

ІБРАНС

палбоцикліб

**ПРОРИВ
У ЛІКУВАННІ РМЗ^{1,2}**

**ЗАРЕЄСТРОВАНО
В УКРАЇНІ^{5,6}**

ЗМІНЮЄ СТАНДАРТИ*

ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З МЕТАСТАТИЧНИМ HR+/HER2- РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ¹

- ✓ **ІБРАНС + летрозол демонструє >2 років медіани ВБП у першій лінії терапії³**
- ✓ **ІБРАНС + фулвестрант подвоює медіану ВБП у другій лінії терапії⁴**

РМЗ – метастатичний рак молочної залози

HR – рецептор гормону

HER2 – рецептор епідермального фактора росту людини 2

^{1,2}мається на увазі лікування ER+/HER2- РМЗ

³мається на увазі внесення препарату Ібранс (палбоцикліб) до рекомендацій

NCSCN v1 2017 з присвоєнням «категорії 1» рекомендацій¹

ВБП – виживаність без прогресії

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Version 1: 2017. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf from 27.03.2017. 2. The U.S. Food and Drug Administration News Release. Available at: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm432871.htm> from 22.03.2017. 3. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1925-36. 4. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17:425-39. 5. Наказ МОЗ України від 23.01.2017 № 54. Available at: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170123_54.html from 06.04.2017. 6. Додаток 1 до Наказу МОЗ України від 23.01.2017 № 54. Available at: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170123_54.html from 06.04.2017.

ІБРАНС (ІБРАНС®) – 1 капсула містить 75 мг, 100 мг або 125 мг палбоциклібу.

Коротка інструкція для медичного застосування.

Покази до застосування. ІБРАНС показаний для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) поширеного або метастатичного раку молочної залози в комбінації з: летрозолом як початковою гормональною терапією у жінок з постменопаузою; фулвестрантом у жінок з прогресуючим захворюванням після ендокринної терапії. Показання до застосування в комбінації з летрозолом затверджено відповідно до прискореної процедури затвердження на підставі показника виживаності без прогресування. Повна процедура затвердження для цього показання можлива тільки за умов перевірки та опису клінічної користі у підтверджувальному випробуванні. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза препарату ІБРАНС становить 1 капсула по 125 мг, що застосовується перорально 1 раз на добу протягом 21 дня після із подальшою 7-денною перервою, щоб утворити повний цикл з 28 днів. ІБРАНС необхідно приймати з їжею. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза летрозолу становить 2,5 мг 1 раз на добу безперервно протягом циклу з 28 днів. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування фулвестранту. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу ІБРАНСу приблизно в один і той самий час кожен день. Якщо пацієнт зупинив або він пропустив дозу, додаткову дозу приймати не потрібно. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Капсули ІБРАНС слід ковтати цілими (не розжовуючи, не ламаючи та не відкриваючи їх перед проковтуванням). Не слід приймати капсули, якщо вони зламані, тріскані або мають інші пошкодження. Жінки в перед/перименопаузному періоді, які отримують лікування комбінацією препарату ІБРАНС та фулвестранту, повинні отримувати агоністи рилізінг-фактора лютенізуєного гормону відповідно до поточних стандартів клінічної практики. До початку лікування препаратом ІБРАНС та на початку кожного циклу, а також на 14-й день перших 2 циклів та у разі клінічної потреби необхідний загальний аналіз крові. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A та розглянути альтернативні лікарські засоби для одночасного застосування, які не пригнічують або мінімально пригнічують CYP3A. Якщо пацієнту необхідно одночасно застосовувати потужний інгібітор CYP3A, дозу препарату ІБРАНС слід знизити до 75 мг один раз на добу. Якщо застосування потужного інгібітору припиниться, дозу препарату ІБРАНС необхідно підвищити (по закінченню 3-5 періодів напіррозладу інгібітору) до дози, яка застосовувалася до початку застосування потужного інгібітору CYP3A. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Протипоказ:** Відсутні. **Побічна дія:** Найбільш поширеними побічними реакціями (частота виникнення $\geq 10\%$) будь-якого ступеня, про які повідомлялося, у групі пацієнтів, які отримували препарат ІБРАНС з летрозолом, були нейтропенія, лейкопенія, втомлюваність, анемія, інфекції верхніх дихальних шляхів, нудота, стоматит, алопеція, діарея, тромбоцитопенія, зниження апетиту, блювання, астения, периферична нейропатія і носова кровотеча. Найбільш поширені побічні реакції ($\geq 10\%$) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали препарат ІБРАНС та фулвестрант, включали нейтропенію, лейкопенію, інфекції, підвищену втомлюваність, нудоту, анемію, стоматит, головний біль, діарею, тромбоцитопенію, запор, блювання, алопецію, висипання, зниження апетиту та пірексію. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату ІБРАНС дітям не досліджувалися. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дані щодо застосування вагітним жінкам відсутні, тому ризики, пов'язані із застосуванням препарату, невідомі. Жінкам репродуктивного віку необхідно рекомендувати застосовувати ефективні засоби контрацепції в період лікування препаратом ІБРАНС та щонайменше протягом 3 тижнів після прийому останньої дози. Через можливу генотоксичність слід порадити пацієнтам-чоловікам, використовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування препаратом ІБРАНС та протягом як мінімум 3 тижнів після застосування останньої дози. Інформація щодо наявності палбоциклібу в грудному молоці людини, впливу препарату на вироблення молока та на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, відсутня. З огляду на потенційний ризик виникнення таких побічних реакцій у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, жінкам слід рекомендувати припинити годування груддю під час лікування препаратом ІБРАНС та протягом 3 тижнів після застосування останньої дози. **Особливості застосування:** Нейтропенія була найбільш поширеною побічною реакцією в Дослідженні 1 (Комбінована терапія препаратом ІБРАНС та летрозолом) (75 %) та Дослідженні 2 (Комбінована терапія препаратом ІБРАНС та фулвестрантом) (83%). Необхідний загальний аналіз крові перед лікуванням препаратом ІБРАНС та на початку кожного циклу, а також на 14-й день перших 2 циклів та якщо існують клінічні показання. У разі якщо розвинулася нейтропенія ступеня 3 або 4, рекомендується тимчасове припинення застосування, зниження дози або відкладення початку циклу лікування. Фебрильна нейтропенія була зареєстрована приблизно у 1 % пацієнтів, які отримували препарат ІБРАНС. У Дослідженні 2 був зареєстрований один летальний випадок, спричинений нейтропенічним сепсисом. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про необхідність негайного повідомлення про будь-які випадки лихоманки. У Дослідженні 1 щодо тромбоемболії легеневої артерії частіше повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ІБРАНС та летрозолом (5 %), та у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ІБРАНС та фулвестрантом (1 %), порівняно з відсутністю випадків у пацієнтів, які отримували монотерапію летрозолом або комбінацію фулвестранту та плацебо. Необхідно контролювати наявність симптомів тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів та призначати відповідне лікування. Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Палбоцикліб метаболізується головним чином за допомогою CYP3A та ферменту сульфотрансферази SUL2T2A1. In vivo палбоцикліб є інгібітором CYP3A, активність якого зменшується у часі. In vitro палбоцикліб не є інгібітором CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, та 2D6, не є індуктором CYP1A2, 2B6, 2C8 та 3A4 у клінічно значущих концентраціях. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A (наприклад з кларитромицином, індавініром, ітраконазолом, кетоконазолом, лопінавіром/ритонавіром, саквінавіром, телправіром, телітроміцином та вориконазолом). Під час лікування препаратом ІБРАНС слід уникати вживання грейпфрутів або грейпфрутового соку. Слід уникати одночасного застосування з потужними індукторами CYP3A (наприклад з фенітоїном, рифампіном, карбамазепіном, енкалутамідом та зиромом продріваним). **Фармакологічні властивості:** Палбоцикліб є інгібітором циклінозалежної кінзи 4 та 6. Цикліни D1 та циклінозалежні кінзи 4 і 6 є компонентами низхідних сигнальних шляхів, які активують клітинну проліферацію. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні свідоцтва № UA/15747/01/01, UA/15747/01/02, UA/15747/01/03, Наказ МОЗ № 54 від 23.01.2017.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією.

Комбинация фулвестранта и палбоциклиба в сравнении с фулвестрантом и плацебо в лечении гормон-рецептор-позитивного HER2¹-негативного метастатического рака молочной железы, прогрессирующего после предшествующей гормональной терапии

Представлен окончательный анализ многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования III фазы PALOMA-3.

Введение

Борьба с резистентностью к гормональной терапии является одним из наиболее сложных аспектов лечения рака молочной железы (РМЖ) и предметом многочисленных исследований. В нескольких публикациях заявлено, что эффект гормональной терапии при гормон-рецептор-позитивном (HR+) РМЖ может быть связан с уровнями экспрессии рецепторов эстрогена.

Исследования резистентности к гормональной терапии и биологии эстрогенных рецепторов показали фундаментальную роль перекрестной связи сигнальных путей с различными рецепторами эстрогена и непосредственно с приобретением мутаций генов, кодирующих эстрогенные рецепторы. Доклинические модели также предполагают, что повышение уровня передачи сигнала от рецепторов факторов роста связано с приобретенной и впервые выявленной резистентностью к гормональной терапии.

Например, сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR² взаимодействует прямо и косвенно с рецепторами эстрогенов, и активация этого пути через мутации PIK3CA (наиболее распространенная потенциально целевая мутация при HR+ РМЖ) или AKT дает устойчивость к селективным модуляторам или блокаторам рецепторов эстрогенов, таких как фулвестрант. Мутации в гене PIK3CA α-каталитической субъединицы PI3-киназы являются общим генетическим событием при эстроген-рецептор-позитивном РМЖ. Однако клинические последствия модуляции этого сигнального пути с помощью комбинации ингибиторов PI3K с модуляторами и антагонистами рецепторов эстрогена, в частности фулвестрантом, являются невыясненными, многочисленные исследования продолжаются.

Активация оси CDK4/CDK6/E2F³ является общей особенностью люминального HR+ РМЖ. Гормональная терапия функционирует частично посредством подавления активности CDK4 и CDK6, и реактивация этих киназ связана с явлением гормонорезистентности. Палбоциклиб представляет собой пероральные биодоступные селективные ингибиторы CDK4 и CDK6, которые предотвращают синтез ДНК посредством блокирования клеточного цикла от фазы G1 до S-фазы. Промежуточные результаты клинического исследования III фазы PALOMA-3 продемонстрировали улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) у женщин с метастатическим РМЖ, которые получали терапию фулвестрантом в комбинации с палбоциклибом, по сравнению с теми, кто получал фулвестрант и плацебо, независимо от наличия менопаузы и применяемой линии терапии.

¹ HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2 типа.

² PI3K/AKT/mTOR – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR.

³ E2F – фактор транскрипции.

Методы

PALOMA-3 – проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проводившееся в 144 центрах 17 стран. Это исследование оценивало эффективность фулвестранта в комбинации с палбоциклибом или плацебо с добавлением гозерелина или без такового у женщин с HR+/HER2- метастатическим РМЖ, прогрессирующим после предшествующей гормональной терапии. В исследование были включены женщины в возрасте ≥18 лет с любым статусом менструальной функции, показателями по шкале ECOG 0-1, оценкой опухоли согласно Критериям RECIST (версия 1.1) или поражением только костей с лизисом или смешанным лизисом, что могло быть оценено с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Пациентки исключались из исследования, если ранее получали любой ингибитор CDK, фулвестрант, эверолимус или ингибитор сигнального пути PI3K/mTOR; имели обширные висцеральные метастазы и риск возникновения угрожающих жизни осложнений в краткосрочной перспективе или неконтролируемые метастазы в ЦНС. Пациентки получали инъекции фулвестранта 500 мг внутримышечно в 1-й и 15-й дни первого курса, а затем в 1-й день каждого последующего курса (28 дней). Пациентки также принимали перорально палбоциклиб в дозе 125 мг либо плацебо 1 р/день в течение 3 недель в 28-дневном цикле. В период лечения фулвестрантом все женщины в пременопаузе или перименопаузе получали гозерелин. Опухоли оценивались в начале исследования и каждые 8 недель (±7 дней) в течение первого года и каждые 12 недель после этого по результатам КТ или МРТ. Состояние экспрессии гормональных рецепторов и HER2-статус оценивали с помощью проверенных антител к рецепторам эстрогена, прогестерона и HER2. Оценка статуса HER2 проводилась с помощью иммуногистохимического исследования с использованием HercepTest (диапазон 0-3+). При получении сомнительного результата в отношении статуса HER2 при иммуногистохимии использовалась флюоресцентная гибридизация *in situ*.

Результаты

С 7 октября 2013 г. по 26 августа 2014 г. в общей сложности 521 пациентку было распределено в группы комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом (n=347) или фулвестрантом и плацебо (n=174). Из них 347 пациенток (67%) имели метастазы в ≥2 локализациях и 406 (78%) – измеримые очаги заболевания. В группе палбоциклиба пациенток, ранее получавших гормональную терапию, было больше, чем в группе плацебо: 140 (40%) из 347 против 61 (35%) из 174. Химиотерапию по поводу метастатического поражения получили 177 (34%) пациенток. Медиана ВБП составила 9,5 мес (95% доверительный интервал – ДИ – 9,2–11,0) в группе комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом по сравнению с 4,6 мес (ДИ 3,5–5,6) в группе фулвестранта и плацебо (относительный риск – ОР – 0,46; 95% ДИ 0,36–0,59; p<0,0001) (рис.).

К моменту проведення аналізу було зареєстровано тільки 57 смертей — 36 в групі палбоцикліба і 21 в контрольній групі (29% із 197 подій, необхідних для проведення аналізу загальної виживаємості). Ні ефективність фулвестранта і палбоцикліба, ні ймовірність подальшого прогресування захворювання більше ніж через 6 міс після включення в дослідження не були суттєво пов'язані з рівнем експресії рецепторів естрогена або прогестерона. Статус *PIK3CA* або гормональних рецепторів значимо не впливали на рівень ефективності фулвестранта і палбоцикліба. Нейтропенія всіх класів відзначалася значно частіше в групі палбоцикліба — у 279 (81%) із 345 пацієнток, отримавших хоча б одну дозу препарату, ніж в контрольній групі — у 6 (3%) із 172 пацієнток. Фебрильна нейтропенія в обох групах розвивалася дуже рідко (3 проти 1 випадку відповідно). Лейкопенія всіх класів також частіше зустрічалася при лікуванні палбоциклібом, ніж в контрольній групі: 171 (50%) із 345 проти 7 (4%) із 172, як і лейкопенія 3–4 класів. Серйозні побічні явища, викликані будь-якими причинами, мали місце у 44 (13%) із 345 пацієнток в групі фулвестранта і палбоцикліба і у 30 (17%) із 172 в групі фулвестранта з плацебо. В загальній складності 187 пацієнток (54%) в групі фулвестранта і палбоцикліба змушені були знизити дозу через побічні ефекти. З них 123 (36%) пацієнтки перенесли перерви в терапії і у 117 (34%) було хоча б одне зменшення дози в час дослідження, порівняно з 10 (6%) і 3 (2%) пацієнтками відповідно в групі фулвестранта і плацебо. Чотирнадцять пацієнток (4%) в групі фулвестранта і палбоцикліба і 3 (2%) в групі фулвестранта і плацебо припинили лікування через побічні ефекти.

Висновки

В дослідженні відзначено значне покращення ВБП у пацієнток з HR+/HER2- метастатичним РМЖ, прогресировавшим після передшестуючої антигормональної терапії, які проходили лікування комбінацією фулвестранта і палбоцикліба, порівняно з пацієнтками, отримувалими фулвестрант і плацебо. Також зроблено висновок, що гормональна монотерапія має обмежену ефективність у пацієнток з прогресуванням захворювання після передшестуючого лікування гормональними препаратами, незалежно від клінічної або молекулярно-детермінованої ендокринної чутливості, що передбачає необхідність використання більш ефективних комбінованих схем. Ефективність фулвестранта і палбоцикліба була відзначена незалежно від тривалості передшестуючої гормональної терапії. Пацієнтки в цій популяції, як правило, вважаються ендокринно-рефрактерними і традиційно вважаються кандидатами на проведення цитотоксическої монохіміотерапії (наприклад, з використанням таксану, капецитабіну, ерибуліну), яка часто має обмежений ефект, рідко дає значимий об'єктивний відповідь і, як правило, призводить до виражених побічних ефектів і зниженню якості життя. Комбінація фулвестранта і палбоцикліба менш токсична. Результати передшестуючих досліджень показують, що рівень експресії гормональних рецепторів напряму корелює з ефектом гормональної терапії. В даному дослідженні ефект фулвестранта і палбоцикліба при метастатичному РМЖ не був суттєвими образом пов'язаний з рівнем експресії рецепторів естрогена або з чутливістю до передшестуючої гормональної терапії. При первинному РМЖ мутації *PIK3CA* пов'язані з більш низькою швидкістю виникнення метастазів в лімфатических вузлах і віддалених метастазів. PALOMA-3 відомо як дослідження з самої великої зареєстрованої когортою аналізу мутації *PIK3CA* в ДНК плазми у пацієнток

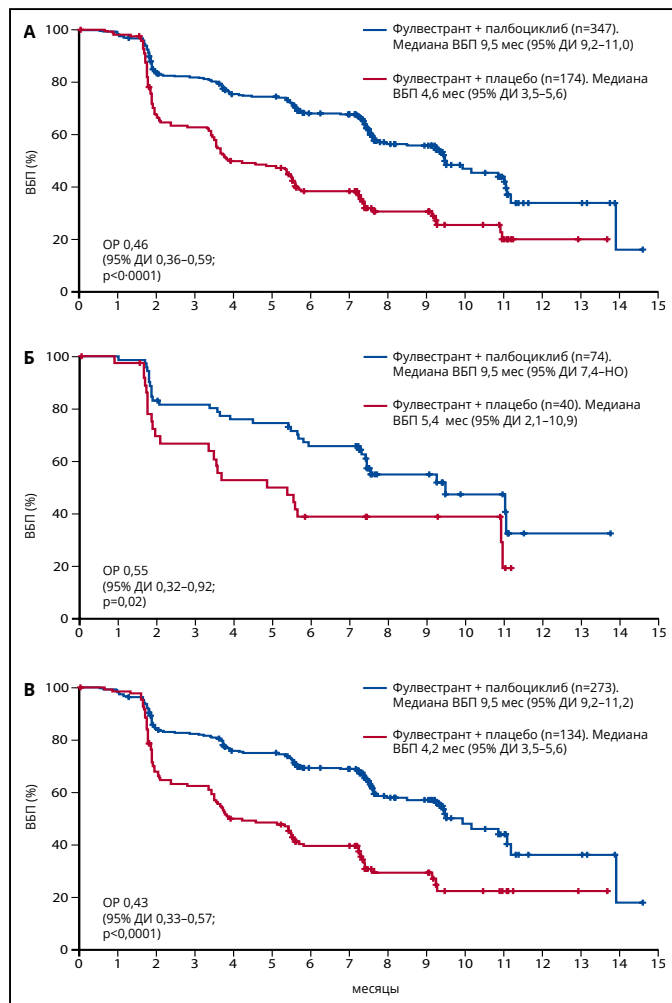


Рис. Криві Каплана-Мейєра з оцінкою ВБП серед пацієнток в популяції intention-to-treat (А), пацієнток, які отримували тільки неад'ювантну або ад'ювантну терапію, але раніше не отримували системну терапію метастатичного РМЖ (Б) і пацієнток, які отримували по крайній мірі одну передшестуючу лінію системної терапії метастатичного РМЖ (В).

Предшестуюча системна терапія означає хіміотерапію, або гормональну терапію, або і те, і друге. ОР = відносний ризик; НО = не визначено.

з прогресуванням захворювання після гормональної терапії. Ефективність лікування в цьому дослідженні не залежала від статусу мутації *PIK3CA*. Не було виявлено значимої різниці в ВБП або об'єктивному відгуку на терапію між пацієнтками з наявністю мутацій *PIK3CA* або без таких. Після медіани спостереження в часі 8,9 міс при оцінці безпеки використання фулвестранта і палбоцикліба рівень побічних ефектів залишався достатньо низьким. Припинення лікування в зв'язі з побічними явищами було відзначено у 14 пацієнток (4%) в групі палбоцикліба, що вважається значимо низьким показателем в порівнянні з іншими препаратами, рекомендованими для таких хворих.

Результати дослідження свідчать, що використання інгібиторів CDK4 і CDK6 представляє собою новий ефективний і безпечний терапевтичний підхід для лікування пацієнток з метастатичним РМЖ. Він ефективний незалежно від ступеня ендокринної чутливості, рівня експресії рецепторів естрогена і прогестерона, а також статусу мутацій *PIK3CA*.

Cristofani M., Turner N.C., Bondarenko I. et al., Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016; 17: 425-39.

Перевела з англ. Анна Кальченко

Стаття надрукована при підтримці компанії «Пфайзер Експорт Бі.Ви.», діючої через своє представництво в Україні.

WUKIBR0317013