

Рибоцикліб – перший і єдинственный інгібітор CDK4/6, який одобрен в США в качестве першої лінії терапії рака молочної жлези у жінок в постменопаузі, а також в качестве стартової терапії в сочтанні з фулвестрантом у жінок в постменопаузі

• В настоще время рибоцикліб являється единственным інгібітором циклінависимих кіназ 4 і 6 (CDK4/6), який применяється в США в качестве першої лінії терапії в комбінації з інгібітором ароматази у жінок в пре-, пері- або постменопаузі з распространеним HR+ HER2- раком молочної жлези (РМЖ).

• Рибоцикліб – єдинственный інгібітор CDK4/6, який одобрен як в першій, так і в наступних лініях терапії в комбінації з фулвестрантом у пациенток з постменопаузі з распространеним HR+ HER2- РМЖ.

• Одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) основано на результатах клинических исследований MONALEESA-3 и MONALEESA-7, которые продемонстрировали эффективность рибоцикліба в комбинированной терапии.

• Это первое одобрение FDA, которое было осуществлено на основании пилотных программ по обзору и оценке помощи в онкологии в режиме реального времени; заявка была утверждена менее чем за 1 мес.

18 липня 2018 р. компанія Novartis объявила, что FDA одобрило рибоцикліб в качестве терапії у жінок з распространеним або метастатичним HR+ HER2- РМЖ. Рибоцикліб являється единственным інгібітором CDK4/6, який був одобрен в комбінації з інгібітором ароматази для лікування пациенток в пре-, пері- або постменопаузі на території США, а також для використання в сочтанні з фулвестрантом в качестве першої або другої лінії терапії у жінок в постменопаузі. Додаткову нову заявку на лекарственное средство (sNDA) FDA рассмотрело в рамках експериментальних програм по обзору і оценке помочі в онкології в режимі реального времени і утвердило заявку менше чим через 1 мес після подачі.

«Убедительные данные относительно рибоцикліба привели к утверждению наиболее широких показаний в первой линии терапии среди ингибиторов CDK4/6, – отметила Liz Barrett, генеральный директор Oncology Novartis. – Благодаря этому рибоцикліб может помочь еще большему количеству людей в США и позволит увеличить выживаемость без прогрессирования при этой форме РМЖ».

Одобрение основано на результатах опорных клинических исследований III фазы MONALEESA-7 и MONALEESA-3, которые продемонстрировали увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и улучшение показателей уже через 8 недель для схем на основе рибоцикліба по сравнению с одной лишь эндокринной терапией. В исследовании MONALEESA-7 у женщин в пре- або перименопаузі рибоцикліб в комбінації з інгібітором ароматази і гозереліном обслуговував увличені медіану ВБП більше в 2 рази по сравненню з комбінацією тільки інгібітора ароматази і гозереліна (27,5 мес проти 13,8 мес; относительний ризик – OR=0,569; 95% доверительний інтервал – DI – 0,436-0,743). В исследовании MONALEESA-3 у женщин в постменопаузі при приеме рибоцикліба в сочтанні з фулвестрантом медіана ВБП складала 20,5 мес, а на фоне терапії одним лишь фулвестрантом – 12,8 мес (OR=0,593; 95% DI 0,480-0,732) в першій і другій лінії.

Программа клинических исследований рибоцикліба

Программа MONALEESA являється найбільш масштабною программою клініческих досліджень III фази по изучению ефективности інгібітора CDK4/6 при распространенні HR+ HER2- РМЖ і включає більше 2000 пациентів в текущих дослідженнях:

✓ MONALEESA-7 – це клініческе дослідженіе III фази, в котором оцінювали ефективність і безпеку терапії інгібітором CDK4/6 рибоциклібом в сочтанні з інгібітором ароматази і гозереліном в сравненні з ліченням інгібітором ароматази в сочтанні з гозереліном у жінок в пре- або перименопаузі з распространеним HR+ HER2- РМЖ, які раніше не отримали ендокринну

терапію по поводу РМЖ на поздніх стадіях. Результати в підгрупі NSAI, состоячій із 495 пациенток в пре- або перименопаузі з распространеним HR+ HER2- РМЖ, які раніше не отримали никакої предварительної ендокринної терапії, були наступні: медіана ВБП (RECIST 1.1) складала 27,5 мес для пациенток в групі рибоцикліба і 13,8 мес в групі плацебо (OR=0,569; 95% DI 0,436-0,743). Рибоцикліб в сочтанні з тамоксифеном не применяли.

✓ MONALEESA-3 – це глобальне дослідженіе III фази, в котором сравнивали ефективність применения рибоцикліба в сочтанні з фулвестрантом і одного лише фулвестранта у жінок в постменопаузі з распространеним HR+ HER2- РМЖ, яким гормональна терапія не проводилася вовсе либо була проведена однократно. Почти у 70% пациенток, получавших рибоцикліб в сочтанні з фулвестрантом в качестве стартової терапії, заболевання не прогресувало при медіані наблюдения 16,5 мес (медіана ВБП не досягала 18,3 мес; OR=0,577; 95% DI 0,415-0,802).

✓ MONALEESA-2 – це глобальне дослідженіе III фази, в котором проводили сравнення ефективності применения рибоцикліба в сочтанні з летrozолом і одного лише летрозола у ранее не леченых жінок в постменопаузі з распространеним HR+ HER2- РМЖ. Результати іменно цього дослідження лежали в основі первоначального одобрення FDA. В дослідженні MONALEESA-2 проведення оцінки общиї выживаемості триває.

Согласно результатам опорних досліджень (MONALEESA-2, 3 і 7), найбільш распространеними побочними ефектами ($\geq 20\%$) лічения були нейтропенія, тошнота, розвиток інфекцій, утомляемість, діарея, лейкопенія, рвота, алопеція, головна боль, запор, сильний кашель.

✓ CompLEEmnt-1 – це відкрите многоцентрове дослідженіе III фази, в котором оцінювали безпеку і ефективність рибоцикліба в комбінації з летrozолом у жінок в пре- або постменопаузі і мужчин з распространеним HR+ HER2- раком грудної жлези, які раніше не отримали ендокринну терапію.

Компанія Novartis в співпраці з Translational Research In Oncology (TRIO) продовжує дослідження рибоцикліба при РМЖ на ранніх стадіях.

✓ NATALEE представляє собою клініческе дослідженіе III фази по изучению ефективності применения рибоцикліба в комбінації з ендокринної терапії в адьювантному режимі при HR+ HER2- РМЖ на ранніх стадіях.

О препарате Кискали (рибоцикліб)

Рибоцикліб являється селективним інгібітором циклінависимої кінази – представителем класу препаратів, які допомагають замедлити прогресування рака путем інгібіторів двох белків – циклінависимих кіназ 4 і 6. Ці белки при чрезмерній активації можуть вызвать ускорений рост і деленіе опухолевих клеток. Прицельне воздействие на CDK4/6 може способствовать прекращенню неконтролируемого деления опухолевых клеток.

Рибоцикліб в сочтанні з інгібітором ароматази був первоначально одобрен FDA в марте 2017 р. і Європейською комісією в августрі 2017 р. в качестве стартової терапії для жінок в постменопаузі з местно-распространеним або метастатичним HR+ HER2- РМЖ на основі результатів дослідження MONALEESA-2. В настоще время рибоцикліб одобрен більше чим в 60 странах світу, включая США і країни Європейского союза.

Перевела с англ. Екатерина Марушко

Первична конечная точка достигнута в исследовании SOLAR-1 по изучению альфа-специфического ингибитора PI3K аллелиса в пациентов с распространенным HR+ HER2- раком молочной железы и мутацией PIK3CA

- В исследовании SOLAR-1 сравнивалась эффективность применения аллелиса в комбинации з фулвестрантом і одного лише фулвестранта у пациентов з HR-позитивным HER2-негативным (HR+ HER2-) раком молочной железы (РМЖ) і наличием мутации PIK3CA, у которых заболевание прогрессировало во время или после терапии ингибитором ароматазы в комбінації з інгібітором циклінависимих кіназ 4/6 (CDK4/6) і без него.

- Мутации PIK3CA присутствуют примерно у 40% пациентов з HR+ РМЖ, а сверхактивация пути PI3K наилучше часто связана з прогрессированием опухоли при распространении HR+ РМЖ.

23 липня 2018 р. компанія Novartis объявила о достижении первичной конечной точки – увеличении выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне комбинированной терапии з добавлением ингибитора PI3K аллелиса в исследовании III фазы SOLAR-1. В этом исследовании проводится оценка эффективности аллелиса в сочтанні з фулвестрантом по сравнению з одним лишь фулвестрантом у жінок в постменопаузальному періоді з у мужчин з распространеним або метастатическим HR+ HER2- раком грудной жлези при наличии мутации PIK3CA, прогрессирование которого произошло во время или после лечения ингибитором ароматазы в сочтанні з інгібітором CDK4/6 і без него.

«Аллелисіп являється першим і єдинственным альфа-специфіческим інгібітором PI3K, який демонструє потенційну ефективність і приемлему переносимість у пациентів, – подчеркнув Samit Hirawat, руководитель отдела онкології компанії Novartis. – Ми воодушевлені результатами, полученными в исследовании SOLAR-1, і надеемся представить данні на предстоящем медицинском конгресе і начать переговоры з органами здравоохранения во всем мире».

В настоще время нет одобренных для применения ингибиторов PI3K при распространенні HR+ РМЖ. Путь PI3K играє важную роль в регулировании клеточных процессов, его сверхактивация вследствие мутации PIK3CA приводит к росту опухоли, прогрессированию заболевания и устойчивости к лечению при распространенні HR+ РМЖ.

Неблагоприятные явления, наблюдаемые при изучении аллелиса в сочтанні з фулвестрантом в SOLAR-1, в целом соответствовали тем, которые имели место в предыдущих исследованиях, посвященных аллелису в сочтанні з фулвестрантом. В исследовании SOLAR-1 продолжают оценивать данные, необходимые для вторичных конечных точек.

Роль ингибирования PI3K в лечении распространенного РМЖ

В ранее проведенных исследованиях была установлена роль сигнального пути PI3K в нескольких процессах, важных для развития рака, включая клеточный метаболизм, рост, выживаемость и подвижность. Активация пути PI3K при РМЖ отражается в развитии резистентности к эндокринной терапии, прогрессировании заболевания и плохом прогнозе. Белки сигнального пути PI3K состоят из четырех меньших частей – изоформ. Примерно у 40% пациентов с распространенным HR+ РМЖ происходят генетические мутации (мутация PIK3CA), которые активируют альфа-изоформу. Мутации в трех других изоформах обычно не влияют на течение распространенного РМЖ.

Об исследовании SOLAR-1

SOLAR-1 представляет собой рандомизованное плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором приняли участие 572 пациента. Все они были рандомизированы в соотношении 1:1. В первой группе пациенты получали аллелисіп (перорально в дозі 300 мг 1 раз в день) в комбінації з фулвестрантом (500 мг внутримышечно в 1-й і 15-й день во время первого цикла і в 1-й день последующих 28-дневных циклов), во второй группе – один лишь фулвестрант согласно предписанию. На основании анализа опухолевой ткани пациенты были распределены в 2 группы – з PIK3CA-мутацией і без неї. Проводилась стратификация по наличию висцеральных метастазов и предшествующей терапии ингибитором CDK4/6.

Первичной конечной точкой исследования было определение ВБП у лиц з PIK3CA-мутацией. Вторичные конечные точки включают общую выживаемость, частоту объективного ответа, качество жизни, связанное со здоровьем, эффективность у пациентов без мутации PIK3CA, безопасность и переносимость.

Аллелисіп

Аллелисіп является пероральным альфа-специфическим ингибитором PI3K. В клеточных линиях РМЖ, содержащих мутацию PIK3CA, было показано, что аллелисіп ингибирует путь PI3K и обладает антитромиферативным эффектом. Кроме того, в широком диапазоне различных видов злокачественных новообразований линий опухолевых клеток з мутацией PIK3CA были более чувствительными к аллелисіпу, чим клетки без мутации.

Перевела с англ. Екатерина Марушко