


Оптимизация лечения

Практические рекомендации
по применению препарата ЛЕНВИМА®
в комбинации с эверолимусом

Препарат ЛЕНВИМА® в комбинации с эверолимусом зарегистрирован для терапии пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)

 **ЛЕНВИМА®**
(ленватиниб) капсулы
ОТВЕТ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

Несмотря на широкий выбор препаратов для лечения мПКР, большинство пациентов получает не более 2-3 линий терапии²



- Препараты с наибольшим лечебным потенциалом целесообразно назначать в ранних линиях, не откладывая на перспективу²
- Назначение в ранних линиях препаратов, доказавших преимущество в эффективности, позволяет пациентам получить наибольшую терапевтическую выгоду от лечения²

ЛЕНВИМА® + эверолимус: быстрый, выраженный, длительный ответ на терапию

- Комбинация **ЛЕНВИМЫ** и эверолимуса обеспечивает **выраженный антиангиогенный и антипролиферативный эффекты** благодаря двойной блокаде VEGF- и FGF-активируемых сигнальных путей³
- В рамках Исследования 205 продемонстрировано преимущество **ЛЕНВИМЫ** в комбинации с эверолимусом по сравнению с монотерапией эверолимусом
 - Значимое и достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования:
 - 14.6 месяца vs 5.5 месяца соответственно ($p=0.0005$)⁴
 - Снижение риска прогрессирования или смерти на 60%⁴
 - Быстрый, выраженный и длительный ответ на терапию:
 - 43% объективных ответов vs 6% соответственно ($p<0.0001$)⁴
 - 2 месяца – среднее время до достижения объективного ответа в группе комбинированной терапии³
 - 13 месяцев – медиана длительности ответа vs. 8.5 месяца соответственно⁴
 - Клинически значимое увеличение медианы общей выживаемости: 25.5 месяца vs. 15.4 месяца соответственно, $p=0.065$ ⁵

Более длительное лечение таргетными препаратами в максимально переносимых дозах (с большей концентрацией в плазме) коррелирует с увеличением эффективности терапии^{6,7*}

Grande E et al. Expert Opin Drug Saf 2017⁸:

«Врачи с большим опытом применения ИТК отмечают наличие прямой корреляции между интенсивностью дозы таргетного препарата, клиническими исходами и выраженностью нежелательных явлений у пациентов.

Поддержание требуемой интенсивности дозы — это ключевой момент, необходимый для достижения оптимальных результатов при использовании ИТК и ингибиторов mTOR в клинической практике.

Чем выше доза, которая может использоваться у пациента, тем выше концентрация препарата в плазме крови и, соответственно, выше ожидаемая клиническая эффективность: ЧОО, ВБП и ОВ»

*По данным метаанализа⁶ и поискового анализа⁷

ЛЕНВИМА® + эверолимус:
оптимизация лечения⁸

**Контроль
до начала терапии**

(за один месяц до начала лечения)

Коррекция дозы

(первые два месяца лечения)

**Длительность
терапии**

mTOR – мишень рапамицина в клетках млекопитающих, ЧОО – частота объективных ответов, ОВ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания, ИТК – ингибиторы тирозинкиназы

Контроль до начала терапии (за один месяц до начала лечения)

адекватная подготовка пациента к проведению таргетной терапии снижает риск развития возможных нежелательных явлений

До начала лечения оцените:^{1,8}

- Функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной систем, печени, почек, щитовидной железы
- Уровень артериального давления
- Уровень сахара в сыворотке крови
- Показатели электролитов

Уточните информацию в отношении переносимости предшествующей лекарственной терапии: профиль и выраженность нежелательных явлений при проведении 1-й линии терапии

Оцените степень распространения опухоли с помощью объективных методов обследования^{9,10}

Соберите анамнез в отношении сопутствующей терапии^{1,8}

- При применении препарата **ЛЕНВИМА**[®] не описано каких-либо значимых межлекарственных взаимодействий, однако следует соблюдать осторожность при назначении **ЛЕНВИМЫ** вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT
- Эверолимус является субстратом цитохрома CYP3A4, а также субстратом и умеренным ингибитором Pgp. Соответственно, на всасывание и последующее выведение эверолимуса могут влиять препараты, которые взаимодействуют с CYP3A4 и/или Pgp. Подробную информацию см. в Инструкции по применению препарата эверолимус¹¹

Проведите обучение пациента

- Предоставьте пациенту информацию о наиболее вероятных нежелательных явлениях на фоне терапии комбинацией **ЛЕНВИМА**[®] + эверолимус, их частоте и выраженности^{4,8}
- Дайте рекомендации по профилактике и лечению потенциально возможных нежелательных явлений; расскажите, какие меры необходимо предпринять пациенту до обращения за медицинской помощью⁸

Общие рекомендации: соблюдение питьевого режима, ежедневный контроль артериального давления, активный образ жизни⁸

Специальные рекомендации: потеря веса — при необходимости рекомендовано использование пищевых добавок; диарея — употребление более легкой пищи, частое питание маленькими порциями; сыпь — увлажняющие кремы ежедневно, использование хлопкового белья, избегать воздействия горячей воды, использовать солнцезащитные средства; артериальная гипертензия – ограничить употребление поваренной соли, антигипертензивная терапия согласно рекомендациям врача⁸

Объясните пациенту, в каких ситуациях следует обращаться за медицинской помощью, в том числе в случае, если с нежелательными явлениями не получается справиться самостоятельно⁸

Дайте рекомендации в отношении здорового образа жизни, правильного питания и физических нагрузок⁸

Обсудите с пациентом важность приверженности к лечению, оцените вместе с ним факторы, которые могут повлиять на комплаентность⁸

Коррекция дозы (первые два месяца лечения)

регулярное наблюдение, активное информирование пациентов обеспечивают надлежащую профилактику, своевременное выявление/контроль нежелательных явлений, что позволяет продолжать терапию в максимальной дозе*

- Рекомендуется связаться с пациентом через 1 неделю после начала комбинированной терапии, далее – проводить осмотр каждые 1-2 недели до стабилизации дозы **ЛЕНВИМЫ**^{1,8}
- Проведите необходимые обследования для контроля возможных нежелательных явлений¹:

	После начала лечения:	В течение первых двух месяцев:	Далее:
Обследование для выявления артериальной гипертензии	Через 1 неделю	1 раз/2 недели	1 раз/мес
Показатели функции печени	Через 2 недели	1 раз/2 недели	1 раз/мес
Кальций в сыворотке крови		1 раз/мес	
Белок в моче		Регулярно	
Общий клинический анализ крови, уровень глюкозы, уровень мочевины, электролитов		При наличии показаний	
Гормоны щитовидной железы		При наличии показаний	
ЭКГ		При наличии показаний	

- **Оцените качество жизни пациента:** на него могут оказывать существенное влияние некоторые нежелательные явления, не являясь при этом особенно тяжелыми⁸
- **При очередном осмотре уточните, не начал ли пациент принимать какой-либо новый препарат,** чтобы учесть/исключить возможное межлекарственное взаимодействие⁸
- **Убедитесь в приверженности пациента лечению;** уточните о наличии каких-либо новых/существующих проблем, которые могут привести к нарушению режима приема препаратов⁸

Длительность терапии (лечение после первоначальной стабилизации дозы)

постоянная обратная связь с пациентом позволяет создать условия для длительного лечения в максимально возможной дозе*

- После стабилизации дозы **ЛЕНВИМЫ** частота визитов пациента (как правило, 1 раз в месяц) **будет зависеть от ряда факторов, включая**⁸:
 - Переносимость лекарственной терапии
 - Наличие сопутствующих заболеваний
- **При очередном осмотре оцените:**
 - Общее состояние пациента и наличие симптомов заболевания¹⁰
 - Переносимость таргетной терапии, уточните информацию о существующих/новых нежелательных явлениях
 - Уточните информацию о любых изменениях в режиме лечения
 - Ответ на проводимую терапию: КТ каждые 8-12 недель⁸
 - Показатели ЭКГ, функцию сердечно-сосудистой системы на предмет выявления артериальной гипертензии (1 раз в месяц), симптомов декомпенсации¹
 - Показатели общего клинического анализа крови, концентрацию мочевины в крови, уровень электролитов, глюкозы, липидов в крови (при наличии показаний)^{1,8}
 - Уровень кальция в сыворотке крови (ежемесячно)¹
 - Показатели функции печени (ежемесячно)¹
 - Уровень гормонов щитовидной железы (регулярно)¹
 - Наличие белка в моче (регулярно)¹

Лечение в максимально возможной дозе важно для достижения объективного ответа

- По данным исследования 205: медиана времени до развития объективного ответа на терапию комбинацией **ЛЕНВИМА**[®] + эверолимус была меньше медианы времени до первой редукции дозы: 1.9 месяца³ и 2.3 месяца соответственно¹²

*В соответствии с режимами дозирования, указанными в Инструкции по препарату ЛЕНВИМА[®]

ЛЕНВИМА® + эверолимус: профиль переносимости

- Осведомленность врача и пациента о возможных нежелательных явлениях при лечении комбинацией **ЛЕНВИМА® + эверолимус** позволяет выявить нарушения на ранней стадии и принять соответствующие меры, что снижает риск приостановки приема препарата, редукции дозы, отмены терапии

Исследование 205: профиль нежелательных явлений^{4,8*}



*Нежелательные явления, зарегистрированные у ≥20% пациентов в любой группе лечения

Выявление и своевременная коррекция нежелательных явлений позволяют предотвратить нарастание их тяжести, сохранить максимально возможную интенсивность дозы, избежать преждевременной отмены терапии⁸

ЛЕНВИМА® + эверолимус: медиана времени до развития новых или ухудшения уже имеющихся нежелательных явлений^{1,13}

Нежелательное явление	Все степени, недели	Степень 3, недели
Диарея	4.1	8.1
Артериальная гипертензия	4.9	6.9
Протеинурия	6.1	20.1
Нарушения со стороны печени	6.7	14.2
Ладонно-подошвенная эритродизестезия (ЛПЭ)	7.2	NA
Нарушение функции почек/почечная недостаточность	8.1	8.1
Геморрагические явления	10.2	7.6
Снижение фракции выброса левого желудочка/сердечная недостаточность	15.7	32.8
Венозные тромбоэмболические осложнения	28.1	20.6
Гипокальциемия	28.3	45.9
Удлинение интервала QT	35.1	
Артериальные тромбоэмболические осложнения	69.6	69.6

































- Протеинурия – единственное частое нежелательное явление (зарегистрировано у 22% пациентов), которое потребовало отмены лечения более чем у одного пациента¹³
- По данным исследования 205⁸:
 - 29% пациентов получали препарат **ЛЕНВИМА®** в составе комбинации в максимально рекомендованной дозе (18 мг)
 - 31% пациентов – в дозе 14 мг (1 шаг редукции дозы)
 - 23% пациентов – в дозе 10 мг (2 шага редукции дозы)
 - 16% пациентов – в дозе 8 мг (3 шага редукции дозы)
 - 2% пациентов – в дозе 4 мг*

*Данные о применении препарата ЛЕНВИМА® в дозах ниже 8 мг ограничены

Рекомендованные шаги редукции дозы препарата ЛЕНВИМА®

- **Нежелательные реакции легкой или средней степени тяжести** обычно не требуют отмены **ЛЕНВИМЫ**, за исключением ситуаций, когда они плохо переносятся пациентом, несмотря на проведение оптимального лечения
- **При тяжелых (3-й степени) или плохо переносимых нежелательных реакциях** применение комбинации следует приостановить до уменьшения выраженности реакций до степени тяжести 0-1 либо до исходного уровня
- **В случае развития жизнеугрожающих состояний (нежелательные явления 4-й степени тяжести)** лечение следует отменить. Исключение: нарушения лабораторных показателей в случаях, когда они рассматриваются как не угрожающие жизни пациента. В последнем случае тактика ведения пациента включает в себя те же мероприятия, что и при тяжелых реакциях (3-я степень тяжести)
- В случае развития нефротического синдрома или артериальных тромбоэмболических осложнений лечение должно быть отменено

Рекомендации по изменению дозы^{1,8}

Алгоритм редукции дозы препарата ЛЕНВИМА®		
Нежелательные явления, связанные с приемом препарата ЛЕНВИМА®: кардиотоксичность, снижение ФВЛЖ, снижение массы тела, ухудшение аппетита, артериальная гипертензия	Начальная доза (в сутки)	Ленватиниб 18 мг  мг  мг  мг + Эверолимус 5 мг 
	Первое снижение дозы (в сутки)	Ленватиниб 14 мг  мг  мг + Эверолимус 5 мг 
	Второе снижение дозы (в сутки)	Ленватиниб 10 мг  мг + Эверолимус 5 мг 
	Третье снижение дозы (в сутки)	Ленватиниб 8 мг  мг  мг + Эверолимус 5 мг 
Схема уменьшения дозы		
Нежелательные явления, связанные с приемом препарата эверолимус: пневмонит, мукозит, гипергликемия, диабет, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, инфекции, кожная сыпь, стоматит	Начальная доза (в сутки)	Ленватиниб 18 мг  мг  мг  мг + Эверолимус 5 мг 
	Первое снижение дозы (в сутки)	Ленватиниб 18 мг (ежедневно)  мг  мг  мг + Эверолимус 5 мг (через день) 
Схема уменьшения дозы (сначала снижайте дозу препарата ЛЕНВИМА®, потом дозу эверолимуса)		
Наиболее частые серьезные нежелательные явления, связанные с приемом комбинации ЛЕНВИМА® + эверолимус: диарея, усталость, астения, протеинурия*, ладонно-подошвенный синдром	Начальная доза (в сутки)	Ленватиниб 18 мг  мг  мг  мг + Эверолимус 5 мг 
	Первое снижение дозы (в сутки)	Ленватиниб 14 мг  мг  мг + Эверолимус 5 мг 
	Второе снижение дозы (в сутки)	Ленватиниб 14 мг (ежедневно)  мг  мг + Эверолимус 5 мг (через день) 
	Третье снижение дозы (в сутки)	Ленватиниб 10 мг (ежедневно)  мг + Эверолимус 5 мг (через день) 

*В случае развития нефротического синдрома необходимо отменить лечение
 ФВЛЖ = фракция выброса левого желудочка

ЛЕНВИМА® в комбинации с эверолимусом: контроль переносимости обеспечивает лучшие клинические результаты

- >2.5** Значимое и достоверное увеличение медианы ВБП: 14.6 мес vs 5.5 мес в группе эверолимуса (OR=0.40; 95% ДИ: 0.24-0.68; p=0.0005)⁴
- >7** Значимое увеличение ЧОО: 43% vs 6% в группе эверолимуса (p<0.0001)⁴
- >1.5** Клинически значимое увеличение медианы ОВ: 25.5 мес vs 15.4 мес в группе эверолимуса (OR=0.59, 95% ДИ: 0.36-0.97; p=0.065)⁵
- Медиана времени до объективного ответа: 1.9 мес⁴
- Медиана времени до первой редукции дозы: 2.3 месяца¹²
- Медиана длительности ответа: 13 месяцев⁴

ВБП – выживаемость без прогрессирования, ЧОО – частота объективного ответа, ОВ – общая выживаемость

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕНВИМА® (ленватиниб)

Показания: для терапии пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим дифференцированным (папиллярным, фолликулярным, из клеток Гюртле) раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом; для монотерапии взрослых пациентов с прогрессирующим или неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, ранее не получавших системной терапии; в комбинации с эверолимусом для терапии взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов; в комбинации с пембролизумабом для терапии пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют), хронические заболевания почек в терминальной стадии (данные по эффективности и безопасности отсутствуют). **С осторожностью:** пациентам с артериальной гипертензией; протеинурией; нарушением функции почек; почечная недостаточность / гастроинтестинальной токсичностью; сердечной дисфункцией; синдромом обратной задней энцефалопатии / синдромом обратимой задней лейкоэнцефалопатии; с печеночной недостаточностью; с риском тромбоза артерий; с риском кровотечения; тромбозом, возможностью образования фистул и гастроинтестинальной перфорации; возможностью удлинения интервала QT; с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; с застойной сердечной недостаточностью; брадикардией; при одновременной терапии лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (необходим мониторинг ЭКГ); при гипотиреозе; нарушении подавления уровня ТТГ в крови, дисфункции щитовидной железы; в случае хирургических вмешательств, планируемых инвазивных стоматологических процедур, ухудшении заживления ран; старше 75 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, 1 раз в сутки, не зависимо от приема пищи. Рекомендованная суточная доза препарата ЛЕНВИМА составляет: дифференцированный рак щитовидной железы (ДРШЖ) – 24 мг (две капсулы 10 мг и одна капсула 4 мг); гепатоцеллюлярный рак – 8 мг (две капсулы 4 мг) для пациентов с массой тела <60 кг и 12 мг (три капсулы 4 мг) для пациентов с массой тела ≥60 кг; распространенный почечно-клеточный рак (ПКР) – 18 мг (одна капсула 10 мг и две капсулы 4 мг) в комбинации с 5 мг эверолимуса один раз в сутки; рак эндометрия (РЭ) –

составляет 20 мг (две капсулы 10 мг) один раз в сутки в комбинации с 200 мг пембролизумаба в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Суточная доза может быть пересмотрена в соответствии с планом управления дозой/токсичность. Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза, либо до проявления неприемлемой токсичности. **Рекомендации по коррекции дозы** содержатся в полной версии инструкции. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10): инфекция мочевыводящих путей, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гипотиреоз, повышение уровня ТТГ в крови, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия, снижение аппетита, снижение массы тела, бессонница, головная боль, головокружение, дисгевзия, кровотечения, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, дисфония, диарея, боль в животе, рвота, тошнота, воспаление полости рта, боль в полости рта, запор, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сыпь, алопеция, боль в спине, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, протеинурия, утомляемость, астения, периферический отек, повышение концентрации билирубина в крови, гипоальбуминемия, повышение активности АЛТ, АСТ. Часто (≥1/100, 1/10<): лимфопения, обезвоживание, гипомагнемия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, удлинение интервала QT, снижение фракции выброса, гиперхолестеринемия, тромбоз артерий, фистула прямой кишки, метеоризм, повышение активности липазы, амилазы, повышение активности ГГТ, ЩФ, ТТГ, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, нарушение функции печени, почек; холецистит, эпизоды почечной недостаточности, печеночная энцефалопатия, повышение концентрации креатинина, мочевины в крови, гиперкератоз, чувство дискомфорта. Нечасто (≥ 1/1000 < 1/100) перинеальный абсцесс, инфаркт селезенки, синдром обратимой задней энцефалопатии, монопарез, расслоение аорты, транзиторная ишемическая атака, панкреатит, пневмоторакс, остеонекроз челюсти, нефротический синдром, нарушение заживления ран, повреждение клеток печени/гепатит.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата ЛЕНВИМА® (РУ: ЛП-003398 от 29.12.2015, с изменениями от 30.12.2020).

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с ольной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕНВИМА®: РУ ЛП 003398 от 29.12.2015 с изменениями от 30.12.2020. 2. Alimohamed N et al. Clin Genitourin Cancer 2014;12(4):e127-131. 3. Glen H. Future Oncology 2016;12(19):2195-2204. 4. Motzer R et al. Lancet Oncol 2015;16(15):1473-1482 (Updated 2018). 5. Hutson T et al. Dutcut CE, Ren M et al. Poster #175, presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, IL, 3-7 June 2016. 6. Houk BE et al. Cancer Chemother Pharmacol 2010;66:357-371. 7. Tahara M et al. Euro J Cancer 2019;106:61-68. 8. Grande E et al. Expert Opin Drug Saf 2017;16(12):1413-1426. 9. Escudier B et al. Ann Oncol 2019; May 1;30(5):706-720. 10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Version 1.2021. July 2020. 11. Инструкция по медицинскому применению препарата АФИНТОР®: РУ ЛП 002260/10 с изменениями от 14.12.2017. 12. Eisai data on file LEN-008. April 2019. 13. KISPLYX® European Public Assessment Report 2016.

