	0,153
Размер опухоли (в сравнении с ≤5 см)			
>5 см	0,97	0,79-1,20	0,771
Неизвестно	1,00	0,67-1,49	0,988
Наличие метастазов на момент постановки диагноза			
Несветлоклеточный рак	1,03	0,78-1,37	0,831
Нефрэктомия	0,55	0,42-0,72	<0,001 ^a
Метастазы за 6 мес до начала таргетной терапии			
Легкие	1,27	1,06-1,53	0,010 ^a
Лимфатические узлы	1,07	0,83-1,37	0,594
Кости	1,37	1,13-1,66	0,001 ^a
Печень	1,42	1,10-1,84	0,006 ^a
Сопутствующее заболевание за 6 мес до начала таргетной терапии			
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
Первая линия терапии (в сравнении с пазопанибом)			
Сорафениб	1,77	1,17-2,68	0,007 ^a
Сунитиниб	1,55	1,05-2,28	0,026 ^a

Примечание. a – статистически значимо.