

# ІБРАНС

## палбоцикліб

**ПРОРІВ**  
У ЛІКУВАННІ РМЗ<sup>1,2</sup>

**ЗАРЕЄСТРОВАНО**  
В УКРАЇНІ<sup>5,6</sup>

## ЗМІНЮЄ СТАНДАРТИ\*

## ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З МЕТАСТАТИЧНИМ HR+/HER2- РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ<sup>1</sup>

✓ **ІБРАНС + летрозол демонструє >2 років  
медіани ВБП у першій лінії терапії<sup>3</sup>**

✓ **ІБРАНС + фулвестрант подвоює  
медіану ВБП у другій лінії терапії<sup>4</sup>**

РМЗ - метастатичний рак молочної залози

HR - рецептор гормону

HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини<sup>2</sup>

<sup>1</sup>мається на увазі лікування ER+/HER2- РМЗ

<sup>\*</sup>мається на увазі внесення препарату Ібранс (палбоцикліб) до рекомендацій

NCCN v1 2017 з присвоєнням «Категорії 1» рекомендацій<sup>1</sup>

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](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, Ruqo 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](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](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170123_54.html) from 06.04.2017.

**ІБРАНС (IBRANCE®)** - 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) місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози: в комбінації з інгібітором ароматази; в комбінації з фулвестрантом у жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в перименопаузі і перименопаузі, ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону-релізуючого гормону (ЛГРГ). **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза препарату Ібранс становить 1 капсула по 125 мг, що застосовується перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, щоб утворити повний цикл з 28 днів. Лікування препаратом Ібранс слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії, або до появи його неприйнятної токсичної дії. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза летрозола становить 2,5 мг 1 раз на добу безперервно протягом циклу з 28 днів. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування летрозола. При лікуванні жінок в пре- або перименопаузному періоді комбіновану терапію палбоциклібом і летрозолом слід завжди поєднувати з агоністом ЛГРГ. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг внутрішньом'язово, яку застосовують в 1-й, 15-й, 29-й день лікування, а потім 1 раз на місяць. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування фулвестранту. Жінкам в пре/перименопаузному періоді перед початком та під час комбінованої терапії палбоциклібом та фулвестрантом, слід застосовувати агоністи ЛГРГ відповідно до локальних стандартів клінічної практики. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу Ібрансу приблизно в один і той самий час кожен день. Якщо пацієнта змусило або він пропустив дозу, додаткову дозу приймати не потрібно. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Рекомендується змінювати дозування препарату Ібранс з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості. Лікування деяких побічних реакцій може вимагати тимчасового призупинення терапії/відтермінування застосування дози та/або зниження дози препарату або остаточного припинення прийому препарату відповідно до схем зниження дози. Перше зниження дози 100 мг/добу, друге зниження дози 75 мг/добу. Якщо необхідно подальше зниження дози (нижче 75 мг/добу), слід припинити лікування. До початку лікування препаратом Ібранс та на початку кожного циклу, а також на 14-й день перших 2 циклів та у разі клінічної потреби необхідно проводити загальний аналіз крові. Рекомендується застосовувати препарат Ібранс, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН)  $\geq 1000/\text{мм}^3$  і тромбоцитів  $\geq 50000/\text{мм}^3$ . Ібранс призначений для перорального застосування. Препарат слід приймати з їжею, бажано з тією, яка б забезпечила стійку експозицію палбоциклібу. Слід уникати прийому палбоциклібу з грейпфрутом або грейпфрутовим соком. Капсули Ібранс слід ковтати цілими (не розжовуючи, не ламаючи та не відкриваючи їх перед проковтуванням). Не слід приймати капсули, якщо вони зламані, тріснулі або мають інші пошкодження. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Протипокази:** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Застосування препаратів, що містять звіробій. **Побічна дія:** Найбільш поширені побічні реакції ( $\geq 20\%$ ) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали палбоцикліб в рандомізованих клінічних дослідженнях, включали нейтропенію, інфекції, лейкопенію, підвищену втомлюваність, нудоту, стоматит, анемію, алопецію та діарею. Найбільш поширеними побічними реакціями ( $\geq 2\%$ ) 3 ступеня або вище при застосуванні палбоциклібу були нейтропенія, лейкопенія, анемія, підвищена втомлюваність та інфекції. Зниження або модифікація дози внаслідок виникнення будь-яких побічних реакцій були потрібні 34,4 % пацієнтів, які отримували Ібранс в рандомізованих клінічних дослідженнях незалежно від комбінації. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Ібранс дітям не досліджувалися. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Жінки репродуктивного віку, які отримують цей лікарський засіб, або їх партнери-чоловіки повинні використовувати надійні методи контрацепції (наприклад подвійний бар'єрний метод контрацепції) під час терапії і впродовж не менш 3 тижнів або 14 тижнів після завершення терапії для жінок і чоловіків відповідно. Дані щодо застосування палбоциклібу вагітним жінкам відсутні або наявні у обмеженій кількості. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Не проводилися дослідження впливу палбоциклібу на вироблення молока у людей і тварин, його присутності в грудному молоці або його впливу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Невідомо, чи проникає палбоцикліб у грудне молоко. Годування груддю заборонено пацієнтам, які отримують лікування палбоциклібом. **Особливості застосування:** Оваріальна абляція або супресія агоністом ЛГРГ є обов'язковою умовою для жінок в пре/перименопаузному періоді, яким призначено лікування препаратом Ібранс в комбінації з інгібітором ароматази, що обумовлено механізмом дії інгібіторів ароматази. Безпека і ефективність застосування палбоциклібу пацієнтам з критичним висхідним захворюванням не досліджувалися. У разі розвитку нейтропенії ступеня 3 або 4 рекомендується тимчасове припинення застосування препарату, зниження дози або відтермінування початку циклу лікування. Оскільки Ібранс чинить мієлосупресивну дію, можлива схильність пацієнтів до розвитку інфекцій. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про необхідність негайного повідомлення про будь-які випадки лихоманки. Оскільки дані відсутні, Ібранс слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки та з тяжкими порушеннями функції нирок. Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів та індукторів CYP3A з палбоциклібом. Цей лікарський засіб містить лактозу. Його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями толерантності до галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози-галактози. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Палбоцикліб метаболізується головним чином за допомогою CYP3A та ферменту сульфотрансферази SULT2A1. In vivo палбоцикліб є інгібітором CYP3A, активність якого змінюється у часі. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A (наприклад з кларитроміцином, індінавіром, ітраконазолом, кетоназолом, лопінавіром/ритонавіром, нефінавіром, позаконазолом, саквінавіром, теларпревіром, 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 звіробом продірявленим). На основі даних, отриманих у in vitro дослідженнях, очікується, що палбоцикліб пригнічує активність транспортерів Р-глікопротеїну (Р-gp) у кишечнику та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Тому застосування палбоциклібу з лікарськими засобами, які є субстратами Р-gp (наприклад з дигоксином, дабігратаном, колхіцином, правастатином) або BCRP (наприклад з розувастатином, сульфасалазином), може збільшувати їх терапевтичний ефект і побічні реакції. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Фармакологічні властивості:** Палбоцикліб є високоселективним, оборотним інгібітором циклізальної кінази (CDK) 4 та 6. Циклін D1 та CDK4/6 є компонентами багатьох 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, №123 від 24.01.2018.

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

За додатковою інформацією звертатись:  
Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні  
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50  
[www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)

**Pfizer** Oncology

# Лікування раку молочної залози: основні тенденції та досягнення

**Рак молочної залози (PM3) залишається однією з найактуальніших і найбільш комплексних проблем у сучасній онкології. Стрімкий розвиток науки та технологій надає нові можливості та змінює підходи до лікування. Саме тому IV Міжнародна українська мамологічна конференція, яка пройшла 22-23 червня у КВЦ «Парковий» (м. Київ), зібрала провідних експертів Європи, Ізраїлю та України для обміну думками та досвідом щодо усіх аспектів лікування PM3. На конференції обговорювали новини системного лікування, зокрема таргетної та імунної терапії, сучасні підходи щодо радіотерапії, органозберігальної та реконструктивної хірургії молочної залози з аналізом ускладнень і шляхів їх профілактики та лікування, реабілітації пацієнток і багато іншого. На сесії з медичної онкології з доповіддю «Лікування локального та дисемінованого раку молочної залози. Тенденції 2018 року» виступив завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов.**



— 3 давніх часів основним способом лікування PM3 вважався хірургічний метод. Його розвиток припав на XIX століття і був пов'язаний з ім'ям американського хірурга Вільяма Холстеда, який запропонував видаляти молочну залозу разом з регіонарними лімфатичними вузлами, великим і малим грудними м'язами. Однак ця операція, метою якої було досягнення максимального радикалізму, часто мало впливала на природний перебіг захворювання і не гарантувала відсутності в майбутньому не тільки віддалених метастазів, а й локорегіонарного рецидиву.

XX століття пов'язане з розвитком нових підходів до лікування PM3, передусім хіміотерапії (ХТ) і променевої терапії. В середині 1950-х рр. були запатентовані перші антиметаболіти, а також алкілувальний протипухлинний препарат циклофосфамід, який дотепер застосовується в терапії PM3 у складі комбінованої схеми CMF разом з двома іншими відомими агентами — метотрексомом і 5-фторурацилом.

Американський онколог Бернард Фішер запропонував об'єднати два напрями в лікуванні раку — «стару» хірургію і «нову» ХТ. Грандіозне багаторічне клінічне дослідження було розпочато спільно з Джіанні Бонадонною в 1972 р. У 1995 р були опубліковані результати 20-річного спостереження за хворими, які перенесли тільки мастектомію або ж мастектомію з ад'ювантним призначенням CMF. Результати дослідження були переконливими: комбіноване лікування забезпечує значне покращення показників віддаленої виживаності.

У 1969 р. фахівці Міланської групи вперше описали застосування антрацикліну (доксорубіцину) при метастатичному PM3. У 1990-х рр. як стандартну почали використовувати схему AC (доксорубіцин + циклофосфамід).

У 1970-х рр. були розроблені таксани — перший новий клас протипухлинних препаратів, активних при метастатичному PM3. Незабаром паклітаксел і доцетаксел були включені у різні схеми ад'ювантної терапії. У дослідженні BCIRG за участі 1490 жінок з PM3 ранніх стадій після 48 міс спостереження було показано кращу безрецидивну виживаність при застосуванні схеми TAC (доцетаксел, доксорубіцин, циклофосфамід) порівняно з FAC (5-фторурацил, адриаміцин, циклофосфамід) — 82 vs 74% відповідно.

У 25-33% випадків PM3 на клітинах пухлини виявляють гіперекспресію рецепторів HER2. У пацієнток з HER2-позитивним (HER2+) раннім або метастатичним PM3 ефективність демонструє трастузумаб — моноклональне антитіло проти HER2. Препарат можна застосовувати в монотерапії, в комбінації з ХТ або інгібіторами ароматази. На конгресі ASCO-2018 були представлені результати дослідження PERSEPHONE, які свідчать про доцільність зменшення тривалості стандартної терапії трастузумабом з 12 до 6 міс.

На жаль, не у всіх хворих досягається відповідь на терапію трастузумабом, а на певному етапі у багатьох починається подальше прогресування захворювання. Один із механізмів резистентності до трастузумабу дозволяє подолати введення пертузумабу, який запобігає формуванню димерів HER2/HER3. У дослідженні PERTAIN за участі пацієнток з ER+/HER+ метастатичним PM3 додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу й інгібітора ароматази дозволило покращити медіану виживаності без прогресування (ВБП) з 15,8 до 18,9 міс.

При потрібному негативному PM3 (ER-/PR-/HER2-) єдиним схваленим таргетним препаратом є олапариб — інгібітор PARP (полі-АДФ-рибозилполімерази). У клінічному дослідженні OlympiAD у пацієнток з HER-негативним (HER2-) PM3 та мутаціями *BRCA1/BRCA2* олапариб забезпечив значно кращу ВБП порівняно з ХТ. Перспективним напрямом лікування потрібного негативного PM3 є імунотерапія (пембролізумаб, атезолізумаб) у випадках високої інфільтрації пухлини лімфоцитами та експресії PD-L1.

Що стосується гормональної терапії, то подовження ад'ювантної терапії тамоксифеном з 5 до 10 років у дослідженні ATLAS супроводжувалося значним покращенням ВПБ і загальної виживаності.

Ще у 1980-х роках були спроби підвищити ефективність гормонотерапії за рахунок її комбінування з іншими протипухлинними препаратами. Комбінування гормонотерапії з ХТ не покращило результатів лікування — вважалося, що тамоксифен зупиняє поділ пухлинних клітин і, отже, перешкоджає впливу на них цитостатиків. Таким чином, протягом чверті століття гормонотерапія призначалася тільки самостійно, без комбінування з іншими методами лікування. Цей підхід змінився після впровадження в клінічну онкологію інгібіторів кінрази mTOR. Кіназа mTOR відповідає за виживання клітин, її активація в пухлинних клітинах призводить до того, що вони продовжують свою життєдіяльність всупереч нестачі поживних речовин, кисню, факторів росту та ін. Зокрема, mTOR забезпечує життєздатність клітин PM3 в умовах естрогенної депривації. Впровадження у схеми терапії при ER-позитивному (ER+) PM3 препарату еверолімус дозволило значно покращити результати лікування цього захворювання.

Наступним етапом удосконалення лікування пацієнток з ER+ PM3 стала поява інгібіторів циклінзалежних кіназ. У процесі життєдіяльності клітина може перебувати в різних фізіологічних станах: функціонування поза контекстом поділу (у фазі спокою), у фазі підготовки до мітозу, безпосередньо в фазі мітозу і фазі виходу з мітозу. Зміна цих клітинних фаз називається клітинним циклом. Регуляція клітинного циклу здійснюється різними сигнальними каскадами, включаючи каскад рецепторних тирозинкіназ. Головними регуляторами зміни фаз клітинного циклу є циклінзалежні кінрази (CDK4/6), вони фосфорилують білок Rb, який безпосередньо запускає процес поділу. При ER+ PM3 найчастіше спостерігаються молекулярні зміни, які прискорюють клітинний цикл. Відповідно, застосування інгібіторів клітинного циклу значно покращує ефективність гормонотерапії. Особливістю інгібіторів клітинного циклу є те, що їх можна призначати в комбінації з антагоністами сигнального каскаду естрогенів з самого початку лікування при ER+ метастатичному PM3. Інгібітори CDK4/6 мають низку додаткових протипухлинних ефектів: пригнічують ген-супресор *RB*, запобігають епітеліально-мезенхімальному переходу (зменшення міграції пухлинних клітин), модулюють імунну систему (збільшення продукції інтерферонів, зниження проліферації Treg, стимулювання проліферації NK-клітин). У дослідженнях III фази в пацієнток з PM3 вивчали ефективність застосування інгібіторів CDK4/6 палбоциклібу, абемациклібу і рибоциклібу.

У відкритому рандомізованому дослідженні II фази PALOMA-1 оцінювали ефективність комбінування інгібітора CDK4/6 палбоциклібу з летрозолом у 1-й лінії терапії. У дослідження були включені 165 пацієнток у менопаузі з ER-позитивним HER2-негативним поширеним PM3, які раніше не отримували системної терапії з приводу поширеного захворювання. Пацієнток розділили на дві підгрупи: у першу групу були включені жінки

з даними тільки імуногістохімічного дослідження, а в другу, створену для оцінювання впливу біомаркерів, — з даними аналізу потенційних біомаркерів (випадки з ампліфікацією цикліну D1 та/або інактивацією p16 — INK4A або CDKN2A). Пацієнтки обох груп були стратифіковані за тривалістю безрецидивного періоду і локалізацією метастазів. Пацієнткам експериментальної групи (n=84) призначали палбоцикліб у стандартному режимі по 125 мг 1 раз на день протягом 3 тижнів з наступною тижневою перервою на тлі щоденного прийому летрозолу в дозі 2,5 мг, контрольної групи (n=81) — тільки летрозол. Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинними — загальна виживаність, частота і тривалість об'єктивної відповіді, клінічний ефект.

**Додавання палбоциклібу до летрозолу в 1-й лінії терапії ER-позитивного HER2-негативного поширеного PM3 сприяло збільшенню ВБП у два рази: в загальній когорті пацієнток медіана ВБП становила 20,2 міс проти 10,2 міс для комбінації палбоциклібу з летрозолом і летрозолу в монотерапії відповідно (p=0,0004). Клінічний ефект не залежав від експресії біомаркерів.**

Аналіз даних у підгрупах не виявив будь-яких характеристик захворювання, що впливають на ймовірність ефекту від додавання палбоциклібу до летрозолу: подібні тенденції спостерігали в групах пацієнток незалежно від віку (молодше або старше 65 років), статусу ECOG (0 чи 1), локалізації метастазів (вісцеральні або тільки в кістках), попередньої ХТ (так/ні) чи гормонотерапії (так/ні), наявності або відсутності коекспресії ER і PR, а також часу між закінченням ад'ювантного лікування і прогресуванням захворювання.

Таким чином, результати дослідження PALOMA-1 свідчать, що комбінація палбоциклібу з летрозолом у 1-й лінії терапії жінок у менопаузі з ER-позитивним HER2- поширеним PM3 достовірно збільшує ВБП, частоту і тривалість об'єктивної відповіді, а також частоту клінічного ефекту.

**Наприкінці 2017 року на конференції SABCS у м. Сан-Антоніо були представлені оновлені результати дослідження PALOMA-2, у якому вивчали застосування палбоциклібу в поєднанні з летрозолом у 1-й лінії терапії у пацієнток з ER+/HER2- метастатичним PM3. Таке лікування забезпечило медіану ВБП 27,6 міс. На сьогодні це кращий показник ВБП, досягнутий у такій популяції хворих у рандомізованих контрольованих дослідженнях III фази.**

Значне збільшення медіани ВБП відзначали у пацієнток усіх підгруп, які отримували терапію палбоциклібом. Зокрема, за наявності вісцеральних метастазів було зафіксовано зниження ризику прогресування захворювання на 38%. **У пацієнток з метастазами в кістках ця терапія дозволила досягти ремісії понад 3 роки, що в 3 рази перевершило аналогічні показники в контрольній підгрупі (36,2 vs 11,2 міс).**

Наявні дані свідчать, що пацієнтки всіх груп з ER+/HER2- метастатичним PM3 отримують користь від терапії інгібіторами CDK4/6, хоча кращий прогноз мають хворі з метастазами лише у кістках, хорошим функціональним статусом за ECOG і тривалим безрецидивним періодом. Гірший прогноз відзначається при метастазах у печінці, низькодиференційованих (G3) та PR-негативних пухлинах.

Сучасне ведення пацієнток з PM3 докорінно змінилося порівняно з минулим століттям. За рахунок скринінгу стадія раку на етапі виявлення зменшилася з T3 до T1, N0-1. Стандартом стала консервативна, відновна й естетична хірургія. Натомість зменшилася роль променевої терапії, і в зв'язку з цим знизилася радіаційна токсичність. Різко зросла роль системних методів лікування (хіміо-, гормоно-, біо-, імунотерапії), впроваджуються нові препарати з унікальним механізмом дії — інгібітори тирозинкіназ, інгібітори CDK4/6, інгібітори імунних контрольних точок. Терапія стала більш індивідуалізованою, ґрунтується на біології пухлини та перевагах для пацієнта, а тривалість і якість життя хворих справді поліпшилися.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

Надруковано за підтримки «Пфайзер Експорт Бі.Ві.», що діє через своє Представництво в Україні.

PP-IBR-UKR-0007

3