

М. Шталер, А. Панік, П. Дж. Гебель, М. Мерлінг, К. Поттофф, Е. Херрман, П. де Гітер, К. Ваньє, К. Хогрефе, Н. Маршнер, В. Грюнвальд

Пазопаніб у пацієнтів із метастатичною нирково-клітинною карциномою з високим ризиком прогресування: дослідження FLIPPER

У статті описано результати дослідження FLIPPER щодо ефективності та безпеки пазопаніб у якості препарату першої лінії у пацієнтів із метастатичною нирково-клітинною карциномою з високим та проміжним ризиком прогресування хвороби.

Ключові слова: нирково-клітинна карцинома, загальна виживаність, пазопаніб, виживаність без прогресування захворювання.

Нирково-клітинна карцинома (НKK) — найпоширеніший тип раку нирок, який лише за 2018 рік був уперше діагностований у 99 тис. осіб і призвів до 39 тис. летальних випадків у Європі (Ferlay J., 2018). При встановленні діагнозу майже у третини пацієнтів виявляється місцево-поширена та/або метастатична НKK (мНKK). У 40% пацієнтів із локалізованою формою захворювання після нефректомії з'являються метастази (Cindolo L., 2005).

Прогноз для пацієнтів із мНKK визначається критеріями Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна-Кеттерінга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) на основі п'яти факторів ризику: часу від діагностики до лікування <12 міс, наявності анемії, підвищення концентрації кальцію у сироватці крові, підвищення концентрації лактат-дегідрогенази та індексу Карновського <80%. Ці фактори дозволяють передбачити виживаність та використовуються для класифікації пацієнтів за трьома різними групами ризику: сприятливий ризик (відсутність факторів ризику), проміжний ризик (1-2 фактори ризику) та високий ризик прогресування (≥3 факторів ризику). Близько 20% пацієнтів із діагнозом мНKK мають високий ризик прогресування хвороби (Motzer R.J., 2002). П'ятирічна виживаність у пацієнтів із мНKK становить менше 20%, а пацієнти з високим ризиком прогресування, за критеріями MSKCC, мають середню загальну виживаність (ЗВ) від 5 до 10,9 міс (Hudes G., 2007).

На момент проведення дослідження FLIPPER (First-Line Pazopanib in Poor-Risk Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma, пазопаніб у якості препарату першої лінії у пацієнтів із мНKK із високим ризиком прогресування) інгібітори тирозинкінази (ІТК), включаючи сунітиніб, сорафеніб і пазопаніб, були рекомендовані у якості препаратів першої лінії у пацієнтів із мНKK із високим рівнем ризику прогресування (мНKK ВРП). Однак інгібітор mTOR (мішень рапаміцину у клітинах ссавців) темсіролімус був рекомендований як стандарт лікування у цій популяції пацієнтів (Motzer R.J., 2017), оскільки дослідження чоту препарату III фази продемонструвало покращення ЗВ порівняно з інтерфероном-α (Hudes G., 2007). Таким чином, темсіролімус давно був єдиним агентом, який мав докази рівня 1 для використання у якості препарату першої лінії у вищезгаданих пацієнтів.

На момент початку дослідження FLIPPER у 2011 році проспективні дані щодо використання пазопаніб, багатоцільового ІТК 2-го покоління, у якості препарату першої лінії у пацієнтів із мНKK ВРП були відсутні. Лише дев'ятьох пацієнтів із поганим прогнозом було включено в основне дослідження, що привело до дозволу на продаж пазопаніб у 2010 році (Sternberg C.N., 2010). Тому метою дослідження FLIPPER було остаточно оцінити ефективність та безпечність пазопаніб у якості препарату першої лінії у цій групі пацієнтів.

Структура дослідження

FLIPPER — це одноразове відкрите перспективне багатоцентрове дослідження у пацієнтів із мНKK ВРП за критеріями MSKCC, які отримували пазопаніб у якості препарату першої лінії.

Основними критеріями включення були вік >18 років, мНKK із переважно чіткою гістологією клітин, принаймні одним вимірюваним ураженням відповідно до критеріїв оцінки відповіді у твердих пухлинах (RECIST, версія 1.1) (Cindolo L., 2005). Індекс Карновського >60%, принаймні три з п'яти специфічних для дослідження предикторів короткої виживаності (згідно із критеріями MSKCC) та адекватна функція органів і кісткового мозку.

Основними критеріями виключення були наявність інших зловиясних новоутворень, попереднє системне лікування мНKK, метастази у центральній нервовій системі або лептоменінгеальний канцероматоз, клінічно значущі шлунково-кишкові порушення, що впливають на всмоктування досліджуваного препарату, ВІЛ-інфекція або хронічний гепатит В чи С, скоригований інтервал QT >480 мс, серцево-судинні захворювання протягом останніх 6 міс, погано контрольована гіпертензія, цереброваскулярні події, попередні серйозні хірургічні втручання або травми протягом 28 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату, вагітність або годування грудьми, наявність будь-якого серйозного або нестабільного раніше існуючого медичного стану, який може впливати на безпеку суб'єкта.

Пацієнти отримували пазопаніб 800 мг перорально один раз на день. Прийом припинявся у разі прогресування захворювання, неприпустимого токсичного впливу препарату, розвитку іншого зловиясного захворювання, яке вимагало лікування

або відмови від застосування пазопаніб. Пацієнти приймали пазопаніб як мінімум за 1 год до або через 2 год після їди. Модифікацію дози проводили у разі токсичного впливу препарату. Максимально допустимий час переривання лікування становив 21 день поспіль. Оцінку реакції пухлини (комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія) згідно з RECIST 1.1 проводили кожні 8 тижнів (±7 днів).

Первинною кінцевою точкою була 6-місячна виживаність без прогресування (ВБП). Вторинними кінцевими точками були виживаність без прогресування (ВБП), ЗВ, загальна частота відповіді (ЗЧВ), тривалість відповіді (ТВ) та безпечність препарату.

Ефективність пазопаніб оцінювали в модифікованій популяції із призначеним лікуванням (mITT), до складу якої входили пацієнти, котрі отримували принаймні одну дозу пазопаніб у відповідальності одному з наступних критеріїв: прогресуюче захворювання або смерть через прогресування пухлини до 26 тижнів + 7 днів від початку терапії, або оцінюваний стан захворювання через 26 тижнів ± 7 днів від початку терапії, або досвід стабілізації захворювання, часткової відповіді (ЧВ) чи повної відповіді (ПВ) на лікування через 26 тижнів + 7 днів від початку терапії.

Аналіз безпеки проводили для всіх пацієнтів, які отримували принаймні одну дозу пазопаніб (сукупність аналізів на безпечність препарату, SAF).

Результати дослідження

У період із січня 2012 року по грудень 2016 року у дослідженні взяли участь 60 пацієнтів. Пізніше було визначено, що дев'ять пацієнтів не відповідають вимогам через порушення критеріїв включення чи виключення (n=8) або були втрачені до подальшого спостереження (n=1). Із решти 51 пацієнта 43 отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату й пройшли аналіз безпечності препарату. Вісім пацієнтів не отримували лікування в рамках дослідження (1 пацієнт помер, 7 пацієнтів відмовились від лікування). Три-чотири пацієнти були кваліфіковані для аналізу ефективності за даними mITT.

Усі пацієнти мали переважно чітку гістологію клітин, і майже 80% пацієнтів перенесли попередню нефректомію (SAF: 79,1%, mITT: 79,4%). При включенні всі пацієнти мали метастатичну хворобу і більшість із них були класифіковані як пацієнти із мНKK ВРП (SAF: 67,4%, mITT: 64,7%; проміжний ризик: SAF: 25,6%, mITT: 26,5%) відповідно до критеріїв MSKCC.

Первинна кінцева точка ВБП становила 35,3% (95% довірчий інтервал [ДІ] 19,7-53,5). Медіана ВБП становила 4,5 міс (95% ДІ 3,6-7,8), а медіана ЗВ — 9,3 міс (95% ДІ 6,6-22,2).

Показник ЗЧВ становив 32,4% (95% ДІ 17,4-50,5), ПВ не спостерігалось. Одинадцять із 34 (32,4%) пацієнтів мали ЧВ. Медіана ТВ у пацієнтів із загальною реакцією становила 9,7 міс (95% ДІ 1,8-12,4). Сімнадцять (50,0%) пацієнтів досягли стабілізації захворювання, у 5 (14,7%) учасників відбулося прогресування захворювання, щодо одного (2,9%) пацієнта дані відсутні.

У рамках дослідження FLIPPER 43 пацієнти розпочали пероральне лікування пазопанібом із середньою тривалістю 17 тижнів (діапазон 1,6-92). Середня відносна інтенсивність дози пазопаніб становила 98,2%. Частка пацієнтів, яким було зменшено дозу пазопаніб, становила 4,7% (n=2). Припинення лікування пазопанібом через пов'язані з ним побічні ефекти було зафіксовано у 2 (4,7%) пацієнтів. Двадцять п'ять (58,1%) пацієнтів отримували подальшу протипухлинну терапію під час спостереження. Із решти 18 пацієнтів 7 (16,3%) не отримували подальшого протипухлинного лікування, 5 (11,6%) пацієнтів померли протягом 2 міс після закінчення лікування, натомість як для 6 (14,0%) пацієнтів дані про подальше протипухлинне лікування відсутні.

Побічні ефекти будь-якого ступеня, що виникали під час лікування, відмічені у 40 із 43 (93,0%) пацієнтів, найпоширенішими були гіпотиреоз та діарея (30,2%). Побічні ефекти III-IV ступеня було зафіксовано у 14 (32,6%) пацієнтів, найбільш часті з яких спостерігалися у 4,7% пацієнтів і включали втому, плевральний випіт та гіпертонію. Смертельні побічні ефекти були зареєстровані у 7 (16,3%) пацієнтів, хоча у 6 із них були пов'язані із прогресуванням пухлини. Один пацієнт помер від брадикардії з наступною зупинкою серця. Побічні ефекти, асоційовані із самим лікуванням пазопанібом, будь-якого ступеня спостерігалися у 34 (79,1%) пацієнтів і III-IV ступеня — у 8 (18,6%) учасників, найпоширенішим із них була артеріальна гіпертензія (4,7%). У 2 (4,7%) пацієнтів було задокументовано побічні ефекти, які призвели до припинення лікування (пневмонія, свищ).

Обговорення

Існує дуже мало проспективних даних щодо лікування хворих із мНKK ВРП. Темсіролімус довгий час був єдиним засобом, який мав докази рівня 1 для використання його у якості препарату першої лінії у таких пацієнтів (Porta C., 2016; Motzer R.J., 2017), оскільки основне дослідження темсіролімусу III фази продемонструвало покращення ЗВ порівняно з монотерапією ІФН-альфа (Hudes G., 2007). Пазопаніб було схвалено для використання у дорослих пацієнтів із мНKK, які до цього не отримували жодного лікування або не отримували цитокіни, незалежно від ризику прогресування відповідно до критеріїв MSKCC (European Medicines Agency, 2018). Однак основні дослідження включали лише низьку кількість пацієнтів із високим ризиком, що залишило прогалину стосовно ролі пазопаніб у цій популяції пацієнтів. Дослідження FLIPPER було розроблене саме з метою оцінити ефективність та безпечність пазопаніб як препарату першої лінії у пацієнтів із мНKK ВРП.

Основними сильними сторонами дослідження є проспективний дизайн та клінічне значення щодо використання пазопаніб як препарату першої лінії лікування у пацієнтів із мНKK ВРП. Однак існує кілька обмежень: відносно невеликий розмір вибірки, наявність частки пацієнтів із проміжним ризиком, досить жорстке визначення набору mITT, що могло спричинити позитивне упередження відбору.

Результати цього аналізу, що демонструють показник ВБП 35,3%, медіану ВБП та ЗВ — відповідно 4,5 та 9,3 міс, зіставні з результатами досліджень темсіролімусу: ВБП — приблизно 35%, медіана ВБП — 3,8 міс і медіана ЗВ 10,9 міс у пацієнтів із мНKK із поганим прогнозом (Hudes G., 2007). Основне дослідження, яке дозволило пазопаніб вийти на ринок, повідомило про середній показник ВБП 11,1 міс у пацієнтів, які не отримували лікування від мНKK (Hudes G., 2010). Однак із усіх включених пацієнтів лише 3% учасників, які приймали пазопаніб, мали високий ризик, натомість як у майже 40% ризик був сприятливим. У дослідженні FLIPPER ЗЧВ (32,4%) при лікуванні пазопанібом була значно кращою, ніж при прийомі темсіролімусу (8,6%). У дослідженні темсіролімусу поширеними побічними ефектами III-IV ступеня, про які повідомлялося щонайменше у 10% пацієнтів, були анемія, астения та гіперглікемія (Hudes G., 2007). У дослідженні FLIPPER втому, плевральний випіт та гіпертонія були єдиними побічними ефектами III-IV ступеня, що зустрічалися у 5% пацієнтів, які приймали пазопаніб.

Результати дослідження FLIPPER вказують на ефективність пазопаніб при першому лікуванні хворих із мНKK ВРП і, схоже, відповідають нещодавно опублікованим результатам випробування TemPa, яке показало, що пазопаніб є принаймні таким же ефективним, як і темсіролімус, і при виборі між цими двома варіантами перевагу слід віддавати пазопаніб з огляду на більш сприятливий профіль безпеки (Tannir N.M., 2019).

Відповідно до керівних принципів, сунітиніб є ще одним доцільним варіантом у пацієнтів із мНKK ВРП (Escudier B., 2019). Після початку дослідження FLIPPER результати двох випробувань (COMPARZ та PISCES) безпосередньо порівнювали пазопаніб та сунітиніб у якості препаратів першої лінії у пацієнтів із мНKK. У дослідженні COMPARZ було встановлено, що обидва препарати є прийнятними для терапії першої лінії у цих пацієнтів, незалежно від групи прогностичного ризику (Motzer R.J., 2013). Дослідження PISCES продемонструвало значну перевагу у пацієнтів групи пазопаніб (70%) перед сунітинібом (22%) через меншу кількість побічних ефектів та вищу якість життя (Escudier B., 2014).

Результати дослідження FLIPPER свідчать про те, що пазопаніб є ефективним й обґрунтованим варіантом лікування першої лінії у пацієнтів із мНKK із високим ризиком прогресування. Порівняно з результатами основного випробування темсіролімусу III фази та відповідно до нещодавно представлених результатів випробування TemPa пазопаніб, схоже, має зіставну ефективність у цій групі пацієнтів. Враховуючи сприятливий профіль переносимості, пазопаніб залишається альтернативою лікування у хворих на мНKK із поганим прогнозом, які не є кандидатами на імунотерапію.

Реферативний огляд підготувала **Анастасія Романова**

За матеріалами: Staehler M., Panic A., Goebell P.J., Merling M., Potthoff K., Herrmann E., de Geeter P., Vannier C., Hogrefe C., Marschner N., Grunwald V. First-line pazopanib in intermediate- and poor-risk patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of the FLIPPER trial. Int. J. Cancer. 2021;148:950-960. DOI: 10.1002/ijc.33238.

Друкується у скороченні.

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 нирково-клітинної 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.** 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, інтерстиційне 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 гіпogeзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підшовної еритродизестезії, протейнурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпoфoсфaтeмія, безсоння, запаморочення, летаргія, парестезії, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз), припливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровоохаркання, диспное, диспепсія, стоматит, метеоризм, здуття живота, суїсть у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність, гіполігематія і депігментація шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, мialгія, м'язові спазми, артралгії, астенія, 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, гіпестезії, 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, гіпертонічний криз, легенева емболія, легеневі кровотечі, пневмоторакс, ринорея, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, анальна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотечі з ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту, блювання кров'ю, випорожнення з домішками крові, гемороїдальна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелена, кровотечі 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 папулезні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скелетно-м'язовій системі, кровотеча з сечовивідних шляхів, менорagia, метрорагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня зліплення 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 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 невідзначеного кола осіб, заборонено.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартис». Вотрієнт™ (пазопаніб) Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Інструкція для медичного застосування затверджено Наказом №117 від 03.02.2021 р.

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.

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; 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