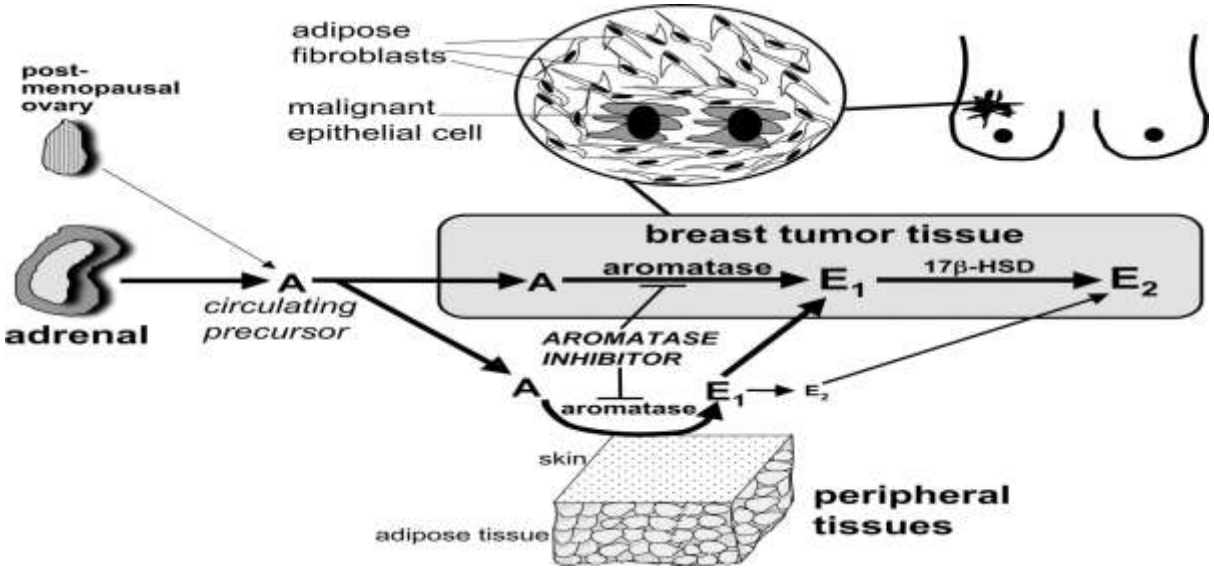
Ингибиторы ароматазы (летрозол) в гормонотерапии рака молочной железы

Борисова Елена Ивановна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Летрозол



Летрозол практически полностью (**более чем на 98,8%**) блокирует цитохром Р450 ароматазы и обладает большой селективностью существенно снижая концентрацию в плазме эстрадиола, эстрона и эстрон сульфата и не влияя на содержание других гормонов.

- Dowsett M et al.: In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozol (CGS 20276) in postmenopausal patients with breast cancer. Clin Cancer Research 1995, 1, 1511-1515.
- Bhatnagar A et al.: Inhibition of aromatase in vivo and in vitro by aromatase inhibitors. J Enzym Inhib 1990, 4, 179-186.
- Bhatnarar A et al.: Pharmacology of nonsteroidal aromatase inhibitors. In Pasqualini JR, Katzenellenbogen BS (eds.): Hormone-dependent cancer. Marcel Dakker, 1996, 155-168.
- Trunet P et al.: Open dose-finding study of a new potent and selective non-steroidal aromatase inhibitor, CGS 20267, in healthy male subjects. J Clin Endo Metab, 1993, 77(2), 319-323.

Какой ингибитор ароматазы лучше?

• Хотя фармакокинетические данные свидетельствуют, что летрозол эффективнее других ИА, предполагается, что после достижения определенного уровня ингибирования ароматазы, различия между супрессией эстрогена между ИА не приводят к различиям в эффективности.

• В исследовании группы NCIC CTG MA.27, более 7500 женщин рандомизированы на лечение экземестаном или анастрозолом. При медиане наблюдения 4 года, не отмечено различий по общей и безрецидивной выживаемости.

• Не выявлено различий в эффективности анастрозола и летрозола во второй линии лечения. В исследовании III фазы 713 женщин, прогрессировавших на антиэстрогенах, были рандомизированы на лечение летрозолом или анастрозолом. Хотя ответ не лечение был выше в группе летрозола, не отмечено различий в длительности времени до прогрессирования или общей выживаемости.

Goss PE et al. J Clin Oncol. 2013;31(11):1398. Epub 2013 Jan 28.
Sestak I, et al. Lancet Oncol. 2008;9(9):866. Epub 2008 Aug 12.
Mao JJ, et al. Cancer. 2009;115(16):3631.

Сравнение с Анастрозолом

Летрозол в сравнении с анастрозолом (исследование FEM-INT 101)

	Летрозол	Анастрозол
Дозы	2,5 мг/сут.	1 мг/сут.
Количество больных	356	357
Медиана возраста	63,5 года	63 года
РЭ неизвестны	51%	53%
Висцеральные метастазы	52%	52%
Время до прогрессирования (медиана)	5,7 мес.	5,7 мес.
Частота объективных эффектов (ПР+ЧР)	19,1%	12,3%
Частота клинического улучшения (ПР+ЧР+СТ)	27%	23%
Частота объективных эффектов при РЭ+	17,3%	16,8%
Общая выживаемость	22 мес.	20 мес.

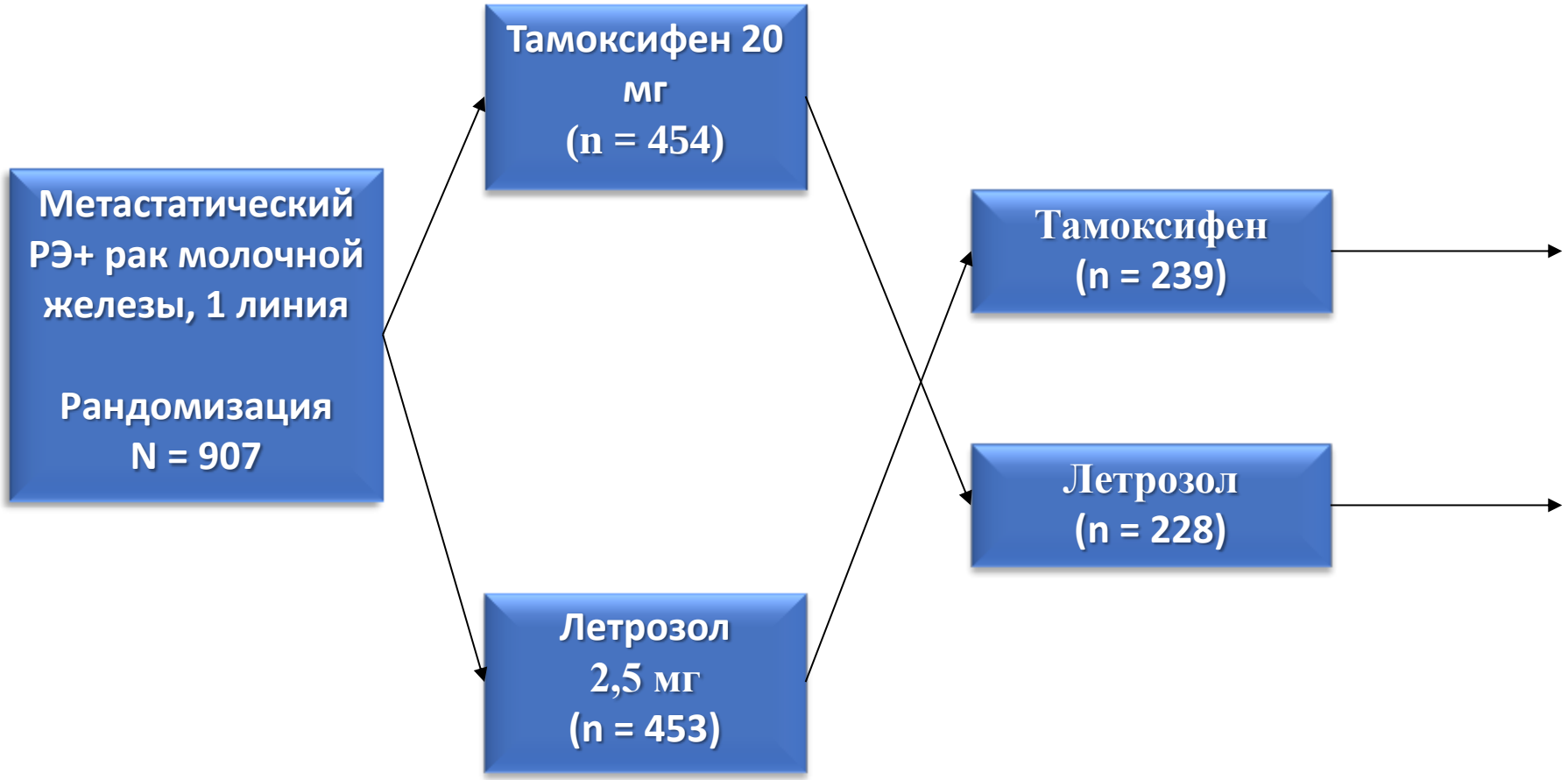
Отечественные и зарубежные экспертные группы

признают ингибиторы ароматазы третьего поколения

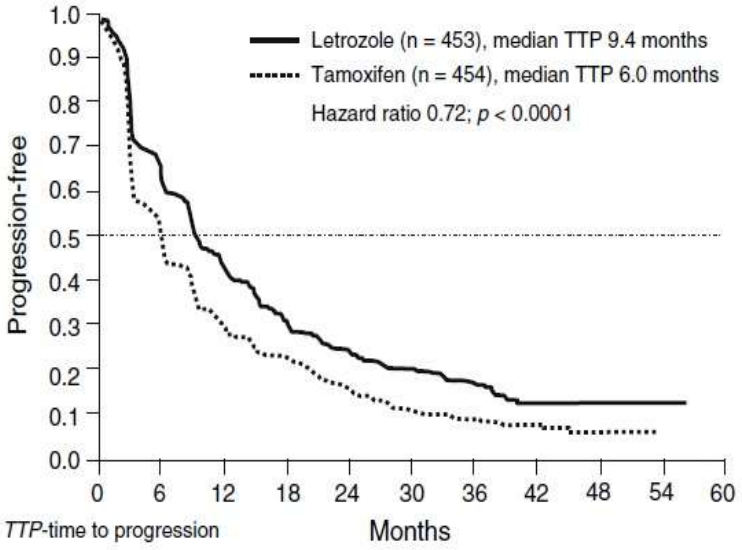
(летрозол, анастрозол, эксеместан)

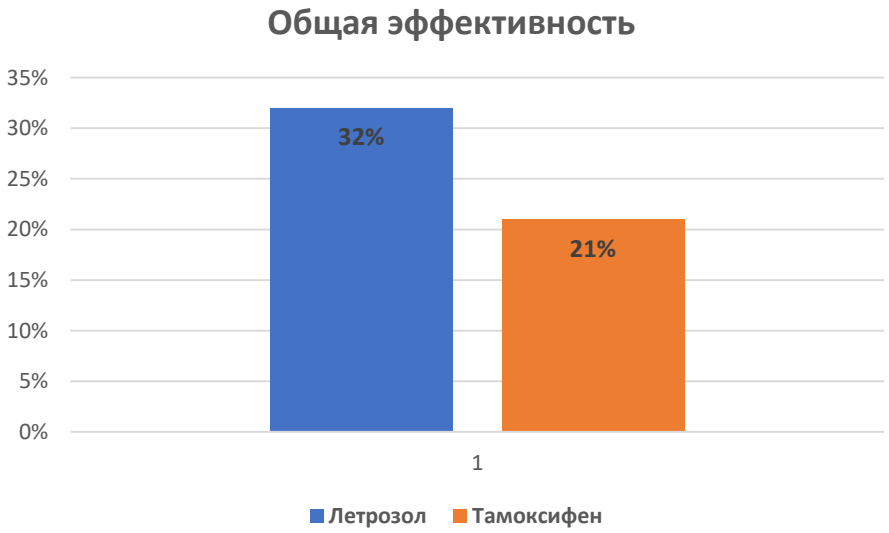
равноэффективными

Дизайн исследования РО – 25, метастатический РМЖ (I линия)



Исследование PO – 25, эффект лечения





Время до прогрессирования у пациентов, получавших в первой линии Летрозол и Тамоксифен, при медиане наблюдения 32 мес:

9,4 vs. 6 мес в пользу летрозола

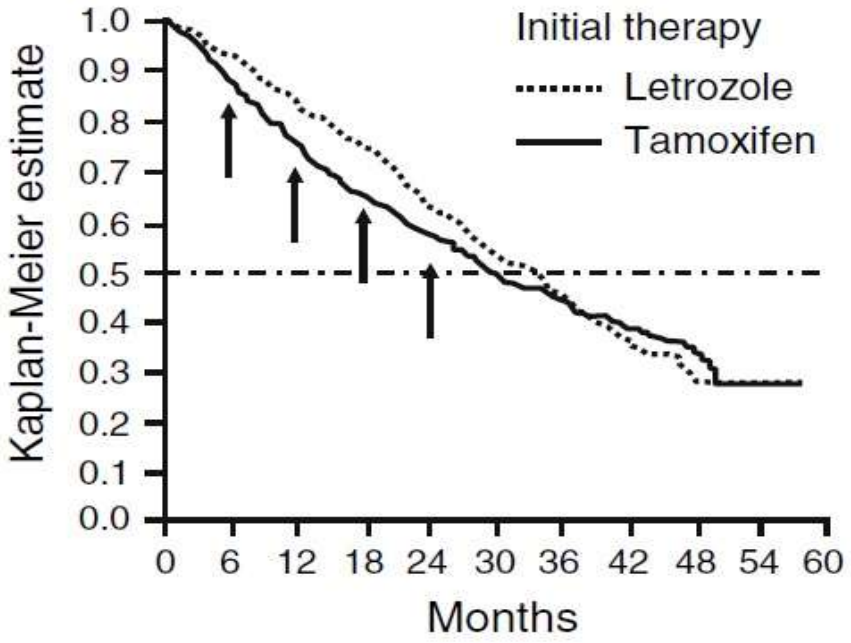
Общая эффективность Летрозола в сравнении с эффективностью Тамоксифена составила

32% vs 21% (p < 0,0002).

Mouridsen H, et al. J Clin Oncol 21:2101–2109, 2003

Н.И. Переводчикова. Современная онкология. 2008; 02; 15-21

Исследование PO – 25, общая выживаемость



	Patients alive at 6-month intervals (%)			
	6 mo	12 mo	18 mo	24 mo
Letrozole	93	83	75	64
Tamoxifen	89	75	65	58
p value (log-rank test)	0.02	0.004	0.001	0.02

Различия в медиане общей выживаемости не достигли статистической достоверности (34 мес против 30 мес), однако при дополнительном анализе для больных, не подвергшихся «перекрестной» терапии второй линии, общая выживаемость получивших Летрозол была на 15 мес больше (35 мес, 95% доверительный интервал – ДИ – 29–43, и 20 мес, 95% ДИ 16–26).

Mouridsen H, Gershanovich M (2003) The role of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. Semin Oncol 30(4 suppl 14):33–45
Н.И. Переводчикова. Фемара (Летрозол) в современной терапии рака молочной железы. Современная онкология. 2008; 02; 15-21

Метастатический рак молочной железы

Цели лечения:

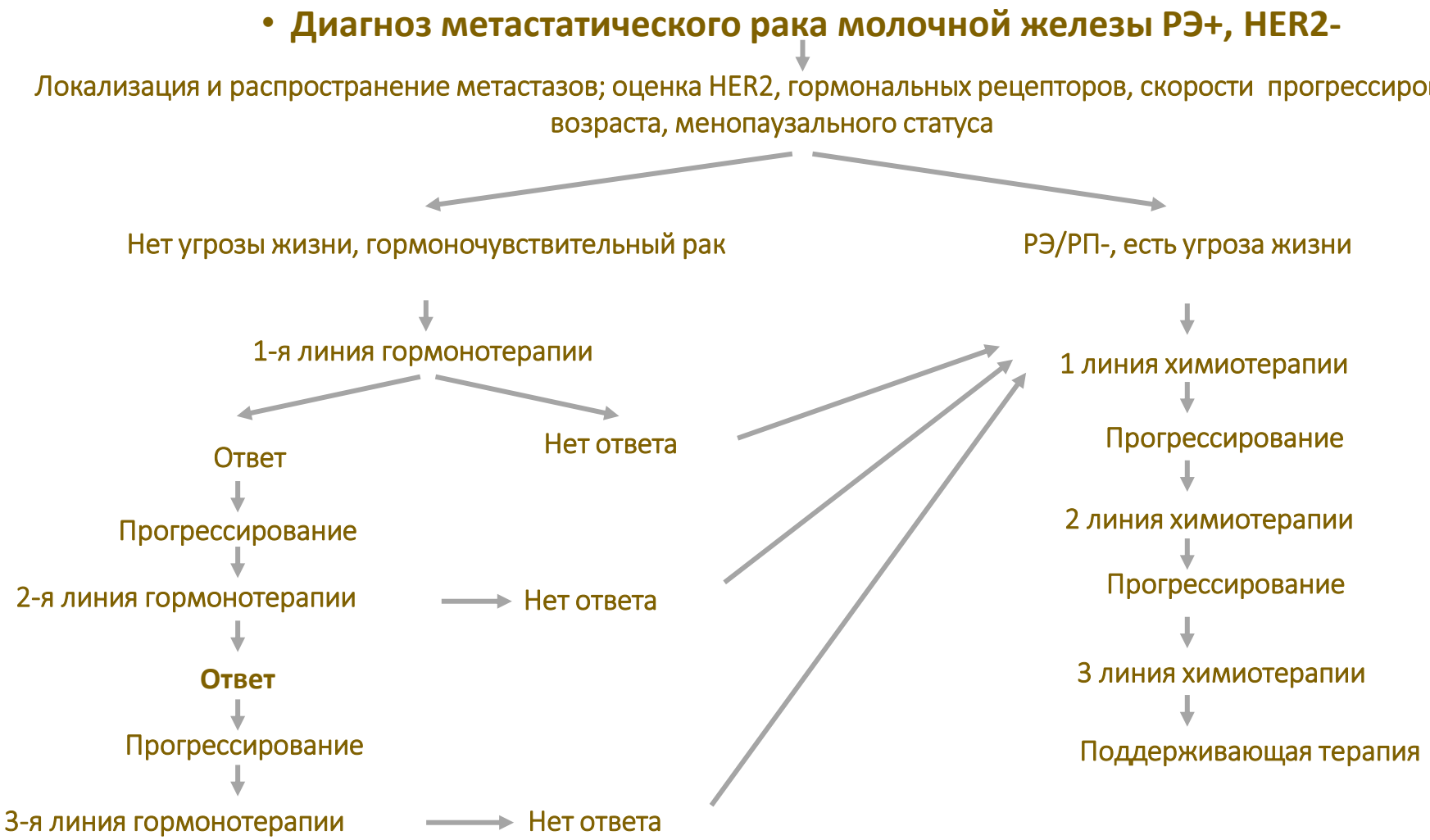
- **Паллиатив симптомов болезни, улучшение качества жизни**
- **Продление жизни (около ¼ больных с IV стадией РМЖ живут более 5 лет)**
- **Уменьшение опухоли**

Подход различается у различных групп больных:

РЭ+, HER2-

РЭ+, HER2+

Метастатический рак молочной железы РЭ+, HER2-



Мета-анализ: химиотерапия vs. гормонотерапия при метастатическом РМЖ

Методы

- Рандомизированные исследования только химиотерапии или только гормонотерапии

Результаты

- Нет значимой разницы по ОВ в 6 исследованиях (N = 692):
  ОР: 0.94 (95% ДИ: 0.79-1.12; *P* = .5)
- Значимая разница по объективному ответу в 8 исследованиях (N = 817):
  ОР: 1.25 (95% ДИ: 1.01-1.54; *P* = .04)
  - Тем не менее, 2 крупных исследования продемонстрировали обратные результаты
- Токсичность (мало данных)
  - Токсичность выше при химиотерапии
  - 3 из 7 исследований исследовали качество жизни с различными результатами

Экспертное заключение

- “При диссеминированном гормонозависимом РМЖ, скорее рекомендуется тактика начала лечения с гормональных препаратов, за исключением больных с быстропрогрессирующим течением болезни”

Wilcken N, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2003:CD002747.

Оптимальная последовательность гормонотерапии

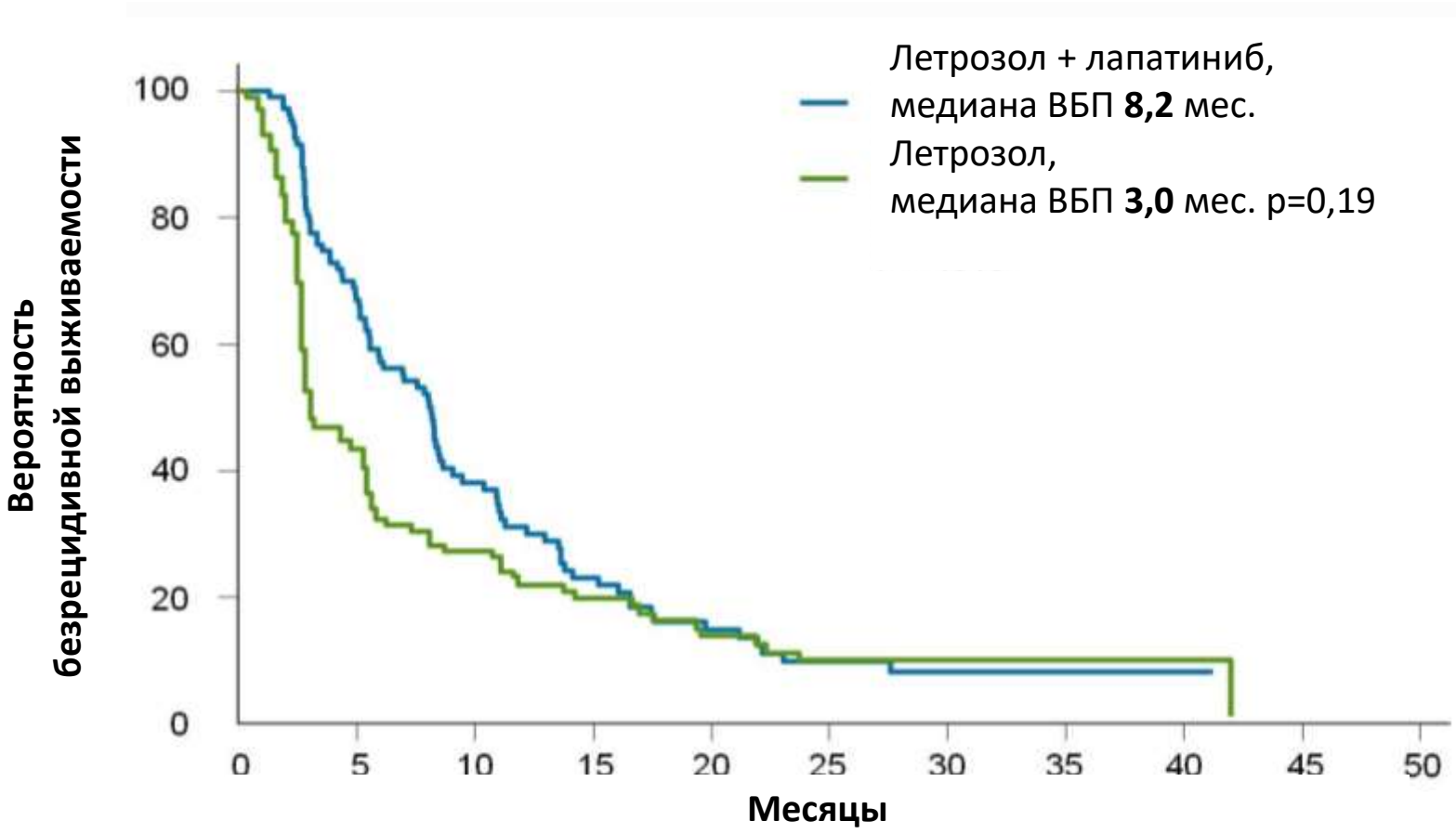
- ИА и фульвестрант – наиболее эффективные препараты в первой линии гормонотерапии
- Другие варианты гормонотерапии: селективные модуляторы рецепторов эстрогенов; прогестагены
- Гормонотерапия продолжается до прогрессирования
- mTOR ингибитор эверолимус + экземестан могут быть использованы при прогрессировании на нестероидных ИА
- Комбинация CDK4/6 ингибиторов с гормональными препаратами - новый стандарт лечения (например, палбоциклиб + летрозол в I линии)

Метастатический рак молочной железы РЭ+, HER2+

При HER2+ мРМЖ стандартом 1 линии является комбинация Пертузумаб + Трастузумаб + Таксаны; стандартом 2 линии - Кадсила (T-DM1).
В отличие от гормонотерапии такая последовательность лечения дает увеличение общей выживаемости.

Роль гормонотерапии: может быть применена в ≥ 3 линии и в качестве поддерживающей терапии после химиотаргетного лечения; в том числе в комбинации с таргетными препаратами

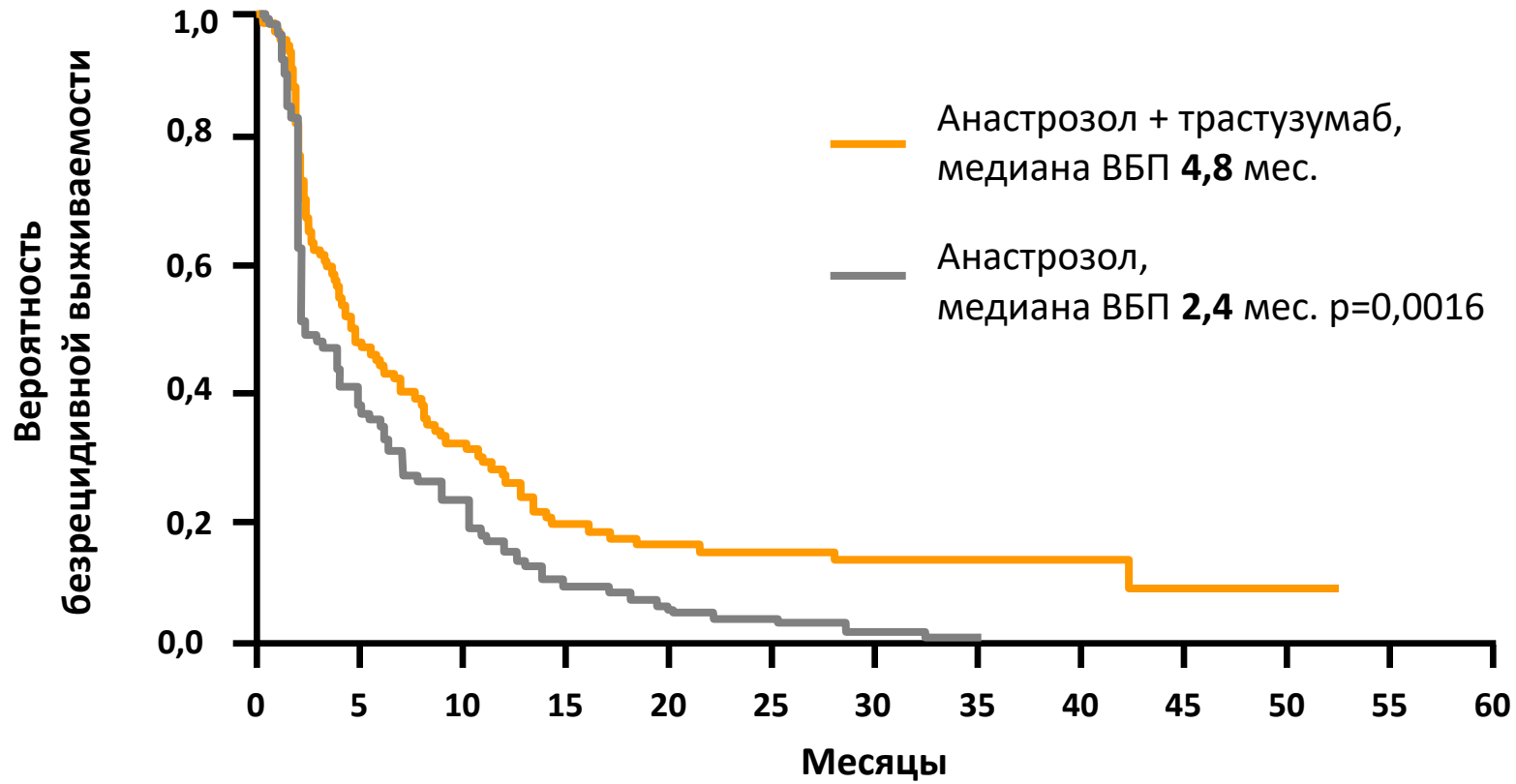
EGF30008: добавление лапатиниба к летрозолу улучшает выживаемость без прогрессирования у пациентов с HER2- и HR-позитивным метастатическим РМЖ



Летрозол+ Лапатиниб	111	69	33	20	12	8	4	1	1
Летрозол	108	43	26	18	12	7	5	2	2

Johnson S. et al, 2009

TanDEM: добавление трастузумаба к анастрозолу улучшает выживаемость без прогрессирования у пациентов с HER2- и HR-позитивным метастатическим РМЖ



Кол-во пациентов в группе риска

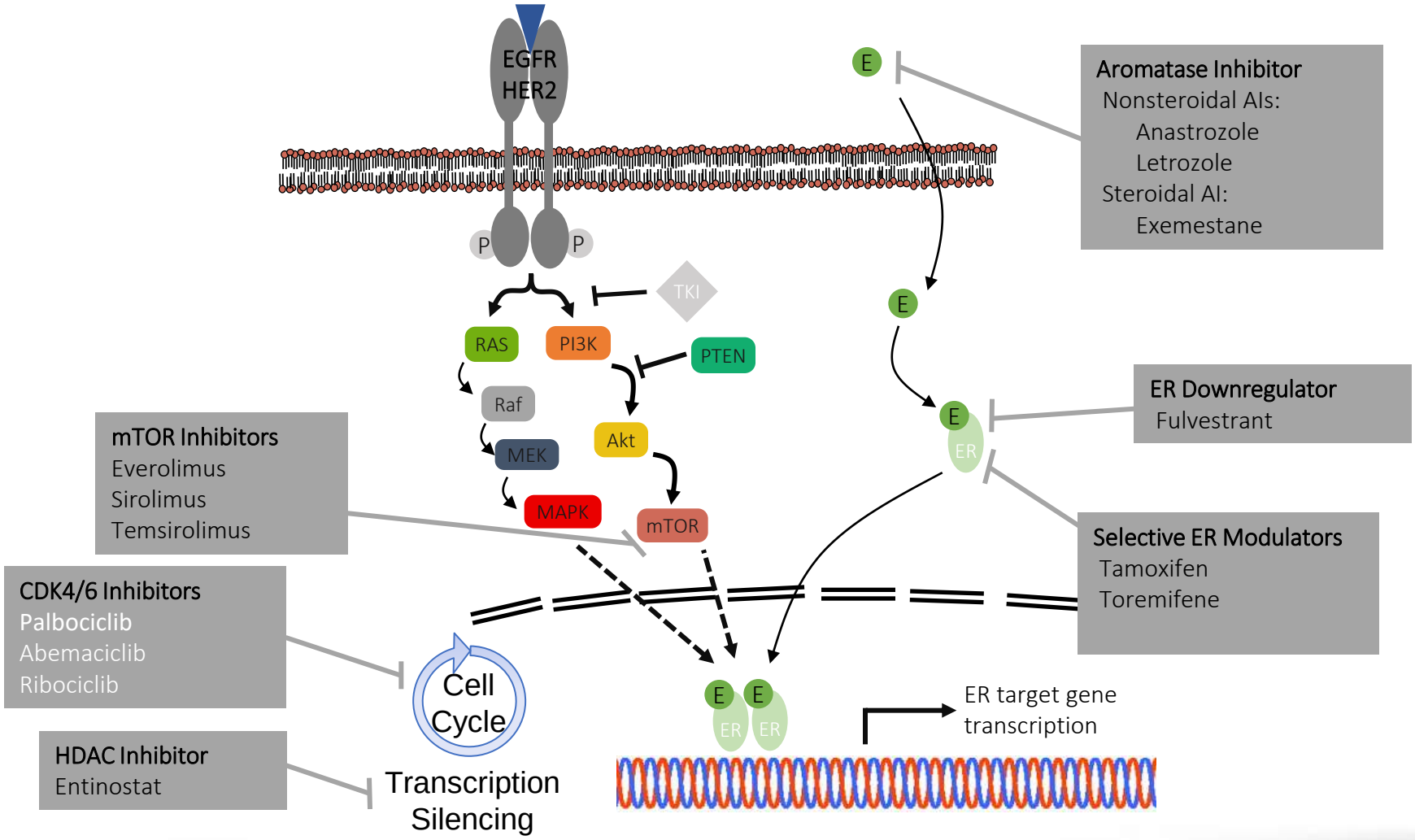
А+Г	103	48	31	17	14	13	11	9	4	1	1	0	0
А	104	36	22	9	5	4	2	1	0	0	0	0	0

Kaufmann B, et al. 2009

Резистентность к гормонотерапии при гормонозависимом РМЖ

- **Около 50% позитивных по гормональным рецепторам случаев РМЖ *de novo* резистентны к гормонотерапии**
- **Почти все пациенты с метастатическим РМЖ приобретут резистентность к гормонотерапии**
- **Механизмы *de novo* и приобретеной резистентности вероятно одинаковы и не полностью выяснены**
- **Для конкретного пациента имеет значение повторная биопсия опухоли для подтверждения сохраняющихся рецепторов к РЭ/РП.**

Комбинация таргетных и антигормональных препататов при гормонозависимом РМЖ



Johnston SR. Clin Cancer Res. 2010;16:1979-1987.

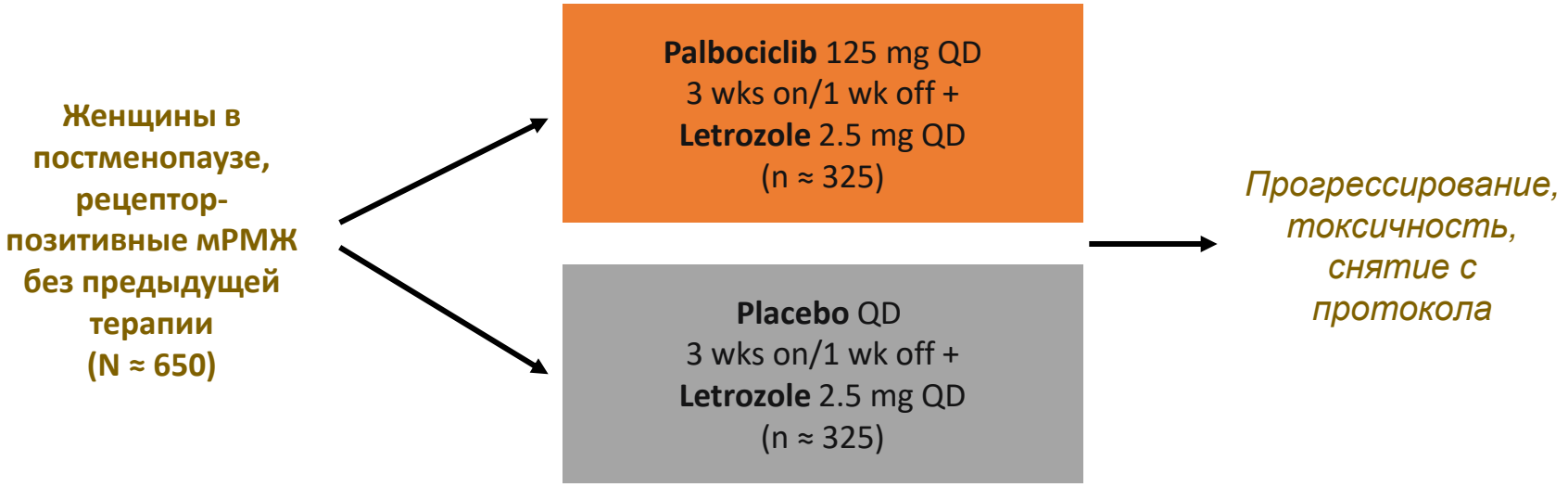
CDK4/6 ингибиторы при гормонорецептор-позитивном диссеминированном РМЖ

Агент	Цель (IC_{50}, nM)	Исследования III фазы	Фаза I дозо-лимитирующая токсичность
Palbociclib (PD0332991)	CDK4 (11) CDK6 (15)	1 линия комбинация: ▪ Летрозол* 2 линия комбинация: ▪ Экземестан ▪ Фульвестрант*	Нейтропения, тромбоцитопения
Abemaciclib (LY2835219)	CDK4 (2) CDK6 (10)	First-line combo: ▪ Anastrozole or letrozole ▪ Fulvestrant	слабость
Ribociclib (LEE011)	CDK4 (10) CDK6 (39)	1 линия комбинация: ▪ Летрозол ▪ Фульвестрант ▪ Тамоксифен или НСИА 2 линия комбинация: ▪ Фульвестрант	Нейтропения, мукозит, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоцитопения, гипонатриемия, QTcF удлинение (> 500 мс), повышение креатинина

*** Одобрены к применению**

Hamilton E, et al. Cancer Treat Rev. 2016;45:129-138.

III фаза, дизайн исследования PALOMA-2



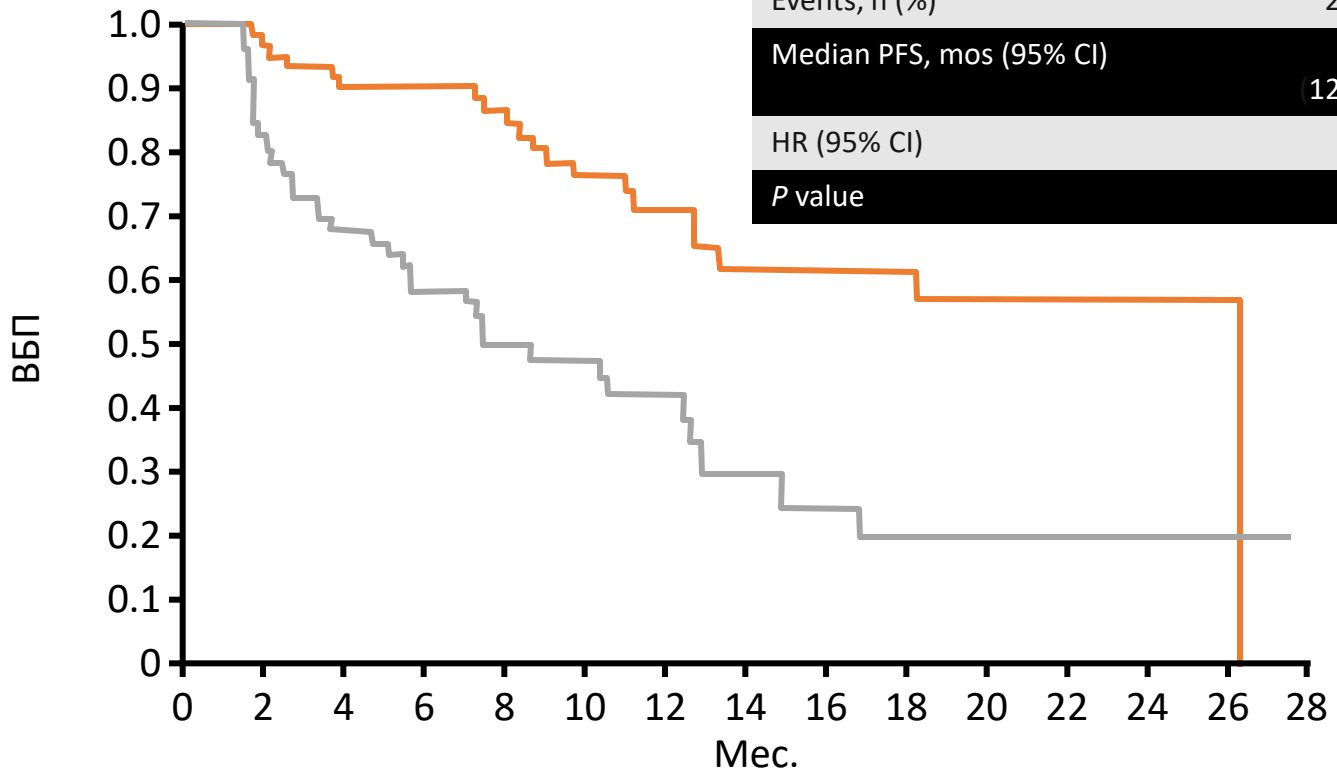
Палбоциклиб + летрозол vs. Летрозол моно:

Значительно выше ВБП (24.8 vs 14.7 мес.; *P* < .000001)

и частота объективных ответов (42% vs 35%; ОР: 1.4; *P* = .0310).

PALOMA-2:
Результат сравнения Летрозол ± Палбоциклиб

	Palb + LET (n = 84)	LET (n = 81)
Events, n (%)	21 (25)	40 (49)
Median PFS, mos (95% CI)	26.1 (12.7-26.1)	7.5 (5.6-12.6)
HR (95% CI)	0.37 (0.21-0.63)	
P value	< .001	



Палбоциклиб одобрен в комбинации с ингибиторами ароматазы в первой линии гормонотерапии у пациентов с диссеминированным РМЖ в постменопаузе ЭР+/HER2-

Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375:1925-1936.

Перспективы применения CDK4/6 ингибиторы при гормонорецептор-позитивном РМЖ

- Комбинация с различными гормональными препаратами (Ингибиторы ароматазы, Фульвестрант, Тамоксифен)
- Первая, вторая линии лечения мРМЖ;
- Неоадъювантная гормонотерапия (предварительные результаты позитивны)
- Внедрение в практику новых препаратов из группы CDK4/6 ингибиторов

Летрозол (ИА) в адъювантной гормонотерапии.

Менопауза,

варианты гормонотерапии:

- **ИА 5 лет**
- **ИА до 10 лет**
- **ИА 2-3 года → Тамоксифен 2-3 года**
- **Тамоксифен 5 лет → ИА 5 лет**
- **Тамоксифен 10 лет**

Пременопауза,

варианты гормонотерапии:

- **Тамоксифен 5 лет ± ОС***
- **ИА 5 лет + ОС***
- **Тамоксифен 5 лет → ИА 5 лет (менопауза)**
- **Тамоксифен 10 лет**

Назначение ИА возможно либо в менопаузе, либо на фоне выключения функции яичников.
Менопауза после химиотерапии и на фоне тамоксифена определяется при исследовании уровня эстрадиола и ФСГ

*ОС – выключение функции яичников

TEXT and SOFT: анализ результатов по группам риска

При анализе по группам риска выявлено, что преимущество 5-летней выживаемости без прогрессирования комбинации экземестана с выключением функции яичников по сравнению с монотерапией тамоксифеном составило до 10-15% у пациентов в группах повышенного риска, наиболее значимыми клинико-патологическими факторами риска были:

- Возраст менее 35 лет
- > 4 позитивных лимфоузлов
- Высокая степень злокачественности (3).

Основываясь на этих данных, сделаны экспертные заключения о возможности назначения **ингибиторов ароматазы** в течение 5 лет на фоне выключения функции яичников в адъювантной терапии женщин в пременопаузе в группе высокого риска.

Regan M.M. et al. J *Clin Oncol* 34, no. 19 (2016)

Дженерические препараты Летрозола

Торговое название	Доля рынка	Стоимость упаковки, рубли (розница)
FEMARA	44,70%	6 165,90
ETRUZIL	0,10%	2 557,30
LETROTERA	0,40%	2 550,90
LETROZOLE	43,60%	2 411,00
LETROZOLE-TEVA	7,50%	2 058,90
LETROSE	0,70%	2 044,70
EXTRAZA	1,50%	1 661,20
NEXAZOL	0,10%	1 259,40
LORETA		**1 199,00**
LETROSAN	0,30%	1 195,20
LESTRODEX	0,60%	1 099,70
ESTROLET	0,60%	1 038,60

ЛОРЕТА - *Летрозол европейского качества*

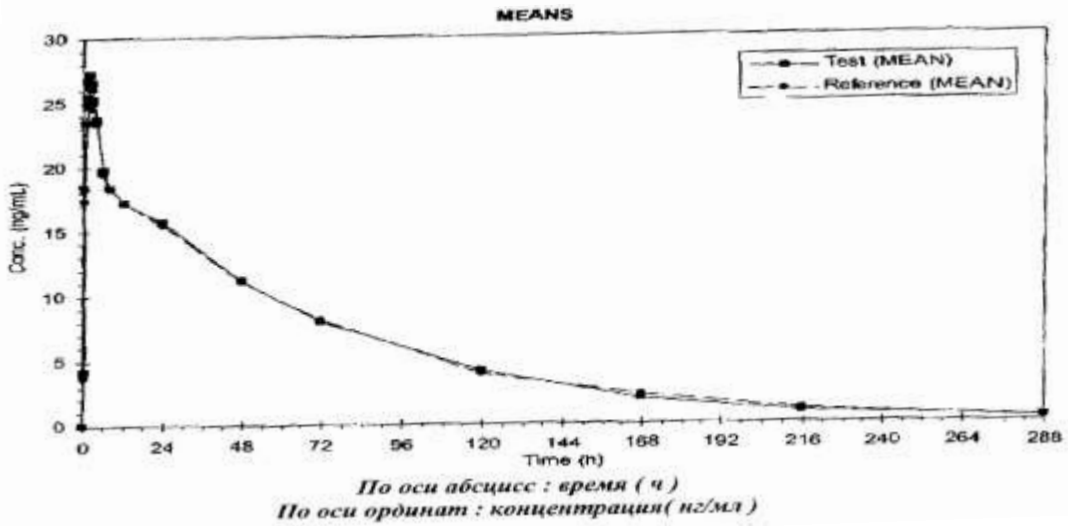


ЛОРЕТА
(Летрозол)

ЕВРОСЕРВИС

Биоэквивалентность Лореты по фармакокинетическим параметрам (EudraCT № 2006-006259-11)

Параметры	N	Средние значения наименьших квадратов		И/Э (%)	90% доверительные интервалы (%)	
		Испытуемый	Эталонный R		Нижний	Верхний
AUC $_{(0\text{-}t)}$ (нг ч/мл)	24	1386,03	1418,89	97,68	92,91	102,70
AUC $_{(0\text{-}inf)}$ (нг ч/мл)	24	1513,94	1527,86	99,09	95,40	102,92
$C_{макс}$ (нг/мл)	24	30,17	29,82	101,19	96,50	106,11
$C_{макс}$/ $AUC_{(0\text{-}inf)}$ ($ч^{-1}$)	24	0,0199	0,0195	102,12	97,68	106,77



По оси абсцисс : время (ч)
По оси ординат : концентрация(нг/мл)

Кривая функции концентрация Летрозола – время.

Dr. A.C. Leary, Dr. M. Dowling; Shandon Clinical Trials Ltd., Cork, Ireland

Выводы

- ✓ **Показана схожая с небольшой разницей эффективность всех ИА III поколения и выбор препарата из этой группы может основываться на личном опыте и других объективных факторах.**

- ✓ **В рандомизированных исследованиях доказана большая по сравнению с тамоксифеном противоопухолевая активность летрозола (ИА) при метастатическом и местно-распространенном гормоночувствительном РМЖ у женщин в менопаузе; в ряде случаев препарат рекомендован к применению у больных в пременопаузе вместе с выключением функции яичников.**

- ✓ **Летрозол (и ИА в целом) – один из основных препаратов, применямых в гормонотерапии рецептор-позитивного метастатического РМЖ.**

- ✓ **Внедряются в практику новейшие комбинации ИА с препаратами, позволяющие преодолеть резистентность опухоли к эндокринотерапии.**