Еверолімус у комбінації з ендокринною терапією у жінок в постменопаузі з поширеним ER-позитивним HER2-негативним раком молочної залози

Моно- або комбінована ендокринна терапія є стандартом лікування жінок у постменопаузі з поширеним гормон-рецепторпозитивним (HR+) HER2-негативним (HER2-) раком молочної залози (РМЗ). Проте в більшості випадків на фоні ендокринної терапії розвивається стійкість до лікування, відбувається рецидив і прогресування захворювання. Подвійне інгібування сигнального шляху mTOR (мішень рапаміцину ссавців) і рецепторів естрогенів може відновити чутливість пацієнтів із поширеним РМЗ до ендокринної терапії. Доклінічні дослідження також показали, що раннє застосування інгібіторів mTOR у комбінації з ендокринною терапією може сповільнити розвиток або запобігти резистентності до ендокринної терапії, попереджуючи появу гормоннезалежних клітин.

Еверолімус є пероральним потужним селективним інгібітором mTOR, який діє синергічно з летрозолом. У дослідженнях II фази, у яких еверолімус вивчався в комбінації з ендокринними препаратами, такими як тамоксифен (тамоксифен у комбінації з еверолімусом; дослідження TAMRAD), летрозол або фулвестрант (дослідження PrECOG 0102), повідомлялося про підвищення ефективності лікування порівняно з лише ендокринною терапією в неоад'ювантному та ад'ювантному режимі в жінок у постменопаузі з поширеним HR+ РМЗ. У дослідженні III фази BOLERO-2 еверолімус у комбінації з екземестаном значно збільшував медіану виживаності без прогресування (ВБП) порівняно з плацебо в комбінації з екземестаном у жінок із поширеним HR+ HER2- РМЗ, прогресування якого відбулося на фоні прийому нестероїдних інгібіторів ароматази (7,8 проти 3,2 міс; відносний ризик – ВР – 0,45; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,38-0,54), результатом чого стало затвердження комбінації еверолімусу та екземестану за цим показанням. При пошуковому аналізі дослідження BOLERO-2 медіана ВБП також була вищою у пацієнтів, які отримували еверолімус у поєднанні з екземестаном у першій лінії при рецидиві захворювання після ад'ювантної терапії (ВР 0,39; 95% ДІ 0,25-0,62). Послідовні докази ефективності еверолімусу у цих дослідженнях підтверджують доцільність поєднання еверолімусу з ендокринною терапією у першій лінії лікування поширеного HR+ РМЗ.

У цьому дослідженні вивчали ефективність еверолімусу в комбінації з летрозолом в першій лінії у жінок в постменопаузі з поширеним естроген-рецепторпозитивним (ER+) HER2- РМЗ, а також можливість продовження лікування еверолімусом в поєднанні з екземестаном у пацієнток, в яких хвороба прогресувала на фоні першої лінії терапії.

Методи дослідження

BOLERO-4 – це відкрите багатоцентрове дослідження II фази, яке було проведено в 56 центрах 13 країн. У ньому взяли участь пацієнтки в постменопаузі з поширеним ER+ HER2- РМЗ. Ці пацієнтки мали вимірювані вогнища захворювання за критеріями оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST, версія 1.0) або ураження кісток (літичні чи змішані). Іншими критеріями включення були функціональний статус за шкалою ECOG від 0 до 2, відсутність порушення функції кісткового мозку, печінки і нирок, а також відсутність відхилень у коагулограмі. Крім того, у дослідження були включені пацієнтки, які припинили отримувати неоад'ювантну ендокринну терапію 1 рік тому або більше. Хворі, що раніше отримували інгібітор mTOR, гормональну чи іншу системну терапію на пізніх стадіях захворювання, були виключені з дослідження.

Пацієнтки в першій лінії терапії отримували перорально еверолімус 10 мг/добу і летрозол 2,5 мг/добу до прогресування захворювання, розвитку неприйнятних токсичних ефектів або відкликання згоди. Пацієнтки, які припинили лікування у зв'язку з прогресуванням захворювання, на розсуд дослідників могли отримувати еверолімус (10 мг/добу) та екземестан (25 мг/добу) у другій лінії до подальшого прогресування захворювання, неприйнятних токсичних ефектів або відкликання згоди на лікування. Дозволялася також модифікація дози.

Дослідники та/або лікар-рентгенолог оцінювали пухлини за критеріями RECIST (версія 1.0), переважно за допомогою комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії, кожні 8 тижнів (±1 тиждень) до припинення першої лінії лікування; оцінювання також проводилося кожні 8 тижнів у пацієнток у другій лінії терапії. Скан- або фотопідтвердження для вимірюваного ураження шкіри були отримані принаймні через 4 тижні після первинної відповіді.

Первинною кінцевою точкою була ВБП у першій лінії терапії за оцінкою дослідника згідно з критеріями RECIST (версія 1.0). Вторинні кінцеві точки включали загальну виживаність (ЗВ) у першій лінії терапії, ВБП у другій лінії терапії за критеріями RECIST (версія 1.0), загальну відповідь (повну або часткову), клінічний ефект (повна/часткова відповідь або стабілізація захворювання тривалістю ≥24 тижнів) в обох групах (RECIST, версія 1.0). Безпечність терапії першої та другої лінії оцінювали за частотою виникнення несприятливих подій відповідно до критеріїв CTCAE (версія 4.0).

Результати

У період з 7 березня 2013 р. до 17 грудня 2014 р. 245 пацієнток були перевірені щодо відповідності вимогам включення у дослідження. Із них 202 жінки були включені у дослідження та отримували еверолімус у комбінації з летрозолом в першій лінії терапії (рис. 1). Середній вік пацієнток становив 64 роки (58-70 років). Більшість хворих мали метастатичну (n=194; 96%), а не місцево-поширену (n=8; 4%) форму РМЗ, а також 3 або більше метастатичних вузлів (n=137; 67,8%) і вісцеральні метастази, крім локалізації у центральній нервовій системі (n=123; 60,9%). Медіана часу з моменту останнього рецидиву до початку терапії першої лінії склала 1,2 міс (0,76-1,84 міс); дата останнього рецидиву могла збігатися за часом із вперше встановленим діагнозом метастатичного захворювання. Дата збору даних для аналізу – 17 грудня 2016 року, що відповідає 24 міс після першого візиту останньої пацієнтки.

Терапію першої лінії продовжували отримувати 50 (24,8%) пацієнток, тоді як 152 (75,2%) припинили лікування. Найбільш поширеними причинами припинення лікування були прогресування захворювання (n=104; 51,5%) і розвиток побічних явищ (n=32; 15,8%). Медіана експозиції еверолімусу і летрозолу склала 64,2 та 75,1 тижня відповідно; середня фактична інтенсивність дози еверолімусу становила 8,5 мг/добу (6,0-9,9 мг/добу). Після прогресування захворювання на фоні першої лінії терапії 50 (24,8%) хворих отримували еверолімус у комбінації з екземестаном у другій лінії відповідно до рішення дослідників.

У другій лінії терапії середній вік пацієнток склав 62 роки (57-66 років). У більшості пацієнток на фоні терапії еверолімусом у комбінації з летрозолом розмір пухлини зменшувався в порівнянні з вихідним рівнем. Медіана ЗВ у пацієнток, які отримували еверолімус з летрозолом, не була досягнута (рис. 2).

Загалом було зареєстровано 50 (24,8%) летальних випадків, дані 152 (75,2%) пацієнток підлягали перевірці. Розрахункова ЗВ для інтервалу у 24 міс склала 78,7%.

У другій лінії терапії ВБП оцінили у 31 пацієнтки. Медіана ВБП на фоні терапії еверолімусом у комбінації з екземестаном склала 3,7 міс (табл., рис. 1). Загальна відповідь і рівень клінічної ефективності становили 6 та 28% відповідно.

Обговорення результатів дослідження

Сучасні настанови рекомендують проведення ендокринної терапії у першій лінії для пацієнтів із поширеним HR+ HER2- РМЗ, за винятком захворювання, яке безпосередньо загрожує життю. У цьому дослідженні II фази медіана ВБП у жінок в постменопаузі з поширеним ER+ HER2- РМЗ при застосуванні еверолімусу в комбінації з летрозолом у першій лінії становила 22,0 міс; медіана ЗВ не була досягнута при медіані спостереження 29,5 міс.

Продовження на стор. 20.

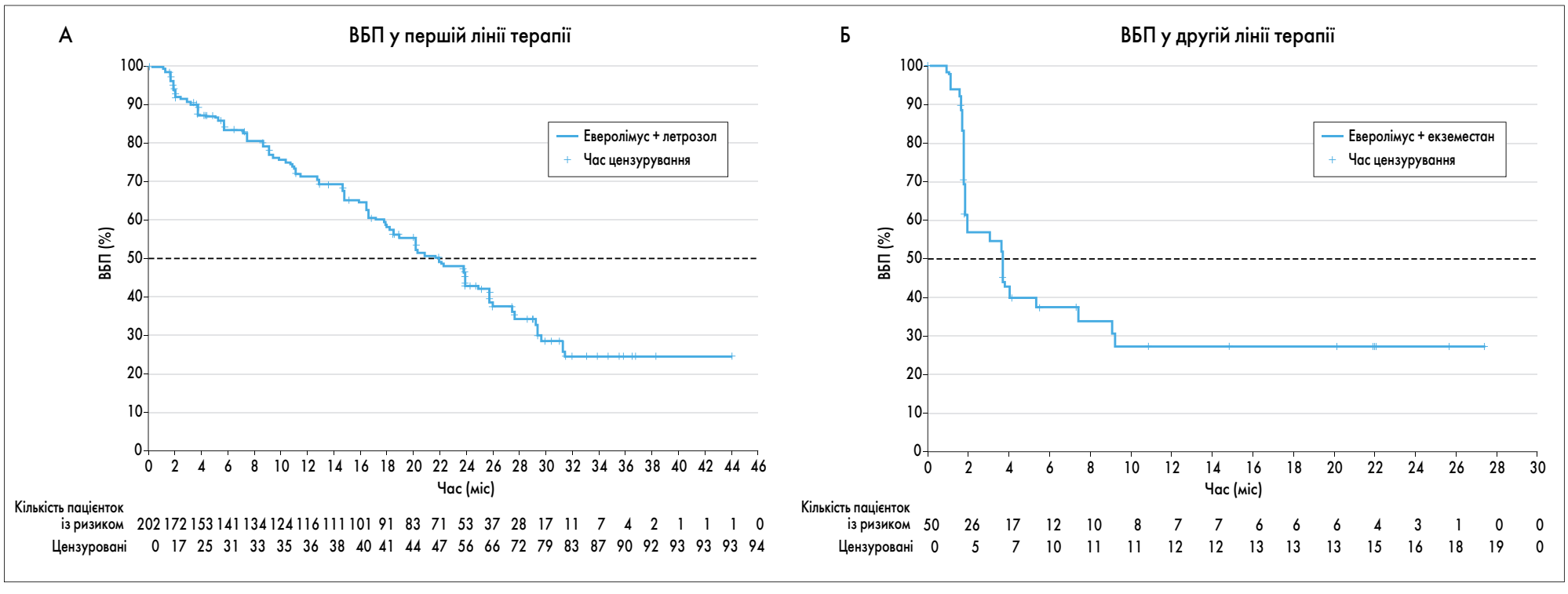

Рис. 1. Виживаність без прогресування в першій і другій лінії терапії за даними огляду дослідника (повний аналіз).
А. ВБП була досягнута у 108 пацієнток на фоні прийому еверолімусу в комбінації з летрозолом у першій лінії; медіана ВБП – 22,0 міс (95% ДІ 18,1-25,1 міс).
Б. ВБП була досягнута у 31 пацієнтки на фоні прийому еверолімусу в комбінації з екземестаном у другій лінії; медіана ВБП – 3,7 міс (95% ДІ 1,9-7,4 міс)

Таблиця. **Аналіз ефективності першої та другої лінії терапії за даними огляду дослідника (повний аналіз)**

Показник	Перша лінія (еверолімус і летрозол, n=202)	Друга лінія (еверолімус і екземестан, n=50)
ВБП, n (%)	108 (53,5)	31 (62,0)
Пацієнтки з подіями, n (%)	94 (46,5)	19 (38,0)
Продовжували лікування без подій	46 (48,9)	16 (84,0)
Адекватна оцінка вже недоступна	10 (10,6)	0
Розпочали нову протипухлинну терапію	38 (40,4)	3 (15,8)
Перцентиль (95% ДІ)		
25-й місяць	10,7 (7,4-14,7)	1,8 (1,7-1,9)
медіана, міс	22,0 (18,1-25,1)	3,7 (1,9-7,4)
75-й місяць	31,4 (29,3 – не досягнуто)	Не досягнуто (5,4 – не досягнуто)
ВБП, розрахована за методом Каплана – Маєра, % (95% ДІ)		
6 міс	83,6 (77,3-88,2)	37,5 (23,3-51,6)
12 міс	71,4 (64,1-77,6)	27,2 (14,2-42,1)
18 міс	58,8 (50,9-65,8)	27,2 (14,2-42,1)
24 міс	42,9 (35,0-50,5)	27,2 (14,2-42,1)
Найкраща загальна відповідь, n (%)		
Повна відповідь	4 (2,0)	0
Часткова відповідь	87 (43,1)	3 (6,0)
Стабілізація захворювання	86 (42,6)	25 (50,0)
Прогресування	14 (6,9)	20 (40,0)
Невідомо	11 (5,4)	2 (4,0)
Частота загальної відповіді, n (%)	91 (45,0)	3 (6,0)
Рівень клінічної ефективності, n (%)	150 (74,3)	14 (28,0)

Еверолімус у комбінації з ендокринною терапією у жінок в постменопаузі з поширеним ER-позитивним HER2-негативним раком молочної залози

Продовження. Початок на стор. 19.

Схоже покращення ВБП спостерігалось у дослідженні BOLERO-2, у якому еверолімус в комбінації з екземестаном порівнювався з плацебо в комбінації з екземестаном (за даними дослідників: 7,8 проти 3,2 міс; ВР 0,45; за даними незалежного центру: 11,0 проти 4,1 міс; ВР 0,38).

Результати BOLERO-4 підтвердили обґрунтованість подвійного інгібування сигнального шляху mTOR і рецепторів естрогену в першій лінії терапії. Медіана ВБП, досягнута в цьому дослідженні, була особливо вражаючою з огляду на занедбаність захворювання у пацієнток: 96% мали метастази, 67,8% мали 3 і більше метастатичних вузлів, 60,9% мали вісцеральні метастази. Аналіз чутливості, проведений без цензурування пацієнток, які почали нову протипухлинну терапію, продемонстрував медіану ВБП, подібну до такої при первинному аналізі.

Останніми роками можливості лікування поширеного HR+ HER2- РМЗ значно розширилися за рахунок застосування інгібіторів циклінзалежних кіназ. У клінічних дослідженнях була встановлена перевага додавання палбоциклібу або рибоциклібу до ендокринної терапії в першій лінії. Незважаючи на ці нові варіанти лікування, доклінічні та клінічні дані показують, що комбінація інгібіторів mTOR та ендокринної терапії залишається важливим й ефективним варіантом лікування. Еверолімус продемонстрував синергізм відносно летрозолу в доклінічних моделях, а також у неоад'ювантному режимі при лікуванні хворих на РМЗ. Стосовно другої лінії терапії дослідження TAMRAD також показало, що додавання еверолімусу до тамоксифену підвищує ефективність лікування порівняно з застосуванням тільки тамоксифену, тоді як дослідження PrECOG 0102 підтвердило клінічну ефективність комбінації еверолімусу з фулвестрантом. Дослідження, представлене в цій статті, додатково підтверджує, що подвійне інгібування еверолімусом у поєднанні з ендокринною терапією є важливою терапевтичною опцією при поширеному HR+ HER2- РМЗ.

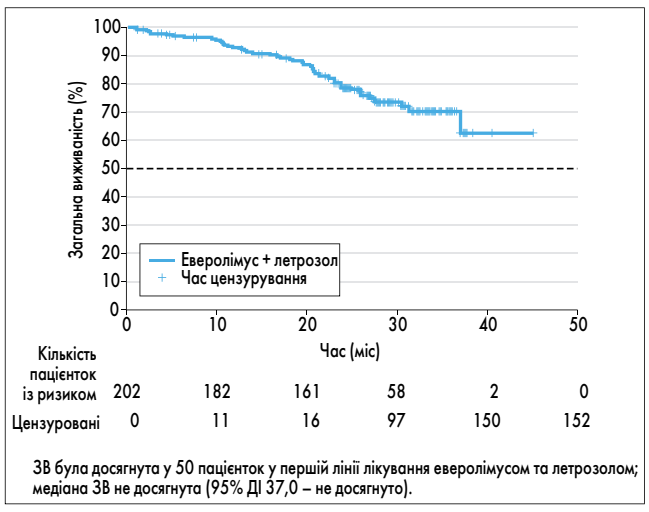

Рис. 2. Загальна виживаність на фоні першої лінії терапії за даними огляду дослідника (повний набір аналізів)

У цьому дослідженні не було отримано нових даних щодо безпечності препарату. Загалом профіль безпеки еверолімусу не відрізнявся від такого у попередніх дослідженнях, і випадки смерті внаслідок пневмонії або септичного шоку на фоні лікування узгоджуються з даними дослідження BOLERO-2. Редукція дози або перерва в лікуванні еверолімусом у першій лінії були відносно частим явищем, у більшості випадків – унаслідок розвитку несприятливих подій. Однак більшість небажаних явищ мали 1-2 ступінь тяжкості, небажані явища 3-4 ступеня траплялись відносно нечасто.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Royce M. et al. Everolimus plus endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer a clinical trial. JAMAOncology. 2018

Переклала з англ. ***Катерина Марушко***

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Онкология, гематология, химиотерапия»

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. .....

раб. .....

моб. .....

E-mail: .....

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись _____

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли Вам тематический номер «Онкология, гематология, химиотерапия»? .....

.....

Назовите три лучших материала номера .....

1. .....

2. .....

3. .....

Какие темы, на Ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? ....

.....

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

.....

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера «Онкология, гематология, химиотерапия»? .....

На какую тему? .....

.....

Является ли наше издание эффективным для повышения Вашей врачебной квалификации? .....

.....

Вотрієнт™
пазопаніб

Затверджений для лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною ШКТ або ліпосаркомою.

Важливо: перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Склад: *діюча речовина:* пазопаніб; 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.

Код АТС L01X E11.

Показання. Лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотрепапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною ШКТ або ліпосаркомою.

Дозування. Рекомендована доза Вотрієнту для лікування нирковоклітинної карциноми та саркоми м'яких тканин становить 800 мг перорально 1 раз на день. Лікування триває до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

Модифікації дози. З метою контролю за побічними реакціями та у випадку підвищеної індивідуальної чутливості до препарату можлива модифікація дози. Зміни дозування — як при збільшенні, так і при зменшенні дози — виконуються поетапно, з «кроком» у 200 мг, враховуючи індивідуальну переносимість препарату, щоб забезпечити належний нагляд за побічними реакціями. Доза Вотрієнту не повинна перевищувати 800 мг.

Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Побічні реакції. *Дуже часто:* зниження апетиту, включаючи анорексію; дизгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію); головний біль; артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі зміна кольору волосся; висипання; алопеція; синдром долонно-підошовної еритродизестезії протеїнурія; підвищена втомлюваність; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази. *Часто:* нейтропенія; запалення шкіри, хибні результати огляду вуха, горла, носа; тромбоцитопенія; лейкопенія; гіпотиреоїдизм; дегідратація; гіпофосфатемія; безсоння; запаморочення; летаргія; парестезія; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз); приливи, прилив крові до обличчя; (почервоніння обличчя); дисфонія; носові кровотечі; кровохаркання; диспное; диспепсія; стоматит; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; виразки ротової порожнини; порушення печінкової функції; гіпербілірубінемія; гепатотоксичність; гіпопігментація шкіри; еритема; свербіж; депігментація шкіри; сухість шкіри; гіпергідроз; міальгія; м'язові спазми; артралгія; астенія; запалення слизової оболонки; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; зменшення маси тіла; підвищення рівня креатиніну крові; підвищення рівня білірубіну крові; зменшення кількості білих кров'яних клітин, включаючи зменшення рівня нейтрофілів та лейкоцитів; збільшення рівня ліпази крові; підвищення артеріального тиску крові; збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамаглутамілтрансферази; зменшення рівня магнію крові. *Нечасто:* інфекції (з нейтропенією або без неї); інфекції ясен; інфекційний перитонит; пухлинна біль; гіпомагнеземія гіпоестезія; ішемічний інсульт; транзиторні ішемічні атаки; церебральний інфаркт сонливість; відшарування/розрив сітківки; знебарвлення вій; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; інфаркт міокарда; ішемія міокарда; поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (Torsade de pointes); кровотечі; гіпертонічний криз; легенева емболія; легеневі кровотечі; пневмоторакс; ринорея; часті випорожнення; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; анальна кровотеча; перфорація товстої кишки; кровотечі ротової порожнини; фістула шлунково-кишкового тракту; блювання кров'ю; випорожнення з домішками крові; гемороїдальна кровотеча; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча стравоходу; панкреатит; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; шлункова кровотеча, підвищення білірубіну крові, зміна рівня аланінамінотрансферази, зміна рівня аспартатамінотрансферази; жовтяниця; медикаментозно індуковане ураження печінки; печінкова недостатність; реакції фоточутливості; ексфоліативний висип; порушення з боку нігтів; висипання везикулярні; висипання папульозні; висипання еритематозні; висипання генералізовані; висипання макулярні; висипання сверблячі; свербіж генералізований; еритема долонь; біль у скелетно-м'язовій системі; кровотеча сечовивідного тракту; менорагія; метрорагія; вагінальна кровотеча; озноб; порушення слизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; збільшення рівня сечовини крові; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові; анормальні тести щитовидної залози; підвищення систолічного тиску крові; анормальні печінкові проби. *Рідко:* тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремічний синдром); синдром задньої оберненої енцефалопатії/ задньої оберненої лейкоенцефалопатії; інтерстиційне захворювання легенів /пневмоніт. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною Інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™**.

Упаковка. По 30 таблеток у непрозорому флаконі з поліетилену високої щільності білого кольору з поліпропіленовою кришкою, що має захист від дітей. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено. Затверджено Наказ МОЗ №295 від 20/03/2017, Зміни внесено Наказ МОЗ № 907 від 11/05/2018

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014 ;32 (14):1412-1418. **2.** Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49-iii56. **3.** Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/. **4.** NCCN NCCN Guidelines®; Kidney Cancer. V 2.2016. http://www.nccn.org. **5.** Інструкція по медичному застосуванню препарату Вотрієнт. **6.** Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. **7.** Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. **8.** Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, N Engl J Med. 2014;370(18):1769-1770. **9.** Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. N Engl J Med. 2013;369(8):722-731.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г)

тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

1040753/VOR/10.18/A3/12 000

NOVARTIS