

Denise A. Yardley, США

# Клінічна програма MONALEESA: огляд використання рибоциклібу в різних клінічних умовах

**Рибоцикліб отримав схвалення на застосування у пацієток в перед-/пери- та постменопаузальний період на основі даних досліджень MONALEESA. Зокрема, результати дослідження MONALEESA-2 продемонстрували, що використання рибоциклібу + летрозолу істотно покращувало виживаність без прогресування порівняно з плацебо + летрозолом як перша лінія терапії у пацієток у постменопаузі з HR-позитивним і HER2-негативним поширеним раком грудної залози. Згодом повідомлялося про значне покращення виживаності без прогресування завдяки застосуванню рибоциклібу в комбінації з фулвестрантом у пацієток у постменопаузі з поширеним раком грудної залози, які або не отримували лікування, або отримували  $\leq 1$  лінії попередньої ендокринної терапії з приводу поширеного захворювання (MONALEESA-3), або тамоксифен/нестероїдний інгібітор ароматази, що пригнічує функцію яєчників у жінок у пре-/перименопаузі (MONALEESA-7). Цей огляд підсумовує клінічну програму MONALEESA (ідентифікатори ClinicalTrials.gov: NCT01958021 – MONALEESA-2, NCT02422615 – MONALEESA-3, NCT02278120 – MONALEESA-7).**

Рибоцикліб (Інститут біомедичних досліджень Novartis у співпраці з Astex Pharmaceuticals) є пероральним селективним інгібітором CDK4/6, який запобігає фосфорилуванню Rb, обмежуючи тим самим прогресування клітинного циклу [1-3]. Дисрегуляція клітинного циклу призводить до неконтрольованого поділу клітин, головного показника раку. Ураження конкретних елементів клітинного циклу виправляє цю розбіжність, сприяючи відкриттю потенційних методів лікування, а також комбінованих стратегій лікування. Механізм циклін D – CDK4/6 – p16 – Rb регулює прогресування клітинного циклу від фази росту (G1) до фази синтезу ДНК (S). Цей механізм часто змінюється при раку молочної залози [4]. У відповідь на мітогенне сигналізування, включно з естрогеном, рівень цикліну D підвищується, що зумовлює утворення комплексів CDK4/6 – циклін D. Згодом це призводить до фосфорилування Rb та вивільнення фактора транскрипції E2, що надалі забезпечує транскрипцію генів, які зумовлюють прогресування клітинного циклу [5]. Тому шлях циклін D – CDK4/6 – p16 – Rb є потенційною мішенню для терапії раку на основі CDK4/6.

На сьогодні для лікування метастатичного HR-позитивного (HR+) HER2-негативного (HER2-) раку грудної залози схвалено три інгібітори CDK4/6 (палбоцикліб [6], рибоцикліб [7] та абемацикліб [8]) в поєднанні з ендокринною терапією (ЕТ) як перша або друга лінія терапії на основі даних досліджень III фази, у яких ці препарати продовжували виживаність без прогресування порівняно з ендокринною монотерапією. Сучасні рекомендації щодо лікування жінок у постменопаузі з HR+/HER2-поширеним раком грудної залози включають різні схеми лікування, такі як монотерапія (ЕТ, інгібітори ароматази – ІА; фулвестрант) [9] та комбінації мішеневої терапії з ІА або фулвестрантом. Ця стратегія заснована на результатах досліджень III фази, у яких вивчали кожен зі згаданих вище інгібіторів CDK4/6 у терапевтичній комбінації з летрозолом, анастрозолом або фулвестрантом, а також даних досліджень BOLERO-2, де оцінювали екземестан та еверолімус [10-12].

## Дизайн

У всіх трьох подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях III фази у пацієнтів із HR+/HER2- поширеним раком грудної залози початкова доза рибоциклібу становила 600 мг 1 раз на день протягом 21 дня 28-денного циклу. Жінки в постменопаузі отримували рибоцикліб + летрозол (2,5 мг 1 раз на день) у дослідженні MONALEESA-2.

У дослідженні MONALEESA-3 оцінювали рибоцикліб і фулвестрант (500 мг внутрішньом'язово) у жінок у постменопаузі, у яких рецидив виник більше ніж через 12 міс після ЕТ або у яких спостерігався поширений рак *de novo*, котрі не отримували лікування або отримали  $\leq 1$  лінії попередньої ЕТ з приводу поширеного раку.

У дослідженні MONALEESA-7 жінки у пре-/перименопаузі отримували рибоцикліб і гозерелін (3,6 мг) або тамоксифен (20 мг на день), або нестероїдний ІА (летрозол 2,5 мг на день або анастрозол 1 мг на день).

Наявність або відсутність метастазів у печінці або легенях були факторами рандомізації у всіх дослідженнях MONALEESA.

Зниження дози рибоциклібу було стандартизовано в ході досліджень (з 600 до 400 та 200 мг 1 раз на день) і дозволено у разі виникнення пов'язаних із лікуванням небажаних явищ. Однак не дозволялось зменшувати дозу летрозолу, фулвестранту, тамоксифену, нестероїдних ІА або гозереліну. Лікування тривало до прогресування захворювання, розвитку неприпустимої токсичності, смерті або припинення з будь-якої іншої причини.

## Аналіз даних

### Ефективність

У всіх трьох дослідженнях була досягнута первинна кінцева точка. Виживаність без прогресування значно покращилась у групі рибоциклібу порівняно з групою плацебо. У MONALEESA-2 медіана виживаності без прогресування у пацієток, які отримували рибоцикліб, становила 25,3 проти 16 міс у тих, хто отримував плацебо (відношення ризиків – BP – 0,568; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,457-0,704;  $p=9,63 \times 10^{-8}$ ). У MONALEESA-3 медіана виживаності без прогресування у групах рибоциклібу та плацебо дорівнювала 20,5 міс (95% ДІ 18,5-23,5) та 12,8 міс (95% ДІ 10,9-16,3) відповідно, а BP – 0,593 (95% ДІ 0,480-0,732;  $p<0,001$ ). У MONALEESA-7 медіана виживаності без прогресування становила 23,8 міс (95% ДІ 19,2 – не досягнуто) у групі рибоциклібу та 13,0 міс (95% ДІ 11,0-16,4) у групі плацебо (BP 0,55; 95% ДІ 0,44-0,69; one-sided  $p<0,001$ ).

Медіана виживаності без прогресування у підгрупі пацієнтів, які отримували тамоксифен у складі комбінованої терапії ( $n=177$ ), дорівнювала 22,1 міс (95% ДІ 16,6-24,7) у групі рибоциклібу та 11,0 міс (95% ДІ 9,1-16,4) у групі плацебо (BP 0,59; 95% ДІ 0,39-0,88). У хворих, які отримували нестероїдний ІА у складі комбінованої терапії ( $n=495$ ), медіана виживаності без прогресування становила 27,5 міс (95% ДІ 19,1 – не досягнуто) у групі рибоциклібу та 13,8 міс (95% ДІ 12,6-17,4) у групі плацебо (BP 0,57; 95% ДІ 0,44-0,74).

### Безпека

Загалом профілі небажаних подій, пов'язаних із введенням рибоциклібу, у всіх трьох дослідженнях були зйзставними. Найпоширенішими побічними явищами будь-якого ступеня, що мали місце у  $\geq 25\%$  пацієнтів, були нейтропенія, лейкопенія та нудота. Про кориговане подовження інтервалу QT (формула Fridericia) повідомлялося у  $<10\%$  пацієнтів, які отримували рибоцикліб у кожному з трьох досліджень.

### Висновки

Загальні результати програми MONALEESA підкреслюють переваги лікування та керований профіль безпеки рибоциклібу в поєднанні з ІА або фулвестрантом порівняно з плацебо, а також у різних субпопуляціях пацієнтів із HR+/HER2- поширеним раком грудної залози. Рекомендується ретельний моніторинг і модифікація дози рибоциклібу (у міру необхідності) у пацієнтів з високим ризиком подовження QTcF.

Клінічна програма з вивчення застосування рибоциклібу MONALEESA включала різноманітні групи пацієнтів у різних умовах лікування. Окрім наявних клінічних доказів, що підтверджують широке використання рибоциклібу, у клінічних дослідженнях, що тривають, додатково вивчають інші варіанти застосування та характеристики рибоциклібу з різними препаратами, в різних популяціях пацієнтів та в інших обставинах лікування. Наприклад, для подальшого оцінювання ефективності та безпеки рибоциклібу у великій і різноманітній популяції пацієток з HR+/HER2- поширеним раком грудної залози ( $n=3256$ ) нині триває відкрите одногрупове багаточентрове дослідження III фази ComPLEEment-1 (ідентифікатор ClinicalTrials.gov NCT02941926). Попередні результати перших 1008 пацієток із будь-яким менопаузальним статусом, які були зареєстровані протягом 56 днів спостереження, продемонстрували профіль безпеки рибоциклібу та летрозолу, що відповідає такому у дослідженні MONALEESA-2 у жінок у постменопаузі, які отримували першу лінію лікування з приводу HR+/HER2- поширеного раку грудної залози [35]. В іншому поточному дослідженні – TRINITY-1 (ідентифікатор ClinicalTrials.gov

NCT02732119) – вивчають ефекти продовження дії інгібітора CDK4/6 за допомогою триплетної терапії (рибоцикліб + еверолімус + екземестан) у пацієток із прогресуванням захворювання на тлі введення інгібітора CDK4/6 [36]. Крім того, диспозицію рибоциклібу в центральній нервовій системі також досліджують у доклінічних і ранніх клінічних дослідженнях. Доклінічні результати на мишачій моделі засвідчили адекватне проникнення препарату в центральну нервову систему, що зумовило подальші доклінічні дослідження ефективності [37]. Результати багаточентрового відкритого дослідження I фази з ескалацією дози рибоциклібу (ідентифікатор ClinicalTrials.gov NCT01747876) у 32 педіатричних пацієнтів зі злоякісною рабодійною пухлиною або нейробластомою також показали швидке всмоктування рибоциклібу, незважаючи на певну мінливість пацієнтів, і передбачуваність профілю безпеки [38].

Дані про загальну виживаність у дослідженні III фази, в якому рибоцикліб використовували для лікування HR+/HER2- поширеного раку грудної залози, ще не доступні. У дослідженнях PALOMA-1 та PALOMA-3 спостерігали змішані результати щодо загальної виживаності при лікуванні інгібітором CDK4/6 палбоциклібом [39, 40]. У дослідженні PALOMA-3 продемонстровано покращення загальної виживаності у пацієнтів із чутливістю до попередньої ЕТ, котрі отримували палбоцикліб + фулвестрант, порівняно з хворими, які отримували плацебо + фулвестрант (39,7 проти 29,7 міс відповідно; BP смерті 0,72; 95% ДІ 0,55-0,93) [40]. Однак істотної користі щодо загальної виживаності у всій популяції пацієнтів не виявлено. У дослідженні II фази PALOMA-1 не спостерігалось значної переваги у загальній виживаності при лікуванні палбоциклібом + летрозолом порівняно з комбінацією плацебо + летрозолу [39]. Крім того, інтерпретація даних щодо загальної виживаності у дослідженнях PALOMA ускладнена проведенням лікування після прогресування захворювання вже після припинення дослідження. Наприклад, тривалість загальної виживаності відносно виживаності без прогресування у PALOMA-3 вказує на те, що багато пацієнтів отримують одну лінію терапії протягом багатьох років після прогресування хвороби та припинення досліджуваного лікування.

Зараз рибоцикліб досліджується як потенційна ад'ювантна або неoad'ювантна терапія у пацієнтів з раком грудної залози. Хворих на HR+/HER2- рак грудної залози рандомізують на групи для отримання рибоциклібу у поєднанні з ЕТ або стандартного лікування. У дослідженні II фази FELINE порівнюють неoad'ювантне застосування рибоциклібу + летрозолу із плацебо + летрозолом у жінок у постменопаузі з HR+/HER2- раком грудної залози ранньої стадії (NCT02712723) [41, 42]. У дослідженні II фази NEOLBC проводиться порівняння ефективності неoad'ювантної терапії рибоциклібом і летрозолом із стандартною хіміотерапією у жінок у постменопаузі з HR+/HER2 люмінальним раком грудної залози (NCT03283384) [43]. У дослідженні CORALLEEN порівнюють неoad'ювантну терапію рибоциклібом і летрозолом із стандартною хіміотерапією у жінок у постменопаузі з люмінальним типом В HER2- раком грудної залози (NCT03248427) [44, 45]. Крім того, у дослідженні III фази NATALEE оцінюють ефективність і безпеку рибоциклібу + ЕТ порівняно з лише ЕТ як ад'ювантне лікування у жінок в пре-/перит-та постменопаузі з раком грудної залози ранньої стадії (NCT03701334) [46].

Незважаючи на те що ЕТ є основним варіантом лікування, комбінації рибоциклібу з ІА або фулвестрантом стають бажаними комбінаціями ЕТ у пацієнтів із HR+/HER2-поширеним раком грудної залози у першій або другій лінії. Додавання рибоциклібу до інших стандартних терапевтичних засобів стало важливим варіантом поліпшення виживаності без прогресування та подолання резистентності до ЕТ.

Yardley D.A. MONALEESA clinical program: a review of ribociclib use in different clinical settings. *Future Oncol.* 2019; 15(23): 2673-2686.

Підготував Назар Лукавецький

Більше матеріалів  
тут:



