

Gabriel N. Hortobagyi, США

Применение рибоциклиба в составе первой линии терапии при распространенном гормон-рецепторпозитивном раке грудной железы

Обзор подгрупповых анализов данных исследования MONALEESA-2

Согласно статистическим данным за 2017 г., на долю рака грудной железы (РГЖ) приходится 30% (252 710) впервые выявленных случаев рака и 14% (40 610) случаев смерти от рака у женщин в США [1]. За исключением случаев висцерального криза, стандарт лечения при распространенном гормон-рецепторпозитивном (HR+) РГЖ включает только эндокринную терапию (ЭТ) либо ее назначение в комбинации с таргетной терапией [2]. Однако у многих пациенток с впервые диагностированным распространенным РГЖ на фоне монотерапии ингибиторами ароматазы заболевание прогрессирует в течение года [3], и у большинства больных в конечном итоге развивается резистентность к ЭТ [4]. Таким образом, определение оптимальных вариантов первой линии терапии, назначение которых способно отсрочить прогрессирование заболевания у пациенток с местнораспространенным или метастатическим РГЖ, имеет решающее значение [4].

Доступные в настоящее время варианты первой линии терапии

Классификация исследований, в которых оценивается первая линия терапии при распространенном РГЖ, часто неясна, поскольку в них включаются как пациентки с наличием в анамнезе сведений о предшествующем воздействии (нео)адьювантной ЭТ, так и пациентки, ранее не получавшие ЭТ [5]. Важное значение во время принятия решений о лечении имеют такие факторы, как различия в опухолевой биологии, признанных подходах к терапии, а также в сроках начала и длительности предшествующей терапии (если таковая проводилась) [5]. Чтобы замедлить развитие резистентности к ЭТ, было разработано несколько препаратов, оказывающих целевое воздействие на путь циклин-D1/циклинзависимой киназы (CDK): они включают ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/ингибиторы протеинкиназы B (AKT) и ингибиторы CDK [6].

Целевое воздействие на путь CDK4/6 посредством назначения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с летрозолом способствовало значимому увеличению

выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБПЗ) по сравнению с таковой, достигаемой на фоне применения только ЭТ в качестве лечения первой линии по поводу HR+ РГЖ [7, 8]. В настоящее время три ингибитора CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб) одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США для использования в качестве первой линии комбинированной терапии с ингибитором ароматазы при HR+/HER2- (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-отрицательном) распространенном или метастатическом РГЖ. Было продемонстрировано, что эти ингибиторы CDK4/6 значимо улучшают медиану ВБПЗ в сравнении с эндокринной монотерапией и/или плацебо в рандомизированных исследованиях [7-9]. Рибоциклиб представляет собой низкомолекулярный синтетический препарат, биодоступный при пероральном приеме, который селективно ингибирует CDK4/6, тем самым подавляя фосфорилирование белка ретинобластомы, что предотвращает прогрессию клеточного цикла и останавливает его в фазе G1 [8]. В 2017 г. [10] рибоциклиб был одобрен

FDA на основании результатов исследования III фазы MONALEESA-2 с участием 668 пациенток с распространенным РГЖ (ClinicalTrials.gov number, NCT01958021), у которых лечение комбинацией рибоциклиба и летрозолом способствовало достижению конечной точки ВБПЗ (относительный риск – ОР – 0,56; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,43-0,72) [8].

Общие результаты исследования MONALEESA-2

MONALEESA-2 – международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы [8]. Исследование MONALEESA-2 проводилось в соответствии с рекомендациями Надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации.

В целом 668 пациенток, которые предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании, были рандомизированы в соотношении 1:1 для проведения пероральной терапии комбинацией рибоциклиба и летрозолом или комбинацией плацебо и летрозолом. Пациентки были стратифицированы в зависимости от очагов опухолевого

поражения (наличие или отсутствие метастазов в печени и/или легких) [8]. В исследование были включены женщины в период постменопаузы с местнораспространенным или метастатическим HR+/HER2- РГЖ с наличием ≥1 поддающегося измерению опухолевого поражения (Критерии оценки ответа при солидных опухолях – RECIST, версия 1.1) или ≥1 преимущественно остеолитического поражения и оценкой функционального статуса по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) ≤1 балла [8]. Из исследования были исключены пациентки, ранее получавшие любую системную терапию по поводу распространенного РГЖ (в том числе ЭТ или химиотерапию), пациентки с воспалительным РГЖ или активным заболеванием сердца либо кардиальной дисфункцией в анамнезе (скорректированный интервал QT, рассчитанный с использованием формулы Фредерика (QTcF), >450 мс) [8].

При проведении первоначального промежуточного анализа (дата прекращения пополнения базы данных – 29 января 2016 г.) в исследовании была оценена первичная конечная точка ВБПЗ. У пациенток в группе лечения рибоциклибом отмечалось снижение относительного риска прогрессирования заболевания на 44% (P=3,29×10⁻⁶) в сравнении с таковым в группе плацебо. В группе рибоциклиба продолжали получать лечение 195 (58%) пациенток, а в группе плацебо – 154 (46%). Медиана ВБПЗ достигнута через 14,7 мес в группе плацебо, но не была достигнута в группе рибоциклиба ввиду продолжавшегося лечения. Частота клинической пользы (ЧКП – доля пациентов с улучшением клинических показателей) составляла 79,6% в группе рибоциклиба и 72,8% в группе плацебо в популяции всех рандомизированных пациенток (ITT-популяции) и 80,1 и 71,8% соответственно у пациенток с поддающимися измерению опухолевыми поражениями (P=0,02 для обеих популяций).

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), возникавшими у ≥20% пациенток исследуемой популяции, были нейтропения, тошнота, инфекции, утомляемость, диарея, алоpecia, лейкопения, рвота, артралгия, запор, головная боль и приливы. Самыми частыми НЯ 3/4 степени (>3%) оказались нейтропения, лейкопения, отклонение от нормы результатов функциональных проб печени, инфекции и рвота. НЯ, приводившие к снижению дозы исследуемого препарата, возникали у 50,6% пациенток, получавших рибоциклиб и летрозол, в сравнении с 4,2% у пациенток, получавших плацебо и летрозол. Перманентное прекращение терапии комбинацией рибоциклиба и летрозолом имело место у 7,5% пациенток. НЯ, наиболее часто

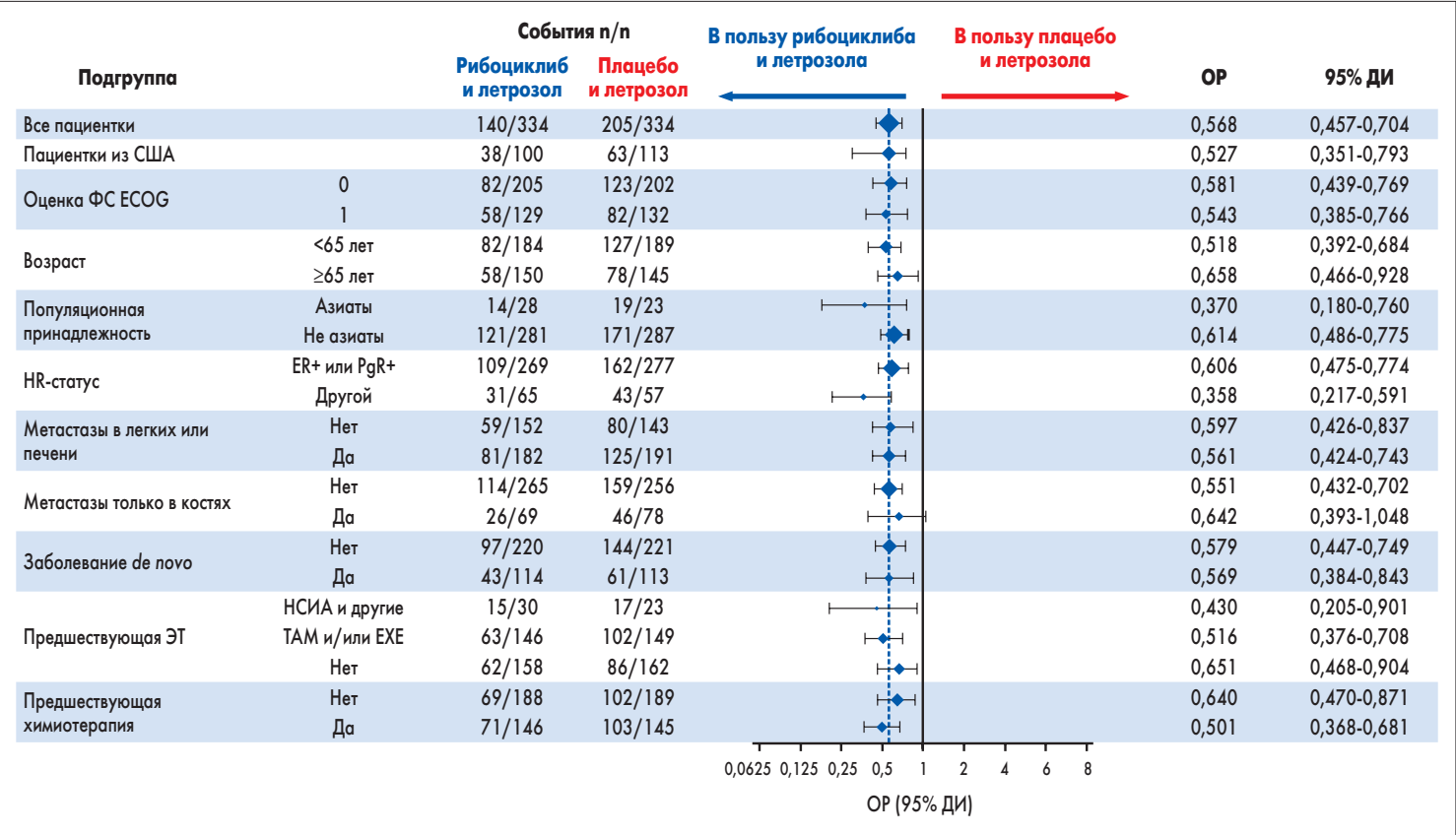


Рис. 1. Подгрупповой анализ локально оцененной ВБПЗ в исследовании MONALEESA-2
Дата прекращения пополнения базы данных – 2 января 2017 г. (G.N. Hortobagyi et al. Updated results from MONALEESA-2, a Phase III trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Poster presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, IL, USA; 2-6 June 2017). ФС ECOG – функциональный статус по шкале ECOG; ER – эстрогеновый рецептор; EHE – экзестоз; НСИА – нестероидный ингибитор ароматазы; PgR – рецептор прогестерона; TAM – тамоксифен.

Продолжение на стр. 46.

Применение рибоциклиба в составе первой линии терапии при распространенном гормон-рецепторпозитивном раке грудной железы

Обзор подгрупповых анализов данных исследования MONALEESA-2

Продолжение. Начало на стр. 45.

приводившими к снижению дозы, была нейтропения ($n=104/169$ пациенток со снижением дозы по причине НЯ в группе рибоциклиба и летрозоло в сравнении с отсутствием таких пациенток в группе плацебо). Смерть на фоне лечения (независимо от причин) наступила у 3 (0,9%) пациенток, применявших комбинацию рибоциклиба и летрозоло, и у 1 (0,3%) пациентки, получавшей плацебо и летрозол. Причинами смерти у пациенток, принимавших рибоциклиб в комбинации с летрозолом, были прогрессирование заболевания, смерть по неизвестной причине и внезапная смерть (в ситуации гипокалиемии 3 степени и удлинения интервала QT2 степени).

Демографические характеристики популяций, включенных в подгрупповые анализы исследования MONALEESA-2, были хорошо сбалансированы, а медиана длительности исследования во всех подгруппах составляла ≥ 12 мес. Результаты оценки медианы ВБПЗ и ЧКП свидетельствовали о пользе терапии рибоциклибом во всех заранее определенных подгруппах. Профиль безопасности комбинации рибоциклиба и летрозоло был аналогичен во всех подгруппах.

Результаты второго промежуточного анализа общей выживаемости (дата прекращения пополнения базы данных — 2 января 2017 г.) в исследовании MONALEESA-2 показали, что преимущество в плане ВБПЗ сохранялось для рибоциклиба через 25,3 мес в сравнении с 16 мес для плацебо (ОР 0,568; 95% ДИ 0,457-0,704; $P=9,63 \times 10^{-8}$). При этом стабильное преимущество в плане ВБПЗ было констатировано во всех подгруппах пациенток (G.N. Hortobagyi et al., 2017; рис. 1).

В данном обзоре рассмотрим результаты промежуточного данных о ВБПЗ (дата прекращения пополнения базы данных — 29 января 2016 г., если не указано иное).

Пациентки пожилого возраста

Согласно оценкам, возраст более чем 40% пациенток с РГЖ составляет ≥ 65 лет [13, 14]. По сравнению с таковыми у более молодых женщин, РГЖ у женщин пожилого возраста (≥ 65 лет) ассоциирован с менее агрессивным течением, более высокой частотой наличия сопутствующих заболеваний, более высокой вероятностью избежать хирургического вмешательства и меньшей вероятностью включения в исследования из-за критериев исключения или проявлений токсичности лекарственных препаратов [15, 16]. Эти факторы, в дополнение к связанным с возрастом функциональным статусом и качеством жизни, влияют на принятие решений о лечении. В исследовании MONALEESA-2 возраст 295 (44%) пациенток составлял ≥ 65 лет; из них 150 пациенток были рандомизированы для введения комбинации рибоциклиба и летрозоло, а остальные пациентки получали плацебо и летрозол. Из числа пациенток

в возрасте <65 лет 184 женщины были рандомизированы в группу рибоциклиба и летрозоло и 186 — в группу плацебо и летрозоло. В целом исходные характеристики были сбалансированы в подгруппах пациенток в возрасте ≥ 65 и <65 лет, за исключением большего количества пациенток с оценкой функционального статуса по шкале ECOG, равной 1 баллу, в подгруппе больных пожилого возраста.

Комбинация рибоциклиба и летрозоло значительно увеличивала ВБПЗ в сравнении с комбинацией плацебо и летрозоло как у пациенток в возрасте ≥ 65 лет (ОР 0,608; 95% ДИ 0,394-0,937), так и у пациенток в возрасте <65 лет (ОР 0,523; 95% ДИ 0,378-0,723; рис. 1, 2) [17]. В группе плацебо и летрозоло у пациенток в возрасте ≥ 65 лет медиана ВБПЗ составляла 18,4 мес, а у пациенток в возрасте <65 лет — 13 мес. В подгруппах пациенток в возрасте ≥ 65 и <65 лет, применявших комбинацию рибоциклиба и летрозоло, медиана ВБПЗ не была достигнута. У пациенток в возрасте ≥ 65 лет общая частота ответа в группе рибоциклиба и летрозоло в сравнении с группой плацебо составила 37 против 31%, а у пациенток в возрасте <65 лет — 44 против 25%.

Профиль безопасности комбинации рибоциклиба и летрозоло у пациенток в возрасте ≥ 65 лет был аналогичен таковому у пациенток в возрасте <65 лет и согласовывался с профилем безопасности в полной популяции [17]. К НЯ 3/4 степени, возникавших у $\geq 20\%$ пациенток в любой из групп (рибоциклиб в сравнении с плацебо), относились нейтропения (≥ 65 лет — 60 в сравнении с 0%; <65 лет — 59 в сравнении с 2%) и лейкопения (≥ 65 лет — 21 в сравнении с 1%; <65 лет — 21 в сравнении с 1%). О повышении уровня печеночных ферментов 3/4 степени сообщалось у 9% в сравнении с 2% пациенток в возрасте ≥ 65 лет и у 10% в сравнении с 3% пациенток в возрасте <65 лет.

Прекратили лечение в связи с развитием НЯ в группе рибоциклиба и летрозоло 13 и 12% пациенток в возрасте ≥ 65 лет и <65 лет соответственно. Прерывание дозирования ввиду развития НЯ в группе рибоциклиба и летрозоло отмечалось у 71% пациенток в возрасте ≥ 65 лет и у 66% пациенток в возрасте <65 лет. Снижение доз препаратов из-за развития НЯ в группе рибоциклиба и летрозоло было зафиксировано у 53 и 49% пациенток в возрасте ≥ 65 лет и <65 лет соответственно. Нейтропения была наиболее частым НЯ, которое приводило к прерыванию дозирования или снижению дозы препарата в любой группе. Интенсивность дозы рибоциклиба (количество препарата, получаемого за единицу времени) составляла 86% у пациенток в возрасте ≥ 65 лет и 90% у пациенток в возрасте <65 лет. В группе рибоциклиба и летрозоло у 1 пациентки в возрасте ≥ 65 лет отмечалось удлинение интервала QTcF 3 степени (>500 мс). Надежные

данные, полученные в этом исследовании в отношении ВБПЗ, а также низкая частота снижения дозы препарата/прекращения лечения свидетельствуют о том, что комбинация рибоциклиба и летрозоло является эффективным вариантом лечения первой линии независимо от возраста пациенток.

Висцеральные метастазы

В исследовании MONALEESA-2 у 393 (59%) пациенток имелись висцеральные метастазы (в том числе в печени, легких и/или другие участки метастазирования; H.A. Burris et al., 2016). Основной причиной прекращения лечения в обеих подгруппах пациенток с наличием висцеральных метастазов было прогрессирование заболевания — у 28% из группы рибоциклиба и летрозоло в сравнении с 47% из группы плацебо. У пациенток с висцеральными метастазами было констатировано преимущество лечения комбинацией рибоциклиба и летрозоло (H.A. Burris et al., 2016; рис. 2).

Медиана ВБПЗ не была достигнута (95% ДИ 19,3 — не достигнуто) в группе рибоциклиба и составляла 13 мес (95% ДИ 12,6-16,5) в группе плацебо (ОР 0,535; 95% ДИ 0,385-0,742). У пациенток с наличием ≥ 3 метастазов (высокое бремя болезни) наблюдались сопоставимые результаты (S. Verma et al., 2017). Медиана ВБПЗ составляла 19,3 мес (95% ДИ 17,1 — не достигнуто) в группе рибоциклиба и летрозоло в сравнении с 12,8 мес (95% ДИ 9,8-16,5) в группе плацебо и летрозоло (ОР 0,456; 95% ДИ 0,298-0,700). Частота 12-месячной ВБПЗ составляла 71,5% в группе рибоциклиба и летрозоло в сравнении с 53,5% в группе плацебо и летрозоло.

Анализ наилучшего общего ответа (НОР) в соответствии с критериями RECIST (версия 1.1) продемонстрировал, что у 45% пациенток в группе рибоциклиба и летрозоло в сравнении с 35% пациенток

в группе плацебо и летрозоло имел место НОР (полный или частичный ответ на лечение). Лечение рибоциклибом и летрозолом у пациенток с висцеральными метастазами характеризовалось профилем безопасности, аналогичным таковому в полной популяции (независимо от бремени болезни; H.A. Burris et al., 2016; S. Verma et al., 2017). В подгруппе женщин с низким бременем болезни прерывание дозирования и снижение дозы рибоциклиба (в группе рибоциклиба и летрозоло) потребовалось у 153 (77,7%) и 109 (55,3%) пациенток соответственно. В группе плацебо и летрозоло к прерыванию дозирования и снижению дозы понадобилось прибегнуть у 79 (40,3%) и 12 (6,1%) пациенток соответственно (H.A. Burris et al., 2016).

Часто возникавшие НЯ, приводившие к прекращению лечения в группе рибоциклиба и летрозоло, включали повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ; 4,6%) и аспартатаминотрансферазы (АСТ; 2,5%), рвоту (4,1%) и тошноту (1,5%). В подгруппе пациенток с высоким бременем болезни НЯ послужили причиной снижения дозы рибоциклиба у 50% пациенток (в сравнении с 4% на фоне применения плацебо), а причиной прерывания дозирования — у 74 и 11% пациенток в группах рибоциклиба и летрозоло и плацебо соответственно (S. Verma et al., 2017). В подгруппе пациенток с висцеральными метастазами нейтропения и лейкопения являлись наиболее частыми НЯ 3/4 степени независимо от бремени болезни.

Этот субанализ подтверждает, что комбинация рибоциклиба и летрозоло может обеспечивать значимое клиническое преимущество в лечении пациенток с висцеральными метастазами.

Заболевание с наличием только костных метастазов

Согласно оценкам, по мере прогрессирования РГЖ метастазы в костях возникают примерно у 65-85% пациенток [18, 19]. Кости также выступают первым участком метастазирования у 26-50% пациенток с метастатическим РГЖ [19]. Примерно у 70% пациенток с распространенным или метастатическим РГЖ в клинической картине отмечается метастатическое поражение костей [20]. В исследовании MONALEESA-2 результаты анализа в подгруппе пациенток с наличием только костных метастазов (группа рибоциклиба, $n=69$; группа плацебо,

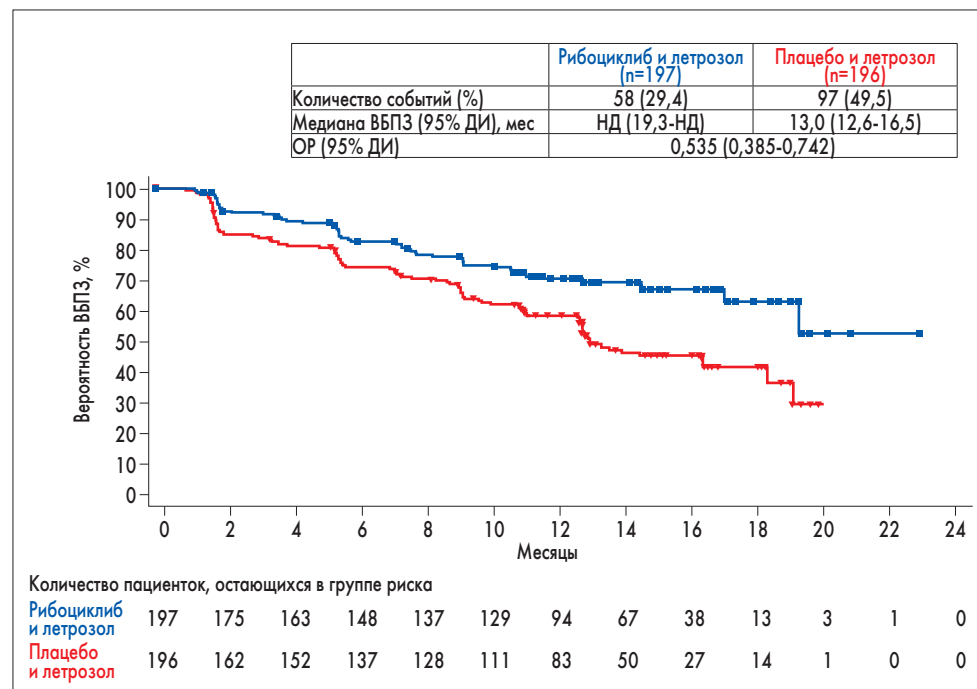


Рис. 2. Кривые Каплана – Мейера, показывающие результаты оценки ВБПЗ у пациенток с висцеральными метастазами

НД – не достигнуто.

n=78) оказались аналогичны таковым в общей популяции (Н.А. Burris et al., 2016). Количество событий ВБПЗ в группе комбинации рибосиклиба и летрозолола было равно 18, в группе плацебо и летрозолола — 32. Медиана ВБПЗ у пациентов с наличием только костных метастазов в группе рибосиклиба и летрозолола не была достигнута, в то время как в группе плацебо и летрозолола она составила 15,3 мес (ОР 0,690; 95% ДИ 0,381-1,249). НОР (полный или частичный ответ на лечение) наблюдался у 10% пациентов в группе рибосиклиба и летрозолола и у 4% пациентов в группе плацебо и летрозолола.

Комбинация рибосиклиба и летрозолола у пациентов с наличием только костных метастазов характеризовалась профилем безопасности, аналогичным таковому в полной популяции (Н.А. Burris et al., 2016). Наиболее частыми НЯ 3/4 степени в группе рибосиклиба и летрозолола ($\geq 20\%$ пациентов) были нейтропения и лейкопения. О прекращении лечения в связи с НЯ в группе рибосиклиба и летрозолола было сообщено у 1 пациентки для каждого из следующих НЯ: повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, повреждение гепатоцитов, гепатотоксичность, скованность суставов, депрессия и интерстициальная болезнь легких. Прерывание дозирования и снижение дозы в группе рибосиклиба и летрозолола потребовалось 54 (78,3%) и 35 (50,7%) пациенткам соответственно, а в группе плацебо и летрозолола — 30 (39,0%) и 3 (3,9%) пациенткам соответственно. Результаты исследования MONALEESA-2 свидетельствуют о том, что комбинированная терапия рибосиклибом и летрозололом может способствовать замедлению прогрессирования заболевания в костной ткани. Однако эти наблюдения сделаны в небольшой по размеру выборке пациенток и требуют дальнейшего подтверждения в более крупных подгруппах больных.

Распространенный РГЖ *de novo*

Пациентки считались имеющими распространенный РГЖ *de novo*, если у них изначально был диагностирован распространенный РГЖ, но до этого им не устанавливался диагноз более ранней стадии

этого заболевания, а также они не получали предшествующей противоопухолевой терапии и не имели рецидива заболевания. Преимущество лечения рибосиклибом и летрозололом сохранялось у 227 (34%) пациенток, которые имели распространенный РГЖ *de novo* в исследовании MONALEESA-2 [21]. Лечение было прекращено у 30% пациенток с распространенным РГЖ *de novo* в группе рибосиклиба и летрозолола и у 43% в группе плацебо. У пациенток с распространенным РГЖ *de novo* медиана относительной интенсивности дозы для группы плацебо и летрозолола составляла 100%. Относительная интенсивность дозы для комбинации рибосиклиба и летрозолола сохранялась на уровне 88% несмотря на коррекцию дозы. ВБПЗ была более длительной у пациенток с распространенным РГЖ *de novo* в группе рибосиклиба и летрозолола, чем в группе плацебо (ОР 0,45; 95% ДИ 0,27-0,75). Медиана ВБПЗ не была достигнута в группе рибосиклиба, в то время как в группе плацебо она составила 16,4 мес. Частота 12-месячной ВБПЗ у пациенток с распространенным РГЖ *de novo* составляла 82% в группе рибосиклиба и 66% в группе плацебо. У всех пациенток с распространенным РГЖ *de novo* частота общего ответа (рибосиклиб в сравнении с плацебо) составляла 47 и 34%, а ЧКП — 83 и 77%. Среди пациенток с распространенным РГЖ *de novo*, которые имели поддающееся измерению исходное опухолевое поражение, частота общего ответа (рибосиклиб в сравнении с плацебо) составляла 56 и 45%, а ЧКП — 82 и 77% [21].

Комбинация рибосиклиба и летрозолола у пациенток с распространенным РГЖ *de novo* характеризовалась профилем безопасности, аналогичным таковому в полной популяции [21]. Наиболее частыми НЯ 3/4 степени ($\geq 20\%$ пациенток с распространенным РГЖ *de novo*; рибосиклиб в сравнении с плацебо) оказались нейтропения (55% в сравнении с 1%) и лейкопения (21% в сравнении с 0%). Повышение уровня АСТ 3/4 степени отмечалось у 6% пациенток в группе рибосиклиба и летрозолола и ни у одной пациентки в группе плацебо. О частоте повышения уровня АЛТ не сообщалось. НЯ выступали причиной

снижения дозы у 48 и 5% пациенток, а причиной прерывания дозирования — у 66 и 15% пациенток в группах рибосиклиба и плацебо соответственно.

Предшествующая терапия

Согласно оценкам, примерно у 20-40% пациенток с метастатическим РГЖ на момент установления первоначального диагноза с течением времени разовьется рецидив, и они будут получать последующую терапию по поводу рецидивирующего заболевания [22]. Однако влияние, которое предшествующее (нео)адьювантное лечение оказывает на ответ на последующую терапию, неизвестно [23, 24]. В исследовании MONALEESA-2 рецидивирующий РГЖ имел место у 220 (66%) пациенток в группе рибосиклиба и летрозолола и у 221 (66%) пациентки в группе плацебо и летрозолола. В целом у пациенток с рецидивирующим РГЖ на фоне применения рибосиклиба и летрозолола наблюдалось преимущество в плане ВБПЗ (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45-0,81) [8]. Более того, в анализе, проведенном в обновленной базе данных (дата прекращения пополнения базы данных — 2 января 2017 г.), преимущество в отношении ВБПЗ при терапии рибосиклибом и летрозололом сохранялось независимо от длительности периода отсутствия лечения (K.L. Blackwell et al., 2017).

ВБПЗ также анализировали в зависимости от типа предшествующей терапии, применяемой в качестве (нео)адьювантной (промежуточное пороговое значение ВБПЗ). В группе рибосиклиба 146 (44%) пациенток получали предшествующую (нео)адьювантную химиотерапию и 175 (52%) — предшествующую (нео)адьювантную ЭТ (P. Conte et al., 2017).

Рибосиклиб достоверно повышал ВБПЗ в сравнении с плацебо у пациенток, которые получали предшествующую (нео)адьювантную химиотерапию (ОР 0,548; 95% ДИ 0,384-0,780) или ЭТ (ОР 0,538; 95% ДИ 0,384-0,754) и у пациенток, которым она не проводилась (ОР 0,548; 95% ДИ 0,373-0,806) или ЭТ (ОР 0,570; 95% ДИ 0,380-0,854; P. Conte et al., 2017; рис. 3).

Профиль безопасности рибосиклиба у пациенток, получавших предшествующую (нео)адьювантную терапию, был аналогичен таковому в других подгруппах (P. Conte et al., 2017).

Выводы

Исследование MONALEESA-2 продемонстрировало клинически значимое увеличение ВБПЗ на фоне применения рибосиклиба и летрозолола у пациенток с распространенным HR+/HER2- РГЖ, при этом во всех исследуемых подгруппах была продемонстрирована стабильность полученных результатов анализа эффективности и безопасности. Большинство наблюдавшихся НЯ представляли собой классовые эффекты применяемых препаратов и были контролируемыми. Частота гематологических НЯ в группе рибосиклиба и летрозолола была аналогичной во всех подгруппах пациенток. Удлинение интервала QTc отмечалось у 3,3% пациенток, получавших лечение рибосиклибом в дозе 600 мг, как правило, это происходило в течение первых 4 недель лечения [8]. Протокол исследования подразумевал исключение пациенток с повышенным риском удлинения интервала QT; по мере необходимости прибегали к тщательному мониторингу, адекватному снижению дозы и временному прекращению приема препарата [8].

Ретроспективное прямое сравнение данных подгрупповых анализов в исследованиях может быть сложной задачей ввиду различий в их дизайнах, популяций включенных больных и вследствие непреднамеренных систематических ошибок. Ключевым ограничением исследования MONALEESA-2 является отсутствие адекватного понимания эффектов рибосиклиба в течение более длительного периода. Поскольку исследование все еще продолжается, в настоящее время имеется недостаточное количество информации для установления влияния рибосиклиба на долгосрочную переносимость терапии и общую выживаемость. Более того, как свидетельствует анализ данных опубликованной литературы, к настоящему времени по рибосиклибу было проведено меньше клинических исследований, чем по палбоциклибу, и как следствие — меньшее количество пациентов получали рибосиклиб в качестве первой линии терапии. Однако эти недостатки могут быть отнесены ко всем недавним достижениям в первой линии терапии у пациенток с распространенным РГЖ.

Чтобы устранить текущие ограничения и лучше понять роль рибосиклиба в различных терапевтических комбинациях, у пациенток разных подгрупп и в различных условиях лечения, требуется дальнейший анализ клинической программы. В исследовании MONALEESA-7 (NCT02278120) пациентки, находящиеся в периоде пременопаузы, были рандомизированы для получения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона гозерелина в комбинации с нестероидным ингибитором ароматазы (летрозолом или анастрозолом) или тамоксифеном — с рибосиклибом или без такового (в условиях первой линии терапии). Была достигнута первичная конечная точка, при этом медиана ВБПЗ составила 23,8 мес в группе рибосиклиба и 13 мес в группе плацебо (ОР 0,553; 95% ДИ 0,441-0,694; P=9,83 $\times 10^{-8}$; D. Tripathy et al., 2017). В другом продолжающемся исследовании III фазы — MONALEESA-3 (NCT02422615) — пациентки с распространенным HR+/HER2- РГЖ, находящиеся периоде в постменопаузе, были рандомизированы для получения фулвестранта с рибосиклибом или без такового в условиях первой или второй линии терапии. Для расширения информации об эффективности и безопасности рибосиклиба в ходе открытого несравнительного многоцентрового исследования IIb фазы CompLEEment-1 будет оцениваться эффективность и безопасность комбинации рибосиклиба и летрозолола в более крупной популяции, чем в исследовании MONALEESA-2 (расчетное включение — 3000 пациенток).

В целом клинически значимые результаты, полученные в исследовании MONALEESA-2, свидетельствуют о том, что рибосиклиб в комбинации с другими ингибиторами ароматазы (такими, как летрозол) могут успешно использоваться в лечении распространенного HR+/HER2- РГЖ в широкой популяции пациенток.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Hortobagyi G.N. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Research*. 2018; 20: 123.

Перевела с англ. Елена Терещенко

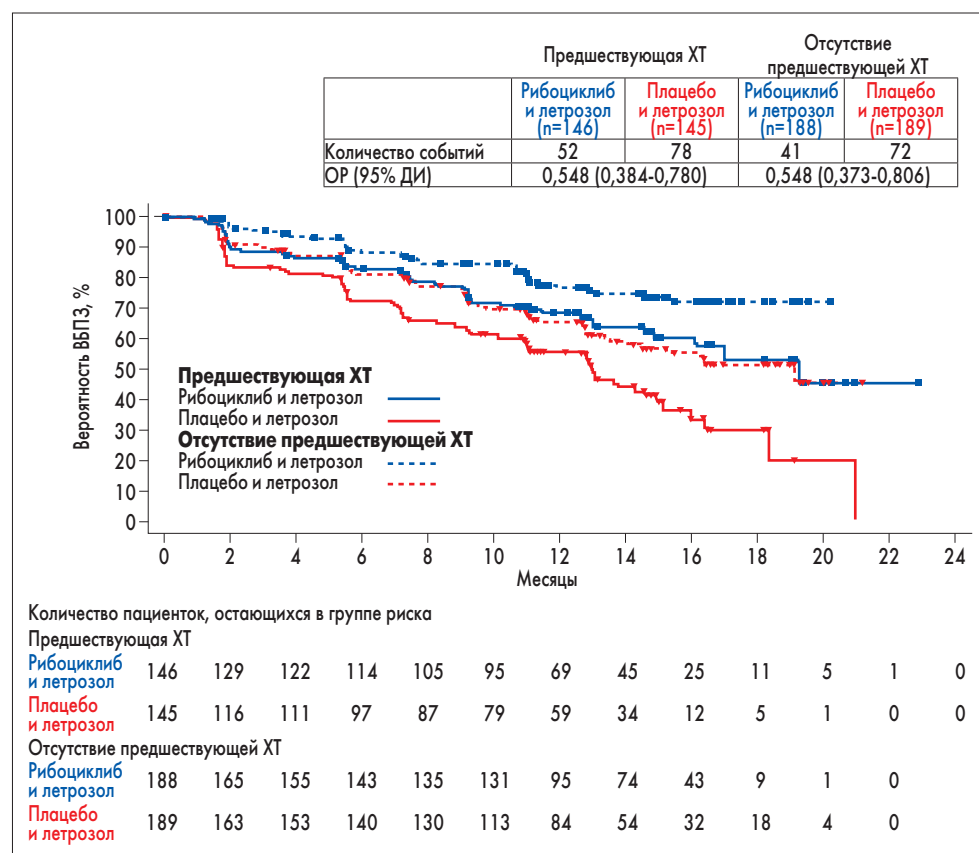


Рис. 3. Кривые Каплана – Мейера, показывающие результаты оценки ВБПЗ у пациенток с предшествующей ХТ или без таковой в исследовании MONALEESA-2

ХТ – химиотерапия; НД – не достигнуто.



ФАХІВЦІ КОМПАНІЇ «НОВАРТІС» ВПЕВНЕНІ, ЩО ЗАВДЯКИ СПІВПРАЦІ

МИ ЗМОЖЕМО ДОСЯГТИ ЗНАЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З РОЗПОВСЮДЖЕНИМ РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Нашою метою є довготривале і постійне партнерство з лікарями та пацієнтами для втілення інновацій в лікуванні раку грудної залози на етапі від клінічного дослідження до щоденного лікування та підтримки хворих.

«Новартіс» прагне співпрацювати з Вами на кожному етапі боротьби з цим захворюванням, щоб допомогати пацієнтам здобути найкращі результати лікування сьогодні та забезпечити майбутнє завтра.

ОБ'ЄДНАЙМОСЯ ДЛЯ СПІЛЬНОГО ВДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ РОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

Представництво компанії «Новартіс 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

1079115/ONCO/11.18/A3/12000