

Рибоцикліб у світлі клінічних досліджень MONALEESA

Рибоцикліб – селективний інгібітор цикліназалежних кіназ 4 та 6 (CDK4/6), який запобігає фосфорилуванню білка ретинобластоми (pRb) і таким чином обмежує прогресування клітинного циклу через його зупинку в фазі G1. Відомо, що при раку молочної залози (PMЗ) часто ушкоджується сигнальний шлях циклін-D-CDK4/6-p16-Rb (C.E. Caldon et al., 2006), через що він розглядається як потенційна терапевтична мішень.

MONALEESA (Mammary Oncology Assessment of LEE011's Efficacy and Safety) – програма клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності та безпеки рибоциклібу. Дизайни серії досліджень MONALEESA представлені у таблиці 1.

Першим було дослідження MONALEESA-2, результати якого дозволили затвердити рибоцикліб у комбінації з летрозолом як першу лінію терапії для пацієнток у постменопаузі з поширеним PMЗ. Результати досліджень MONALEESA-3 та MONALEESA-7 опубліковані пізніше і стали підґрунтям для затвердження рибоциклібу у першій або другій лінії терапії при поширеному HR+Her2-PMЗ у комбінації з фулвестрантом у хворих у постменопаузі й у комбінації з інгібіторами ароматази (IA) та аналогами гонадотропін-рилізінг-гормону – у пременопаузі чи перменопаузі.

Результати всіх трьох досліджень показали ефективність рибоциклібу в лікуванні хворих з HR+Her2- поширеним PMЗ. У дослідженні MONALEESA-2 терапія рибоциклібом дозволила подовжити медіану ВБП з 16 до 25,3 міс (відносний ризик – ВР – 0,568; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,457-0,704; $p < 0,001$; рис. 1). За результатами дослідження MONALEESA-3 (D.J. Slamon et al., 2018), медіана ВБП зростала з 12,8 до 20,5 міс (ВР 0,593; 95% ДІ 0,480-0,732; $p < 0,001$; рис. 2).

За результатами дослідження MONALEESA-7, медіана ВБП у групі плацебо становила 13 міс, тоді як при застосуванні рибоциклібу зростала до 23,8 міс (ВР 0,55; 95% ДІ 0,44-0,69; $p < 0,001$), цей ефект зберігався як у пацієнток, які отримували тамоксифен (11,0 проти 22,1 міс; ВР 0,59; 95% ДІ 0,39-0,88), так і серед тих, хто отримував IA (13,8 проти 27,5 міс; ВР 0,57; 95% ДІ 0,44-0,74). Дані щодо ВБП, переглянуті незалежними експертами, представлені на рисунку 3 (D. Tripathy et al., 2018).

Зведені результати підгрупового аналізу досліджень MONALEESA наведено в таблиці 2. Виявлено, що рибоцикліб чинив достовірно доведений позитивний вплив на виживаність незалежно від віку пацієнтки, наявності вторинного ураження легень чи печінки, попередньої ендокринної чи хіміотерапії, кількості метастатичних вогнищ.

Рибоцикліб – єдиний представник інгібіторів CDK4/6, застосування якого дозволило збільшити не тільки ВБП, а й у двох клінічних дослідженнях забезпечити доведену статистично значуще подовження загальної виживаності. За результатами аналізу дослідження MONALEESA-7, виконаного Seock-Ah Im та співавт. (2019), 42-місячна загальна виживаність становила 70,2% у групі рибоциклібу

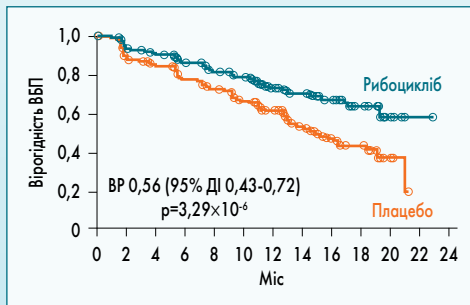


Рис. 1. ВБП за результатами дослідження MONALEESA-2

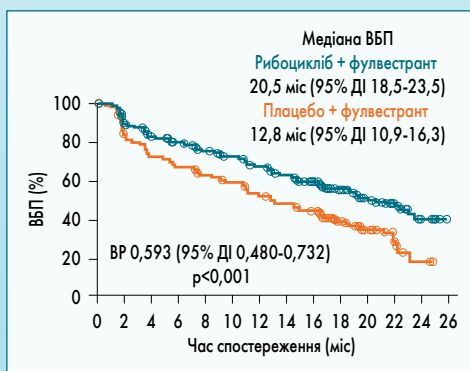


Рис. 2. ВБП за результатами дослідження MONALEESA-3

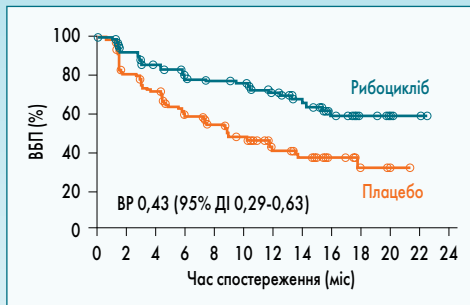


Рис. 3. Дані незалежного централізованого перегляду щодо ВБП (MONALEESA-7)

проти 46% у групі плацебо (ВР 0,71; 95% ДІ 0,54-0,95; $p = 0,00973$; рис. 4). При цьому в групі рибоциклібу медіана загальної виживаності не була досягнута, в той час як у групі плацебо становила 40,9 міс.

Аналогічний результат щодо загальної виживаності був отриманий і при аналізі даних MONALEESA-3 (D.J. Slamon et al., 2020). Загальна виживаність через 42 міс спостереження становила 57,8% у пацієнток, які отримували рибоцикліб, та 45,9% у групі плацебо (ВР 0,72; 95% ДІ 0,57-0,92; $p = 0,00455$; рис. 5). При цьому медіана загальної виживаності не була досягнута в основній групі і становила 40 міс у контрольній.

Таблиця 1. Дизайн рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень III фази MONALEESA

Когорта	MONALEESA-2 (NCT01958021)	MONALEESA-3 (NCT02422615)	MONALEESA-7 (NCT02278120)
	HR+ Her2- поширений PMЗ		
	Постменопауза		Пременопауза/перменопауза
Попередня ендокринна терапія	Ні	≤1 лінії	Ні
Попередня хіміотерапія	Ні	Ні	≤1 лінії
n, осіб	668	726	672
Досліджуваний препарат	Рибоцикліб 600 мг/добу щоденно протягом 21 дня у 28-денному циклі (7 днів перерва)		
Супутня ендокринна терапія	Летрозол 2,5 мг/добу	Фулвестрант 500 мг/добу у 1-й і 15-й день першого 28-денного циклу, надалі – тільки у 1-й день 28-денного циклу	Тамоксифен 20 мг/добу або нестероїдні IA (летрозол 2,5 мг/добу або анастрозол 1 мг/добу) + гозерелін 3,6 мг підшкірно у 1-й день 28-денного циклу лікування
Первинна кінцева точка	Виживаність без прогресування (ВБП)		
Вторинні кінцеві точки	Загальна виживаність Загальна частка відповіді на терапію Показник клінічної ефективності Безпека Результати лікування, повідомлені пацієнтами		

Таблиця 2. Ефективність рибоциклібу за результатами серії клінічних досліджень MONALEESA

	ВР (95% ДІ)	MONALEESA-2 (NCT01958021)	MONALEESA-3 (NCT02422615)	MONALEESA-7 (NCT02278120)
Вік	<65 років	0,518 (0,392-0,684)	0,607 (0,454-0,810)	0,44 (0,29-0,67)
	≥65 років	0,658 (0,466-0,928)	0,597 (0,436-0,818)	0,59 (0,45-0,78)
Метастатичне ураження легень чи печінки	Ні	0,597 (0,426-0,837)	0,563 (0,415-0,764)	0,64 (0,45-0,91)
	Так	0,561 (0,424-0,743)	0,645 (0,483-0,861)	0,50 (0,38-0,68)
Метастатичне ураження тільки кісток	Ні	0,551 (0,432-0,702)	0,658 (0,519-0,833)	0,53 (0,42-0,69)
	Так	0,642 (0,393-1,048)	0,379 (0,234-0,613)	0,70 (0,41-1,19)
Попередня ендокринна терапія	IA	0,375 (0,235-0,599)	0,670 (0,507-0,886)	0,57 (0,44-0,74)
	Тамоксифен	0,617 (0,426-0,894)	0,620 (0,443-0,866)	0,59 (0,39-0,88)
	Не проводилась	0,651 (0,468-0,904)	0,577 (0,415-0,802)	0,52 (0,38-0,70)
	≥1 лінії	–	0,565 (0,428-0,744)	–
	Тамоксифен не використовувався	–	0,562 (0,428-0,738)	–
Попередня хіміотерапія	IA не використовувались	–	0,481 (0,345-0,669)	–
	Ні	0,640 (0,470-0,871)	–	0,41 (0,28-0,60)
Кількість метастатичних уражень	Так	0,501 (0,368-0,681)	–	0,68 (0,48-0,96)
	<3	–	0,586 (0,447-0,768)	0,60 (0,44-0,81)
≥3	–	0,621 (0,441-0,874)	0,50 (0,35-0,72)	

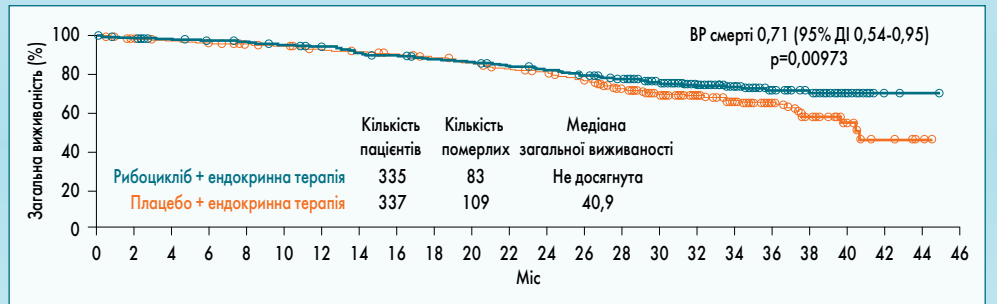


Рис. 4. Загальна виживаність за даними дослідження MONALEESA-7

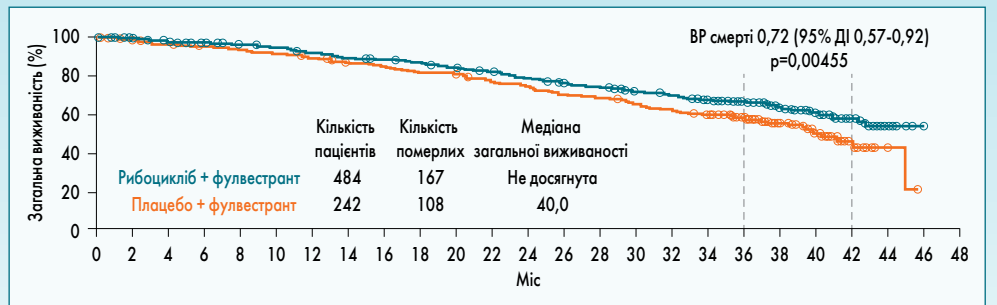


Рис. 5. Загальна виживаність за даними дослідження MONALEESA-3

Частота й вираженість побічних явищ при застосуванні рибоциклібу була зівставна у всіх трьох дослідженнях MONALEESA. Найбільш поширеними побічними явищами, що спостерігались у понад 25% випадків, були нейтропенія, лейкопенія, нудота. Діагностувались також загальна слабкість, діарея, алопеція, блювання, біль у суглобах, запори, головний біль і припливи. Нейтропенія (всіх ступенів тяжкості) була діагностована у 74% випадків, частота фебрильної нейтропенії складала лише 1,4%, і менше 1% хворих припиняли застосовувати рибоцикліб у зв'язку з нейтропенією. Підвищення рівнів трансаміназ 3-4 ступеня тяжкості було діагностовано менш ніж у 10% випадків, після відміни рибоциклібу відбувалась нормалізація показників у всіх випадках. Дані щодо гепатотоксичності рибоциклібу аналогічні таким для інших представників інгібіторів CDK4/6. Подовження інтервалу QT понад 500 мс відмічалось у 1,3% пацієнтів, які отримували рибоцикліб, випадки пірветної тахікардії не діагностувались, проте під час терапії рибоциклібом все ж таки рекомендовано проводити моніторинг електрокардіографічних показників.

Дослідники проводили моніторинг якості життя за опитувальником EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire). За даними W. Janni та співавт. (2018), в учасників дослідження MONALEESA-2, які отримували рибоцикліб, відзначено більш ефективний контроль болю (26 проти 15%). Загалом відмічено

добру переносимість препарату, задовільну якість життя у пацієнток, які отримують лікування, у тому числі і за наявності вісцеральних метастазів.

Зважаючи на отримані позитивні результати серії клінічних досліджень MONALEESA, рибоцикліб включено до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо лікування HR+Her2- поширеного PMЗ (як у першій лінії терапії, так і наступних) для жінок у постменопаузі або пременопаузі (з додатковою оваріальною абляцією чи супресією). Відповідно до 5th ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5; 2020), призначення інгібіторів CDK4/6 має не лише покращити показники виживаності при поширеному PMЗ, а й підтримати чи навіть покращити якість життя пацієнток.

Рибоцикліб – інгібітор CDK4/6, який показав свою ефективність у лікуванні пацієнток з HR+Her2- поширеним PMЗ незалежно від менопаузального статусу. Препарат дозволяє не тільки збільшити виживаність без прогресування, а й істотно подовжує загальну виживаність. Відмічено задовільну переносимість препарату пацієнтками та ефективність у лікуванні вісцерального метастатичного ураження. Рибоцикліб входить до чинних настанов провідних онкологічних спільнот щодо лікування PMЗ.

Підготувала **Олена Поступаленко**



Після встановлення діагнозу
 метастатичний рак молочної залози HR+/HER2–

НАЙВАЖЛИВІШЕ ЦЕ СИЛА

НОВІ ДАНІ

KISQALI — інгібітор CDK4/6 з трьома показаннями до ТЕРАПІЇ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ, що підтверджують дані ТРЬОХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІІІ ФАЗИ*

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПРЕМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з ІА та агоністом ЛГРГ
 як терапія першої лінії

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з ФУЛВЕСТРАНТОМ
 як терапія першої або
 другої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з ІА як терапія
 першої лінії

KISQALI (KISQALI)
Склад: діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибоциклібу суцукнат, що еквівалентно рибоциклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в перименопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютенізуючого гормону релінін-гормону (ЛГРГ). **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортерів Р-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортерів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибоцикліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнткам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Кіскалі дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибоциклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складає повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім – 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перименопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнткам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому Кіскалі. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препаратом Кіскалі обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію. **Термін придатності.** 3 роки. **Упаковка. 1.** По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **2.** По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із **повною інструкцією для медичного застосування препарату КІСКАЛІ. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

* MONALEESA-7: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ* зазначали покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,759 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: **Перша лінія терапії** (de novo або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування мРМЗ) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування <12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ГТ – гормональна терапія; ЧДП – час до погіршення.

Ця інформація призначена лише для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню на медичних чи фармацевтичних виставках, семінарах, конференціях та інших заходах чи прямий передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартіс».

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу KISQALI® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389-39-33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.