

Выбор препарата 1-ой линии терапии для лечения больных распространённым почечно- клеточным раком



2018

Подбор лекарственного лечения рака почки осуществляется на основании определенных критериев неблагоприятного прогноза:

Критерии Моцера (эра до-таргетной-терапии):

- соматический статус по шкале Карнофски* < 80%,
- уровень ЛДГ в 1,5 раза выше нормы,
- высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл),
- уровень гемоглобина < 130 г/л,
- отсутствие в анамнезе нефрэктомии

Критерии Хенга (эра таргетной терапии):

- соматический статус по шкале Карнофски* < 80%,
- Время от постановки диагноза до начала лечения < 1 год
- Анемия
- Повышение уровня нейтрофилов
- Повышения уровня тромбоцитов
- Гиперкальциемия

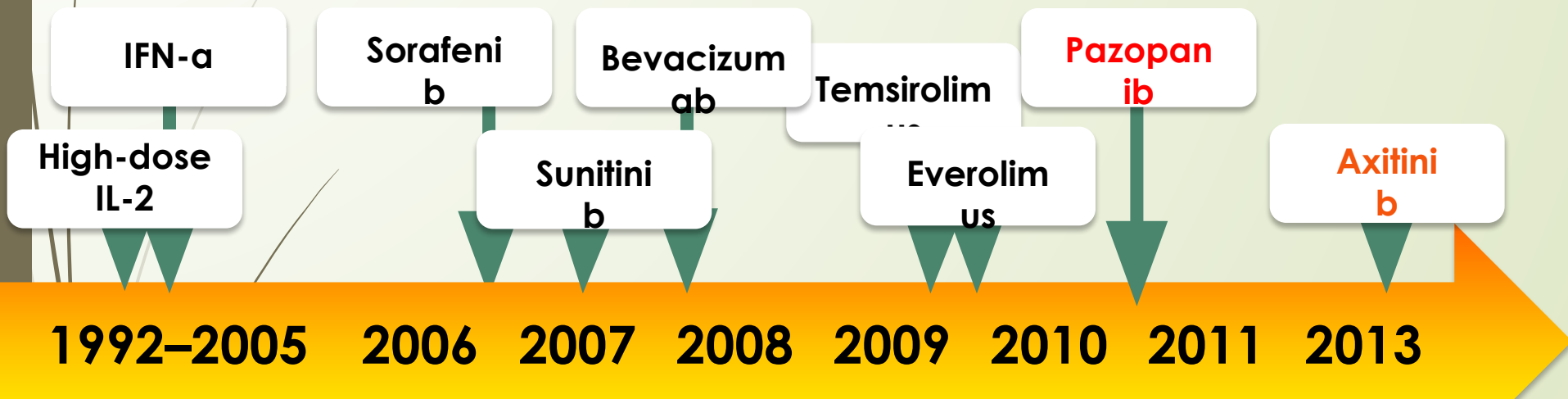
Прогностические группы коррелируют с выживаемостью больных раком почки

- Группа **благоприятного** прогноза (0 критериев)
- Группа **промежуточного** прогноза (1 или 2 критерия)
- Группа **неблагоприятного** прогноза (3 и более критериев)

Общая выживаемость (мес.)	Прогностическая модель	
	Motzer	Heng
Благоприятный прогноз	30	37
Промежуточный прогноз	14	27
Неблагоприятный прогноз	5	8,8

Лекарственная терапия до эры таргетной терапии – ЦИТОКИНЫ

Эра таргетной терапии рака почки началась в 2006



В 2013 году появился «самый селективный» из ранее существующих – акситиниб

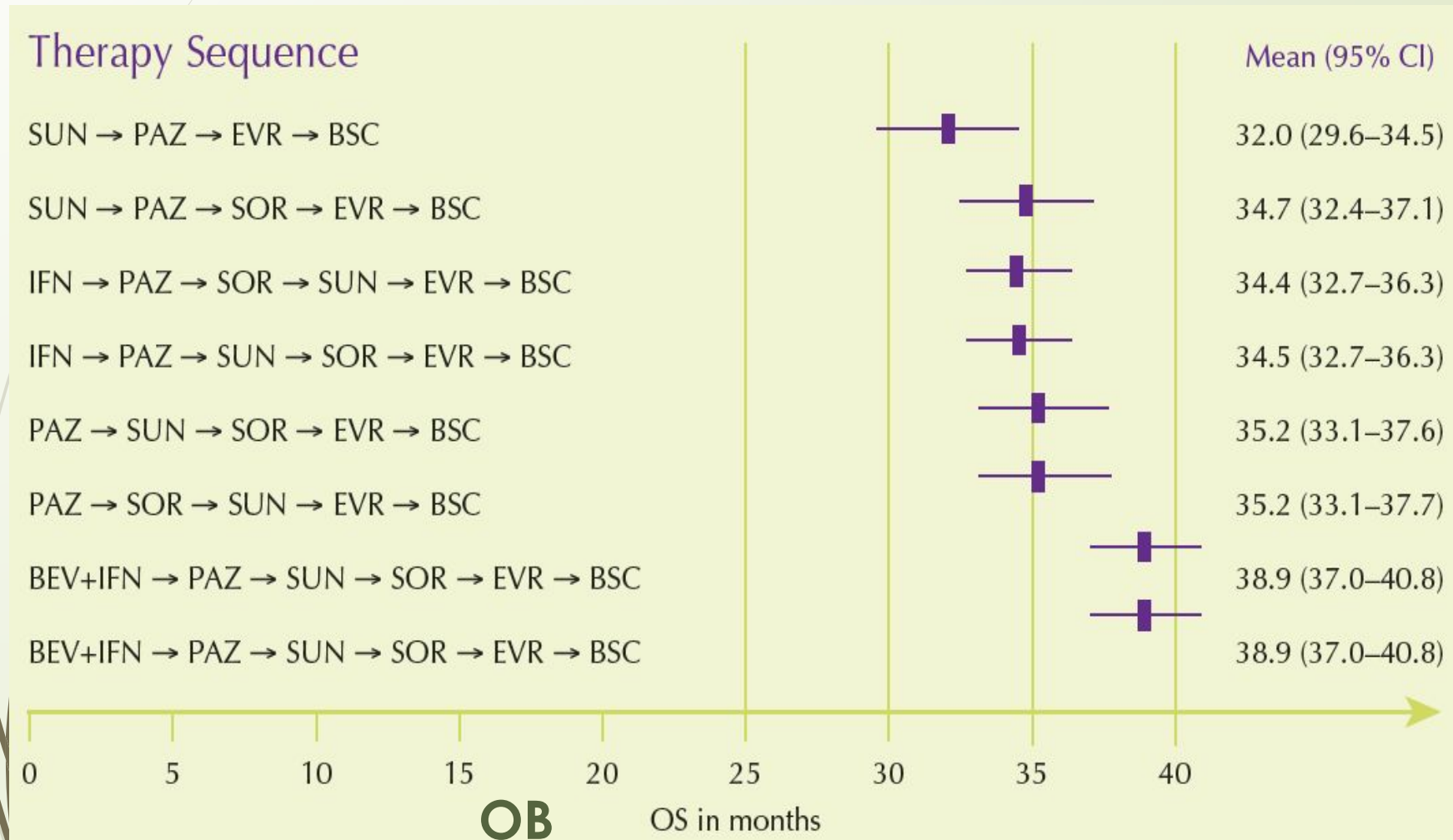
(селективный ингибитор VEGFR-1, 2, 3)

+ тивозаниб (селективный ингибитор VEGFR-1, 2, 3)

Препараты таргетной терапии для лечения РП

Группа	Точка приложения (мишень)	Наименование
Моноклональные антитела к VEGF A	VEGF A - фактор роста, активирующий рецептор VEGFR-2	Бевацизумаб (Авастин)
Ингибиторы тирозинкиназ (TKI)	VEGFR 1-3 типов, PDGFR α и β , c-kit, FGFR, RET, MET	Сунитиниб (Сутент) Сорафениб (Нексавар) Пазопаниб (Вотриент) Акситиниб (Инлита) Ленватиниб (Ленвима) Кабозатиниб (Кометрик)
Ингибиторы mTOR	Ключевой белок – центральный регулятор клеточного роста и ангиогенеза - mTOR	Темсиролимус (Торизел) Эверолимус (Афинитор)

Последовательная смена 5 линий таргетной терапии обеспечивает до 39 месяцев общей выживаемости



ESMO 2010, abstr.

0405

С какого препарата начинать лечение?



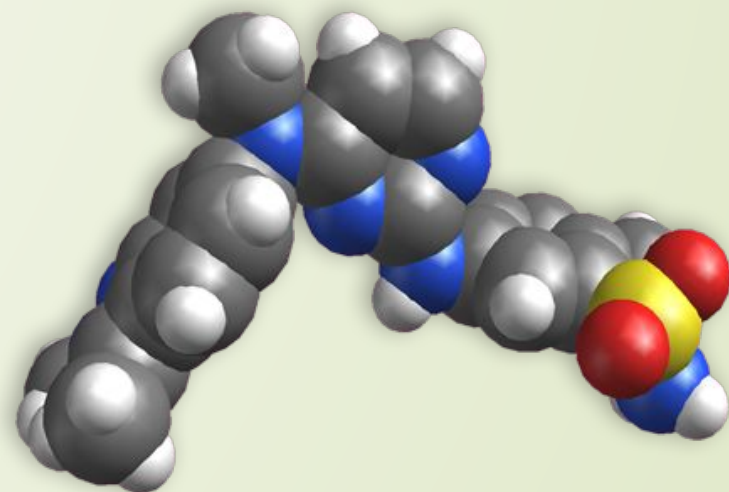
Показатели **ВБП** на фоне терапии таргетными агентами в **1-й линии терапии** (данные регистрационных исследований III фазы)

Препарат	ВБП
Сунитиниб	11 мес.
Бевацизумаб + IFN	10,2 мес.
Пазопаниб	11,1 мес.
Тивозаниб	11,9 мес.

*Данное сравнение является косвенным

Пазопаниб (Вотриент)

- **Пазопаниб** – ингибитор тирозинкиназ, блокатор ангиогенеза, действующий на VEGFR, PDGFR, c-Kit
- Связывается с цитоплазматическим киназным доменом VEGFR-1, -2, -3, PDGFR- α и - β , c-Kit
- **Более селективный ИТК, чем сунитиниб и сорафениб**



Summary of First-Line Clear Cell

mRCC

ESMO Treatment Recommendations¹

Setting	Recommended Therapy (LE)	Other Options (LE)
Благоприятный или промежуточный прогноз	<ul style="list-style-type: none">Sunitinib (1a)Bevacizumab + IFN-a (1a)Pazopanib (1a)	<ul style="list-style-type: none">High-dose IL-2 (3c)Sorafenib (2b)Bevacizumab + low-dose IFN-a (3a)
Неблагоприятный прогноз	<ul style="list-style-type: none">Temsirolimus (2a)	<ul style="list-style-type: none">Sunitinib (2b)Sorafenib (3b)Pazopanib (3b)

Other options for all include clinical trials and BSC.

BSC, best supportive care; ESMO, European Society for Medical Oncology; IFN, interferon; IL-2, interleukin-2; LE, level of evidence; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

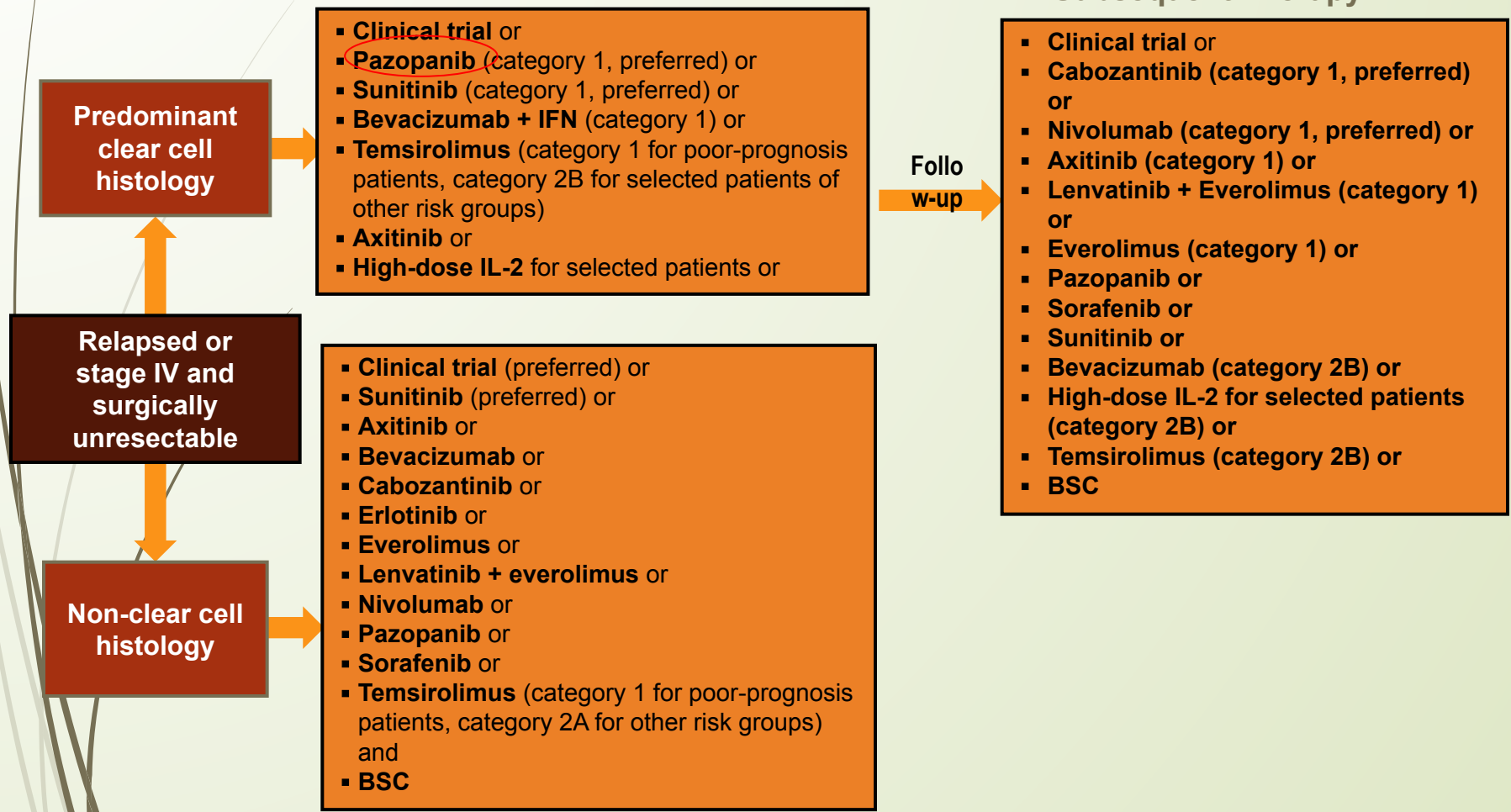
1. Escudier B, et al. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v58-v68.

For proactive medical use, in accordance with local NP4 rules and regulations.

NCCN Guidelines for the Treatment of mRCC

First-Line Therapy

Subsequent Therapy



BSC, best supportive care; IFN, interferon; IL-2, interleukin-2; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer.

Version 2.2017. 10/31/16. © National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2016. All rights reserved.

These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

For proactive medical use, in accordance with local NP4 rules and regulations.

EAU Guidelines for Treatment of

RCC type	MSKCC risk group	First-line	LE [†]	Second-Line after VEGF therapy*	LE [†]	Third-line*	LE [†]	Later lines	LE
Clear cell	Favorable, intermediate, and poor	Sunitinib	1b	Based on OS: Nivolumab	2a	After VEGF therapy: Nivolumab Cabozantinib Everolimus [§]	2a 2a 2a	Any targeted agent	4
		Pazopanib	1b						
		Bevacizumab + IFN-α (favorable-intermediate only)	1b			After VEGF and mTORi therapy: Sorafenib	1b		
				After VEGF and nivolumab therapy: Cabozantinib Axitinib Everolimus			4 4 4		
Clear cell	Poor [¶]	Temsirolimus	1b	Any targeted agent	4				
Non-clear cell [¶]	Any	Sunitinib Everolimus Temsirolimus	2a 2b 2b	Any targeted agent	4				

EAU, European Association of Urology; IFN-α, interferon alpha; LE, level of evidence; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; mTOR, mammalian target of rapamycin inhibitor; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCC, renal cell carcinoma; VEGF, vascular endothelial growth factor

*Doses: IFN-α - 9 MU three times per week subcutaneously, bevacizumab 10 mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for 4 weeks, followed by 2 weeks of rest (37.5 mg continuous dosing did not show significant differences); temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally. Axitinib 5 mg twice daily, to be increased to 7 mg twice daily, unless greater than grade 2 toxicity, blood pressure higher than 150/90 mmHg, or the patient is receiving antihypertensive medication. Everolimus, 10 mg daily orally.

[†]Level of evidence was downgraded in instances when data were obtained from subgroup analysis within a randomized controlled trial.

[‡]Sorafenib was inferior to axitinib in a RCT in terms of PFS but not OS

[§]Everolimus was inferior in terms of OS to nivolumab and in terms of PFS to cabozantinib and should not routinely be given where other superior agents are available.

[¶]Poor risk criteria in the NCT00065468 trial consisted of MSKCC risk plus metastases in multiple organs. Evidence for subsequent therapies unclear, making this option less appealing.

^{¶¶}No standard treatment available. Patients should be treated in the framework of clinical trials or a decision can be made in consultation with the patient to perform treatment in line with clear cell RCC.


1. Ljungberg B, et al. *European Association of Urology*. 2016. <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7>. Accessed Oct 24, 2016.

For proactive medical use, in accordance with local NP4 rules and regulations.

Показатели **ВБП** на фоне терапии таргетными агентами в **1-й линии терапии** (данные регистрационных исследований III фазы)

Препарат	ВБП
Сунитиниб	11 мес.
Бевацизумаб + IFN	10,2 мес.
Пазопаниб	11,1 мес.
Тивозаниб	11,9 мес.

*Данное сравнение является косвенным



**2 прямых сравнительных
исследования пазопаниб vs
сунитиниб при распространенном
ПКР:**

PISCES – сравнение предпочтений
пациентов в выборе препарата,
предпочтений врачей и качества
жизни

COMPARZ – сравнение
эффективности и безопасности


Результаты исследования PISCES

(Patient Preference Between Pasopanib and Sunitinib: Results of a Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (PISCES Study – NCT 01064310))

Предпочтения пациентов между пазопанибом и сунитинибом: результаты рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого, перекрестного исследования у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком

- ASCO 2012





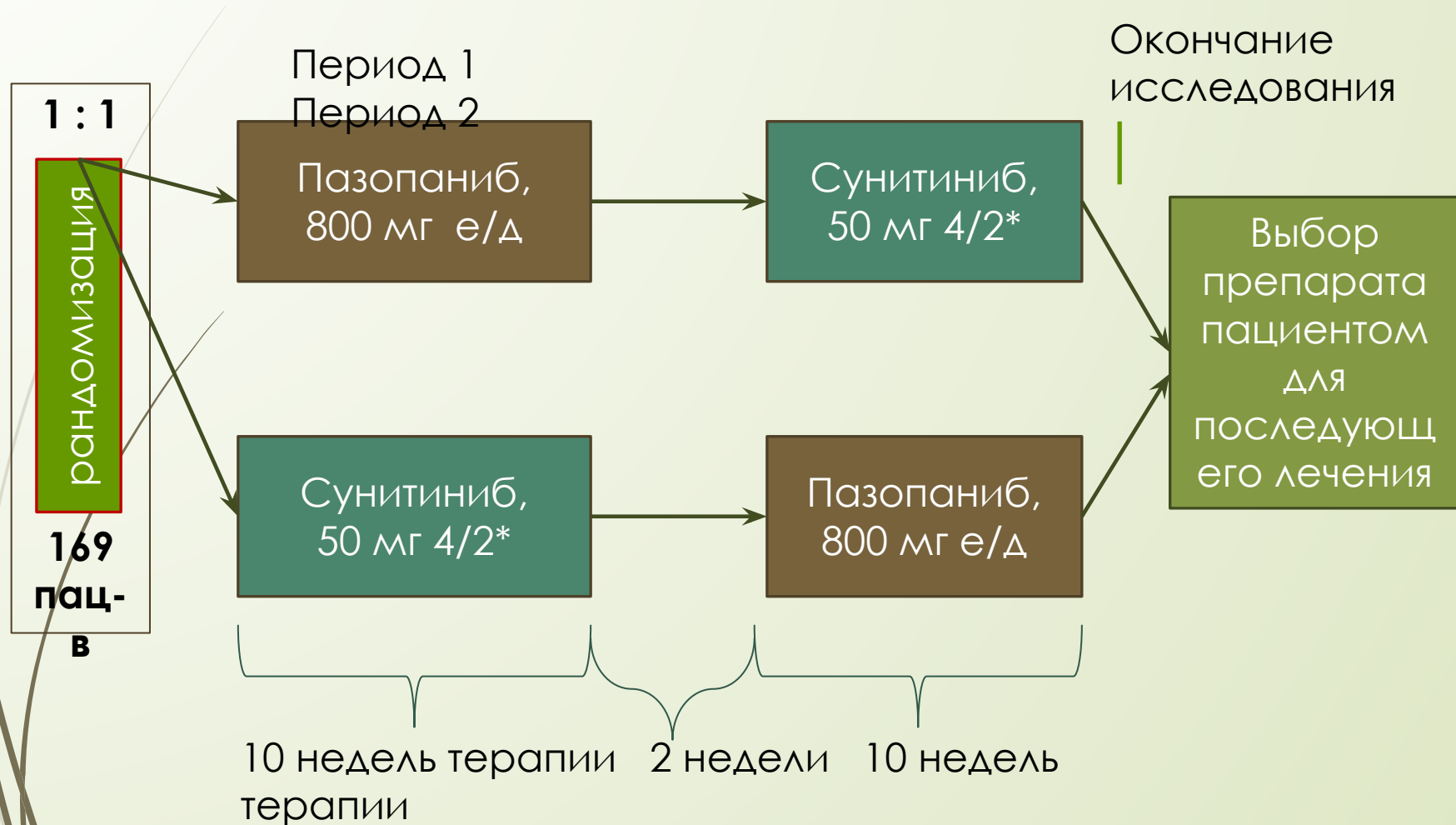
"These results were very surprising to me". The researchers had expected to see a preference of 50% for pazopanib and 30% for sunitinib, but in the double-blind study, 70% of patients said they preferred treatment with pazopanib compared with 22% of patients preferring treatment with sunitinib ($P < .001$).

"We never expected such a big difference between the 2 drugs," said Dr. Escudier. "It was a very striking and very significant difference."

Bernard Escudier, MD, Institute Gustave Roussy,
Paris, France, 02.06.2012, ASCO

«Эти результаты оказались весьма удивительными для меня». Исследователи ожидали увидеть предпочтение 50% для пазопаниба и 30% для сунитиниба, но в двойном слепом исследовании 70% пациентов заявили, что предпочитают режим с пазопанибом в сравнении с 22% пациентов, которые предпочитают лечение сунитинибом ($p < .001$). «Мы никак не ожидали такой значительной разницы между 2-мя препаратами. Это было поразительное и очень существенное различие».

Дизайн исследования



«ОТМЫВКИ»
*4 недели е/д приема сунитиниба, 2 недели –
плацебо, далее снова 4 недели сунитиниба.

Другие конечные точки

- Качество жизни
- Безопасность
- Модификация дозы

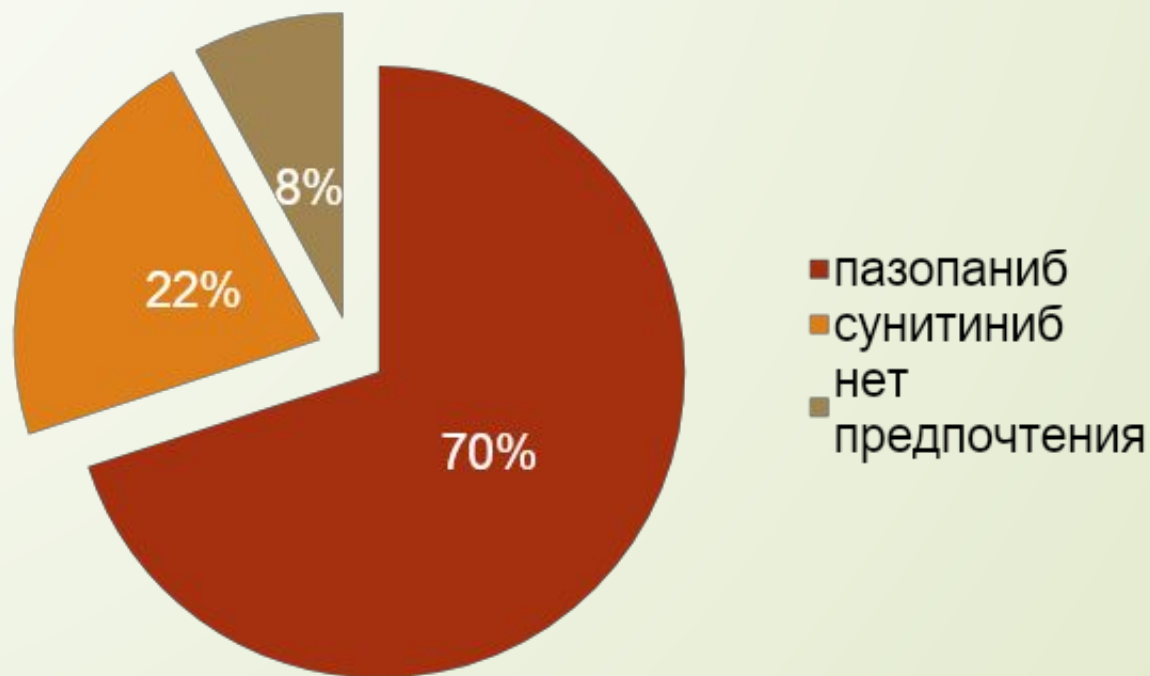
Дополнительно анализировались:

- Предпочтение врача
- Фармакокинетика и биомаркеры
- Оценка ответа опухоли исследователем (RECIST 1.1)

Первичная конечная точка: предпочтение пациента

- Основной вопрос, задаваемый пациенту:
 - какой препарат они предпочли для продолжения лечения (периода 1, периода 2, нет предпочтения)?
- Дополнительные вопросы:
 - каковы причины, повлиявшие на выбор того или иного препарата?
 - что явилось основной причиной, повлиявшей на выбор?

70% пациентов предпочли для продолжения лечения пазопаниб!



Различия (пазопаниб vs.
сунитиниб)

49,3%
 $p < 0,001$

Причины, повлиявшие на выбор пациента*

(первичный популяционный анализ)



*пациенты могли выбирать более одной опции

60% врачей предпочли пазопаниб!* 60%




*опросник заполнялся до «расслепления»

Связанное со здоровьем качество жизни

инструмент	частота опросов	описание	шкала	преимущество	p
FACIT-F	Каждые 2 недели	Слабость (оценка по 13 пунктам)	0-52	пазопаниб	0,002
Дополнительные опросники	Каждые 2 недели	Болезненность во рту / горле (РГБ)	0-3	пазопаниб	<0,001
		Болезненность ладоней «Л»	0-3	пазопаниб	0,26
		Болезненность стоп «С»	0-3	пазопаниб	0,005
		Ограничение вследствие РГБ	0-15	пазопаниб	<0,001
		Ограничения вследствие «С»	0-15	пазопаниб	0,003

- по большинству показателей достоверно лучше при приеме пазопаниба



Исследование III фазы **COMPARZ**

**COMParing the efficacy, sAfety and
toleRability of paZopanib vs. sunitinib**

Прямое сравнение
эффективности, безопасности и
переносимости пазопаниба и сунитиниба

Исследование III фазы COMPARZ: пазопаниб vs сунитиниб, 1-я линия

- Исследование инициировано в 2008 году
- **Цель исследования** – предоставить данные прямого сравнения эффективности пазопаниба и сунитиниба (доказать, что пазопаниб не менее эффективен, чем сунитиниб)
- В 2010 году пазопаниб, основываясь на данных исследования VEGF105192 (пазопаниб vs плацебо)¹ был представлен к условному одобрению в Европе. Так как уже был начат набор пациентов в исследование COMPARZ, это стало частью обязательств при условном одобрении

Дизайн исследования COMPARZ создан по принципу «non inferiority»

- Цель исследований «non inferiority»: показать, что новый препарат (Агент А) **НЕ ХУЖЕ** уже существующего препарата сравнения (Агент В), на заранее оговоренной сравнительно небольшой популяции пациентов¹



1. CHMP. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. EMEA 2005.

Дизайн исследования и основные цели

Критерии включения

- Распространенный ПКР
- Светлоклеточный вариант
- 1 линия терапии
- Измеримые очаги (RECIST 1.0)
- Общее состояние по Карнофски ≥ 70
- Адекватная функция органов

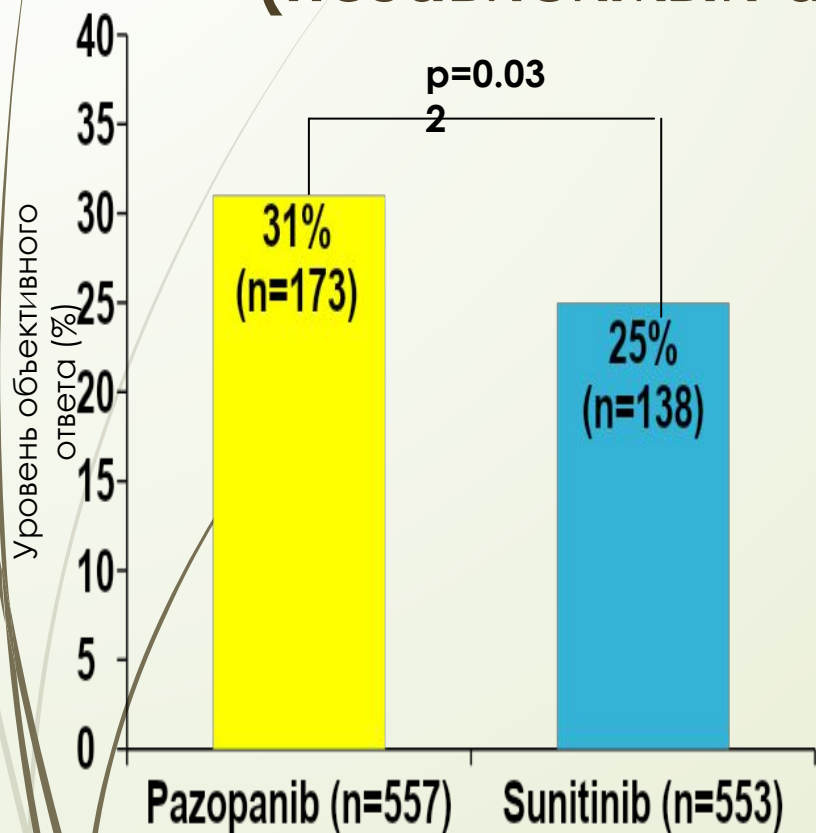
Рандомизация
1:1
Открытая

Пазопаниб 800
мг/сутки
ежедневно

Сунитиниб
50 мг/сутки
4 нед. прием
/2 нед. перерыв

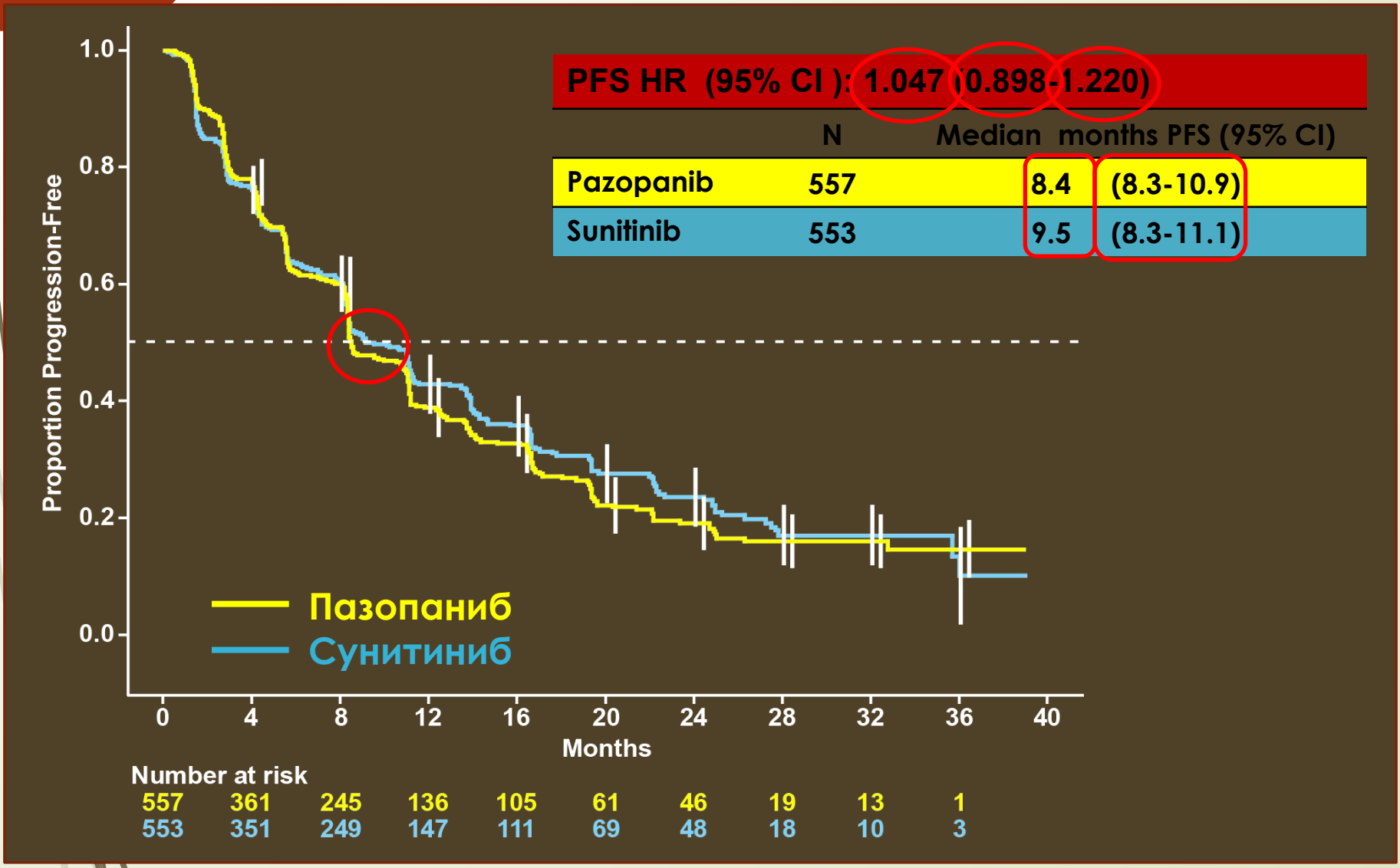
- **Основная цель исследования:**
 - Выживаемость без прогрессирования на основе независимого анализа
- **Вторичные цели:**
 - Общая выживаемость
 - Объективный ответ
 - Переносимость
 - Качество жизни
 - Биомаркеры

Пазопаниб продемонстрировал преимущество перед сунитинибом в отношении частоты объективных ответов (независимый анализ)



Уровень ответов, %	Пазопаниб (n=557)	Сунитиниб (n=553)
Полный ответ	<1	<1
Частичный ответ	31	24
Стабилизация	39	44
Прогрессирование	17	19
Не оценены	13	12

Первичная конечная точка: Пазопаниб НЕ ХУЖЕ сунитиниба (независимое заключение)



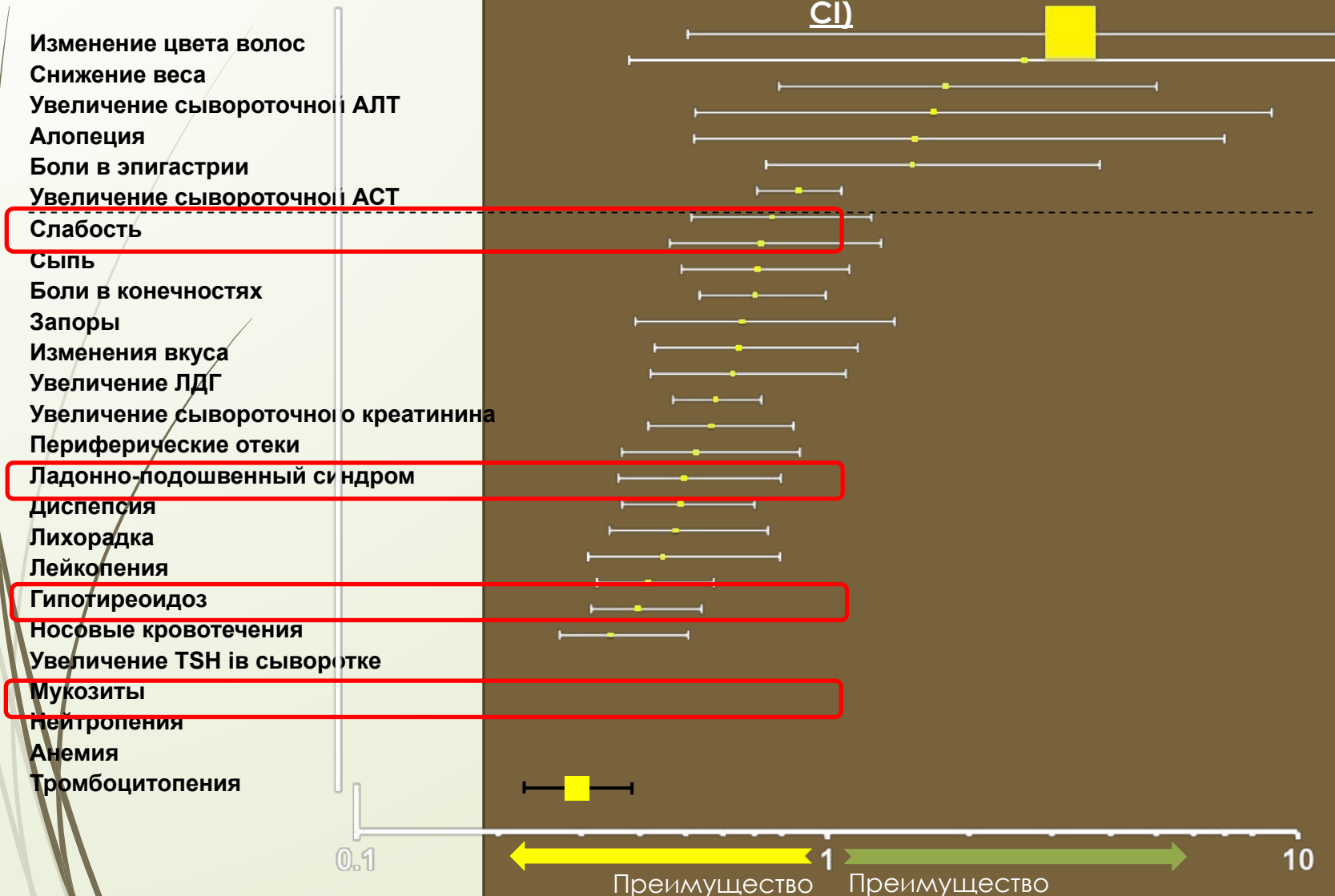
1. Motzer R, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA8_PR.

Выводы по эффективности

- **Исследование фазы III COMPARZ доказало отсутствие преимуществ сунитиниба перед пазопанибом в отношении**
 - выживаемости без прогрессирования и
 - общей выживаемости
- **Пазопаниб продемонстрировал преимущество перед сунитинибом в отношении частоты объективных ответов**

Относительный риск большинства НЯ выше для сунитиниба

НЯ*



Токсичность ингибиторов тирозинкиназ

- Профиль токсичности отличается от традиционных цитотоксических препаратов
- Виды токсичности
 - Общая
 - Кардиоваскулярная
 - Гастроинтестинальная
 - Печеночная
 - Эндокринные и метаболические расстройства
 - Нежелательные явления со стороны кожи и слизистых
 - Угнетение функции костного мозга

Общая токсичность: слабость

□ Причины слабости

- Анемия
- Боль
- Депрессия, тревожность, нарушения сна
- Органная недостаточность
- Прогрессирование рака почки
- Гипотиреоз
- Терапия ТКІ

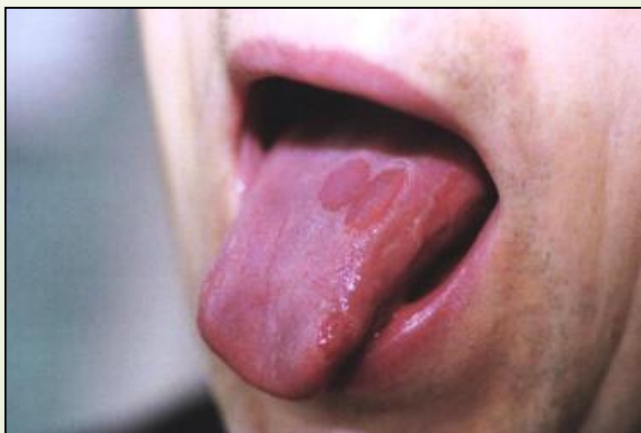
□ Лечение

- Немедикаментозное (режим)
- Фармакотерапия
 - Стимуляторы эритропоэза
 - Психостимуляторы
- Изменения режима терапии
 - 3-4 степень - редукция дозы/перерыв в лечении таргетными агентами
 - Снижение дозы ИФН

Общая токсичность: слабость



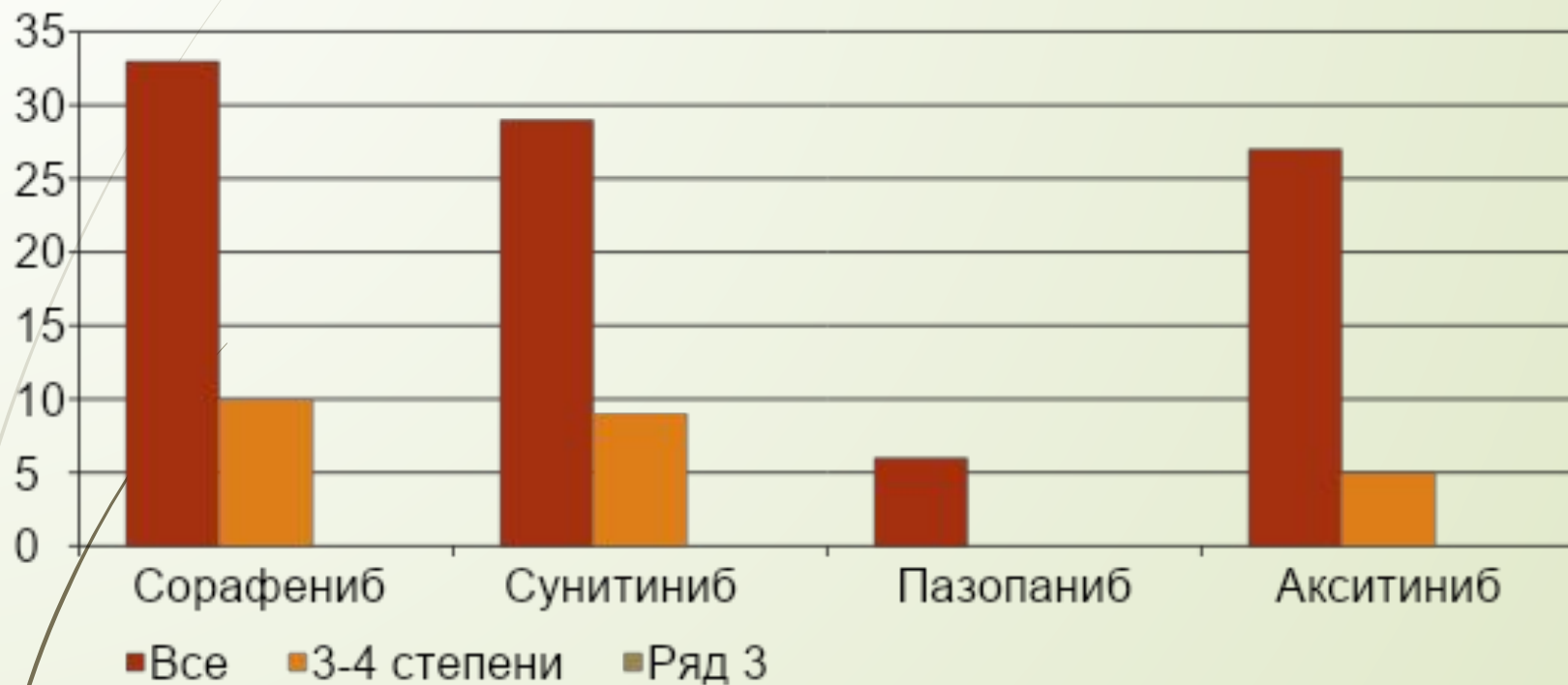
Мукозиты




Мукозиты

Ст.	Лечение мукозита	Противоопухолеваая терапия
1	Полоскание рта неспиртосодержащими р-рами	Без изменений
2	Местные анальгетики Местные ГКС Противовирусные (при герпесе) Антимикотики (при грибковой инфекции)	Без изменений Возможна отмена лечения до регрессии симптомов до ≤ 1 степени с возобновлением терапии в прежней дозе
3	То же, что при 2 степени	Возможна отмена лечения до регрессии симптомов до ≤ 1 степени с возобновлением терапии в прежней дозе
4	То же, что при 2 степени	Отмена терапии

Кожная токсичность





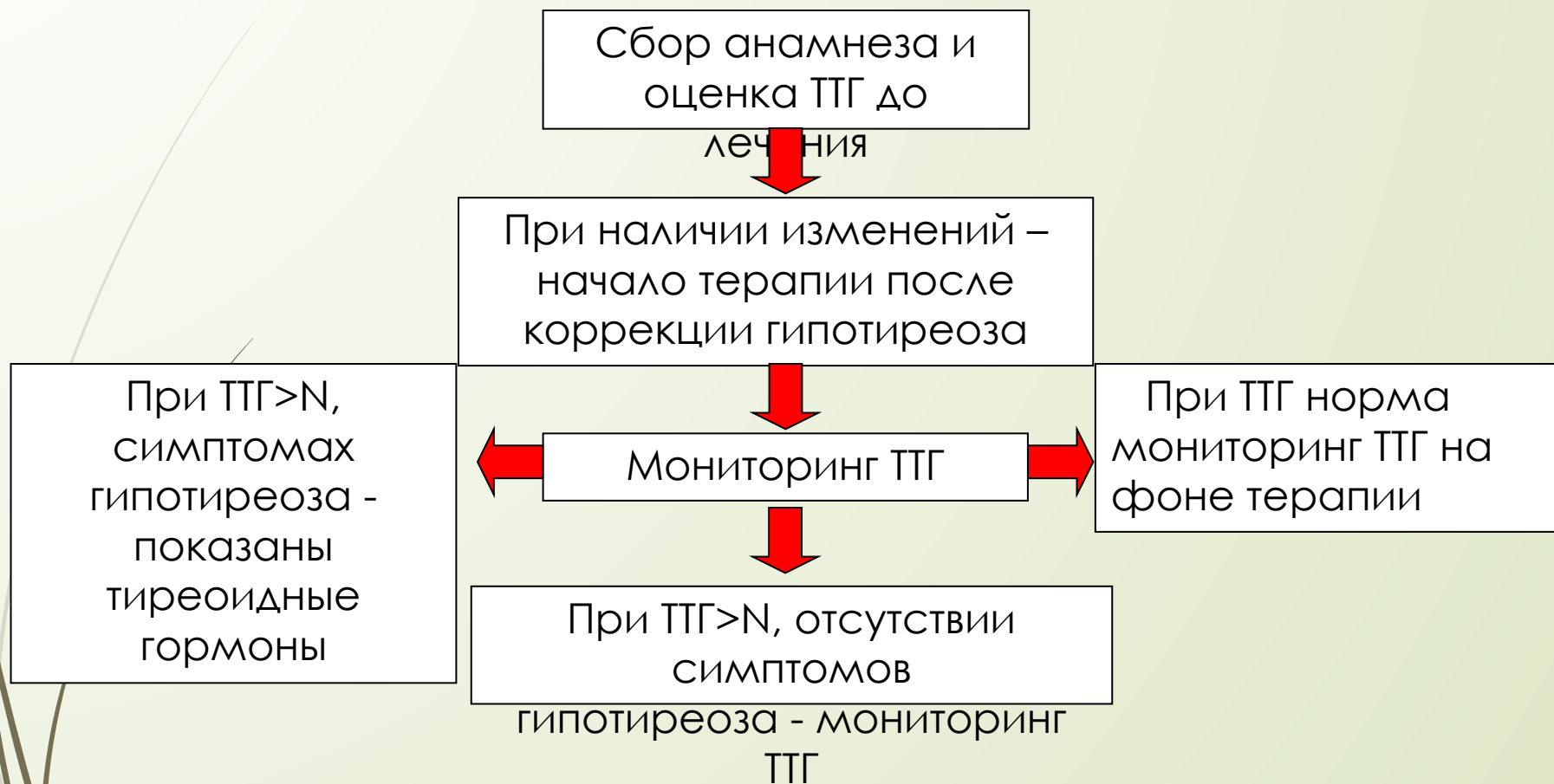
Ладонно-подошвенный синдром. Коррекция

- Профилактика
 - Удобная обувь
 - Удаление гиперкератозов
 - Кремы с мочевиной/салициловой кислотой
 - Механическое
- Лечение
 - Смягчающий крем
 - Исключить травматизацию поражения
 - Эксфолиация
 - Механическая
 - Химическая (мази с мочевиной, салициловая кислота)
 - Стероиды
 - Анальгетики

Эндокринные расстройства (гипотиреоз) – возможная причина слабости на фоне терапии TKI

Препарат	Сунитиниб (n=375)		Пазопаниб (n=290)		Акситиниб (n 359)	
	Все	3-4	Все	3-4	Все	3-4
Гипотиреоз	14	2	<10	<1	19	<1

Алгоритм действий для выявления и коррекции гипотиреоза



Кардиоваскулярная токсичность

Препарат	Сунитин иб (n=375)		Сорафе ниб (n=451)		Пазопани б (n=290)		Акситини б (n 359)	
	Все	3-4	Все	3-4	Все	3-4	Все	3-4
	Гипертензия	30	12	17	4	13	<1	40
Патология ЛЖ	13	3	-	-	-	-	-	-
Кровотечение	-	-	15	3	-	-	-	-

Факторы риска кардиоваскулярных осложнений

- Повышение АД
- Сахарный диабет
- Метаболический синдром
- Три кардиоваскулярных фактора риска
- Кардиологические или нефрологические заболевания

Рекомендации GSK при повышении АД на фоне терапии пазопанибом



*подбор моно- или комбинированной антигипертензивной терапии; АД - артериальное давление

Препараты выбора при гипертензии, вызванной ТКІ

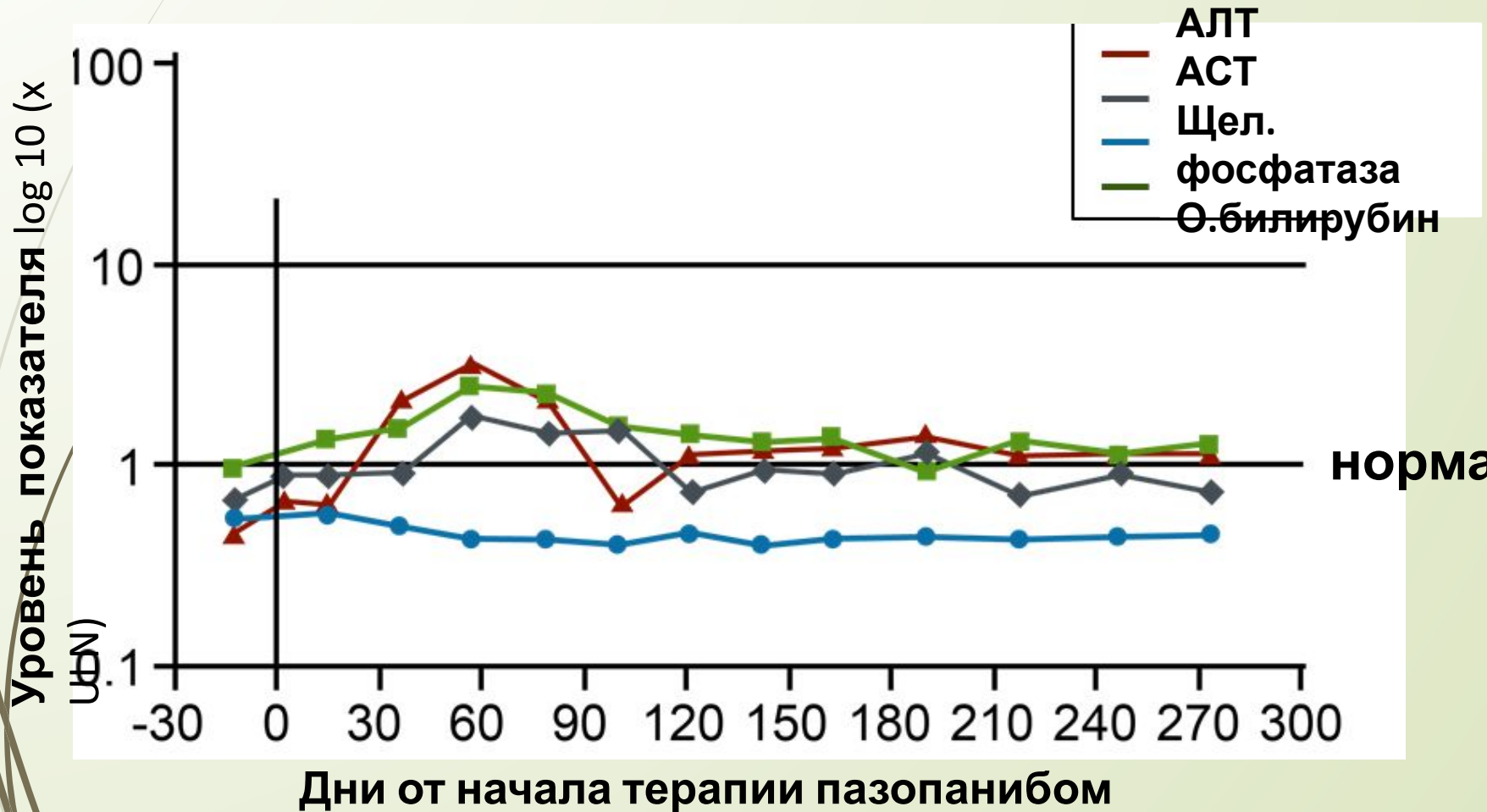
Предпочтительно

- вазодилататоры
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- блокаторы Ca⁺⁺ каналов
- антагонисты рецепторов ангиотензина II типа
- Менее эффективны
 - бета-адреноблокаторы
 - диуретики
- Возможны лекарственные взаимодействия
 - Некоторые блокаторы Ca⁺⁺ каналов (верапамил, дилтиазем) – ингибиторы цитохрома P450 – избегать назначения

Лабораторная токсичность ТКІ по данным PISCES

Лабораторные изменения, %	Пазопаниб (n 153)		Сунитиниб (n 148)	
	Все степени	3-4 степени	Все степени	3-4 степени
Повышение АЛТ	39	7	28	3
Повышение АСТ	38	4	44	<1
Повышение общего билирубина	24	<1	12	0
Повышение ЩФ	18	1	20	0
Повышение креатинина	15	0	34	0
Лимфопения	17	0	35	8
Тромбоцитопения	15	0	47	5
Лейкопения	15	0	49	1
Нейтропения	13	1	45	7
Анемия	11	1	25	<1

В процессе терапии пазопанибом уровень печеночных показателей нормализуется через 3-4 месяца от начала лечения



Рекомендации GSK при развитии печеночных осложнений на фоне терапии пазопанибом

Рекомендации GlaxoSmithKline по коррекции нарушений функции печени на фоне терапии препаратом ВОТРИЕНТ®

РЕКОМЕНДАЦИИ ДО ТЕРАПИИ

Мониторинг печеночных тестов

ВО ВРЕМЯ ТЕРАПИИ

Мониторинг как минимум 1 раз в 4 недели, в течение 4-х месяцев, далее периодически

Изолированный подъем уровня трансаминаз $\leq 8X$ ВГН

Продолжение терапии

Мониторинг функции печени еженедельно до возвращения уровня трансаминаз к степени 1 или исходному уровню

Уровень трансаминаз $>3X$ ВГН и ОБ $>2X$ ВГН

Определение фракций билирубина

Прямой билирубин $>35\%$ от общего

ДА

Прерывание терапии

НЕТ

Продолжение терапии

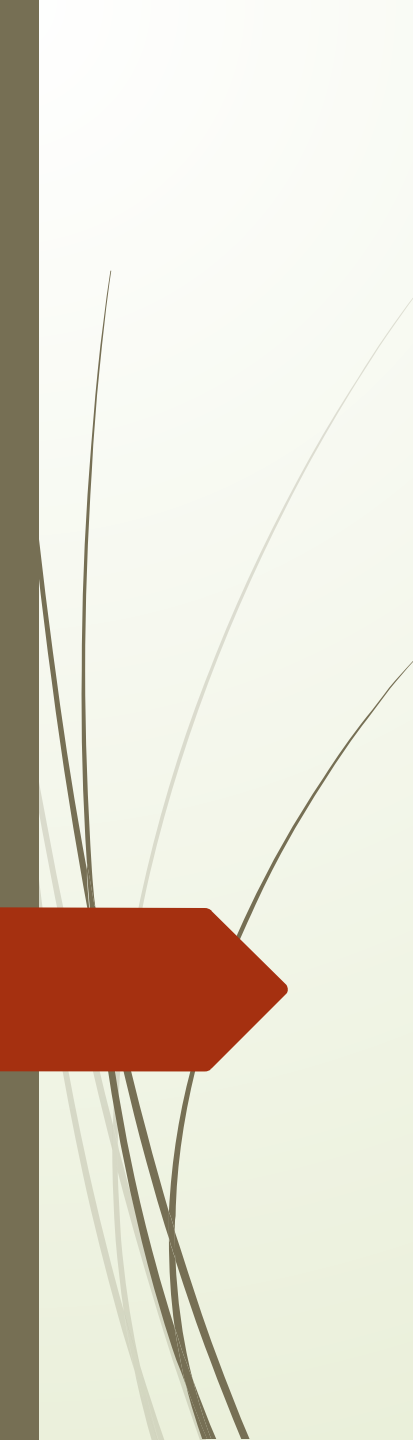
Уровень трансаминаз $>8X$ ВГН

Приостановка применения ВОТРИЕНТ®а до момента возвращения уровня трансаминаз к степени 1 или исходному уровню

Возобновление применения ВОТРИЕНТ®а, в меньших дозах с серологической оценкой ферментов печени еженедельно в течение 8 недель

Отмена терапии, если уровень трансаминаз возвращается к $>3X$ ВГН

ВГН – верхняя граница нормы



Профилактика нежелательных
явлений начинается с выбора
препарата
с **наименьшей ожидаемой**
ТОКСИЧНОСТЬЮ
и с учетом спектра
сопутствующих заболеваний
пациента!

ЛЕНВИМА® и АФИНИТОР®: **первая и единственная комбинированная** **таргетная терапия, одобренная для** **применения при распространенном** **почечно-клеточном раке**

770391/AFI RCC/PPTX/06.2017/1

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3

ЛЕНВИМА – торговая марка компании «Эйсай», АФИНИТОР (эверолимус) – торговая марка компании «Новартис»

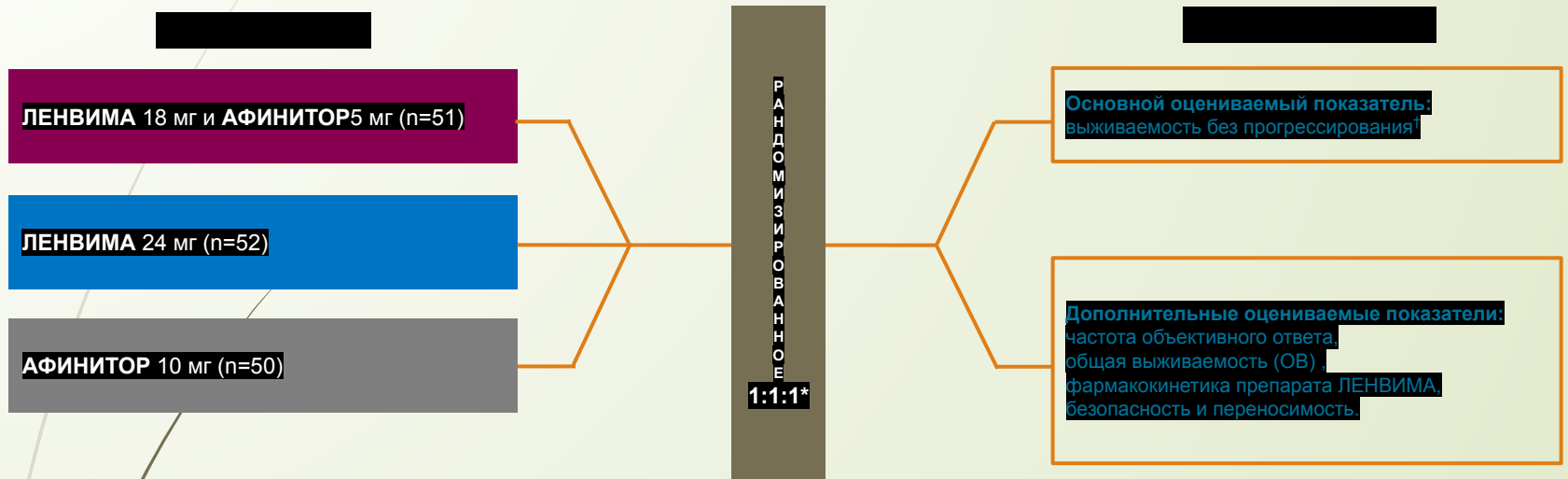
1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕНВИМА; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Афинитор ЛП-001 690, ЛСР-002260/10

Вторая линия терапии (NCCN)

- Нет разделения по факторам прогноза
- Нет разделения по гистологическому типу
- Не обсуждается роль хирургического лечения
- **Зависит от истории лекарственного лечения - что получал пациент**

Исследование 205: Дизайн исследования комбинации препаратов ЛЕНВИМА и АФИНИТОР¹

Многоцентровое рандомизированное исследование II фазы у пациентов с ПКР на поздней стадии или с метастазами, ранее получавших антиангиогенную терапию



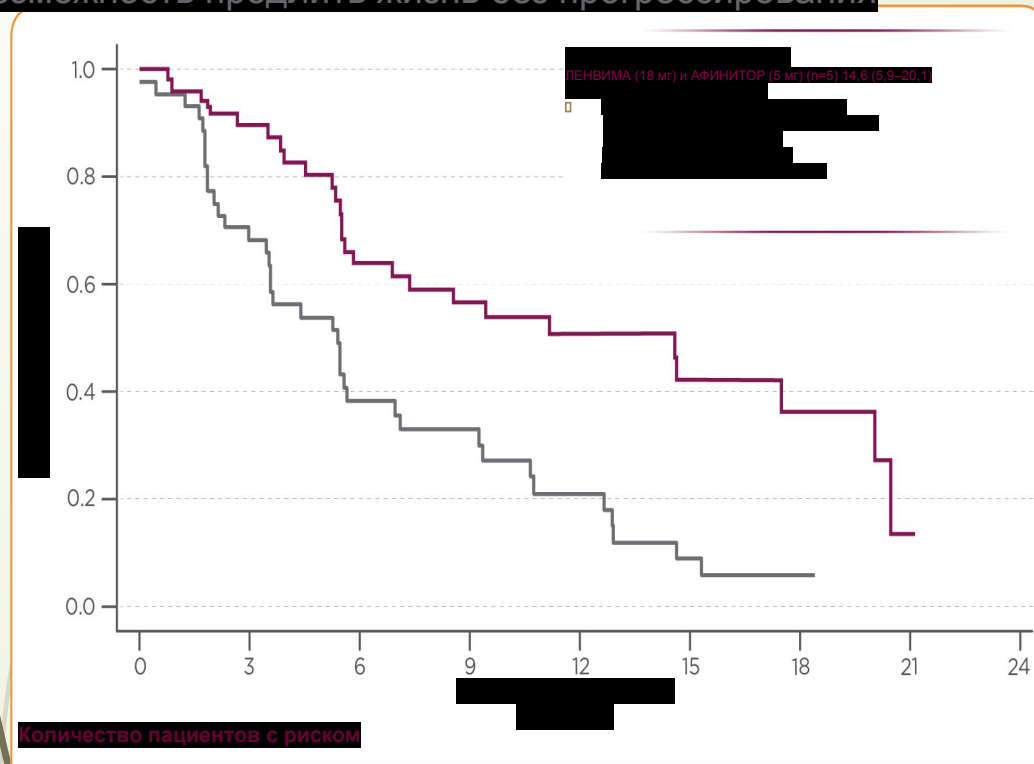
Основные критерии включения:

[Redacted inclusion criteria]

ESCOG — восточная объединенная онкологическая группа; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста. *Пациенты были стратифицированы по уровню гемоглобина (≤ 130 г/л против >130 г/л у мужчин и ≤ 115 г/л против >115 г/л у женщин) и скорректированному кальцию сыворотки ($\geq 2,5$ ммоль/л против $< 2,5$ ммоль/л). †По оценке исследователя и в соответствии с критериями RECIST (критерии оценки ответа при солидных опухолях) версии 1.1. ¹ Motzer *et al.* *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) при применении комбинации препаратов ЛЕНВИМА и АФИНТОР составила 14,6 месяца¹

Возможность продлить жизнь без прогрессирования

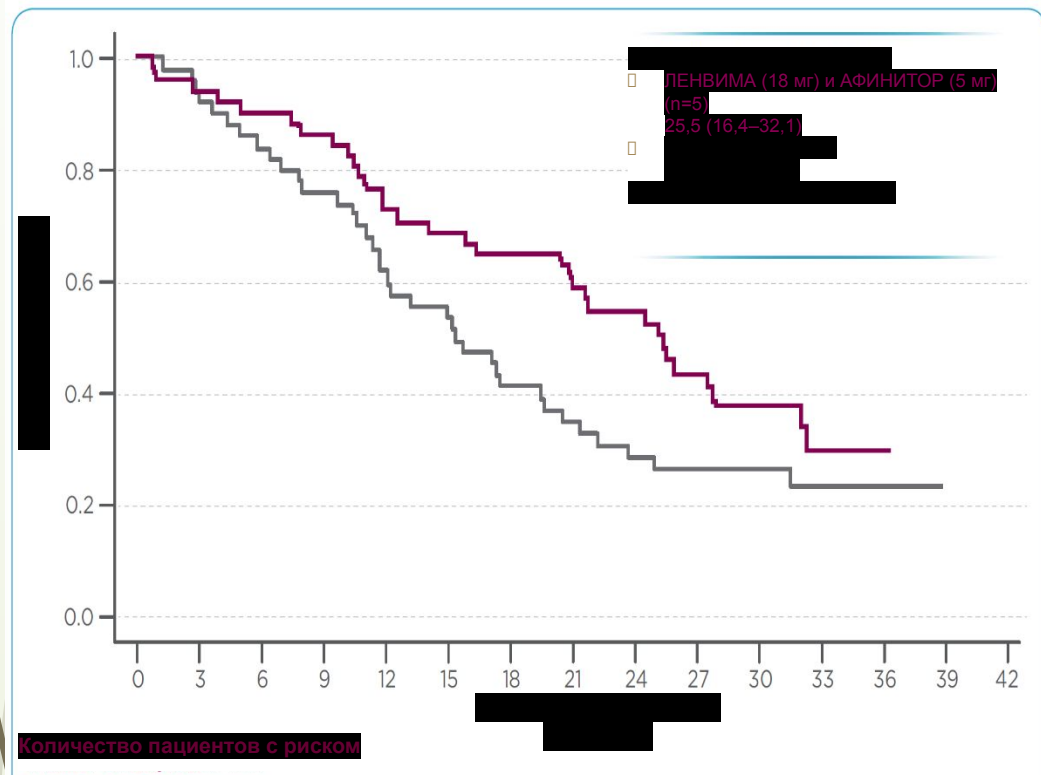


ЛЕНВИМА и АФИНТОР	51	41	27	23	16	10	5	1	0
АФИНТОР	50	29	15	11	7	3	1	0	0

ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков.
 1. Motzer et al. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82.

Общая выживаемость (ОВ) при применении комбинации препаратов ЛЕНВИМА и АФИНИТОР составила 25,5 месяца

Дополнительный оцениваемый показатель – улучшение ОВ*



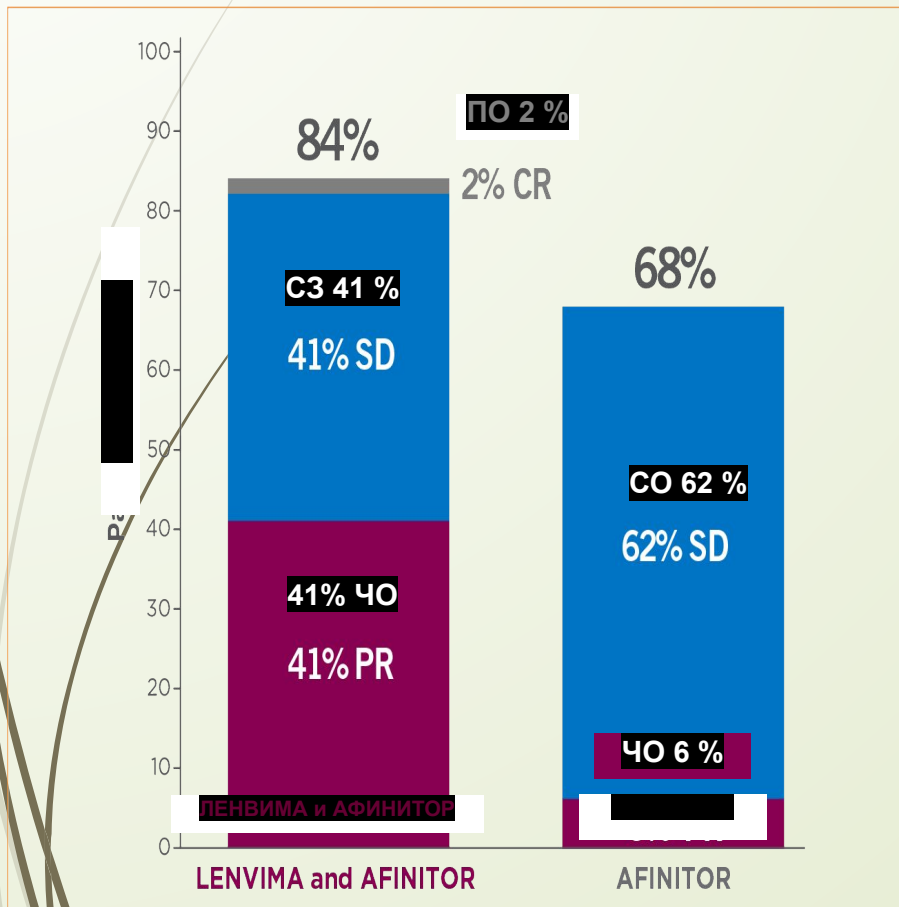
Количество пациентов с риском

ЛЕНВИМ А и АФИНИТОР	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0	0
АФИНИТОР	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	0	0

*Анализ был выполнен после того как в группе, принимавшей комбинацию препаратов ЛЕНВИМА и АФИНИТОР, смертельные исходы наблюдались в 63 %, а в группе, принимавшей АФИНИТОР, – в 74 % случаев.

†Отношение рисков было рассчитано с помощью стратифицированной регрессионной модели Кокса, в которой вид получаемой терапии выступал в качестве ковариаты, а гемоглобин и скорректированный кальций сыворотки – в качестве стратифицирующих критериев.

Комбинация препаратов ЛЕНВИМА и АФИНИТОР обеспечивала ЧКЗ до 84 %¹
 При применении комбинации препаратов ЛЕНВИМА и АФИНИТОР частота контроля заболевания (ЧКЗ) составила 84 % по сравнению с 68 % при применении препарата АФИНИТОР в монотерапии (при оценке ответа исследователем)



- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- **Стабилизация заболевания**
- **Частичный ответ**

ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; СЗ — стабилизация заболевания.
 1. Motzer et al. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82.

Исследование 205: в группе, принимавшей комбинацию препаратов ЛЕНВИМА и АФИНИТОР®, нежелательные реакции наблюдались у >15 % пациентов*

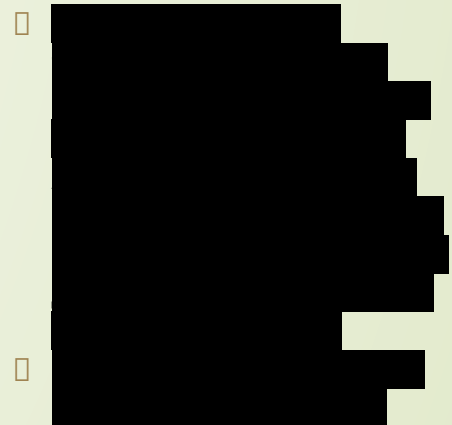
	ЛЕНВИМА 18 мг и АФИНИТОР® 5 мг † (n=62)		АФИНИТОР® 10 мг (n=50) † (n=50)	
Предпочтительный термин для класса системы органов	1–4 степени (%)	3–4 степени (%)	1–4 степени (%)	3–4 степени (%)
Нарушения со стороны эндокринной системы				
Гипотиреоз	24	0	0	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Запор	16	0	16	0
Диарея	31	19	34	2
Диспепсия / гастроэзофагеальный рефлюкс	27	0	12	0
Боль в животе	27	0	0	0
Тошнота	25	0	16	0
Боль в полости рта	25	0	0	0
Стоматит / воспаление слизистой полости рта	25	0	30	0
Рвота	18	0	12	0
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
Слабость	25	18	30	0
Периферические отеки	25	0	20	0
Лихорадка / повышение температуры тела	25	0	10	0
Лабораторные и инструментальные данные				
Снижение массы тела	25	0	0	0
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				
Снижение аппетита	25	0	18	0
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
Артралгия / миалгия	25	0	22	0
Костно-мышечные боли в груди	18	0	0	0
Нарушения со стороны нервной системы				
Головная боль	25	0	10	0
Нарушения психики				
Бессонница	18	0	0	0
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Протеинурия / наличие белка в моче	31	0	14	0
Эпизод почечной недостаточности	18	10	12	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Кашель	27	0	30	0
Дисфония	18	0	0	0
Одышка / одышка при нагрузке	25	0	28	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Сыпь	25	0	30	0
Нарушение со стороны сосудов				
Эпизоды кровотечения†	10	0	0	0

Лечение нежелательных реакций могло включать изменение дозы, перерыв или прекращение приема препарата¹

Побочные реакции			
Артериальная гипертония	3 степень	Приостановить лечение	Разрешилось до 0, 1 или 2 степени
	4 степень	Прекратить лечение	Не назначать вновь
Нарушение функции сердца	3 степень	Приостановить лечение	Разрешилось до 0, 1 или исходной степени
	4 степень	Прекратить лечение	Не назначать вновь
Эпизод артериального тромбоза	Любая степень	Прекратить лечение	Не назначать вновь
Гепатотоксичность	Степень 3 из 4	Приостановить или прекратить лечение	Если показатель снизился до 0, 1 или исходной степени, рассмотреть возможность возобновления приема в сниженной дозировке
	Степень 3 из 4	Прекратить лечение	Не назначать вновь
Протеинурия	≥ 2 г/24 ч	Приостановить лечение	Снизилась до < 2 г/24 ч
Нефротический синдром	—	Прекратить лечение	Не назначать вновь
Почечная недостаточность или нарушение функции почек			
Перфорация ЖКТ	Любая степень	Прекратить лечение	
Фистула		Прекратить лечение	
Удлинение QTc	≥ 500 мс	Приостановить лечение	Разрешилось до < 480 мс или исходного уровня
СОЗЛ	Любая степень	Приостановить или прекратить лечение	Если показатель снизился до 0 или 1 степени, рассмотреть возможность возобновления приема в сниженной дозировке
Кровотечение	3 степень		
	4 степень	Прекратить лечение	Не назначать вновь

СОЗЛ — синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии; ЖКТ — желудочно-кишечный.

¹3 степень несмотря на оптимальную антигипертензивную терапию. ²Незамедлительно начать терапию тошноты, рвоты или диареи. Прием полностью прекращен из-за рвоты и диареи 4 степени, не поддающихся лекарственной терапии.



ЛЕНВИМА и АФИНИТОР: рекомендации по назначению и приему^{1,2}

Рекомендованная доза для комбинации:

- ЛЕНВИМА выпускается в виде капсул в дозировках 4 мг и 10 мг. АФИНИТОР выпускается в виде таблеток по 2,5, 5, 7,5 и 10 мг
- Рекомендуемая суточная доза препарата ЛЕНВИМА составляет 18 мг (одна капсула по 10 мг и две капсулы по 4 мг) в комбинации с препаратом АФИНИТОР 5 мг, который принимают перорально один раз в день в независимости от приема пищи.
 - Прием препаратов ЛЕНВИМА и АФИНИТОР продолжают вплоть до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических явлений
- Комбинацию препаратов ЛЕНВИМА и АФИНИТОР следует принимать каждый день в одно и то же время. Если пациент пропустил прием препарата и его невозможно принять в течение ближайших 12 часов, прием пропускают, а новую дозу принимают на следующий день в обычное время.
- В случае если пациенту тяжело проглотить капсулы целиком, их можно растворить в стакане небольшим количеством жидкости. Пациенту следует отмерить 1 столовую ложку воды или яблочного сока и поместить в нее капсулы, не ломая или не раздавливая их. Капсулы оставляют в жидкости как минимум на 10 минут. Затем жидкость перемешивают не менее 3 минут и выпивают смесь. После того как смесь выпили, в стакан вносят такое же количество (1 столовую ложку) воды или сока, несколько раз перемешивают содержимое и выпивают.



ЛЕНВИМА 10 мг



ЛЕНВИМА 4 мг




ЛЕНВИМА 4 мг

и



АФИНИТОР 5 мг



**Благодарю за
внимание!**

