



Настоящее и будущее последовательной таргетной терапии мПКР

Рассмотрению актуальных аспектов таргетной терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) был посвящен симпозиум, организованный компанией «Байер» в рамках XI конгресса Российского общества онкоурологов (Москва, 29 сентября 2016 г.). Ведущие отечественные эксперты проанализировали современные стандарты лекарственного лечения мПКР, послужившие основанием для использования сорафениба в терапии ПКР первой и последующих линий, порядок назначения таргетных препаратов с позиции доказательной медицины и реальной клинической практики.



Профессор, д.м.н.
Б.Я. Алексеев

Доклад ученого секретаря Российского общества онкоурологов, заместителя директора по науке Национального медицинского исследовательского радиологического центра, д.м.н., профессора Бориса Яковлевича АЛЕКСЕЕВА был посвящен представленной в обновленных международных стандартах оптимальной последовательности применения при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР) таргетных лекарственных средств из группы антиангиогенных.

Сегодня арсенал отечественного практического врача насчитывает семь зарегистрированных лекарственных агентов, применяемых в таргетной терапии при диссеминированном ПКР: ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и акситиниб, селективный ингиби-

Современные подходы к первой и второй линиям терапии мПКР

тор сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) бевацизумаб, ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin – mTOR) темсиролимус и эверолимус. В стадии клинических испытаний находятся агенты, представляющие новую группу иммуноонкологических препаратов.

С появлением таргетных препаратов прогноз пациентов значительно улучшился. Результаты рандомизированных исследований эффективности лекарственного лечения мПКР показали его преимущество перед цитокиновой терапией или плацебо. Протоколы исследований легли в основу стандартов Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) и Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN). Согласно этим стандартам, в первой линии терапии больных светлоклеточным мПКР с благоприятным или промежуточным прогнозом применяют сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном (ИФН) альфа и пазо-

паниб, при неблагоприятном прогнозе – темсиролимус. Допустимо использование сорафениба.

По мнению профессора Б.Я. Алексеева, выбирая лекарственное средство для таргетной терапии первой линии, необходимо учитывать переносимость лечения, обусловленную токсичностью препарата. Например, все ИТК способны повышать риск артериальной гипертензии. Однако профиль токсичности у каждого ИТК сугубо индивидуален. Сунитиниб отличается тяжелой гематологической токсичностью, пазопаниб – печеночной токсичностью. Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) обычно наблюдается на фоне применения сорафениба. Следовательно, только персонализированный подход к лечению больных диссеминированным раком почки позволит добиться лучших результатов.

Сорафениб – первый ИТК, одобренный для лечения мПКР после терапии первой линии цитокинами. В исследовании TARGET (фаза III) медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании сорафениба после цитокиновой терапии была в два раза выше и достоверно превосходила таковую в группе плацебо¹. Сорафениб спо-



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

собствовал увеличению медианы не только безрецидивной, но и общей выживаемости у пациентов с мПКР. Как известно, при неэффективности терапии первой линии одним из ИТК (прогрессирование/непереносимость) пациентам в качестве терапии второй линии назначают другой ИТК или ингибитор mTOR. В этой связи важно уточнить, что особенностью сорафениба заключается в большем влиянии на показатели общей выживаемости при аналогичной или меньшей медиане ВВП, что и было продемонстрировано в ряде исследований.

В исследовании AXIS (фаза III), посвященном сравнительной оценке эффективности акситиниба и сорафениба во второй линии терапии мПКР, в группе акситиниба медиана ВВП достигла 6,7 месяца, в то время как в группе сорафениба – 4,7 месяца. Что касается общей выживаемости, ее показатели были сопоставимы в обеих группах – 20,1 и 19,2 месяца соответственно².

В рандомизированном исследовании INTORSECT сравнивали эффективность темсиrolимуса и сорафениба в качестве терапии второй линии после прогрессирования заболевания у пациентов, получавших сунитиниб в первой линии. В группе сорафениба показатель ВВП оказался недостоверно ниже (3,9 против

4,28 месяца, $p=0,19$). Тем не менее медиана общей выживаемости была достоверно выше в группе сорафениба – 16,64 месяца. В группе темсиrolимуса данный показатель составил 12,27 месяца ($p=0,01$).

Результаты исследования RECORD-1 продемонстрировали, что медиана ВВП выше, если эверолимус применяется после сорафениба. Если терапии эверолимусом предшествует терапия сунитинибом, медиана ВВП ниже. Важный момент: 79% участников исследования получали эверолимус в третьей и последующих линиях терапии.

Профессор Б.Я. Алексеев отметил, что данные доказательной медицины в отношении появляющихся на фармацевтическом рынке уникальных лекарственных препаратов расширяются и обновляются. Это требует внесения соответствующих корректировок в алгоритмы ведения пациентов с мПКР.

Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) зарегистрировало два препарата – ниволумаб и кабозантиниб в качестве второй линии терапии мПКР. Вполне вероятно, что кабозантиниб, эффективность которого в отношении продолжительности ВВП превысила таковую эверолиму-

са, сместит последний на позицию третьей линии лечения мПКР.

Докладчик также подчеркнул, что перспективным направлением при мПКР можно считать использование комбинации препаратов. Результаты клинических исследований подтвердили более высокую эффективность комбинации эверолимуса и леватиниба по сравнению с монотерапией этими препаратами, что позволило зарегистрировать в текущем году комбинированный препарат для лечения мПКР³.

Резюмируя сказанное, профессор Б.Я. Алексеев представил обновленные европейские и американские стандарты (EAU, ESMO, NCCN) 2016 г. первой и второй линий терапии светлоклеточного мПКР, согласно которым:

- в качестве первой линии терапии пациентам с благоприятным и промежуточным прогнозом назначают сунитиниб, бевацизумаб + ИФН-альфа, пазопаниб и сорафениб (у отобранных больных), при неблагоприятном прогнозе – темсиrolимус;
- в качестве второй линии терапии после цитокинов применяют сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, после ингибитора VEGF/ИТК – акситиниб, ниволумаб, кабозантиниб, эверолимус, леватиниб + эверолимус.

Онкология

Последовательная терапия мПКР в клинической практике

Заведующий урологическим отделением Московской городской онкологической больницы № 62, д.м.н., профессор Валерий Иванович ШИРОКОРАД озвучил новые данные ретроспективного анализа по применению последовательной таргетной терапии в онкологических учреждениях г. Москвы. В московских онкологических клиниках к марту 2016 г. таргетную

терапию получали 806 пациентов (580 мужчин и 226 женщин, средний возраст – 60,5 года). Синхронные метастазы наблюдались в 50,12% случаев, метакронные – в 49,8%. При метакронных метастазах средние сроки прогрессирования превышали пять лет. Правая и левая почки поражались одинаково часто (49,3 и 48,6%), у 16 больных имело место поражение обеих



Профессор, д.м.н.
В.И. Широколад

¹ Bukowski R.M. Presented at: 43rd ASCO Annual Meeting. June 1–5, 2007, Chicago, IL.

² Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // Lancet. 2011. Vol. 378. № 9807. P. 1931–1939.

³ Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 15. P. 1473–1482.



Нексавар, который сначала позиционировался как препарат второй линии терапии, может использоваться и в первой линии терапии больных диссеминированным раком

почек. Хирургическое лечение первичной опухоли в анамнезе отмечалось в 88% случаев.

Оценка морфологической структуры опухолей показала, что подавляющее большинство больных (90,8%) имели светлоклеточный ПКР, лишь у 3% выявлялся папиллярный рак, менее чем у 2% – хромофобный и другие виды опухоли почек.

Докладчик подчеркнул, что ИТК в первой линии терапии несветлоклеточного мПКР до прогрессирования заболевания не продемонстрировали высокой эффективности. Максимальный показатель ВВП, особенно при папиллярных формах рака, зарегистрирован в группе сорафениба (Нексавара) – 9,8 месяца. В группе сунитиниба (Сутента) он достиг 6,5 месяца.

Данные о локализации первичных метастазов в принципе не отличались от мировых. В 64% случаев зафиксированы метастазы в легких, в 30% – метастазы с поражением костей, в 5% – метастазы с поражением головного мозга. Метастазы с поражением лимфоузлов имели место в 36,1% случаев, что ниже мирового уровня – 60–65%. Хирургическое лечение метастазов выполнено 26,5% больных.

Примерно 20% пациентов получали таргетную терапию после цитокинов, около 45% пациентов – последовательную таргетную терапию, 23% больных проводилась неoadъювантная таргетная терапия перед операцией на почке. Таргетную терапию перестали получать 2% пациентов из-за отсутствия очагов, примерно столько

же (2,8%) – из-за отсутствия препарата. Причиной отказа от таргетной терапии в 7% случаев стали побочные эффекты. «На сегодняшний день продолжают лечение свыше 50% больных», – уточнил докладчик.

Препарат Нексавар (сорафениб) в качестве таргетной терапии первой линии получили 352 пациента, препарат Сутент (сунитиниб) – 217. Пазопаниб назначали 146 больным, бевацизумаб (Авастин) – 59. Пациенты четырех групп таргетной терапии первой линии были сопоставимы по всем значимым показателям (пол, возраст, морфологическая структура опухоли, количество метастазов и проч.).

Оценка эффективности терапии не показала статистически значимой разницы между препаратами по такому показателю, как выживаемость до прогрессирования: при использовании Нексавара медиана составила 51,9 месяца, Сутента – 59,9, пазопаниба – 52,6, Авастина – 50,8 месяца. «Нексавар, который сначала позиционировался как препарат второй линии терапии, может использоваться и в первой линии терапии больных диссеминированным раком», – констатировал профессор В.И. Широкоград.

В исследовании SWITCH изучали последовательность назначения сорафениба/сунитиниба и сунитиниба/сорафениба. Медиана суммарной ВВП не зависела от того, какой препарат – сорафениб или сунитиниб – назначали в первой линии терапии. Важно, что характеристики больных в исследовании SWITCH соответствовали таковым в повседневной клинической практике.

Проведенный анализ ретроспективных клинических данных эффективности последовательного применения препаратов сорафениб/сунитиниб (n = 85) и сунитиниб/сорафениб (n = 35) также не выявил статистически значимых различий при последовательности «сорафениб – су-

нитиниб» и последовательности «сунитиниб – сорафениб».

Кроме того, медиана суммарной ВВП при последовательности «пазопаниб – сорафениб» и последовательности «сорафениб – пазопаниб» была одинаковой – 12,5 месяца. Не получено статистически достоверного различия в медианах суммарной ВВП при последовательности «сорафениб – пазопаниб» и «сунитиниб – пазопаниб» (12,5 и 14,4 месяца, p = 0,049), а также последовательности «пазопаниб – сунитиниб» и «пазопаниб – сорафениб» (11,56 и 12,5 месяца).

В настоящее время профессор В.И. Широкоград вместе с коллегами изучает эффективность последовательной терапии ИТК в первой линии и ингибиторами mTOR во второй. Предварительная оценка последовательности «сорафениб – эверолимус» (n = 21) и последовательности «сунитиниб – эверолимус» (n = 14) продемонстрировала преимущество первой в отношении ВВП: 21,4 против 15,5 месяца. В завершение профессор В.И. Широкоград сформулировал несколько важных выводов.

1. Ретроспективный анализ не выявил предпочтений между ИТК в качестве препарата первой линии терапии светлоклеточного мПКР при благоприятном и промежуточном прогнозе.
2. В плане переносимости преимущество имеет сорафениб.
3. В ретроспективных наблюдениях не выявлено достоверной разницы в последовательности применения ИТК ни в одной группе.
4. В первой линии терапии несветлоклеточного мПКР, особенно при папиллярных формах, предпочтение следует отдавать сорафенибу.
5. Агрессивная тактика в отношении метастазов считается оправданной и позволяет увеличить выживаемость.
6. Неoadъювантная таргетная терапия помогает избежать необоснованных расширенных хирургических вмешательств.
7. Прерывистая таргетная терапия имеет право на существование.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Индивидуальный подход к выбору последовательной схемы лечения мПКР

Индивидуальный подход к выбору препарата для таргетной терапии мПКР должен осуществляться с учетом его эффективности и переносимости, способствующих приверженности пациента лечению, увеличению продолжительности жизни и улучшению ее качества во время и после лечения. Президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением онкоурологии Российского онкологического научно-го центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор Всеволод Борисович МАТВЕЕВ рассмотрел возможности трех наиболее часто применяемых на практике ИТК сорафениба, сунитиниба и пазопаниба.

Если систематизировать имеющиеся на сегодняшний день данные о применении сорафениба, сунитиниба и пазопаниба в первой линии терапии мПКР, выяснится, что показатели общей выживаемости всех трех препаратов независимо от ВВП сопоставимы – 24–26 месяцев. Согласно обновленным рекомендациям NCCN 2016 г., сунитиниб, пазопаниб и сорафениб применяются в первой и второй линиях терапии светлоклеточного мПКР. Сорафениб может использоваться в первой линии терапии у отдельных больных.

Одним из первых прямых сравнительных исследований двух активных агентов в качестве первой линии терапии больных мПКР стало исследование фазы III TIVO-1, в котором оценивали эффективность сорафениба и тивозаниба⁴.

Медиана ВВП в группе сорафениба была на 20% меньше, чем в группе тивозаниба (9,1 против 11,9 месяца). Однако показатель общей выживаемости в группе сорафениба был на 25% выше, чем в группе тивозаниба (29,3 против 28,8 месяца).

В другом рандомизированном исследовании фазы III сравнивали эффективность сорафениба и акситиниба в первой линии таргетной терапии мПКР⁵. Результаты исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность сорафениба и акситиниба в отношении общей выживаемости.

Стратификация по соматическому статусу показала, что пациенты со статусом 0 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) имели преимущество от терапии акситинибом, а пациенты со статусом 1 по шкале ECOG – от терапии сорафенибом. Такие нежелательные явления, как диарея, артериальная гипертензия, снижение веса, тошнота, ЛПС, достоверно чаще наблюдались в группе акситиниба.

Аналогичные результаты были получены в исследовании AXIS (фаза III), посвященном сравнительной оценке эффективности акситиниба и сорафениба в терапии второй линии мПКР^{2, 6}. Медиана ВВП была выше в группе акситиниба, но общая выживаемость оказалась сопоставимой в обеих группах. Преимущество ИТК перед ингибитором mTOR в качестве терапии второй линии у пациентов с мПКР продемонстрировано в исследовании INTORSECT⁷. Показатели



Профессор, д.м.н.
В.Б. Матвеев

общей выживаемости в группе сорафениба достоверно превышали таковые в группе темсиrolимуса (16,64 против 12,3 месяца).

В исследовании SWITCH (фаза III) изучали эффективность в зависимости от последовательности назначения сорафениба и сунитиниба. После первой линии терапии медиана ВВП на фоне применения сорафениба была лишь на 16% ниже, чем при использовании сунитиниба⁸. Суммарная медиана ВВП при последовательности «сорафениб – сунитиниб» не отличалась от таковой при обратной последовательности. Анализ общей выживаемости не выявил различий между сорафенибом и сунитинибом в первой линии.

Индивидуальный подход предполагает, что при аналогичной эффективности лекарственных средств следует учитывать профиль их токсичности. Слабость, артериальная гипертензия, диарея – общие для таргетных препаратов нежелательные явления. Вместе с тем каждый класс отличается профилем токсичности.

⁴ Motzer R.J., Eisen T., Hutson T.E. et al. Overall survival results from a phase III study of tivozanib hydrochloride versus sorafenib in patients with renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. Suppl. 6. Abstr. 350.

⁵ Hutson T.E., Al-Shukri S., Stus V.P. et al. Overall survival analysis from a randomised phase III trial of axitinib vs sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma // Eur. J. Cancer. 2015. Vol. 51. Suppl. 3. P. S476–477. Abstr. 2509.

⁶ Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 6. P. 552–562.

⁷ Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Temsirolimus vs sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the INTORSECT trial // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Abstr. LBA22.

⁸ Eichelberg C., Vervenne W.L., De Santis M. et al. SWITCH: a randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib – sunitinib versus sunitinib – sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer // Eur. Urol. 2015. Vol. 68. № 5. P. 837–847.



Для ИТК, например, характерны такие побочные эффекты, как сыпь, ЛПС, мукозит, нейтропения, анемия. На фоне применения ингибиторов mTOR, в частности темсиролимуса, развиваются гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия. В 54% случаев наблюдаются нежелательные явления, в том числе астения, анемия, миелотоксичность, 3–4-й степени. При использовании эверолимуса отмечаются пневмонит, стоматит, инфекционные осложнения. Перфорация желудочно-кишечного тракта, кровотечения, тромбоемболические осложнения, анорексия, протеинурия характерны для комбинации бевацизумаба и ИФН-альфа.

Гепатотоксичность пазопаниба следует учитывать при его назначении прежде всего пациентам с нарушенной функцией печени и гепатитом в анамнезе. Сунитиниб вызывает наибольшее число нежелательных явлений 3–4-й степени. По сравнению с другими ИТК сорафениб вызывает минимальное количество нежелательных явлений 3–4-й степени.

В клинической практике врачи чаще имеют дело с большими мПКР пожилого и старческого возраста, которые в силу низкого соматического статуса и сопутствующей патологии хуже переносят лечение. Поэтому при выборе таргетной терапии для пожилых пациентов предпочтение отдают препаратам с наименьшим профилем токсичности. Доказано, что сорафениб (Нексавар) характеризуется меньшей токсичностью по сравнению с другими таргетными препаратами.

Как показали результаты исследования TARGET, при использовании сорафениба после цитокиновой терапии показатели ВВП в два раза превышали таковые в группе плацебо. Причем возраст пациентов значения не имел. Важно, что показатели качества жизни больных

молодого и пожилого возраста на фоне терапии сорафенибом были сопоставимы⁹.

Конечной целью лечения больных мПКР является увеличение продолжительности жизни. Поэтому, как отметил профессор В.Б. Матвеев, чем больше линий терапии они получают, тем дольше будут жить.

В исследовании SWITCH после приема сорафениба в качестве первой линии терапии значительная часть больных (57%) получила вторую и последующие линии. При использовании сунитиниба в первой линии терапии этот показатель составил 42% ($p < 0,01$)⁸. Отличалось и качество ответа на терапию второй линии. Контроль над заболеванием (объективный ответ или стабилизация) зарегистрирован в 49% случаев при использовании сорафениба в первой линии терапии и лишь в 32% на фоне применения сунитиниба. Частота прекращения терапии первой линии из-за токсичности сорафениба составила 8%, сунитиниба – 13%. Во второй линии терапии эти показатели составили 4 и 7% соответственно.

Оценке эффективности сорафениба в качестве первой линии терапии в реальной клинической практике было посвящено многоцентровое проспективное неинтервенционное исследование PREDICT¹⁰. В нем участвовали более 2000 больных мПКР с различным соматическим статусом. У большинства (свыше 80%) пациентов отмечался светлоклеточный вариант рака почки, у 113 – метастазы в головном мозге. 11% пациентов имели высокий риск по прогностической шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Согласно оценке, терапия сорафенибом достоверно увеличивала выживаемость пациентов во всех группах.

Таким образом, показатели общей выживаемости на фоне лечения сорафенибом как в первой, так

и последующих линиях не уступают либо превосходят показатели общей выживаемости на фоне применения других таргетных препаратов. Сорафениб отличается лучшим профилем переносимости. В силу высокой эффективности и хорошей переносимости сорафениб считается оправданным средством терапии ПКР первой и второй линий. Препарат может применяться в том числе у пациентов с несветлоклеточным раком почки, а также у пациентов с метастазами в головном мозге и сопутствующими заболеваниями.

Заключение

По мнению экспертов, основной целью таргетной терапии является увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с мПКР. Инструментом для достижения этой цели служит последовательное назначение таргетных препаратов. Выбор препарата для первой линии терапии определяется наличием ожидаемой эффективности и хорошей переносимости.

Данные рандомизированных исследований и реальный клинический опыт подтверждают способность сорафениба (Нексавара) обеспечивать лучшие показатели общей выживаемости за счет достижения большего контроля над заболеванием при более благоприятном профиле токсичности по сравнению с другими таргетными препаратами. В связи с этим сорафениб (Нексавар) в 2016 г. включен в ведущие европейские и американские (EUA, ESMO, NCCN) клинические рекомендации в качестве терапии светлоклеточного ПКР первой линии при благоприятном и промежуточном прогнозе и терапии второй линии после цитокинов. ☺

⁹ Eisen T, Oudard S, Szczyluk C. et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100. № 20. P. 1454–1463.

¹⁰ Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: the large international PREDICT study // Clin. Genitourin. Cancer. 2014.



Нексавар – первый удар в эффективной последовательной терапии метастатического почечно-клеточного рака!¹⁻⁵



 **Нексавар**

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания). **Показания:** метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы препарата. **Побочное действие:** очень часто ($\geq 1/10$): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела. Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, хроническая сердечная недостаточность, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, приливы, ринорея, дисфония, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит, стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глоссодинию), диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, депрессия, звон в ушах, миалгия, мышечные спазмы, почечная недостаточность, протеинурия, эректильная дисфункция; гипотиреоз, транзиторное повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, астения, гриппоподобный синдром, воспаление слизистых оболочек. **Регистрационный номер:** ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.06.2015. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Eichelberg C. et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European Urology 2015 available at www.sciencedirect.com. 2. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под редакцией: В.М. Моисеенко. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». 2015, стр. 284. 3. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii49–iii56, 2014. 4. NCCN Clinical guidelines in oncology. Kidney Cancer Version 3.2016. Retrieved at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf. 5. Матвеев В.Б., Черняев В.А. Сорафениб – первый таргетный агент для лечения метастатического рака почки. Онкоурология. 2015; 11(1): 73–78. DOI:10.17650/1726-9776-2015-1-73-78.

АО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru