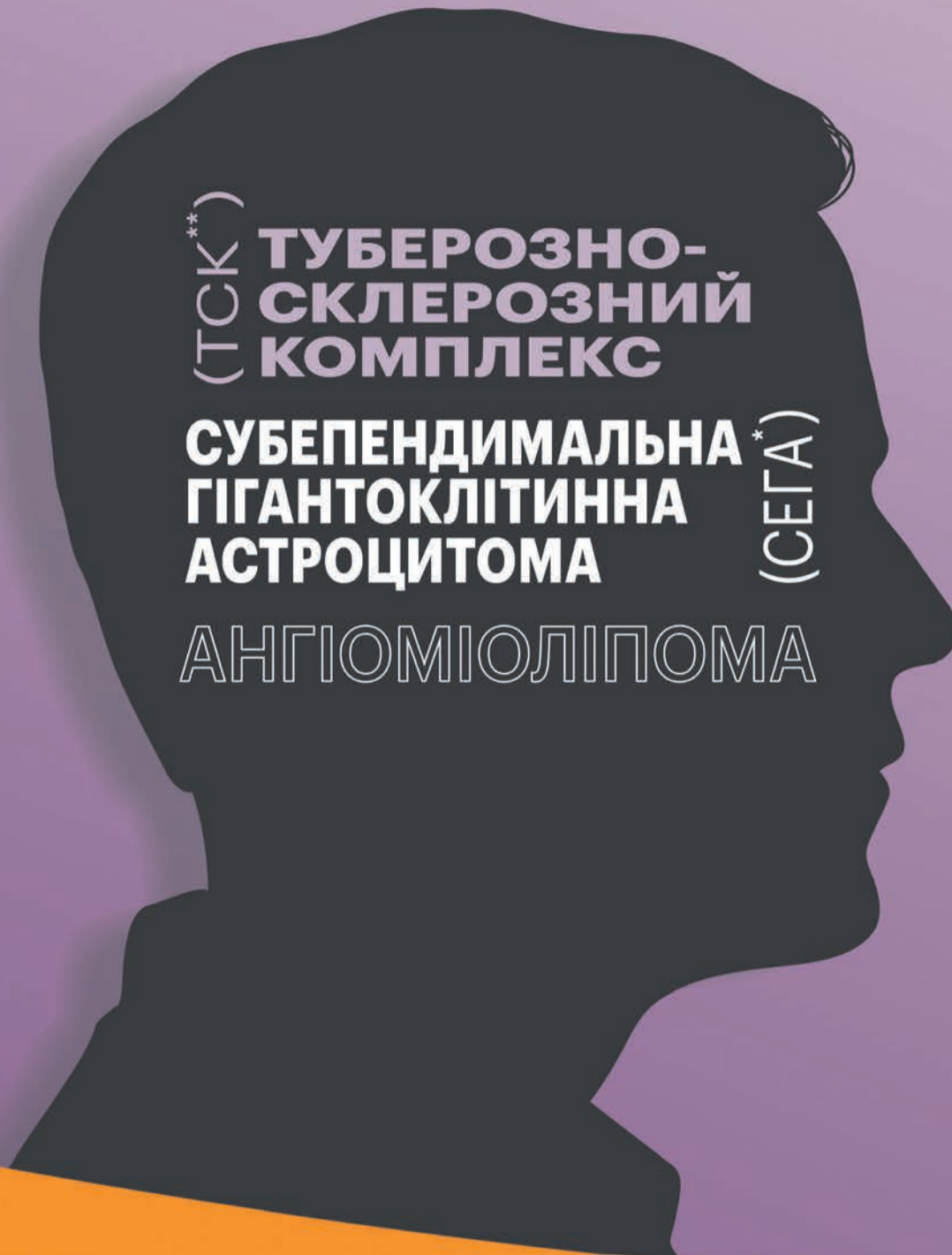


АФІНІТОР

сприяє тривалому контролю
проявів СЕГА* при ТСК**, 1



* СЕГА – субепендимальна гігантоклітинна астроцитома
** ТСК – туберозно-склерозний комплекс

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Афінітор.

Склад: діюча речовина: everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг евероліміусу.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнази.

Код АТС L01X E10.

Показання.

- Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екземестаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування.
- Лікування пацієнтів з нирково-клітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин).
- Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням.
- Лікування пацієнтів віком від 3 років із субепендимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного.
- Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання.

Доказ ґрунтується на аналізі зміни об'єму ангіоміоліпоми.

Дозування.

- Ниркова ангіоміоліпома, пов'язана із туберозно-склерозним комплексом (ТСК)

Рекомендована доза препарату Афінітор становить 10 мг 1 раз на добу.

- Нирково-клітинна карцинома (НКК), неоперабельні або метастатичні, добре чи помірно диференційовані нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НПЗ) на пізній стадії та гормон-рецептор-позитивний рак молочної залози.

Рекомендована доза Афінітору становить 10 мг 1 раз на добу. Лікування повинно тривати доти, доки спостерігається клінічний ефект або до появи неприйнятних проявів токсичності.

Противопозання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сироліміусу.

Побічні реакції.

Дуже часто: інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити; анемія, тромбоцитопенія; підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня глюкози, зниження рівня фосфатів, анорексія; порушення смакових відчуттів, головний біль, судороги; перикардальний випіт; пневмонія, задишка, епістаксис, кашель, плевральний випіт; стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота; підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; висипання, акне, вугровий дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів; втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грижа післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів.

Часто: лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремійний синдром, гемоліз; цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, дегідратація; безсоння, тривожність; сонливість, втрата смакових відчуттів; кон'юнктивіт, набряк повік, гіперемія ока; артеріальна гіпертензія, кровотечі, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, глотковий запалення, порушення дихання, кровохаркання, інфекції нижніх дихальних шляхів; гастрит, відчуття сухості у роті, біль у животі, дисфагія, диспепсія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубину; доплонно-підшошвий еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ексфолюація, оніхоклазія, ураження шкіри, помірна алопеція, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея / дисбаланс ЛГ/ФСГ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, еректильна дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість.

Нечасто: істинна еритроцитарна аплазія; гіпогонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; припливи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий альвеолярний протеїноз; гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових каналців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи.

Рідко: лейкоцитокластичний васкуліт.

Невідомої частоти: гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Реєстраційне посвідчення № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03. Наказ МОЗ України 29.11.2017 №1495

Література:
1. Bissler J., Kingswood J., Radzikowska E., Zonnenberg B., Elena Belousova S., Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. PLoS ONE 12(8): e0180939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939>. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Афінітор.

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій, інших заходів або для прямої перед очі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено.

Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартис».

Представництво компанії «Новартис 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

1129408/AFI/03.19/A3/1

Рибоциклизол как препарат первой линии терапии HR+ распространенного рака молочной железы

Согласно результатам промежуточного анализа исследования MONALEESA-2, в котором оценивались эффективность и безопасность сочетания рибоциклибозола с летрозолом в качестве стартовой терапии пациенток с распространенным гормон-рецептор-положительным (HR+) и HER2-отрицательным (HER2-) раком молочной железы (РГЖ), при комбинированной терапии наблюдалась более длительная выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с монотерапией летрозолом.

Более чем у 75% больных РГЖ на поверхности опухолевых клеток присутствуют рецепторы эстрогенов и прогестерона (HR+ опухоли). Стандартом первой линии терапии женщин с HR+ и HER2- распространенным РГЖ являются ингибиторы ароматаз, однако к ним у большинства пациенток через некоторое время развивается резистентность. Разработка эффективных методов, введение схем альтернативного ступенчатого лечения, повышающих чувствительность к гормональной терапии, является важной задачей для клиницистов. Ингибирование циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK 4/6) теоретически способно преодолеть или снизить устойчивость к эндокринной терапии пациенток с HR+ распространенным РГЖ при отсутствии экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (HER2-).

Известно, что цикл деления клетки регулируют киназы CDK 4/6 и их белковый регулятор циклин D1 (CCND1), являющийся непосредственной транскрипционной мишенью сигнального пути рецепторов эстрогенов. Основными маркерами устойчивости к гормональной терапии являются повышенная экспрессия CDK 4/6 и амплификация гена *CCND1*, которые часто встречаются у пациенток с HR+ РГЖ. Эффективной стратегией в первой линии терапии было торможение каскада реакций, вовлекающих циклин D1, CDK 4/6, ингибитор CDK 4 и белок ретинобластомы, которое применялось не только у пациенток с HR+ распространенным РГЖ, но и при прогрессировании заболевания на фоне гормональной терапии.

Рибоциклизол представляет собой пероральный селективный низкомолекулярный ингибитор CDK 4/6, который блокирует фосфорилирование белка ретинобластомы, тем самым препятствуя делению клетки и индуцируя остановку клеточного цикла в фазе G1. Ранее было доказано, что рибоциклизол проявляет противоопухолевую активность в отношении эстроген-рецептор-положительной модели ксенотрансплантатов РГЖ как при самостоятельном применении, так и в сочетании с летрозолом и ингибитором фосфадитилинозитол-3-киназы. В исследовании IV фазы у женщин в постменопаузе с эстроген-рецептор-положительным и HER2- РГЖ при одновременном применении с летрозолом рибоциклизол имел приемлемый профиль безопасности и продемонстрировал клиническую активность.

Методы

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы MONALEESA-2 проводилось в 29 странах с участием 223 клинических баз. Пациенток разделили на две группы для получения селективного ингибитора CDK 4/6 рибоциклибозола + летрозол или плацебо + летрозол. Авторы выбрали дозу рибоциклибозола 600 мг/день на основании результатов исследования I фазы. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с наличием или отсутствием метастазов в легких и печени. Пациентки получали лечение до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности, летального исхода или прекращения приема рибоциклибозола или летрозола по любой другой причине.

В исследование были включены 668 женщин в постменопаузе с HR+ и HER2- рецидивировавшим или метастатическим РГЖ на поздней стадии, которые ранее не получали системной терапии по поводу заболевания поздней стадии. Первичной конечной точкой была медиана ВБП; вторичные конечные точки включали общую выживаемость, суммарную эффективность лечения и безопасность. Пациентки имели измеримые проявления заболевания (согласно критериям оценки объективного ответа при солидных опухолях REGIST) или как минимум единичное поражение кости, функциональный статус по ECOG 0 или 1 при сохраненных функциях органов и костного мозга.

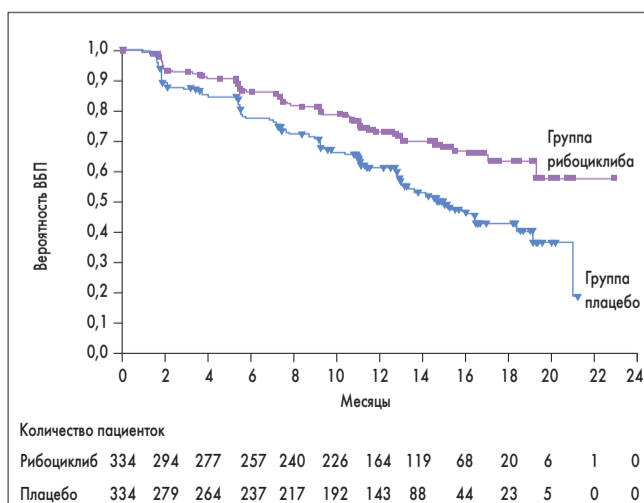


Рис. Выживаемость без прогрессирования

Из исследования исключались пациентки с прогрессирующим заболеванием, которые ранее получали терапию ингибиторами CDK 4/6, систематическую химио- или гормональную терапию, в том числе адъювантную или неадъювантную терапию нестероидным ингибитором ароматаз. Также к исследованию не допускались пациентки с воспалительным РГЖ, метастазами в центральной нервной системе, сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе, нарушением функции желудочно-кишечного тракта, при которой изменялась абсорбция препарата. Не допускалось использование сопутствующих препаратов, удлиняющих интервал QT, а также наличие пируэтной желудочковой тахикардии в анамнезе. Характеристики пациенток на момент включения были сбалансированы между двумя группами. Средний возраст составил 62 года. У всех больных был HR+ распространенный РГЖ, и все, кроме 2 пациенток (по 1 в каждой группе), имели HER2- заболевание. В общей сложности у 227 пациенток (34%) прогрессирующее или метастатическое заболевание было диагностировано впервые (34,1% в группе рибоциклибозола и 33,8% — в группе плацебо). У 397 пациенток (59,4%) предшествующий безрецидивный период составил более 24 мес. У 393 пациенток (58,8%) наблюдалось поражение внутренних органов (включая метастазы в печени, легких и других внутренних органах), а у 147 (22%) — единичное поражение костей.

Пациентки основной группы получали рибоциклибозол перорально (600 мг/день на протяжении 3 недель с недельным перерывом в 28-дневном цикле) в сочетании с летрозолом (2,5 мг в сутки), больные контрольной группы принимали плацебо с летрозолом. Снижение дозы рибоциклибозола (с 600 до 400 или 200 мг/день) было разрешено для уменьшения частоты побочных явлений, связанных с терапией; доза летрозола оставалась неизменной. Пациентки, которые прекращали прием рибоциклибозола или плацебо, продолжали получать летрозол. Какие-либо другие изменения терапии были запрещены.

Результаты

Средняя продолжительность лечения рибоциклибозолом и плацебо составила 13,0 и 12,4 мес соответственно. Наиболее распространенными причинами прекращения лечения были:

- прогрессирование заболевания у 87 пациенток (26,0%) в группе рибоциклибозола и 146 (43,7%) в группе плацебо;
- решение пациентки или врача в 22 (6,6%) и 26 случаях (7,8%) соответственно;
- побочные эффекты у 25 (7,5%) и 7 (2,1%) пациенток соответственно.

Медиана продолжительности наблюдения составила 15,3 мес. Медиана относительной интенсивности дозы составляла 100% для летрозола в двух группах, 100% для плацебо и 87,5% для рибоциклибозола. Перерыв в приеме рибоциклибозола произошел у 257 пациенток (76,9%) и летрозола — у 132 (39,5%) в группе рибоциклибозола. Из 330 участниц второй группы по причине безопасности плацебо перестали получать 134 (40,6%) пациентки, а летрозол — 107 (32,4%). Снижение дозы препарата производилось у 53,9% пациенток в группе рибоциклибозола и у 7,0% пациенток в группе плацебо, чаще всего по причине побочных эффектов (у 50,6 и 4,2% соответственно). Наиболее частым побочным эффектом, приводившим к снижению дозы, была нейтропения (у 104 пациенток, получавших рибоциклибозол, и ни у одной из пациенток, получавших плацебо).

Эффективность рибоциклибозола в комбинации с летрозолом

Промежуточный анализ был проведен после того, как по крайней мере у 211 пациенток отмечено прогрессирование заболевания или смертельный исход. Медиана продолжительности ВБП (рис.) не была достигнута в группе рибоциклибозола (95% доверительный интервал — ДИ — от 19,3 до «не достигнуто»), тогда как в группе плацебо (отношение рисков 0,56; 95% ДИ 0,43-0,72; $p=3,29 \times 10^{-6}$) она составила 14,7 мес (95% ДИ 13,0-16,5). Локально оцениваемая ВБП была значительно выше в группе рибоциклибозола, чем в группе плацебо. Через 12 мес ВБП составила 72,8% (95% ДИ 67,3-77,6) в группе рибоциклибозола и 60,9% (95% ДИ 55,1-66,2) в группе плацебо. После 18 мес показатель ВБП в группах составил 63,0% (95% ДИ 54,6-70,3) и 42,2% (95% ДИ 34,8-49,5) соответственно. Результаты центрального анализа ВБП независимым комитетом подтвердили оценку первичной эффективности с отношением рисков 0,59 (95% ДИ 0,41-0,85; $p=0,002$). Суммарная эффективность терапии составляла 40,7% в группе рибоциклибозола и 27,5% в группе плацебо в популяции intention-to-treat, а также 52,7% и 37,1% соответственно среди пациенток с исходно измеримым заболеванием ($p<0,001$ для обоих сравнений). Клинические преимущества лечения достигнуты у 79,6% пациенток в группе рибоциклибозола и 72,8% больных в группе плацебо в популяции intention-to-treat, а также у 80,1 и 71,8% соответственно среди пациенток с исходно измеримым заболеванием ($p=0,02$ для обоих сравнений). Результаты общей выживаемости не были готовы

на момент промежуточного анализа; зафиксировано 43 случая смерти (23 в группе рибоциклибозола и 20 в группе плацебо). Для оценки общей выживаемости исследование продолжается с сохранением слепого дизайна.

Безопасность

При оценке безопасности (у 334 пациенток в группе рибоциклибозола и 330 в группе плацебо) побочными эффектами, которые наблюдались по крайней мере у 35% участниц обеих групп, были:

- нейтропения (74,3% в группе рибоциклибозола и 5,2% в группе плацебо);
- тошнота (51,5 и 28,5% соответственно);
- инфекции (50,3 и 42,4% соответственно);
- усталость (36,5 и 30,0% соответственно);
- диарея (35,0 и 22,1% соответственно).

Тошнота, инфекции, усталость, диарея преимущественно были 1 и 2 степени. Наиболее распространенными побочными эффектами 3 или 4 степени (которые встречались у $\geq 5\%$ пациенток обеих групп) были нейтропения (59,3% в группе рибоциклибозола и 0,9% в группе плацебо), лейкопения (21,0 и 0,6% соответственно), артериальная гипертензия (9,9 и 10,9%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (9,3 и 1,2%) и аспартатаминотрансферазы (5,7 и 1,2%), лимфопения (6,9 и 0,9%). Фебрильная нейтропения наблюдалась у 5 пациенток (1,5%) в группе рибоциклибозола; в группе плацебо таких случаев не было.

Инфекции были зарегистрированы у 168 пациенток (50,3%) в группе рибоциклибозола и у 140 (42,4%) в группе плацебо. Наиболее распространенными были инфекции мочевых путей (10,8 и 8,2% соответственно), а также верхних дыхательных путей (10,5 и 10,6%), преимущественно 1 или 2 степени. Сообщалось о единственном инфекционном осложнении 3 степени в группе рибоциклибозола — инфекции мочевых путей у 2 пациенток (0,6%). В обеих группах не было инфекционных осложнений 4 степени. Увеличение интервала QTcF более чем на 60 мс в сравнении с исходными данными произошло у 9 пациенток (2,7%) в группе рибоциклибозола и ни у одной пациентки в группе плацебо. В группе рибоциклибозола у 11 пациенток (3,3%) отмечался по меньшей мере один средний QTcF интервал более 480 мс (в том числе 1 пациентка с изначальной патологией сердечно-сосудистой системы и 6 больных, у которых имело место увеличение интервала более чем на 60 мс от исходного уровня). Большинство из этих пациенток смогли продолжить лечение рибоциклибозолом в дозе 600 мг без прерывов. У одной пациентки (0,3%) в группе плацебо был средний интервал QTcF более 480 мс по сравнению с первоначальным.

Серьезные побочные эффекты были отмечены у 71 пациентки (21,3%) в группе рибоциклибозола и у 39 (11,8%) в группе плацебо. Из них 25 (7,5%) в группе рибоциклибозола и 5 (1,5%) в группе плацебо считались связанными с курсом лечения. Было 4 случая смерти: 3 (0,9%) в группе рибоциклибозола и 1 (0,3%) в группе плацебо во время лечения. По одной пациентке в каждой из групп умерли от прогрессирования РГЖ. Оставшиеся 2 летальных исхода в группе рибоциклибозола были вызваны внезапной смертью и смертью по неизвестной причине. Случай внезапной смерти считался связанным с рибоциклибозолом, произошел на 11-й день второго цикла и сопровождался гипокалиемией 3 степени (корригированной пероральными препаратами калия) и пролонгацией интервала QTcF в 1-й день второго цикла. Во время первого цикла эта пациентка принимала запрещенный сопутствующий препарат (метадон) с известным риском пролонгации интервала QT. Пациентка, которая умерла от неизвестной причины, получала рибоциклибозол в течение 4 дней до отзыва информационного согласия и прекращения терапии. Летальный исход наступил через 19 дней и не был расценен исследователями как связанный с рибоциклибозолом.

Выводы

Рандомизированное исследование III фазы MONALEESA-2 показало значительное увеличение показателя ВБП и уровня объективного ответа при применении комбинации рибоциклибозола с летрозолом по сравнению с монотерапией летрозолом в первой линии лечения у женщин в постменопаузе с распространенным HR+ и HER2- РГЖ. То, что добавление рибоциклибозола к летрозолу обеспечивает значительное повышение показателей общего ответа, согласуется с результатами предшествующих наблюдений. Увеличение безрецидивной выживаемости было сопряжено с более высокой частотой миелосупрессии у пациенток группы рибоциклибозола, но в целом комбинированное лечение имеет приемлемый уровень безопасности. Большинство негематологических осложнений в группе рибоциклибозола были 1 или 2 степени; побочные эффекты 3-4 степени были обратимы при временном прекращении лечения или снижении дозы, что позволяло большинству пациенток продолжать лечение.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al.
Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive,
Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1738-48.

Перевела с англ. Алена Юшинова