

N. Harbeck, F. Franke, R. Villanueva-Vazquez, Y.-S. Lu, D. Tripathy, L. Chow, G.K. Babu, Y.-H. Im, D. Chandiwana, A. Gaur, B. Lanoue, K. Rodriguez-Lorenc, A. Bardia

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, у жінок у пременопаузі з поширеним HR+/HER2- PM3: результати лікування рибоциклібом у поєднанні з ендокринною терапією

Дані рандомізованого клінічного дослідження III фази MONALEESA-7

У своїй клінічній практиці онкологи неодноразово стикаються з певними труднощами у лікуванні раку молочної залози (PM3). Ці труднощі пов'язані не тільки з появою резистентності до лікування, а й із потребою забезпечення підтримки належної якості життя (ЯЖ) у молодих пацієнток.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, 2019) та останніми даними консенсусу Європейської школи онкології і Європейського товариства медичної онкології (2018) як терапію першої лінії у жінок у пременопаузі з гормон-рецепторпозитивним (HR+), негативним за експресією рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2-) поширеним PM3 рекомендовано призначати інгібітор цикліназидної кінрази 4/6 (CDK4/6) у поєднанні з ендокринною терапією (ET) [1, 2]. Ефективність такого режиму терапії порівнювали з плацебо у поєднанні з гозереліном і нестероїдним інгібітором ароматази (HIA) летрозолом або анастрозолом чи тамоксифеном у пацієнток у пременопаузі з HR+/HER2- PM3 у клінічному дослідженні III фази MONALEESA-7 [4].

У рамках цього клінічного дослідження було показано, що медіана виживаності без прогресування (ВБП) була більшою та складала 23,8 міс у групі рибоциклібу, тоді як у групі плацебо – 13,0 міс (відношення ризиків – BP – 0,55; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,44-0,69; $p < 0,0001$). Додавання рибоциклібу до ET також сприяло зростанню загальної виживаності (ЗВ) зі зниженням відносного ризику смерті на 29% порівняно з плацебо (BP 0,71; 95% ДІ 0,54-0,95; $p = 0,00973$). ЗВ через 42 міс спостереження складала 70,2% (95% ДІ 63,5-76,0) у групі рибоциклібу та 46,0% (95% ДІ 32,0-58,9) у групі плацебо [5].

Як правило, профіль безпеки можна було контролювати шляхом модифікації дози та схеми лікування [4].

Вторинним завданням дослідження MONALEESA-7 було оцінювання повідомлених пацієнтками результатів (Patient-reported Outcomes, PRO) щодо їх ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям (Health-related Quality of Life, HRQoL).

Матеріали та методи

Повідомлені пацієнтками результати

PRO оцінювали на основі затверджених Європейською організацією з вивчення лікування онкологічних захворювань (EORTC) анкет ЯЖ (QLQ-C30) з модулем специфічних для PM3 запитань (QLQ-BR23). Анкету EQ-5D-5L використовували для оцінювання показників PRO щодо ЯЖ пацієнток, їх працездатності, симптомів захворювання та побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням.

Час до настання погіршення (TTD) $\geq 10\%$ за шкалою загального стану/ЯЖ та вторинні результати PRO за анкетой EORTC QLQ-C30 були проаналізовані на основі 10-бального порога, який вважається еталоном клінічної значущості [6, 7]. Погіршення стану на 10% трактувалося як зниження показника ЯЖ $\geq 10\%$ порівняно з початковим за умови відсутності подальшого покращення ЯЖ вище цього порога протягом усього періоду лікування або смерті внаслідок будь-якої з причин.

Результати

Розподіл учасників

Як повідомлялося раніше, на момент закінчення збору даних 30 листопада 2018 р. 116 (34,6%) пацієнток групи рибоциклібу та 57 (16,9%) хворих групи плацебо продовжили лікування [5]. На час закінчення збору даних 219 (65,4%) пацієнток, які приймали рибоцикліб, та 280 (83,1%) хворих, яким призначали плацебо, припинили терапію. Головною причиною припинення лікування стало прогресування захворювання, яке спостерігалось у 51,6% учасників групи рибоциклібу та у 68,2% групи плацебо відповідно.

ЯЖ

ЯЖ оцінювали на початку дослідження та протягом усього лікування. 90 та 83% хворих груп рибоциклібу та плацебо відповідно заповнювали анкету EORTC QLQ-C30 на початку дослідження та через ≥ 1 період від його початку. Медіана TTD $\geq 10\%$ HRQoL значно зменшилася при застосуванні рибоциклібу порівняно з плацебо (35,8 проти 23,3 міс відповідно; BP 0,67; 95% ДІ 0,52-0,86; рис.).

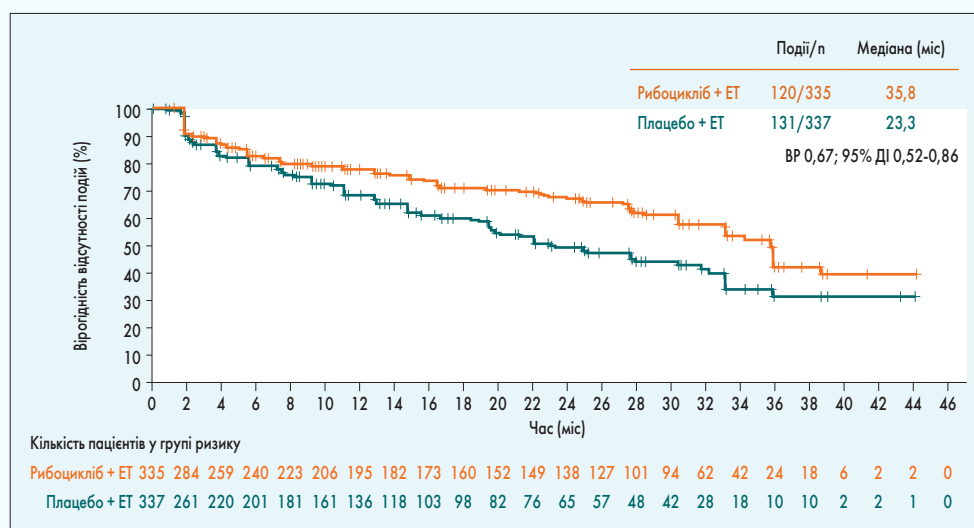


Рис. Час до настання погіршення $\geq 10\%$ загальної HRQoL у пацієнток, які отримували рибоцикліб, порівняно з плацебо

Зіставні результати були отримані при визначенні TTD $\geq 5\%$ (медіана у групі рибоциклібу складала 35,8 міс проти 23,3 у групі плацебо; BP 0,65; 95% ДІ 0,51-0,84) та TTD $\geq 15\%$ (медіана становила 38,7 та 33,1 міс у групі рибоциклібу та плацебо відповідно; BP 0,69; 95% ДІ 0,52-0,92). У пацієнток, які отримували рибоцикліб і в яких не відмічалось прогресування захворювання, спостерігалось відстрочення TTD $\geq 10\%$ HRQoL порівняно з учасниками, в яких захворювання прогресувало (медіана не досягнута – НД – проти 24,0 міс відповідно; BP 0,31; 95% ДІ 0,21-0,48).

Загальний стан здоров'я оцінювали як зміну від початкового рівня у лінійній моделі зі змішаними ефектами, в якій враховували дані лікування, фактори стратифікації та початкові показники стану здоров'я. Початкові показники загального стану здоров'я склали 64,7 у групі рибоциклібу та 65,1 у групі плацебо та були порівнянними зі значенням, характерним для великої загальної (неспецифічної для раку) популяції жінок віком 40-49 років у Північній Америці та Європі, в якій даний показник становив 62,9 [8]. Після 25 циклів, що відповідає середній тривалості лікування 2 роки в групі рибоциклібу [5], зміна середнього бала від початкового рівня в групі рибоциклібу ($n=164$) та в групі плацебо ($n=92$) становила +3,9 і +2,2 бала відповідно. Наприкінці лікування зміна середнього бала від початкового рівня в групі рибоциклібу ($n=182$) та у групі плацебо ($n=236$) дорівнювала -4,0 та -3,2 бала відповідно.

Лікування рибоциклібом при порівнянні з плацебо також супроводжувалося тривалішим покращенням ключових субдоменив опитувальника EORTC QLQ-C30, включаючи біль і втому. У групі рибоциклібу медіана TTD $\geq 10\%$ больового синдрому не була досягнута порівняно з групою плацебо (BP 0,65; 95% ДІ 0,45-0,92). Результати оцінювання TTD $\geq 10\%$ втомі не були настільки значущими, як загальної ЯЖ чи болю (BP 0,76; 95% ДІ 0,56-1,02). Порівнянні дані щодо переваг лікування рибоциклібом з результатами оцінювання загального стану здоров'я були отримані при оцінюванні TTD $\geq 10\%$ фізичного, емоційного та соціального показників.

Рибоцикліб схвалений до застосування у комбінації з HIA у пацієнток у пременопаузі, тому було проведено аналіз загального стану здоров'я та субдоменив EORTC QLQ-C30 опитувальника у когорті пацієнток, які приймали HIA (група рибоциклібу, $n=248$; плацебо, $n=247$). Результати в когорті HIA були загалом порівнянними з тими, що спостерігалися в загальній популяції пацієнток. Медіана TTD $\geq 10\%$ загального стану здоров'я становила 34,2 міс у групі рибоциклібу та 23,3 міс у групі плацебо (BP 0,69; 95% ДІ 0,52-0,91). У ключовому субдомени болю середня TTD $\geq 10\%$ не була досягнута у жодній з груп, проте BP було вищим у групі рибоциклібу (BP 0,64; 95% ДІ 0,43-0,96). Крім того, відмічалась дещо більша медіана TTD $\geq 10\%$ у групі рибоциклібу порівняно з плацебо (BP 0,78; 95% ДІ 0,56-1,10).

Обговорення

Таким чином, у дослідженні MONALEESA-7 було продемонстровано статистично значущі переваги щодо ВБП і ЗВ та керований профіль безпеки при застосуванні рибоциклібу у поєднанні з ET порівняно з призначенням плацебо та ET [4, 5]. Іншим ключовим аспектом клінічної користі комбінації рибоциклібу з ET, продемонстрованої у клінічному дослідженні, є HRQoL, що особливо актуально для жінок у пременопаузі, оскільки молоді пацієнтки можуть зіткнутися з істотним неспокоєм щодо впливу PM3 на їх здатність піклуватися про сім'ю та кар'єру [9]. У цьому дослідженні HRQoL зберігалася протягом усього лікування, а TTD загального стану здоров'я, ключових субдоменив болю та втомі був відстрочений при застосуванні рибоциклібу порівняно з плацебо. Схожі результати було отримано при застосуванні рибоциклібу порівняно з плацебо у когорті пацієнток, які приймали HIA.

У MONALEESA-7 подовження ВБП у групі рибоциклібу супроводжувалося покращенням загального стану порівняно з плацебо. Тобто у пацієнток, які отримували рибоцикліб, відмічався вищий рівень ЯЖ та довший період без прогресування захворювання, що, ймовірно, є ключовими факторами, які сприяють збільшенню тривалості TTD $\geq 10\%$ загального стану здоров'я у групі рибоциклібу.

Оцінка клінічної ефективності лікарського засобу базується на даних про ефективність, безпеку та HRQoL. Переваги щодо ВБП у групі рибоциклібу відмічалися у всіх трьох дослідженнях MONALEESA [4, 10-12]. У дослідженнях MONALEESA-3 та MONALEESA-7 у пацієнток, які приймали рибоцикліб, також було продемонстровано статистично значущі переваги щодо ЗВ [5, 13]. Профіль безпеки рибоциклібу чітко визначений і добре піддається контролю. Відповідно до підтримання рівня ЯЖ у групі рибоциклібу у дослідженні MONALEESA-7 окремі аналізи PRO показали, що рівень ЯЖ також залишався стабільним протягом усього лікування при додаванні рибоциклібу до летрозолу у дослідженні MONALEESA-2 та при поєднанні рибоциклібу з фулвестрантом у дослідженні MONALEESA-3 [14, 15].

Слід зазначити, що переваги додавання інгібіторів CDK4/6 до ET у плані HRQoL були менш значущими в інших дослідженнях III фази, хоча порівняння у перехресних дослідженнях слід проводити з обережністю. У дослідженні MONARCH-3 було показано, що додавання абемациклібу до HIA не призвело до статистично та клінічно значущих відмінностей у загальному стані здоров'я, про яке повідомляли пацієнтки. Однак слід враховувати той факт, що результати TTD в балах EORTC на момент написання цієї статті не були повідомлені [17]. У дослідженні PALOMA-2 оцінювання ЯЖ для палбоциклібу та летрозолу не проводилося за шкалою глобального стану здоров'я QLQ-EORTC C30, однак результати аналізу TTD за шкалою функціональної оцінки протипухлинної терапії PM3 (FACT-B) були зіставними у групах палбоциклібу та плацебо (BP 0,88; 95% ДІ 0,67-1,16) [18]. Результати досліджень MONARCH-3 і PALOMA-2 особливо актуальні, у них також вивчали ефективність поєднання інгібітору CDK4/6 з HIA у першій лінії терапії, хоча переважно у пацієнток у постменопаузі.

Таким чином, враховуючи значну клінічну користь в аспекті ВБП і ЗВ, що спостерігається в дослідженні MONALEESA-7, варто відзначити, що рибоцикліб у поєднанні з ET покращує ЯЖ у цій популяції пацієнток. Це підтверджує загальні клінічні переваги комбінованої терапії на основі інгібіторів CDK4/6 у лікуванні пацієнток у перт перименопаузі з HR+/HER2- PM3.

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Harbeck N. et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1-8. DOI: 10.1177/1758835920943065.

Переклала з англ. Ірина Неміш

Більше матеріалів тут:



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 рибосиклібу сукцинату, що еквівалентно рибосиклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевопоширеним 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 лютеїнізуючого гормону релізінг-гормону (ЛГРГ). **Протипоказання.** 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-транспортів Р-пр, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортів, 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. Рибосикліб 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 рибосиклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складатиме 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. Пацієнтам 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 препарату 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.

1. Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(7): 904-915.

2. Slamon DJ. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018; 36(24): 2465-2472.

3. Hortobagyi GN. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1; 29(7): 1541-1547. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov 1; 30(11): 1842.

* **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 mPM3) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування <12 міс без ГТ для лікування mPM3). 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 виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу КІСКАЛІ® 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.