

# 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 білірубіну; доплонно-підшошвий еритроцитозестезійний 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 лютелінізуючого 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



# Эффективность Афинитора (эверолимуса) при метастатическом раке почки

**В последние годы произошли значительные изменения в подходах к системному противоопухолевому лечению распространенных злокачественных новообразований: у практикующих онкологов и химиотерапевтов появился целый арсенал т. н. таргетных препаратов – агентов направленного воздействия на опухоль, позволяющих достигать устойчивой стабилизации течения заболевания и длительно лечить пациентов, для которых число терапевтических опций ранее было ограниченным.**

Применявшиеся ранее цитокины, попытки терапии с использованием химиопрепаратов или тамоксифена позволяли достигать кратковременного эффекта менее чем у 5-10% пациентов с метастатическим раком почки, но с появлением таргетных препаратов, таких как сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб, рак почки перестал восприниматься врачами как неизлечимое заболевание, а у пациентов появились шансы получить эффективное лечение. Таргетная терапия при почечноклеточном раке (ПКР) направлена на основной патогенетический механизм прогрессирования – новообразование сосудов, или неоангиогенез, а мишенью воздействия являются рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF – vascular endothelial growth factor) или циркулирующие в крови лиганды этих рецепторов.

Многочисленные исследования ученых позволили узнать, какие пути передачи сигналов имеют значение при различных видах рака, а также привели к разработке новых лекарственных препаратов. В историческом аспекте представляет интерес вещество, обнаруженное в микроорганизмах, обитающих в почве острова Пасхи, – рапамицин. Само вещество впервые было выделено в 1965 г., а спустя несколько десятилетий в клетках большинства живущих на Земле организмов была выявлена и описана система внутриклеточной передачи сигналов, получившая название по действующему на нее агенту: мишень рапамицина, TOR (target of rapamycin). Рапамицин обладает антипролиферативным действием и используется в трансплантологии как иммунодепрессант для подавления реакции отторжения пересаженных органов (сердца и почки).

В конце 1990-х гг. обнаружена серинтреониновая протеинкиназа молекулярной массой 250 кДа, которая является мишенью действия рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin – mTOR). В последующем было выявлено, что протеинкиназа представляет собой регуляторный белок, участвующий в регуляции клеточного цикла, пролиферации и ангиогенеза. В результате фосфорилирования эффекторных белка 4EBP1 и киназы p70S6 (киназы рибосомального белка S6 – S6K) mTOR участвует в инициации трансляции мРНК на рибосомах. Таким образом, mTOR задействована в синтезе белков, необходимых для пролиферации клеток, регуляции клеточного цикла и клеточного метаболизма.

mTOR является основным регулятором роста злокачественных клеток, обеспечивая их питательными веществами, в частности аденозинтрифосфатом (АТФ), глюкозой, аминокислотами, холестерином и железом. Она взаимодействует с путями сигнальной передачи факторов роста через PI3K/AKT/TSC-путь (PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа, TSC – комплекс туберозного склероза) и участвует в ангиогенезе опосредованно через PI3K. Кроме того, mTOR регулирует трансляцию двух белков: 4EBP1 (eucariotic translation initiation factor 4E-binding protein) и рибосомальной киназы S6K.

Активация киназы mTOR усиливает действие следующих нисходящих эффекторов, стимулирующих клеточный рост и ангиогенез, а также регулирующих клеточный метаболизм:

- mTOR усиливает трансляцию белков, ответственных за рост и деление клеток, таких как циклин D1, который входит в состав комплекса циклинзависимых киназ, запускает и стимулирует процесс клеточного роста через контрольные точки G1- и S-фаз клеточного цикла – влияние на рост и пролиферацию;

- mTOR усиливает трансляцию индуцируемых гипоксией факторов HIF-1/HIF-2; эти транскрипционные факторы управляют экспрессией генов, отвечающих за реакцию, на гипоксический стресс, в т. ч. таких факторов роста сосудов, как VEGF, тромбоцитарный фактор роста PDGF (platelet-derived growth factor) и трансформирующий фактор роста TGF $\alpha$  (transforming growth factor  $\alpha$ ), – влияние на ангиогенез;

- mTOR усиливает экспрессию транспортеров питательных средств на поверхности клеток, повышает доступ к питательным веществам, поддерживает рост и выживание злокачественных клеток – влияние на клеточный метаболизм.

В настоящее время не вызывает сомнений, что нарушение работы путей сигнальной передачи играет важную роль в патогенезе многих злокачественных опухолей, в т. ч. рака почки. С учетом широкого спектра регуляции жизненно важных процессов, необходимых для пролиферации клеток и метастазирования, ингибиторы mTOR проходят клинические исследования эффективности и безопасности при многих опухолях.

**Наибольший интерес для онкологов представляют данные об использовании эверолимуса (Афинитора) при ПКР.**

## Эпидемиология ПКР

Заболеваемость ПКР постоянно увеличивается. Так, в США она выросла на 2%; в России в 2008 г. выявлены 17 563 больных раком почки, при этом от метастатического рака почки умерли 8370 человек. По темпам прироста онкологической заболеваемости в Российской Федерации ПКР занимает второе место, уступая лишь раку предстательной железы.

При первичной диагностике у 70% больных раком почки обнаруживают локализованную форму опухоли. После радикальной нефрэктомии у 30-50% пациентов диагностируют метастазы в отдаленных органах и тканях в различные сроки наблюдения. Медиана общей выживаемости больных метастатическим ПКР составляет 10-12 мес. В гистологической классификации ПКР выделяют три подтипа, среди которых светлоклеточный рак (встречается у 80-90% больных), папиллярный (10-15%) и хромофобный (4-5%).

До внедрения в практику таргетных препаратов ПКР рассматривали как заболевание, резистентное к лекарственному и лучевому видам лечения. Применение

цитокинов (интерферона и интерлейкина-2) позволяет достичь ответа на лечение у 10-15% пациентов, в основном при метастазах в легких, размеры которых не превышают 2 см.

**За последние 10 лет были достигнуты значительные успехи в расшировке молекулярно-генетических механизмов патогенеза ПКР, что позволило не только добиться непосредственного лечебного эффекта, но и увеличить продолжительность жизни у большинства больных. Эти достижения стали возможными с внедрением в химиотерапевтическую практику таргетных препаратов, относящихся к классу ингибиторов ангиогенеза: сунитиниба, сорафениба, темсиролимуса, эверолимуса, бевацизумаба и др.**

## Патогенез рака почки

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что нарушение функции каскада сигнальных путей играет очень важную роль в патогенезе злокачественных опухолей, в т. ч. ПКР.

В патогенезе рака почки ведущую роль играет путь сигнальной передачи с участием фактора, индуцируемого гипоксией (HIF – hypoxia-inducible factor), и VEGF. Патогенез светлоклеточного ПКР в 75% случаев связан с утратой функции гена-супрессора VHL (von Hippel Lindau). Потеря функции этого гена ведет к накоплению белка HIF-1 $\alpha$ , который контролирует экспрессию генов-регуляторов ангиогенеза и регулирует выработку VEGF. Киназа mTOR контролирует экспрессию HIF-1 $\alpha$ : подавление активности сигнального пути mTOR препятствует накоплению HIF-1 $\alpha$  в клетках с потерей функции гена VHL. Кроме того, наблюдается избыточная экспрессия инсулиноподобного фактора роста (IGF-1 – insulin-like growth factor). Было отмечено, что выживаемость больных IGF-1-позитивным светлоклеточным ПКР значительно ниже, чем у пациентов, опухоли которых не содержат рецепторы IGF-1. При ПКР наблюдается также гиперэкспрессия TGF $\alpha$  и  $\beta$ , которые участвуют в стимуляции роста патологических сосудов в опухоли.

Оказалось, что при ПКР имеет место угнетение функции белка PTEN (phosphatase and tensin homolog). Этот белок функционирует в клетке как фермент фосфатаза и подавляет активность киназы mTOR. Исследования экспрессии белка PTEN при ПКР показали, что в гистологических препаратах нормальной почечной ткани экспрессия PTEN высокая, а при ПКР она снижается до 10%. Опухолевые клетки с дефицитом PTEN имеют повышенную чувствительность к ингибированию сигнального пути mTOR.

Важным для патогенеза ПКР нарушением в системе передачи сигналов является также потеря комплекса TSC1/TSC2, который в норме подобно белку PTEN препятствует избыточной активации mTOR. Роль сигнального пути mTOR в патогенезе ПКР дополнительно подтверждается потерей комплекса TSC1/TSC2 при синдроме туберозного склероза. Наследственные или приобретенные мутации в генах туберозного склероза приводят к повышению риска развития ряда опухолей, в т. ч. ПКР. При ПКР киназа PI3K стимулирует AKT, активация которой в свою очередь приводит к ингибированию комплекса TSC1/TSC2 и повышению активности mTOR. Таким образом, в норме PTEN и TSC1/TSC2 являются негативными регуляторами активации киназы mTOR, а любые затрагивающие их нарушения, часто встречающиеся при опухолях, приводят

к повышенной и нерегулируемой активности фермента mTOR, а также к «запуску» патологической клеточной пролиферации и ангиогенеза.

Патогенез светлоклеточного рака почки связан с утратой гена-супрессора VHL, что приводит к накоплению HIF-1 и гиперэкспрессии белков, кодируемых активированными этим фактором генами, например VEGF. HIF-1 индуцирует увеличение выработки факторов, регулирующих ангиогенез и способность опухоли к росту и метастазированию, таких как VEGF и др. Активация mTOR в свою очередь также приводит к повышенной экспрессии HIF-1. Представленные выше данные свидетельствуют о том, что сигнальный путь mTOR следует рассматривать как мишень для лечебного воздействия при ПКР.

До недавнего времени метастатический ПКР рассматривали как заболевание с неутешительным прогнозом. Лечение больных этой группы ограничивалось применением цитокинов, а медиана продолжительности жизни не превышала 13 мес. В настоящее время для лечения метастатического рака почки у больных, ранее не получавших системного лекарственного лечения, с успехом применяют различные таргетные препараты – ингибиторы ангиогенеза: бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб, а также ингибитор mTOR – темсиролимус. До недавнего времени оставался нерешенным вопрос о продолжении лечения пациентов при неэффективности терапии ингибиторами тирозинкиназы рецепторов VEGF.

**Эверолимус (Афинитор®) – первый пероральный препарат, относящийся к группе ингибиторов mTOR. Эверолимус представляет собой аналог рапамицина, выделенного из микроорганизмов *Streptomyces hygroscopicus* и обладающего иммуносупрессивной, противомикробной и противоопухолевой активностью. Эверолимус направленно воздействует на мишень рапамицина млекопитающих – серинтреониновую киназу mTOR.**

## Эверолимус в клинических исследованиях

На первом этапе эверолимус был зарегистрирован в трансплантологии для применения с целью подавления реакции отторжения органов после пересадки почки или сердца. В клинических исследованиях I и II фаз эверолимуса у больных различными злокачественными новообразованиями было показано, что оптимальным режимом лечения является ежедневный прием эверолимуса в дозе 10 мг однократно, прием препарата – непрерывный до прогрессирования или переносимой токсичности.

Результаты клинического исследования II фазы по применению эверолимуса у 37 больных метастатическим ПКР, ранее получавших сунитиниб или сорафениб, были представлены J. Jас и соавт. в 2007 году. Непосредственный эффект в виде частичного регресса или стабилизации опухолевого процесса продолжительностью более 3 мес был отмечен у 70% больных. Медиана выживаемости составила в исследовании более 11,5 мес. В 2008 г. на ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO; American Society of Clinical Oncology) исследователи сообщили обновленные результаты, согласно которым частичный эффект зарегистрирован у 3 (16%) больных, стабилизация продолжительностью 3 и более месяцев – у 14 (74%). Медиана времени до прогрессирования у больных, получавших эверолимус,



составила 5,5 мес, а общая выживаемость – 8 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями I-II степени тяжести были: гипертриглицеридемия (73%), гипергликемия (59%), гиперхолестеринемия (64%), стоматит (45%), сыпь (32%), тошнота (27%), диарея (18%). Наиболее грозным осложнением был пневмонит III-IV степени тяжести, зарегистрированный у 27% больных.

Исследовательская группа под руководством R. Motzer в 2008 г. сообщила результаты международного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы RECORD-1 по изучению эффективности эверолимуса при лечении метастатического ПКР. В исследование были включены 410 пациентов с ПКР после прогрессирования на фоне или в течение 6 мес после завершения терапии сунитинибом, сорафенибом или обоими препаратами. Допускалось включение в исследование пациентов, получавших также терапию цитокинами (интерфероном  $\alpha$  или интерлейкином-2), бевацизумабом. Больных случайным образом рандомизировали в группы лечения или плацебо в соотношении 2:1. В группе лечения (272 человека) пациенты получали эверолимус в дозе 10 мг ежедневно внутрь и наилучшее поддерживающее лечение, в группе сравнения (138 пациентов) – плацебо и наилучшее поддерживающее лечение. В обеих группах терапию продолжали до прогрессирования заболевания или развития непереносимых нежелательных явлений. Дизайн исследования предусматривал для пациентов, получавших плацебо, в случае прогрессирования переход в группу активного лечения эверолимусом. В случае развития у пациентов клинически значимых гематологических или других нежелательных явлений, которые могли быть связанными с приемом эверолимуса, лечение прерывали или снижали дозу эверолимуса до 5 мг в сутки.

После получения результатов второго промежуточного анализа руководящий комитет по независимому мониторингу данных принял решение досрочно прервать исследование, т. к. была достигнута заранее установленная пороговая величина эффективности и получены результаты, соответствующие положительному результату исследования. Медиана продолжительности лечения в группе эверолимуса составила 95 (12-315) дней, в группе плацебо – 57 (21-237) дней. К дате досрочного прекращения клинического исследования лечение продолжали 140 (51%) пациентов в группе эверолимуса и 30 (22%) – в группе плацебо.

К моменту досрочного прекращения исследования, согласно независимой централизованной оценке, установлено, что применение эверолимуса снижало риск прогрессирования метастатического ПКР на 70% (относительный риск – 0,3; 95% доверительный интервал – 0,22-0,4;  $p < 0,0001$ ).

Медиана времени до прогрессирования была более продолжительной в группе больных, получавших эверолимус, и составила 4 (3,7-5,5) мес по сравнению с 1,9 мес в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). Вероятность отсутствия прогрессирования ПКР через 6 мес для больных группы эверолимуса составила 26% (14-37%), в контрольной группе – лишь 2% (0-6%).

R. Motzer и соавт. в 2009 г. на заседании ASCO представили окончательные результаты двойного исследования 410 больных, включенных в клинический протокол. Медиана времени до прогрессирования составила 4,9 мес в группе эверолимуса по сравнению с 1,9 мес в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ). Непосредственный объективный эффект (частичный регресс) зарегистрирован у 3 (1%), стабилизация – у 171 (63%) пациента. В группе плацебо частичных ответов на лечение не было, а стабилизация имела место у значительно меньшего числа пациентов – 44 (32%). Итоговый анализ показал, что частичный ответ наблюдался у 5 (2%) больных, стабилизация – у 185 (67%) получавших эверолимус, тогда как в контрольной группе стабилизация была зарегистрирована у 45 (32%) больных.

В исследовании не было установлено значимого различия между сравниваемыми группами по показателю общей выживаемости, который составил 14,7 и 14,3 мес в группах эверолимуса и плацебо соответственно ( $p = 0,177$ ). Отсутствие различий в общей выживаемости можно объяснить тем, что у больных группы плацебо увеличение выживаемости наблюдалось за счет перехода пациентов в группу активного лечения: при констатации прогрессирования заболевания 79 (81%) больных группы плацебо был назначен эверолимус.

В ходе исследования наиболее часто регистрировали побочные эффекты I-II степени выраженности. Чаще всего отмечалось развитие стоматита, сыпи, утомляемости, астении, диареи. Токсические осложнения III-IV степени выраженности регистрировались в целом редко. В ходе исследования частота их развития составила менее 10%. Однако следует подчеркнуть, что в группе эверолимуса чаще регистрировали выраженные степени стоматита, инфекций, неинфекционного пневмонита. Пневмонит III степени развился у 8 больных, из них 6 человек прекратили лечение эверолимусом. Явления пневмонита были полностью купированы у 4 больных, у 3 отмечено уменьшение степени выраженности до I-II степени. В группе больных, получавших эверолимус, также чаще регистрировали случаи развития лимфопении, гипергликемии, гипофосфатемии и гиперхолестеринемии III-IV степени выраженности. Из-за развития побочных эффектов в группе эверолимуса прекратили лечение 28 (10%) больных; наиболее частыми причинами прекращения терапии были пневмонит, одышка, дыхательная недостаточность, утомляемость. В группе плацебо было 5 (4%) таких больных. Перерывы в лечении в связи с развитием побочных эффектов делали 92 (34%) больных в группе эверолимуса и 20 (15%) – в группе плацебо. Снижение дозы препарата потребовалось 14 (5%) больным в группе эверолимуса и 1 (менее 1%) – в группе плацебо. Один пациент в группе эверолимуса умер в связи с развитием кандидозного сепсиса, осложненного острой дыхательной недостаточностью.

Результаты исследования позволяют сделать заключение, что развитие резистентности к ингибиторам тирозинкиназы рецепторов VEGF не является противопоказанием к назначению другого таргетного препарата; у таких пациентов можно рассчитывать на успех лечения при применении ингибитора mTOR-пути сигнальной передачи эверолимуса (Афинитора).

Механизм действия препаратов данной группы принципиально отличается от группы антиангиогенных препаратов прежде всего тем, что ингибиторы mTOR, в частности Афинитор®, оказывают антипролиферативное действие непосредственно на клетки опухоли и угнетают новообразование сосудов. Препарат зарегистрирован для лечения пациентов с распространенным и/или метастатическим ПКР при прогрессировании заболевания после проведения антиангиогенной терапии. В 2009 г. препарат Афинитор® одобрен для широкого клинического применения в США и странах Европы, в 2010 г. – в России. На сегодняшний день Афинитор® применяют более чем в 50 странах мира.

#### Комбинированная терапия с эверолимусом

В настоящее время изучаются эффективность эверолимуса в I-й линии терапии у больных, ранее не получавших лечения как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами; последовательная терапия сунитинибом; альтернирующие режимы лечения; адьювантная терапия. Кроме того, запланированы исследования эверолимуса во 2-й линии терапии больных ПКР, получавших только одну линию терапии ингибиторами тирозинкиназы VEGF.

В 2008 г. R. Whorf и соавт. опубликовали данные исследования II фазы, в котором проводили изучение эффективности

и безопасности комбинированной терапии бевацизумабом и эверолимусом у 59 больных метастатическим ПКР, из них 30 пациентов ранее не лечились (1-я группа), 29 больных ранее получали сунитиниб или сорафениб в качестве терапии I-й линии (2-я группа). Пациентам назначали бевацизумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед и эверолимус в дозе 10 мг ежедневно непрерывно внутрь.

Комбинированная терапия была эффективной у большинства пациентов в обеих группах. Наиболее частыми побочными эффектами III-IV степени выраженности были протеинурия – у 10 (19%) пациентов, стоматит – у 8%, утомляемость – у 9%. В большинстве случаев побочные эффекты были I-II степени выраженности: утомляемость – 68%, кожная сыпь – 55%, мукозит – 49%, гипергликемия – 45%, повышение артериального давления – 25%.

Таким образом, комбинация эверолимуса и бевацизумаба оказалась весьма активной как в группе больных, не получавших лечения, так и у ранее леченных ингибиторами тирозинкиназ. Токсичность изученной комбинации приемлема, и такая терапия хорошо переносится.

В настоящее время проводится и запланировано на будущее много клинических исследований, в т. ч. проспективных рандомизированных многоцентровых международных программ, направленных на изучение эффективности и безопасности комбинаций эверолимуса с другими таргетными препаратами, показавшими активность в отношении ПКР. Так, в исследовании RECORD-2 будет изучена эффективность эверолимуса в комбинации с бевацизумабом по сравнению с комбинацией бевацизумаб + интерферон  $\alpha$  у 360 больных метастатическим ПКР, ранее не получавших специфического лечения. В исследовании RECORD-3 будет предпринята попытка определить оптимальную

последовательность применения ингибитора mTOR эверолимуса и ингибитора тирозинкиназы VEGF сунитиниба; в одной группе больные будут последовательно получать сунитиниб и эверолимус, в другой – эверолимус и сунитиниб. Особую группу составят два протокола, в которых эверолимус будут изучать в качестве препарата первой линии терапии у больных папиллярным ПКР (RAPTOR) и у больных несветлоклеточным гистологическим вариантом ПКР (папиллярным, хромофобным, недифференцированным ПКР).

\*\*\*

Благодаря появлению в клинической практике препаратов, воздействующих на рецепторы VEGF, в последние годы удалось добиться действительно впечатляющих успехов в лечении ПКР – заболевания, считавшегося резистентным практически ко всем видам лекарственного воздействия. Более того, развитие устойчивости к антиангиогенной терапии является непреложным фактом, и до последнего времени у онкологов не было других вариантов лечения пациентов с уже развившейся резистентностью. Клинические исследования убедительно продемонстрировали эффективность Афинитора во второй линии лечения пациентов после проведенной ранее антиангиогенной терапии. Лечение Афинитором было не только эффективным, но и безопасным, хорошо переносилось подавляющим большинством пациентов.

**Внедрение в клиническую практику ингибитора mTOR эверолимуса позволит практикующим онкологам оптимизировать подходы к системной терапии распространенного и/или метастатического ПКР и улучшить результаты лечения пациентов.**

Список литературы находится в редакции.  
Статья печатается в сокращении.

Фарматека, 2010, №17

3

При неудаче VEGF<sup>+</sup>-таргетной терапии у пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР)

**АФИНИТОР® – доказанная эффективность и безопасность<sup>1-3</sup>**

- **Терапия АФИНИТОРОМ пациентов с мПКР разных возрастных групп и всех групп прогноза по классификации MSKCC<sup>1-3</sup>**
  - увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования более чем в два раза
  - достоверно снижает риск прогрессирования заболевания и/или смерти на 67%
  - характеризуется хорошим профилем переносимости
  - имеет простой и удобный режим приема (одна таблетка – один раз в день)

Литература: 1. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. for the RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2009; 372: 449-456. 2. Escudier B., Ravaud A., Oudard S. et al. for the RECORD-1 Study Group. Phase 3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma. 33rd ESMO Congress. September 12-16, 2008, Stockholm, Sweden. [Slide presentation] Abstract 720. 3. Kay A., Motzer R., Fignl R. et al. Updated data from a Phase 3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs PBO in metastatic renal cell carcinoma. 2009. Genitourinary Cancers Symposium. February 26-28, 2009. Orlando, FL. Abstr № 278.

\*VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста.  
\*MSKCC – шкала оценки факторов прогноза, разработанная Мемориальным онкологическим центром Слоуна-Кеттеринга.

**NOVARTIS ONCOLOGY**

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство «Новartis Фарма Сервисес АГ» в Украине: 02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29. Тел: (044) 490-53-38, факс: (044) 490-53-39.

**АФИНИТОР®**  
(эверолимус) таблетки