

Палбоцикліб: сучасні можливості в лікуванні гормоночутливого раку грудної залози

7-8 вересня у м. Кам'янці-Подільському на честь 70-річчя заснування онкологічної служби Хмельницької області відбулася медична наукова конференція «Подільські дні онкології». Лікарі-онкологи з різних регіонів України мали змогу обговорити проблемні питання онкологічної допомоги, сучасні методи діагностики злоякісних новоутворень і найновіші тенденції в розвитку підходів до лікування. Доповідь, присвячену новій стратегії лікування гормоночутливого раку грудної залози (РГЗ), в рамках конференції презентувала лікар-хіміотерапевт, керівник наукового відділу «Клініки Спіженка», кандидат медичних наук, доцент Дінара Есенбенківна Риспаєва.



Д.Е. Риспаєва

Метастатичний РГЗ (мРГЗ) продовжує залишатися невиліковним захворюванням і на цей час розглядається як хронічний процес, що вимагає тривалого лікування з періодичною заміною одних видів терапії на інші. Саме тому найважливішою метою лікування мРГЗ є не тільки збільшення тривалості життя, а й збереження та покращення його якості.

Основою лікування позитивного за рецепторами естрогенів (ER+) HER2-негативного мРГЗ є послідовна гормонотерапія (ГТ). Вона характеризується значно меншою токсичністю, ніж хіміотерапія (ХТ), і забезпечує порівнянні показники виживаності.

Утім, незважаючи на багаторічні дослідження у сфері ГТ мРМЖ, до останнього часу не вдалося подолати певне плато терапевтичних можливостей: медіана виживаності без прогресування (ВБП) коливалася від 6 міс при терапії тамоксифеном до 12 міс в окремих дослідженнях інгібіторів ароматази, а медіана загальної виживаності (ЗВ) становила близько 3 років. Ситуація дещо змінилася з появою інгібітора mTOR еверолімусу: при додаванні до екземестану він збільшував ВБП, проте істотно не впливав на ЗВ.

Справжнім проривом у лікуванні гормоночутливого РГЗ стало відкриття механізмів регуляції клітинного циклу за участю циклінзалежних кіназ (cyclin-dependent kinase, CDK). CDK – це велике сімейство серин-треонінових кіназ, які діють спільно з білками-партнерами (циклінами). Гіперактивація CDK 4 і 6 типу (CDK4/6) призводить до ініціації проліферації шляхом гіперфосфорилування білка ретинобластоми (pRb) з подальшим вивільненням раніше блокованих транскрипційних факторів і переходом від фази росту (G1) до фази реплікації (S) ДНК і подальшої клітинної прогресії. При РГЗ з експресією ER втрата контролю над CDK4/6 є ключовим механізмом естрогеннезалежної активації нижчих сигнальних шляхів і, відповідно, розвитком резистентності до ГТ.

Відкриття механізмів регуляції клітинного циклу за участю CDK було удостоєне Нобелівської премії 2001 року

в галузі медицини і зрештою привело до створення першого інгібітора CDK4/6 – палбоциклібу (Ібранс, Pfizer). Результати доклінічних досліджень показали, що подвійне інгібування CDK4/6 і сигнального шляху ER створює синергічний ефект, дозволяючи блокувати ріст клітинних ліній ER-позитивного РГЗ у фазі G1 і запобігати розвитку резистентності.

У дослідженні II фази PALOMA-1 було встановлено, що додавання палбоциклібу до летрозолу в 1-й лінії терапії ER+ HER2- мРГЗ у жінок в періоді менопаузи достовірно покращує ВБП, частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ), тривалість об'єктивної відповіді і частоту клінічної відповіді. Специфічним і найбільш частим небажаним явищем у комбінованій групі була нейтропенія, пов'язана з впливом інгібітора CDK4/6 на клітини-попередники в кістковому мозку, однак цей побічний ефект був передбачуваним, добре керованим і не призводив до серйозних ускладнень.

У лютому 2015 р. на підставі результатів дослідження PALOMA-1 Управління за контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) за прискореною процедурою схвалило палбоцикліб для застосування в комбінації з летрозолом у 1-й лінії системної терапії поширеного або метастатичного РГЗ у жінок в постменопаузальному періоді.

У 2016 р. були представлені перші результати аналогічного за дизайном і популяцією пацієнток багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази PALOMA-2. У дослідження було включено 666 хворих, яких у співвідношенні 2:1 рандомізували на дві групи: палбоцикліб + летрозол і плацебо + летрозол. Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинними точками – ЗВ, ЧОВ, клінічна відповідь і безпека.

Представлені результати відповідали отриманим раніше даним. Медіана ВБП була достовірно більшою при комбінованій терапії і становила 24,8 міс проти 14,5 міс для летрозолу (відносний ризик – ВР – 0,58; $p < 0,000001$). ЧОВ досягла, відповідно, 42,1 проти 34,7% ($p = 0,031$) у всій

популяції пацієнток і 55,3 проти 44,4% ($p = 0,013$) у хворих з вимірюваними вогнищами. Клінічна відповідь також реєструвалася частіше в комбінованій групі: 84,9 проти 70,3 ($p < 0,0001$). Аналіз підгруп показав, що палбоцикліб статистично та клінічно значимо збільшував ВБП у всіх підгрупах пацієнток.

Перспективною стратегією 2-ї лінії терапії гормоночутливого мРГЗ є комбінування палбоциклібу з фулвестрантом (антиестрогеном). У багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази PALOMA-3 вивчали ефективність і переносимість цієї комбінації у пацієнток з ER+ HER2-мРГЗ з прогресуванням на тлі попередньої ГТ ($n = 521$). Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинними – ЗВ, ЧОВ, клінічна відповідь (об'єктивна відповідь + стабілізація > 24 тиж), а також якість життя і безпека. У дослідження включали пацієнток незалежно від менопаузального статусу; жінкам у пременопаузі додатково призначали гозерелін.

У групі з палбоциклібом медіана ВБП сягала 9,5 міс у порівнянні з 4,6 міс при монотерапії фулвестрантом (ВР 0,46; $p < 0,0001$), клінічна відповідь відзначалась у 34 і 19% пацієнток відповідно ($p < 0,001$). У подальшому результати незалежного сліпого центрального контролю ефективності підтвердили статистично і клінічно значиме збільшення ВБП при додаванні палбоциклібу до фулвестранту порівняно з однією ГТ.

Важливо, що вихідний менопаузальний статус не впливав на ефективність лікування палбоциклібом: медіана ВБП була майже однаковою у пацієнток в пре-/перименопаузі та постменопаузі (ВР 0,44 і 0,41 відповідно). Це обґрунтовує застосування зазначеної стратегії в широкій популяції хворих на ER+ мРГЗ. Крім того, підгруповий аналіз продемонстрував перевагу комбінації палбоцикліб + фулвестрант у пацієнток із вісцеральними і невісцеральними метастазами, незалежно від чутливості до попередньої ГТ, статусу рецепторів прогестерону (PR), характеру і кількості ліній попереднього лікування.

Терапевтичні можливості палбоциклібу в лікуванні було продемонстровано на прикладі з клінічної практики.

Під спостереженням перебувала пацієнтка 1980 р.н. з діагнозом раку лівої грудної залози, cT2NxM1 (кістки, печінка), IV стадія. Патологістологічний висновок (трепан-біоптат) від 14.09.2015 р.: інвазивна протокова карцинома, G2. Імуногістохімічне дослідження від 16.09.2015 р.: ER(+) 80%, PR(+) 70%, HER2/neu (0), Ki67 18%. Мутацій BRCA 1/2 не виявлено.

У вересні 2015 р. у зв'язку з патологічним переломом шийки лівої стегнової кістки була проведена дистанційна променева терапія (ПТ) на лівий кульшовий суглоб (сумарна вогнищева доза – СВД – 30 Гр) з подальшим призначенням ГТ (тореміфен + гозерелін).

У лютому 2016 р. були виявлені нові вогнища в печінці. Призначено ХТ за схемою АТ (доксорубіцин + доцетаксел) 6 циклів, деносумаб, потім тореміфен + гозерелін.

У серпні 2016 р. з'явилися нові вогнища у кістках скелета; наявні множинні метастази в печінці.

У вересні 2016 р. проведена ПТ на кістки таза справа та праву стегнову кістку (СВД 30 Гр), призначено ХТ (бевацизумаб + карбоплатин) 3 цикли, деносумаб, ГТ.

Станом на грудень 2016 р. – позитивна динаміка, солітарне вогнище в печінці (радіохірургічне втручання, сумарна доза 45 Гр), в кістках – початок склерозування.

У березні 2017 р. на тлі ГТ розвинулися нові вогнища в печінці, призначено ХТ за схемою ТС (доцетаксел + циклофосфамід) + деносумаб.

Комп'ютерна томографія (травень 2017 р.) показала солітарне вогнище в печінці.

У червні 2017 р. було розпочато ГТ (летрозол + гозерелін) в комбінації з палбоциклібом (Ібранс). Також пацієнтка продовжувала лікування деносумабом.

Позитронно-емісійна томографія з КТ (ПЕТ/КТ), проведена того ж місяця, екстрамарна метаболічно активної тканини не виявила; у лівій грудній залозі залишався вузол з SUVmax 1,17 (рис.).

У вересні 2017 р. екстрамарна метаболічно активної тканини за даними ПЕТ/КТ не виявлено, метаболічна активність вузла в лівій грудній залозі знизилась (SUVmax 0,86), що було розцінено як повна відповідь.

06.10.2017 р. пацієнтці було проведено лампектомію лівої грудної залози та двосторонню аднексектомію з подальшою ПТ на регіонарні лімфатичні вузи та шляхи лімфовідтоку.

3 грудня 2017 р. і дотепер пацієнтка продовжує лікування летрозолом, палбоциклібом і деносумабом. Контрольні ПЕТ/КТ-дослідження у березні та вересні 2018 р. метаболічно активної тканини не виявили (рис.).

Таким чином, наведений клінічний випадок демонструє, що при ER/PR-позитивному HER2-негативному мРГЗ комбінація ГТ і палбоциклібу здатна забезпечувати швидку та повну відповідь і її тривале збереження.

Список літератури знаходиться в редакції.

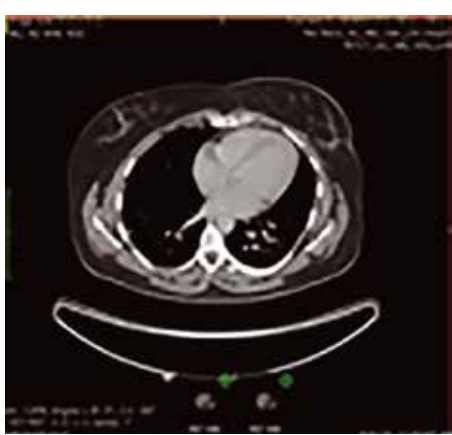
Підготував Олександр Гладкий

Надруковано за підтримки «Пфайзер Експорт Бі. Ві.», що діє через своє Представництво в Україні.

PP-IBR-UKR-0009



Червень 2017 р.



Вересень 2018 р.

Рис. ПЕТ/КТ на початку лікування та після 15 міс комбінованої терапії летрозолом та палбоциклібом

**ПРОРІВ
У ЛІКУВАННІ РМЗ^{1,2}**

**ЗАРЕЄСТРОВАНО
В УКРАЇНІ^{5,6}**

ІБРАНС
палбоцикліб

ЗМІНЮЄ СТАНДАРТИ*

ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З МЕТАСТАТИЧНИМ HR+/HER2- РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ¹

✓ **ІБРАНС + летрозол демонструє >2 років
медіани ВБП у першій лінії терапії³**

✓ **ІБРАНС + фулвестрант подвоює
медіану ВБП у другій лінії терапії⁴**

мРМЗ - метастатичний рак молочної залози

HR - рецептор гормону

HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2

¹мається на увазі лікування ER+/HER2- мРМЗ

²мається на увазі внесення препарату Ібранс (палбоцикліб) до рекомендацій

NCCN v1 2017 з присвоєнням «Категорії 1» рекомендацій¹

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) місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози: в комбінації з інгібітором ароматази; в комбінації з фулвестрантом у жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в пременопаузі і перименопаузі, ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормон-релізінгового гормону (ЛГРГ). **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. Лікування препаратом Ібранс слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії, або до появи його неприйнятної токсичної дії. 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 лікуванні жінок в пре- або перименопаузному періоді комбіновану терапію палбоциклібом і летрозолом слід завжди поєднувати з агоністом ЛГРГ. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг внутрішньом'язово, 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. Жінкам в пре/перименопаузному періоді перед початком та під час комбінованої терапії палбоциклібом та фулвестрантом, слід застосовувати агоністи ЛГРГ відповідно до локальних стандартів клінічної практики. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу Ібрансу приблизно в один і той самий час кожен день. Якщо пацієнта змусило або він пропустив дозу, додаткову дозу приймати не потрібно. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Рекомендується змінювати дозування препарату Ібранс з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості. Лікування деяких побічних реакцій може вимагати тимчасового призупинення терапії/відтермінування застосування дози та/або зниження дози препарату або остаточного припинення прийому препарату відповідно до схем зниження дози. Перше зниження дози 100 мг/добу, друге зниження дози 75 мг/добу. Якщо необхідно подальше зниження дози (нижче 75 мг/добу), слід припинити лікування. До початку лікування препаратом Ібранс та на початку кожного циклу, а також на 14-й день перших 2 циклів та у разі клінічної потреби необхідно проводити загальний аналіз крові. Рекомендується застосовувати препарат Ібранс, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\geq 1000/\text{мм}^3$ і тромбоцитів $\geq 50000/\text{мм}^3$. Ібранс призначений для перорального застосування. Препарат слід приймати з їжею, бажано з тією, яка б забезпечила стійку експозицію палбоциклібу. Слід уникати прийому палбоциклібу з грейпфрутом або грейпфрутовим соком. Капсули Ібранс слід ковтати цілими (не розжовуючи, не ламаючи та не відкриваючи їх перед проковтуванням). Не слід приймати капсули, якщо вони зламані, тріснулі або мають інші пошкодження. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Протипокази:** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Застосування препаратів, що містять звіробій. **Побічна дія:** Найбільш поширені побічні реакції ($\geq 20\%$) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали палбоцикліб в рандомізованих клінічних дослідженнях, включали нейтропенію, інфекції, лейкопенію, підвищену втомлюваність, нудоту, стоматит, анемію, алопецію та діарею. Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 2\%$) 3 ступеня або вище при застосуванні палбоциклібу були нейтропенія, лейкопенія, анемія, підвищена втомлюваність та інфекції. Зниження або модифікація дози внаслідок виникнення будь-яких побічних реакцій були потрібні 34,4 % пацієнтів, які отримували Ібранс в рандомізованих клінічних дослідженнях незалежно від комбінації. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Ібранс дітям не досліджувалися. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Жінки репродуктивного віку, які отримують цей лікарський засіб, або їх партнери-чоловіки повинні використовувати надійні методи контрацепції (наприклад подвійний бар'єрний метод контрацепції) під час терапії і впродовж не менш 3 тижнів або 14 тижнів після завершення терапії для жінок і чоловіків відповідно. Дані щодо застосування палбоциклібу вагітним жінкам відсутні або наявні у обмеженій кількості. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Не проводилися дослідження впливу палбоциклібу на вироблення молока у людей і тварин, його присутності в грудному молоці або його впливу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Невідомо, чи проникає палбоцикліб у грудне молоко. Годування груддю заборонено пацієнтам, які отримують лікування палбоциклібом. **Особливості застосування:** Оваріальна абляція або супресія агоністом ЛГРГ є обов'язковою умовою для жінок в пре/перименопаузному періоді, яким призначено лікування препаратом Ібранс в комбінації з інгібітором ароматази, що обумовлено механізмом дії інгібіторів ароматази. Безпека і ефективність застосування палбоциклібу пацієнтам з критичним вісцеральним захворюванням не досліджувалися. У разі розвитку нейтропенії ступеня 3 або 4 рекомендується тимчасове припинення застосування препарату, зниження дози або відтермінування початку циклу лікування. Оскільки Ібранс чинить мієлосупресивну дію, можлива схильність пацієнтів до розвитку інфекцій. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про необхідність негайного повідомлення про будь-які випадки лихоманки. Оскільки дані відсутні, Ібранс слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки та з тяжкими порушеннями функції нирок. Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів та індукторів CYP3A з палбоциклібом. Цей лікарський засіб містить лактозу. Його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями толерантності до галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози-галактози. **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. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A (наприклад з кларитроміцином, індінавіром, ітраконазолом, кетоконазолом, лопінавіром/ритонавіром, нелфінавіром, позаконазолом, саквінавіром, теларпревіром, 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 звіробієм продірявленим). На основі даних, отриманих у in vitro дослідженнях, очікується, що палбоцикліб пригнічує активність транспортерів P-глікопротеїну (P-gp) у кишечнику та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Тому застосування палбоциклібу з лікарськими засобами, які є субстратами P-gp (наприклад з дигоксином, дабігратаном, колхіцином, правастатином) або BCRP (наприклад з розувастатином, сульфасалазином), може збільшувати їх терапевтичний ефект і побічні реакції. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Фармакологічні властивості:** Палбоцикліб є високоселективним, оборотним інгібітором цикліназальної кінази (CDK) 4 та 6. Циклін D1 та CDK4/6 є компонентами багатьох 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, №123 від 24.01.2018.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією.

За додатковою інформацією звертатись:
Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50
www.pfizer.com

Pfizer Oncology