

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ****АКСИТИНІБ-ВІСТА,  
таблетки вкриті плівковою оболонкою по 1 мг та по 5 мг  
(Акситиніб)****VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання**

Нирково-клітинна карцинома (НКК) — найбільш поширений вид онкології серед усіх злоякісних пухлин в урології.

У світі щорічно реєструється 250 тис. осіб, хворих на рак нирки [1].

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України в 2020 році було виявлено 3817 випадків захворювання, захворюваність 10,8 випадків на 100 тис. осіб/рік. Загальна кількість померлих 1631 людина [2].

Нирково-клітинна карцинома становить приблизно 3,8% усіх нових випадків раку, середній вік хворих на момент установлення діагнозу – 64 роки. Близько 90% новоутворень нирки припадає на НКК, при цьому у 80 % випадків вона належить до світлоклітинного типу. Інші, менш поширені пухлини включають папілярну, хромофобну і транслокаційну карциному та пухлини з каналу Белліні (збиральних трубочок).

Одними з факторів ризику розвитку НКК є куріння та ожиріння. Існують також кілька спадкових форм НКК, найбільш поширена з яких – хвороба фон Хіппеля – Ліндау [3].

Нирково-клітинна карцинома у 2 рази частіше зустрічається у чоловіків; середній вік на момент встановлення діагнозу  $\approx$  60 років [4].

Спочатку пацієнт не відчуває жодних симптомів.

Найчастіші симптоми: макрогематурія (як правило, періодична, без болю, іноді з'являються циліндричні згустки, які є зліпками просвіту сечоводу), біль в поперековій ділянці, втрата ваги, втома, періодична лихоманка з нічними потами.

З розвитком захворювання виникає гематурія (виділення згустків крові під час сечотечі). Виділення крові в сечу може бути як одиничним випадком, так і тривалим явищем [1].

На більш пізніх стадіях пухлина локалізується в черевній порожнині, збільшуються (у зв'язку з метастазами) шийні і надключичні лімфатичні вузли, набрякають ноги, спостерігається варикозне розширення вен сім'яного канатика (як правило, з лівого боку; у зв'язку із стисненням, або інфільтрацією вен), кахексія. Класична тріада симптомів (макрогематурія, відчутна через шкіру пухлина, біль в поперековій ділянці) зустрічається рідко (<5 % хворих) [4].

1. Шпарик Я.В. Рак нирки: останні досягнення медикаментозного лікування. Онкологія. — 2008. — 10, № 4. — С. 436-442; Рак нирки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ., 2016
2. Федоренко З.П., Сумкіна О.В., Горох Є.Л., Гулак Л.О., Куценко Л.Б., Ришов А.Ю. Національний канцер-реєстр України, «Рак в Україні, 2020-202, Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби», Бюлетень Національного канцер-реєстру №23, Київ – 2022, С-64-65
3. Спеціалізований медичний портал., Heals-ua.com, Рак нирки - <https://health-ua.com/article/35773-rak-nirki>
4. Empendium., Нирково-клітинна карцинома. - <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.14.10>.

**VI.2.2. Резюме результатів лікування**

Безпека та ефективність акситинібу оцінювалися в рандомізованому, відкритому, багатоцентровому дослідженні фази 3. Пацієнтів (N = 723) з поширеним НКК з прогресуванням захворювання на фоні або проведення першої лінії системної терапії (із

застосуванням сунітінібу, бевацизумабу, темсіролімусу або цитокінів) рандомізували у групи, які отримують акситиніб (n = 361) або сорафеніб (n = 362). Первинна кінцева точка - виживання без прогресування захворювання (ВБП) оцінювалася за допомогою сліпого незалежного централізованого аналізу. Вторинні кінцеві точки включали частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) на лікування та загальне виживання (ЗВ).

Серед пацієнтів, включених у дане дослідження, 389 пацієнтів (53,8 %) отримали одну попередню лінію терапії сунітінібом, 251 пацієнт (34,7 %) отримав одну попередню лінію терапії на цитокінами (інтерлейкін-2 або інтерферон-альфа) 59 пацієнтів (8,2%) отримали одну попередню лінію терапії бевацизумабом і 24 пацієнти (3,3%) отримали одну попередню лінію терапії темсіролімусом. У загальній популяції пацієнтів і двох основних підгрупах (з попереднім лікуванням сунітінібом і попереднім лікуванням цитокіном) було відзначено статистично значущу перевагу акситинібу перед сорафенібом щодо первинної кінцевої точки ВБП. Статистично значимих відмінностей між групами за показником ЗВ у загальній популяції чи серед підгруп попередньої терапії виявлено не було [5].

Кінцева точка/досліджувана популяція	Акситиніб	Сорафеніб
<b>Загальна популяція ІТТ</b>	<b>N = 361</b>	<b>N = 362</b>
Медіана ВБП в місяцях (95 % ДІ)	6,8(6,4 - 8,3)	4,7(4,6 - 6,3)
Медіана ЗВ в місяцях (95 % ДІ)	20,1(16,7 - 23,4)	19,2(17,5 - 22,3)
ЧОВ, % (95 % ДІ)	19,4(15,4 - 23,9)	9,4(6,6 - 12,9)
<b>Попереднє лікування сунітінібом</b>	<b>N = 194</b>	<b>N = 195</b>
Медіана ВБП в місяцях (95 % ДІ)	4,8(4,5 - 6,5)	3,4(2,8-4,7)
Медіана ЗВ в місяцях (95 % ДІ)	15,2(12,8 - 18,3)	16,5(13,7-19,2)
ЧОВ, % (95 % ДІ)	11,3(7,2 - 16,7)	7,7(4,4-12,4)
<b>Попереднє лікування цитокіном</b>	<b>N = 126</b>	<b>N = 125</b>
Медіана ВБП в місяцях (95 % ДІ)	12,0 (10,1 - 13,9)	6,6 (6,4 - 8,3)
Медіана ЗВ в місяцях (95 % ДІ)	29,4 (24,5 - НО)	27,8 (23,1 - 34,5)
ЧОВ, % (95 % ДІ)	32,5 (24,5 - 41,5)	13,6 (8,1 - 20,9)

ДІ – довірчий інтервал; НО- не піддається оцінці.

У дослідження ІІ фази було включено 62 пацієнти з метастатичною нирково-клітинною карциномою, які отримали неефективну попередню терапію сорафенібом та іншими препаратами. Пацієнти в цьому дослідженні отримували початкову дозу 5 мг акситинібу двічі на день під час їжі. Дозу акситинібу поступово збільшували з 5 мг двічі на день до 7 мг двічі на день, а потім до 10 мг двічі на день. Первинною кінцевою точкою цього дослідження була об'єктивна швидкість відповіді. Вторинні кінцеві точки цього дослідження включали виживаність без прогресування (ВБП) та загальна виживаність (ЗВ). У 53,2% пацієнтів дозу акситинібу титрували до рівня, що перевищує 5 мг двічі на день, а у 35,5% пацієнтів дозу було змінено до менш ніж 5 мг двічі на день. Загалом 14 пацієнтів досягли часткової відповіді, що призвело до об'єктивної швидкості відповіді у 22,6 % (95% ДІ; від 12,9% до 35,0%). Середня тривалість відповіді становила 17,5 місяців (95% ДІ, від 7,4 місяців до неоціненого). При середньому періоді спостереження 22,7 місяця медіана ВБП для всієї досліджуваної популяції становила 7,4 місяця (95% ДІ, від 6,7 до 11,0 місяців). Медіана ЗВ становила 13,6 місяців (95% ДІ, від 8,4 до 18,8 місяців). Було зроблено висновок, що акситиніб показав клінічну активність у пацієнтів з метастатичною нирково-клітинною карциномою, порівняно з попередньою терапією [6].

У дослідженні ІІ фази було залучено 52 пацієнтів із метастатичною нирково-клітинною карциномою, у яких попереднє лікування цитокінами було неефективним. Пацієнти отримували початкову дозу 5 мг акситинібу двічі на день натще. З огляду на безпеку було дозволено переривання або зменшення дози. Первинною кінцевою точкою була частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), тобто відсоток пацієнтів із підтвердженою повною або частковою відповіддю. Вторинні кінцеві точки включали тривалість відповіді, час до прогресування та загальне виживання (ЗВ). Загалом відповідь була отримана у 23 пацієнтів (повна та часткова відповідь), серед яких 2 пацієнти отримали повну відповідь. Виявлена частота об'єктивної відповіді становила 44,2% (95% довірчий інтервал [ДІ] 30,5–58,7).

Середня тривалість відповіді становила 23 місяці (95% ДІ 20,9–не піддається оцінці; діапазон 4,2–29,8). 12 із 23 пацієнтів у яких прогресування хвороби тривало, відповіли на лікування, тривалість відповіді становила від 4,2 до 26,5 місяців і середній час до прогресування 15,7 місяців (95% ДІ 8,4–23,4). Середня загальна виживаність становила 29,9 місяців (20,3–не піддається оцінці; діапазон 2,4–35,8). 1-річна виживаність становила 78,8% (95% ДІ 67,7–89,9). Було зроблено висновок, що акситиніб показав клінічну активність у пацієнтів у пацієнтів з метастатичною нирково-клітинною карциною, порівняно з попередньою терапією цитокінами [7].

5. *SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, Inlyta 1 mg film-coated tablets - [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_en.pdf)*
6. *Rini, BI, Wilding, G, Hudes, G, Stadler, WM, Kim, S, Tarazi, J et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. J. Clin Oncol. 2009; 27 (27): 4462-4468.*
7. *Rixe, O, Bukowski, RM, Michaelson, MD, Wilding, G, Hudes, GR, Bolte, O et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. Lancet Oncology. 2007; 8 (11): 975-984.*

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Невідомі дані щодо ефективності та безпеки лікування лікарським засобом ЛЗ Акситиніб-Віста, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 1 мг та по 5 мг:

1. Застосування у період вагітності та годування груддю
2. Використання у педіатрії
3. Застосування пацієнтам із помірною та тяжкою нирковою недостатністю (креатинін у сироватці крові >1,5 ВМН або розрахований кліренс креатиніну <60 мл/хв)
4. Застосування пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю)
5. Застосування пацієнтам із метастазами у головному мозку, компресією спинного мозку або карциноматозним менінгітом
6. Застосування пацієнтам з виразковою хворобою в активній фазі
7. Застосування пацієнтам, які нещодавно перенесли операцію (протягом 4 тижнів) або променеви терапію (протягом 2 тижнів)

Досвід застосування в даних популяціях пацієнтів відсутній (не достатній), так як на даний момент немає достовірних даних про безпеку застосування препарату. Відмінностей в ефективності лікування у цих популяціях попередньо не очікувано.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Артеріальна емболія та тромботичні порушення	У клінічних дослідженнях акситинібу повідомлялося про артеріальну емболію і тромботичні порушення (включаючи транзиторну ішемічну атаку, інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу та оклюзію артерії сітківки).	Акситиніб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, у яких є ризик розвитку цих явищ або які мали подібні явища в анамнезі.

Перфорація та фістула шлунково-кишкового тракту	У клінічних дослідженнях акситинібу повідомлялося про випадки перфорації шлунково-кишкового тракту та фістул.	Протягом курсу лікування акситинібом слід періодично контролювати стан пацієнтів з метою виявлення ознак перфорації травного тракту або утворення фістули.
Кровотеча	У клінічних дослідженнях акситинібу повідомлялося про випадки геморагії.	При будь-якій кровотечі, яка потребує медичного втручання, слід тимчасово припинити прийом акситинібу.
Синдром задньої зворотної енцефалопатії	У клінічних дослідженнях акситинібу повідомлялося про випадки СЗЗЕ.	Пацієнтам, у яких виникає СЗЗЛ, необхідно відмінити лікування акситинібом. Безпека відновлення лікування акситинібом для пацієнтів, які раніше переносили СЗЗЛ, невідома.
Венозна емболія та тромботичні порушення	У клінічних дослідженнях акситинібу повідомлялося про венозну емболію та тромботичні порушення (включаючи тромбоемболію легеневої артерії, тромбоз глибоких вен та оклюзію/тромбоз вени сітківки).	Акситиніб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, у яких є ризик розвитку цих явищ або які мали подібні явища в анамнезі.
Вплив на екзокринну частину підшлункової залози	У доклінічних дослідженнях через 28 днів прийому акситинібу спостерігалось зменшення кількості гранул зимогену та супутнє збільшення ацинарних клітин у підшлунковій залозі.	Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб. При виникненні будь-яких симптомів слід повідомити лікаря.
Ниркова недостатність	Повідомлялось про випадки ниркової недостатності.	Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб. При виникненні будь-яких симптомів ниркової недостатності слід повідомити лікаря.
Застійна серцева недостатність/кардіоміопатія	У клінічних дослідженнях із застосуванням акситинібу для лікування пацієнтів із нирково-клітинною карциномою повідомлялося про випадки серцевої недостатності (включаючи серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, серцево-легеневу недостатність,	Ознаки або симптоми серцевої недостатності слід періодично контролювати під час лікування акситинібом. Лікування випадків серцевої недостатності може вимагати тимчасової перерви або остаточного припинення та/або зниження дози терапії акситинібом.

	дисфункцію лівого шлуночка, зниження фракції викиду та правошлуночкову недостатність).	
--	--	--

**ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Тахікардія типу <i>Torsade de pointes</i> через подовження інтервалу QT	В літературних джерелах повідомлялося про подовження інтервалу QT при застосуванні інших інгібіторів фактора росту ендотелію судин. Однак зв'язок між прийомом акситинібу та подовженням інтервалу QT, що призводить до <i>Torsade de pointes</i> , ще не встановлено.
Репродуктивна токсичність та вади розвитку	Виявлені зміни, пов'язані з впливом акситинібу на яєчка та придатки яєчок, включали зменшення маси органу, атрофію або дегенерацію, зменшення кількості клітин зародкової лінії, гіпоспермію або аномальні форми сперматозоїдів, а також зменшення густини та кількості сперми. У вагітних самок мишей під дією акситинібу відзначалося збільшення випадків вродженої вади розщеплення твердого піднебіння і скелетних аномалій, включаючи сповільнену осифікацію, при рівнях впливу нижче за очікуваний вплив у людини. Дослідження токсичного впливу в перинатальному та постнатальному періодах не проводилися.
Канцерогенність	Дослідження канцерогенності акситинібу не проводились.
Остеонекроз щелепи	В літературних джерелах повідомлялося про остеонекроз щелепи при застосуванні інших інгібіторів фактора росту ендотелію судин. Однак зв'язок між застосуванням акситинібу та остеонекрозом щелепи ще не встановлений.

**ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності та годування груддю	Немає даних щодо застосування акситинібу вагітним жінкам. Акситиніб не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування цим лікарським засобом. Невідомо, чи виділяється акситиніб у грудне молоко. Акситиніб не слід застосовувати під час годування груддю.
Використання у педіатрії	Безпека та ефективність акситинібу дітям та підліткам віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.
Застосування пацієнтам із помірною та тяжкою нирковою недостатністю (креатинін у сироватці крові >1,5 ВМН або розрахований кліренс креатиніну <60 мл/хв)	Акситиніб не досліджувався у пацієнтів із порушенням функції нирок. У клінічних дослідженнях, із застосуванням акситинібу для лікування пацієнтів із нирково-клітинною карциномою, були виключені пацієнти з рівнем креатиніну в сироватці крові, що перевищує верхню межу норми (ВМН) > 1,5 рази, або з розрахованим кліренсом креатиніну < 60 мл/хв.
Застосування пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю)	Акситиніб не досліджувався у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю), тому його не слід застосовувати цій популяції.

Застосування пацієнтам із метастазами у головному мозку, компресією спинного мозку або карциноматозним менінгітом	Акситиніб не досліджувався у пацієнтів із метастазами у головному мозку, які не отримували лікування, або у пацієнтів з нещодавною активною шлунково-кишковою кровотечею. Таким пацієнтам не слід застосовувати акситиніб.
Застосування пацієнтам з виразковою хворобою в активній фазі	Немає даних щодо застосування пацієнтам з виразковою хворобою в активній фазі.
Застосування пацієнтам, які нещодавно перенесли операцію (протягом 4 тижнів) або променеву терапію (протягом 2 тижнів)	Лікування акситинібом слід припинити принаймні за 24 години до запланованої операції. Рішення про відновлення терапії акситинібом після операції має ґрунтуватися на клінічній оцінці адекватного загоєння рани.

**VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки**

Для даного лікарського засобу є інструкція для їх медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

**VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)****ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ**

Не застосовано.

**ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Не застосовано.

**VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	-	-	Перший ПУР, змін не було.
0.2	01.07.2024	-	Оновлено розділи ПУР відповідно до оновленого проекту інструкції для медичного застосування.