Комбинация палбоциклиба и летрозола при распространенном раке молочной железы

Гормон-рецептор-позитивный рак молочной железы (РМЖ) – самый распространенный тип РМЖ, составляющий около 60-65% всех случаев. Более 50 лет лечение гормон-рецептор-позитивного РМЖ было направлено на эстроген-рецепторный сигнальный путь. Тем не менее в большинстве случаев развивается как первичная, так и вторичная резистентность к гормональной терапии, что требует новых подходов к лечению. Палбоциклиб – таргетный препарат, избирательно ингибирующий циклин-зависимые киназы CDK4 и CDK6, что приводит к восстановлению контроля клеточного цикла и подавлению роста злокачественных клеток у больных с эстроген-рецептор-позитивным/HER2-негативным РМЖ (ER+/HER2- РМЖ).

Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой большое семейство серин-треониновых киназ, которые играют важную роль в регуляции прогрессирования клеточного цикла. Взаимодействие циклина D с CDK4 и CDK6 облегчает гиперфосфорилирование продукта гена ретинобластомы (Rb), что приводит к клеточному прогрессированию от фазы G1 к S-фазе клеточного цикла. Альтерация в сигнальном пути циклин-D-CDK4/6-Rb, которая встречается при многих злокачественных образованиях и ассоциирована с эндокринной резистентностью при РМЖ, приводит к утрате регуляции контрольной точки Rb. Альтерации включают в себя циклин-D амплификацию, потерю или мутацию Rb, утрату негативных регуляторов, таких как p16.

Палбоциклиб является таргетным препаратом, который ингибирует CDK4 и CDK6. Данные доклинических исследований показали способность палбоциклиба ингибировать рост эстроген-позитивных злокачественных клеток при РМЖ, действуя синергически с антиэстрогенами и нивелируя эндокринную резистентность.

Эти данные послужили основанием для проведения рандомизированного исследования II фазы PALOMA-1, в котором эффективность палбоциклиба в комбинации с летрозолом сравнивалась с монотерапией летрозолом в первой линии терапии у женщин в постменопаузе с распространенным РМЖ, с экспрессией рецепторов эстрогенов в отсутствие экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста РМЖ.

По результатам исследования PALOMA-1 палбоциклиб в комбинации с летрозолом показал значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с монотерапией летрозолом, что дало основания Управлению по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США одобрить эту комбинацию к применению у пациенток с распространенным ER+/HER2- РМЖ.

PALOMA-2 – более крупное исследование – было разработано для подтверждения результатов PALOMA-1 и дальнейшей оценки безопасности и эффективности комбинации палбоциклиба и летрозола в качестве первой линии терапии у женщин в постменопаузе с распространенным ER+/HER2- РМЖ.

Дизайн исследования

В двойном слепом исследовании III фазы пациентки были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала палбоциклиб (125 мг/день перорально в течение 3 недель, 1 неделя перерыв) и летрозол (2,5 мг/день перорально постоянно), вторая – плацебо + летрозол. Пациентки были стратифицированы с учетом расположения опухоли, времени без прогрессирования от момента окончания неоадъювантой или адъювантной терапии, предшествующей гормонотерапии.

Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST (версия 1.1), развития неприемлемых токсических эффектов или отказа от дальнейшего лечения.

Пациентки

В исследование были включены женщины с распространенным ER+/HER2- РМЖ, ранее не получавшие системную терапию. По возможности были получены свежие образцы биопсии рецидивирующих или метастатических опухолей. Статус HER2 определяли с использованием анализа, одобренного FDA. Критерием включения был период постменопаузы, а именно: предварительная двусторонняя овариэктомия, спонтанное прекращение менструаций в течение последних 12 мес и более, уровень фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола в постменопаузальных диапазонах. Были включены пациентки, получавшие адъювантную или неоадъювантную терапию нестероидными ингибиторами ароматазы, если болезнь не рецидивировала на фоне или в течение 12 мес после завершения лечения. Критериями включения также были адекватная функция органа, функциональный статус 0-2, возможность измерять очаги заболевания согласно критериям RECIST или только костные поражения.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования был показатель ВБП, т.е. время от рандомизации до рентгенологически подтвержденного прогрессирования заболевания или смерти пациентки. Кроме того, оценивались общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО), объективный ответ, длительность ответа, уровень клинического ответа (полный ответ, частичный ответ, стабилизация болезни в течение ≥24 недель), фармакокинетика, биомаркеры, а также профиль безопасности препаратов.

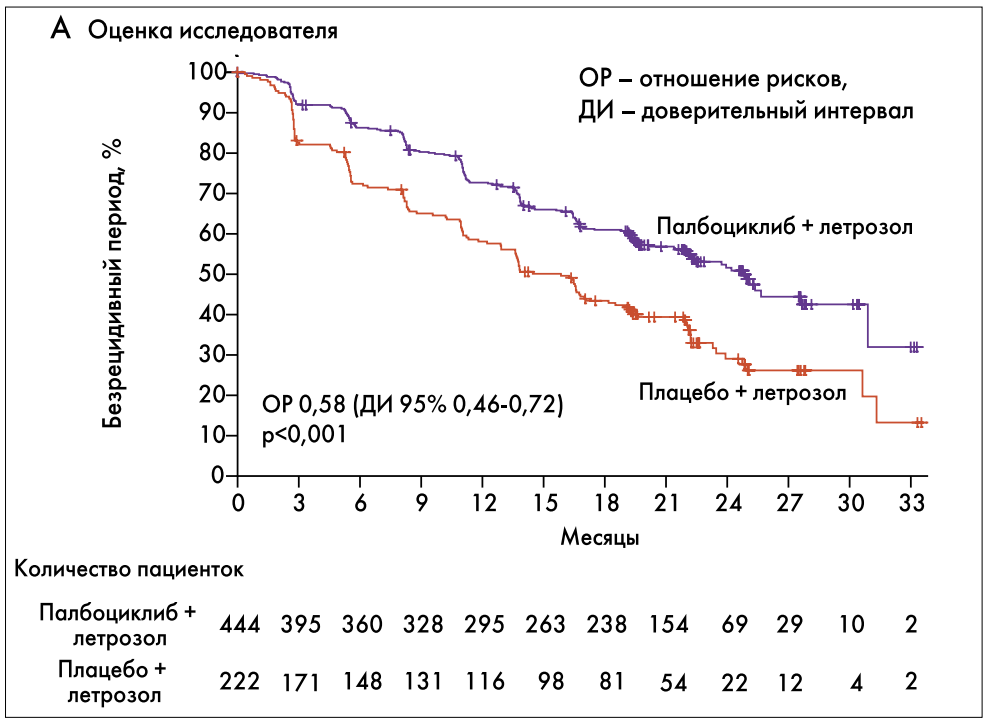
Результаты

С февраля 2013 по июль 2014 г. 666 женщин из 17 стран были отобраны для исследования и рандомизированы в соотношении 2:1 на группу палбоциклиб + летрозол (1-я группа, 444 пациентки) и группу плацебо + летрозол (2-я группа, 222 пациентки). На этапе рандомизации исследовательские группы были хорошо сбалансированы относительно базовых характеристик пациенток (табл. 1). Средний возраст составлял 62 года в 1-й группе и 61 – во 2-й. У 48,6% всех пациенток диагностировано висцеральное поражение, 62,8% получали системную терапию, у 37,2% недавно диагностировано прогрессирование заболевания, у 40,7% безрецидивный период составил >12 мес, а у 22,1% – <12 мес. Чуть меньше половины пациенток получили химиотерапию в качестве адъювантной или неоадъювантной терапии, а 56,3% из них ранее получали адъювантную гормональную терапию.

На момент проведения окончательного анализа (26 февраля 2016 г.) прогрессирование заболевания или смерть произошли в 331 случае, из них 43,7% – в 1-й группе и 61,7% – во 2-й. Продолжали терапию 44,8% пациенток в группе палбоциклиба и 27,5% – в группе плацебо. Доза палбоциклиба была снижена в соответствии с протоколом в 36% случаев в 1-й группе, тогда как во 2-й снижение дозы плацебо требовалось в 1,4% случаев. Основной причиной прекращения лечения было прогрессирование заболевания, которое произошло у 38,7 и 56,3% в 1-й и 2-й группах соответственно. Полное прекращение лечения в результате неблагоприятных явлений на фоне приема палбоциклиба или плацебо произошло у 7,4 и 4,5% пациенток в 1-й и 2-й группах соответственно.

Нежелательные явления

Наиболее частыми нежелательными явлениями в 1-й группе были нейтропения, лейкопения,



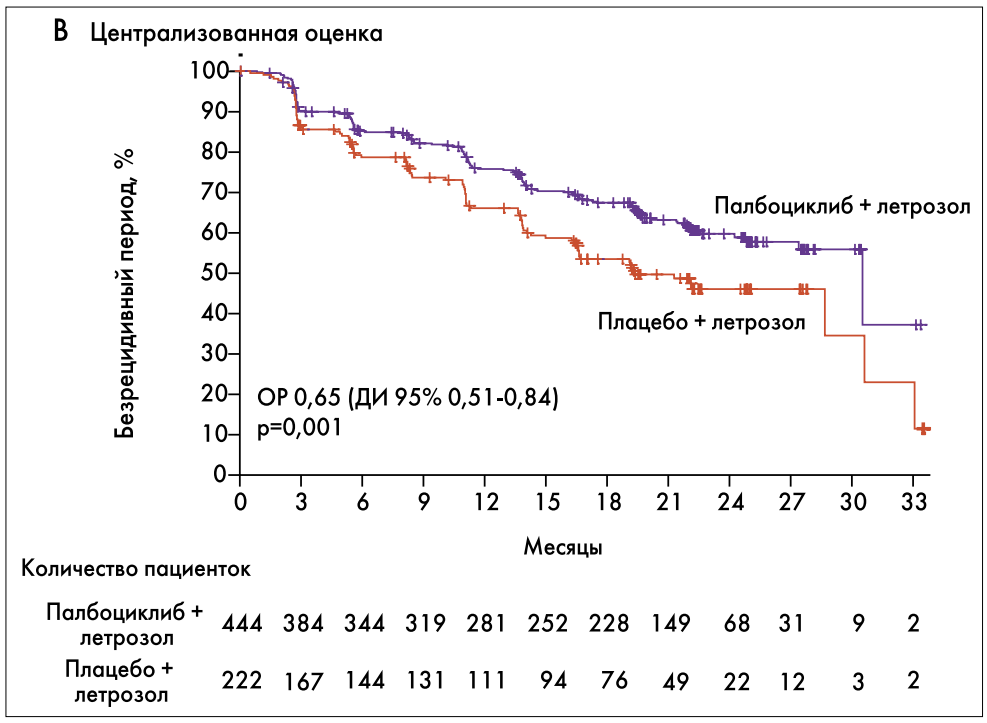


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

A. Безрецидивный период, по оценке исследователей (первичный анализ); медиана ВБП 24,8 мес (ДИ 95% 22,1 — не определено) в группе палбоциклиб + летрозол и 14,5 мес (ДИ 95% 12,9-17,1) в группе плацебо + летрозол.

B. Показатели безрецидивной выживаемости по результатам независимого анализа; медиана ВБП 30,5 мес (ДИ 95% 24,7 – не определено) в группе палбоциклиб + летрозол и 19,3 мес (ДИ 95% 16,4-30,6) в группе плацебо + летрозол.

Таблица 1. **Демографические и клинические характеристики пациенток**[1]

Характеристики	Палбоциклиб + летрозол (1-я группа, n=444)	Плацебо + летрозол (2-я группа, n=222)
Возраст		
Средний возраст (диапазон)	62 (30-89)	61 (28-88)
<65 лет – n/%	263/59,2	141/63,5
≥65 лет – n/%	181/40,8	81/36,5
Расовая принадлежность, n/%[2]		
Европейцы	344/77,5	172/77,5
Азиаты	65/14,6	30/13,5
Афроамериканцы	8/1,8	3/1,4
Другие	27/6,1	17/7,7
Функциональный статус по шкале ECOG, n/%[3]		
0	257/57,9	102/45,9
1	178/40,1	117/52,7
2	9/2	3/1,4
Стадия заболевания при первоначальной постановке диагноза, n/%		
I	51/11,5	30/13,5
II	137/30,9	68/30,6
III	72/16,2	39/17,6
IV	138/31,1	72/32,4
Неизвестно	36/8,1	12/5,4
Другое или данные отсутствуют[4]	10/2,3	1/0,5
Тип рецидива, n/%		
Локорегионарный	2/0,5	2/0,9
Локальный	6/1,4	3/1,4
Регионарный	3/0,7	1/0,5
Отдаленный	294/66,2	145/65,3
Впервые выявленный	139/31,3	71/32
Безрецидивный период, n/%[5]		
Впервые выявленное метастазирование	167/37,6	81/36,5
≤12 мес	99/22,3	48/21,6
>12 мес	178/40,1	93/41,9
Очаги поражения, n/%		
Висцеральные	214/48,2	110/49,5
Невисцеральные	230/51,8	112/50,5
Только кости	103/23,2	48/21,6
Количество пораженных участков, n/%		
1	138/31,1	66/29,7
2	117/26,4	52/23,4
3	112/25,2	61/27,5
≥4	77/17,3	43/19,4
Ранее проводимая адъювантная или неоадъювантная терапия, n/%		
Химиотерапия	213/48	109/49,1
Неоадъювантная	54/12,2	32/14,4
Адъювантная	180/40,5	89/40,1
Адъювантная гормональная терапия[6]	249/56,1	126/56,8
Тамоксифен	209/47,1	98/44,1
Анастрозол	56/12,6	29/13,1
Летрозол	36/8,1	16/7,2
Экземестан	30/6,8	13/5,9
Гозерелин	5/1,1	6/2,7
Торемифен	7/1,6	1/0,5
Другое	3/0,7	4/1,8

[1] Не было выявлено существенных различий в исходных характеристиках между двумя группами, за исключением показателей функционального статуса по шкале Восточной объединенной группы онкологов – ECOG (p=0,004). Некоторые данные не суммируются до 100% из-за округления.
[2] Расовая принадлежность определялась самими пациентками.
[3] Функциональный статус ECOG измеряется по пятибалльной шкале, 0 означает отсутствие симптомов, более высокие цифры указывают на уменьшение способности к самообслуживанию.
[4] «Другое» – это возможность выбора варианта ответа в форме клинического отчета, если ни один из доступных вариантов не приемлем; «данные отсутствуют» означает, что поле не было заполнено, потому что информация была недоступна.
[5] Безрецидивный период – время от завершения адъювантной или неоадъювантной терапии до возникновения рецидива. Впервые выявленное метастазирование (именуемое в протоколе de novo metastatic) относится к пациенткам, которые не получали какой-либо предшествующей системной терапии, и определение безрецидивного периода было невозможным.
[6] Пациентки, которые получали анастрозол или летрозол в качестве компонента адъювантной или неоадъювантной терапии, были исключены из исследования, если у них заболевание прогрессировало на фоне приема или в течение 12 мес после завершения терапии.

Таблица 2. **Нежелательные явления, имевшие место по крайней мере у 10% пациенток**

Нежелательные явления	Палбоциклиб + летрозол (1-я группа, n=444)			Плацебо + летрозол (2-я группа, n=222)[1]		
	Степени тяжести			Степени тяжести		
	любая	3	4[2]	любая	3	4
Количество пациенток, n/%						
Любое нежелательное явление	439/98,9	276/62,2	60/13,5	212/95,5	49/22,1	5/2,3
Нейтропения[3]	353/79,5	249/56,1	46/10,4	14/6,3	2/0,9	1/0,5
Лейкопения[4]	173/39	107/24,1	3/0,7	5/2,3	0	0
Утомляемость	166/37,4	8/1,8	0	61/27,5	1/0,5	0
Тошнота	156/35,1	1/0,2	0	58/26,1	4/1,8	0
Артралгия	148/33,3	3/0,7	0	75/33,8	1/0,5	0
Алопеция[5]	146/32,9	0	0	35/15,8	0	0
Диарея	116/26,1	6/1,4	0	43/19,4	3/1,4	0
Кашель	111/25	0	0	42/18,9	0	0
Анемия[6]	107/24,1	23/5,2	1/0,2	20/9	4/1,8	0
Боль в спине	96/21,6	6/1,4	0	48/21,6	0	0
Головная боль	95/21,4	1/0,2	0	58/26,1	4/1,8	0
Приливы	93/20,9	0	0	68/30,6	0	0
Запор	86/19,4	2/0,5	0	34/15,3	1/0,5	0
Сыпь[7]	79/17,8	4/0,9	0	26/11,7	1/0,5	0
Астения	75/16,9	10/2,3	0	26/11,7	0	0
Тромбоцитопения[8]	69/15,5	6/1,4	1/0,2	3/1,4	0	0
Рвота	69/15,5	2/0,5	0	37/16,7	3/1,4	0
Боль в конечностях	68/15,3	1/0,2	0	39/17,6	3/1,4	0
Стоматит	68/15,3	1/0,2	0	13/5,9	0	0
Сниженный аппетит	66/14,9	3/0,7	0	20/9	0	0
Одышка	66/14,9	5/1,1	0	30/13,5	3/1,4	0
Бессонница	66/14,9	0	0	26/11,7	0	0
Головокружение	63/14,2	2/0,5	0	33/14,9	0	0
Назофарингит	62/14	0	0	22/9,9	0	0
Инфекция верхних дыхательных путей	59/13,3	0	0	25/11,3	0	0
Сухость кожи	55/12,4	0	0	13/5,9	0	0
Пирексия	55/12,4	0	0	19/8,6	0	0
Миалгия	53/11,9	0	0	20/9	0	0
Инфекция мочевыводящих путей	53/11,9	5/1,1	0	17/7,7	0	0
Боль в животе	50/11,3	4/0,9	0	12/5,4	0	0
Периферический отек	50/11,3	0	0	14/6,3	0	0
Дисгевзия	45/10,1	0	0	11/5	0	0
Диспепсия	41/9,2	0	0	27/12,2	1/0,5	0
Тревога	36/8,1	0	0	25/11,3	0	0

[1] Во 2-й группе произошел 1 летальный случай вторично по отношению к инфекции нижних дыхательных путей и легочной эмболии. Считается, что это связано с лечением.
[2] Нежелательные явления 4 степени в 1-й группе, о которых сообщалось, но которые не были внесены: повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня креатинина, фебрильная нейтропения, легочная эмболия, острая почечная недостаточность, гиперурикемия, острый панкреатит, патологический перелом, перикардиальный выпот, сепсис, повышенный уровень амилазы, стеноз аортального клапана, отек легких, стафилококковая бактериемия, ишемический инсульт, уросепсис и повышенный уровень липазы. Эти явления (за исключением повышенного уровня липазы, о котором сообщалось в двух случаях) регистрировались у каждой пациентки.
[3] Нейтропения была классифицирована в соответствии с медицинским словарем для регуляторной деятельности (МСРД), предпочтительные термины: нейтропения и уменьшение количества нейтрофилов. Фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 1,8% пациенток 1-й группы и не наблюдалась во 2-й.
[4] Лейкопения была классифицирована в соответствии с МСРД, предпочтительные термины: лейкопения и уменьшение количества лейкоцитов.
[5] В 1-й группе у 30,2% пациенток была алопеция 1 степени тяжести, у 2,7% – 2. Во 2-й группе у 14,9% больных была алопеция 1 степени, у 0,9% – 2.
[6] Анемия была классифицирована в соответствии с МСРД, предпочтительные термины: анемия, уменьшение гематокрита и гемоглобина.
[7] Сыпь была классифицирована в соответствии с МСРД и включает в себя дерматит, угревую, эритематозную, макулопапулезную сыпь, папулы, зуд и токсическую эритему.
[8] Тромбоцитопения была классифицирована в соответствии с МСРД, предпочтительные термины: снижение количества тромбоцитов и тромбоцитопения.

Таблица 3. **Наилучший показатель общего ответа, исходя из распределения по группам на этапе рандомизации**

Переменные	Палбоциклиб + летрозол (1-я группа, n=444)	Плацебо + летрозол (2-я группа, n=222)	Отношение шансов	Значение p
Все рандомизированные пациентки	444	222		
Частота объективного ответа, %/ДИ 95%[1]	42,1/37,5-46,9	34,7/28,4-41,3	1,40/0,98-2,01	0,06
Частота клинического ответа, %/ДИ 95%[2]	84,9/81,2-88,1	70,3/63,8-76,2	2,39/1,58-3,59	<0,001
Медиана продолжительности ответа, мес/ДИ 95%	22,5/19,8-28,0	16,8/14,2-28,5[3]		
Пациентки с измеряемыми очагами заболевания[4]	338	171		
Частота объективного ответа, %/ДИ 95%[1]	55,3/49,9-60,7	44,4/36,9-52,2	1,55/1,05-2,28	0,03
Частота клинического ответа, %/ДИ 95%[2]	84,3/80-88	70,8/63,3-77,5	2,23/1,39-3,56	<0,001
Медиана продолжительности ответа, мес/ДИ 95%	22,5/19,8-28,0	16,8/15,4-28,5		

[1] Уровень объективного ответа определялся как процент пациенток, у которых был подтвержден полный или частичный ответ.
[2] Коэффициент клинической эффективности ответа определялся как процент пациенток, у которых был подтвержден полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания в течение ≥24 недель.
[3] Вначале в исследование была включена одна пациентка с поражением костей. У остальных пациенток были измеряемые очаги заболевания.
[4] Измерение очагов проводилось в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST), версия 1.1.

Продолжение на стр. 42.

Комбинация палбоциклиба и летрозола при распространенном раке молочной железы

Продолжение. Начало на стр. 40.

утомляемость, тошнота, артралгия и алопеция (табл. 2). За исключением случаев нейтропении и лейкопении, у 57% пациенток наблюдались неблагоприятные события с максимальной степенью тяжести 1 или 2 и 39,2% сообщили о событиях 3 или выше степени. Гематологические побочные эффекты включали в себя нейтропению (79,5 и 6,3% пациенток в 1-й и 2-й группе соответственно), лейкопению (39 и 2,3%), анемию (24,1 и 9%) и тромбоцитопению (15,5 и 1,4%). Гематологические нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести: нейтропения (66,5 против 1,4%), лейкопения (24,8 против 0%), анемия (5,4 против 1,8%) и тромбоцитопения (1,6 против 0%).

Фебрильная нейтропения 3 или 4 степени тяжести наблюдалась у 1,8% в 1-й группе, тогда как во 2-й не было отмечено ни одного случая. Наиболее частыми негематологическими побочными эффектами были утомляемость (37,4 против 27,5%), тошнота (35,1 против 26,1%) и артралгия (33,3 против 33,8%). У пациенток 1-й группы отмечалась более высокая, чем во 2-й, частота возникновения алопеции 1 степени (30,2 против 14,9%). Другие неблагоприятные события, частота которых также была выше в 1-й группе, – диарея (26,1 против 19,4%), кашель (25 против 18,9%) и стоматит (15,3 против 5,9%). Частота возникновения головной боли, так же, как и частота приливов, в 1-й группе были ниже, чем во 2-й (21,4 против 26,1% и 20,9 против 30,6% соответственно). Более чем у 2,5% пациенток 1-й группы не наблюдалось негематологических событий 3 или 4 степени.

В целом серьезные побочные эффекты наблюдались у 19,6% пациенток 1-й группы и у 12,6% – 2-й. Тяжелая фебрильная нейтропения была зарегистрирована только у больных, получавших палбоциклиб + летрозол (1,6%). Легочная эмболия произошла у 0,9% пациенток 1-й группы и у 1,4% – 2-й. Смертельный исход наступил в 10 случаях в группе палбоциклиб + летрозол (2,3%) и в 4 случаях – в группе плацебо + летрозол (1,8%). Одна смерть во 2-й группе была связана с режимом исследования.

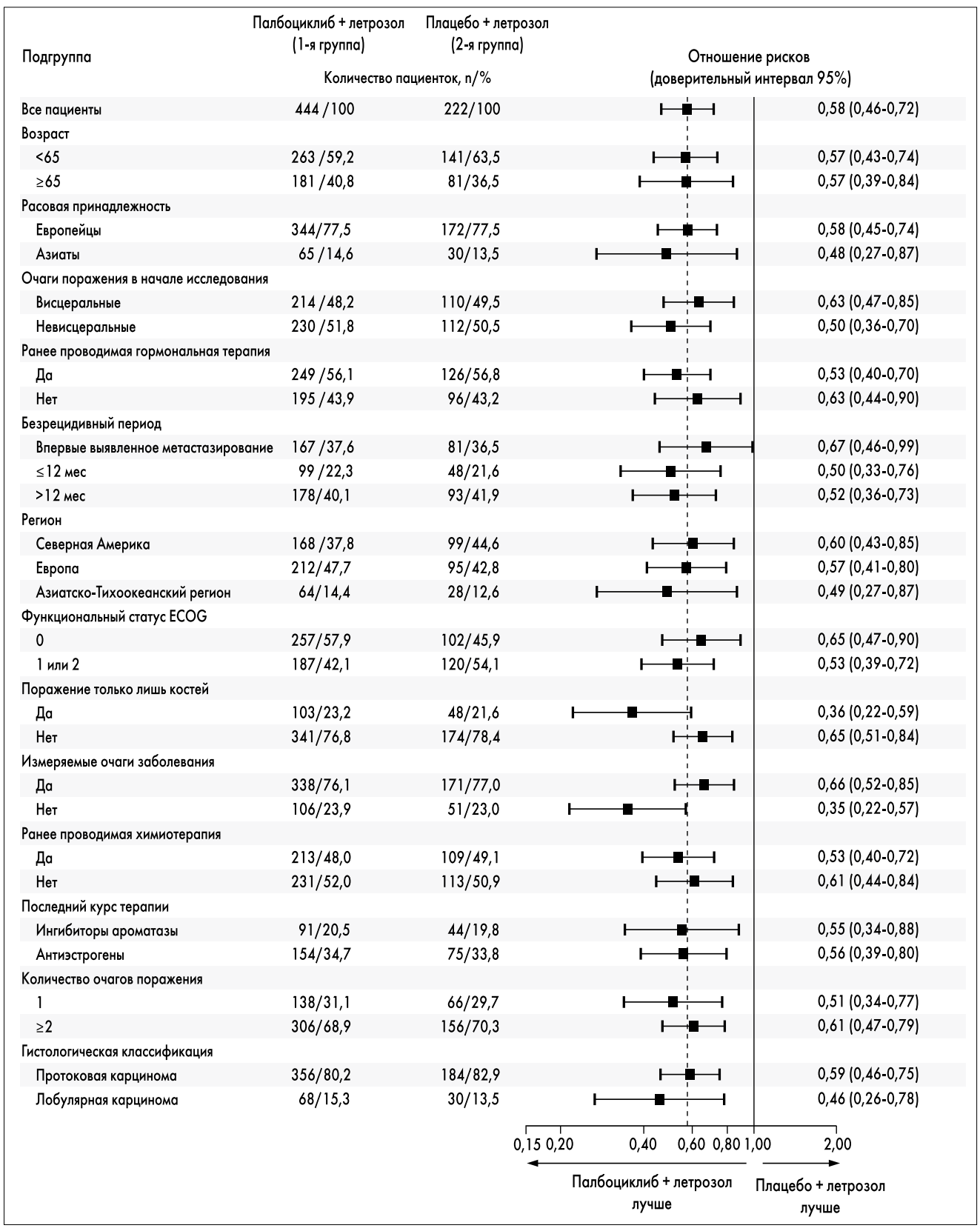


Рис. 2. Анализ ВБП в подгруппах

Показано отношение рисков (ДИ 95%) при прогрессировании заболевания или смерти в различных подгруппах. Впервые выявленное метастазирование, именуемое в протоколе «*de novo metastatic*», относится к пациенткам, которые не получали какой-либо предшествующей системной терапии, вследствие чего было невозможно определить безрецидивный период. Функциональный статус ECOG измеряется по пятибалльной шкале, 0 означает отсутствие симптомов, более высокие цифры указывают на снижение способности к самообслуживанию. Протоковая карцинома включает в себя диффузную аденокарциному, смешанную аденокарциному, аденокарциному и собственно протоковую карциному.
Данные о пациентках с различными гистологическими особенностями не приводятся из-за небольшого размера выборки.

Эффективность комбинации палбоциклиба и летрозола

В исследовании PALOMA-2 была достигнута первичная конечная точка, по результатам исследования медиана ВБП составила 24,8 мес (палбоциклиб + летрозол) и 14,5 мес (плацебо + летрозол), что также подтвердилось результатами независимого наблюдения. Медиана продолжительности наблюдения составила 23 мес (рис. 1.)

Анализ ВБП в подгруппах по факторам стратификации и другим исходным характеристикам подтвердил эффективность комбинации палбоциклиба и летрозола во всех подгруппах.

В анализ были включены пациентки с поражением (48,2% в 1-й группе против 49,5% во 2-й) и без поражения висцеральных органов (51,8 против 50,5%); пациентки, ранее получавшие гормональную терапию (56,1 против 56,8%), и те, которые ранее ее не получали (43,9 против 43,2%). Риск прогрессирования заболевания или смерти был также ниже в 1-й группе среди пациенток, у которых безрецидивный период составлял <12 мес (22,3 против 21,6%) и при безрецидивном периоде >12 мес (40,1 против 41,9%). В подгруппе пациенток с недавним метастазированием риск прогрессирования заболевания или смерти был ниже в 1-й группе: 37,6 против 36,5% (рис. 2).

Показатель ЧОО был также выше в группе больных, получавших палбоциклиб + летрозол (42,1 против 34,7%), и среди пациенток с измеряемыми очагами заболевания согласно критериям RECIST (55,3 против 44,4% соответственно). Показатель частоты клинического ответа составил 84,9 и 70,3% в 1-й и 2-й группах соответственно (табл. 3).

Это подтверждает эффективность и безопасность комбинации палбоциклиба и летрозола в качестве первой линии терапии у женщин в постменопаузе с распространенным ER-позитивным РМЖ. Установлено также, что эффективность данной комбинации не зависит от возраста, общего состояния, распространенности заболевания, предшествующей химио- или гормональной терапии, длительности безрецидивного периода после адъювантной терапии или гистологического подтипа.

Таким образом, исследование PALOMA-2 подтверждает полученные ранее данные о том, что палбоциклиб в сочетании с летрозолом приводит к значительному увеличению ВБП в сравнении с монотерапией летрозолом у женщин в постменопаузальном периоде с ER+/HER2- РМЖ, а ингибирование CDK4 и CDK6 эффективно в терапии первой линии. Применение этой комбинации в схемах клинических исследований может способствовать значительному улучшению результатов лечения пациенток с РМЖ.

Перевела с англ. ***Екатерина Марушко***

Статья печатается в сокращении.

Finn R. S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer, The New England Journal of Medicine, 2016.

WUKIBR0317010

Напечатано при поддержке Pfizer. H.C.P Corporation

ПРОРИВ
У ЛІКУВАННІ РМЗ‡2

ЗАРЕЄСТРОВАНО
В УКРАЇНІ5,6

ІБРАНС
палбоцикліб

ЗМІНЮЄ СТАНДАРТИ*

ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З МЕТАСТАТИЧНИМ HR+/HER2- РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ[1]

✓ **ІБРАНС + летрозол демонструє >2 років медіани ВБП у першій лінії терапії[3]**

✓ **ІБРАНС + фулвестрант подвоює медіану ВБП у другій лінії терапії[4]**

мРМЗ - метастатичний рак молочної залози
HR - рецептор гормону
HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2
‡мається на увазі лікування ER+/HER2- мРМЗ
*мається на увазі внесення препарату Ібранс (палбоцикліб) до рекомендацій NCCN v1 2017 з присвоєнням «Категорії 1» рекомендацій[1]
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 (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) поширеного або метастатичного раку молочної залози в комбінації з: летрозолом як початкова гормональна терапія у жінок у постменопаузі; фулвестрантом у жінок з прогресуванням захворювання після ендокринної терапії. Показання до застосування в комбінації з летрозолом затверджено відповідно до прискореної процедури затвердження на підставі показника виживаності без прогресування захворювання. Повна процедура затвердження для цього показання можлива тільки за умови 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 поспіль 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 летрозолу. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг, 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. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу ІБРАНСу приблизно в один і той самий час кожен день. Якщо пацієнта знудило 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, тріснуті або мають інші пошкодження. Жінки в перед/перименопаузному періоді, які отримують лікування комбінацією препарату ІБРАНС та фулвестранту, повинні отримувати агоністи рилізинг-фактора лютеїнізуючого 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 припиняється, дозу препарату ІБРАНС необхідно підвищити (по закінченню 3–5 періодів напіврозпаду інгібітору) до дози, яка застосовувалася до початку застосування потужного інгібітору CYP3A. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Протипокази:** Відсутні. **Побічна дія:** Найбільш поширеними побічними реакціями (частота виникнення ≥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, астенія, периферична нейропатія і носова кровотеча. Найбільш поширені побічні реакції (≥ 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 піреексію. *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 тяжких 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 повідомлялось у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ІБРАНС та летрозолом (5 %), та у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ІБРАНС та фулвестрантом в Дослідженні 2 (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 SULT2A1. In vivo палбоцикліб є інгібітором CYP3A, активність якого змінюється 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 кларитроміцином, індинавіром, ітраконазолом, кетоконазолом, лопінавіром/ритонавіром, саквінавіром, телапревіром, 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, ензалутамідом та звіробоєм продірявленим). **Фармакологічні властивості:** Палбоцикліб є інгібітором циклінзалежної кінази 4 та 6. Циклін D1 та циклін-залежні кінази 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 розповсюджування на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.
Перед застосуванням препарата необхідно ознайомитись з повною інструкцією.

Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50
www.pfizer.com

Pfizer Oncology