

# Результати дослідження MONALEESA-3: рибоцикліб збільшує загальну виживаність пацієнток з поширеним HR+ раком молочної залози

Рибоцикліб є одним із трьох селективних інгібіторів циклінзалежних кіназ 4 та 6 (CDK4/6), який перешкоджає фосфорилюванню білка ретинобластоми (pRb) й таким чином обмежує подальший розвиток клітинного циклу через його зупинку в фазі G1. Відомо, що при раку молочної залози (PMЗ) часто пошкоджується сигнальний шлях CDK4/6-p16-Rb (С.Е. Caldon et al., 2006), який у зв'язку з цим вивчається як потенційна терапевтична мішень. Рибоцикліб нині затверджений для лікування поширеного гормон-рецепторпозитивного (HR+) PMЗ без експресії рецепторів 2 типу людського епідермального фактора росту (HER2-) завдяки істотному покращенню виживаності без прогресування (ВБП) порівняно зі стандартною терапією.

MONALEESA (Mammary Oncology Assessment of LEE011's Efficacy and Safety) – серія клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності та безпеки рибоциклібу у хворих на PMЗ. MONALEESA-3 – міжнародне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази, у якому порівнювали застосування рибоциклібу з плацебо у комбінації з фулвєстрантом у жінок у постменопаузі з HR+/HER2-поширеним PMЗ.

Опубліковані D.J. Slamon та співавт. (2018) результати первинного аналізу дослідження MONALEESA-3 показали істотне збільшення тривалості ВБП у групі пацієнток, які отримували рибоцикліб. Відповідні показники становили 20,5 проти 12,8 міс (відношення ризиків – ВР – 0,59; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,48-0,73;  $p < 0,001$ ). У 2020 р. D.J. Slamon та співавт. оприлюднили результати аналізу загальної виживаності (ЗВ) з дослідження MONALEESA-3, з якими пропонуємо ознайомитися.

Варто зазначити, що у дослідженні MONALEESA-3 пацієнток розподілили на дві підгрупи: тих, для яких призначено

лікування було першою лінією, та учасниць, яким було призначено другу лінію терапії або у яких відзначено ранній рецидив (протягом 12 місяців після ад'ювантної чи неoad'ювантної ендокринної терапії). Додатково дослідників цікавив взаємозв'язок попередньої відповіді на ендокринну терапію з потенційним впливом на виживаність.

Загалом у дослідження MONALEESA-3 було залучено 726 хворих, медіана спостереження за якими становила 39,4 міс (щонайменше 35,8 міс), а медіана тривалості лікування у групі рибоциклібу – 15,8 міс, відповідний показник для контрольної групи – 12,0 міс.

На момент аналізу даних було задокументовано 275 випадків смерті: померли 167 (34,5%) з 484 пацієнток групи рибоциклібу та 108 (44,6%) із 242 пацієнток контрольної групи. ЗВ (рис. 1) через 42 міс становила 57,8% (95% ДІ 52,0-63,2) у пацієнток, які отримували рибоцикліб, та 45,9% (95% ДІ 36,9-54,5) – плацебо. Істотне покращення ЗВ було відмічене у хворих групи рибоциклібу з 28% зниженням відносного

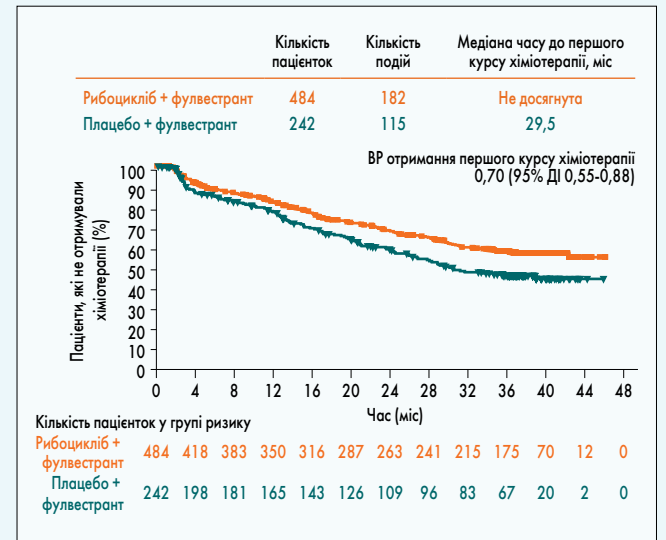


Рис. 3. Час до початку хіміотерапії

ризик смерті (ВР 0,72; 95% ДІ 0,57-0,92;  $p = 0,00455$ ). На момент повторного аналізу результатів дослідження MONALEESA-3 медіана ЗВ у групі рибоциклібу не була досягнута, в той час як у групі плацебо відповідний показник становив 40 міс.

Таким чином, отримані результати проміжного аналізу були визнані групою дослідників як остаточні, оскільки вони перевершили граничний ліміт, продемонструвавши значно вищу ефективність рибоциклібу порівняно з плацебо.

Підгруповий аналіз (рис. 1) показав, що 26,6% пацієнток основної групи та 36,7% пацієнток контрольної, які отримували першу лінію терапії, померли. ЗВ через 42 міс становила 66,9 (95% ДІ 58,7-73,9) та 56,3% (95% ДІ 44,2-66,8) відповідно (ВР=0,70; 95% ДІ 0,48-1,02). Медіана ЗВ у досліджуваній групі не була досягнута, у контрольній становила 45,1 міс. На момент аналізу із підгрупи жінок, які мали ранній рецидив або яким призначено другу лінію терапії, померло 43% хворих, що приймали рибоцикліб, і 55% – плацебо. Медіана ЗВ становила відповідно 40,2 проти 32,5 міс (ВР 0,73; 95% ДІ 0,53-1,00).

Загалом ВБП (рис. 2) була аналогічною такій, як при первинному аналізі даних. Автори відмічають, що медіана ВБП у пацієнток, включених у дослідження на першій лінії лікування, яка не була досягнута при первинному аналізі результатів, становила 33,6 міс (95% ДІ 37,1-41,3) у групі рибоциклібу та 19,2 міс (95% ДІ 14,9-23,6) у групі плацебо (ВР 0,55; 95% ДІ 0,42-0,72).

Відмічено, що 74,8% пацієнток із групи рибоциклібу та 86,4% із групи плацебо припинили терапію в рамках протоколу лікування дослідження MONALEESA-3. Подальше протипухлинне лікування отримали 81,5 та 84,7% пацієнток відповідно. Хіміотерапію згодом провели 35,9% хворих в обох групах. При цьому частка пацієнток, які протягом 42 міс не отримували хіміотерапію, становила 56,4% (95% ДІ 51,3-61,1) у групі рибоциклібу та 43,7% (95% ДІ 36,3-50,8) у групі плацебо (рис. 3).

Побічні явища були такими самими, про які раніше вже повідомлялось при первинному аналізі даних, та частіше спостерігались у групі рибоциклібу порівняно з плацебо. Серед побічних явищ 3-4 ступеня тяжкості найчастіше реєстрували нейтропенію (57,1% у групі рибоциклібу проти 0,8% у групі плацебо), гепатобіліарну токсичність (13,7% у групі рибоциклібу проти 5,8% у групі плацебо) та подовження інтервалу Q-T (3,1% у групі рибоциклібу проти 1,2% у групі плацебо).

MONALEESA-3 – друге масштабне клінічне дослідження рибоциклібу III фази, результати якого показали збільшення ЗВ у пацієнток із поширеним HR+/HER2- PMЗ. За даними дослідження MONALEESA-7, збільшення ЗВ на 29% було продемонстроване у жінок у пре- та перименопаузі.

Отримані результати вказують на доцільність призначення рибоциклібу у комбінації з фулвєстрантом як стартової терапії при поширеному HR+/HER2- PMЗ, а також при ранньому рецидиві чи як другої лінії терапії.

За матеріалами D.J. Slamon et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2020; 382: 514-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.

Підготувала **Олена Поступаленко**

Більше матеріалів тут:

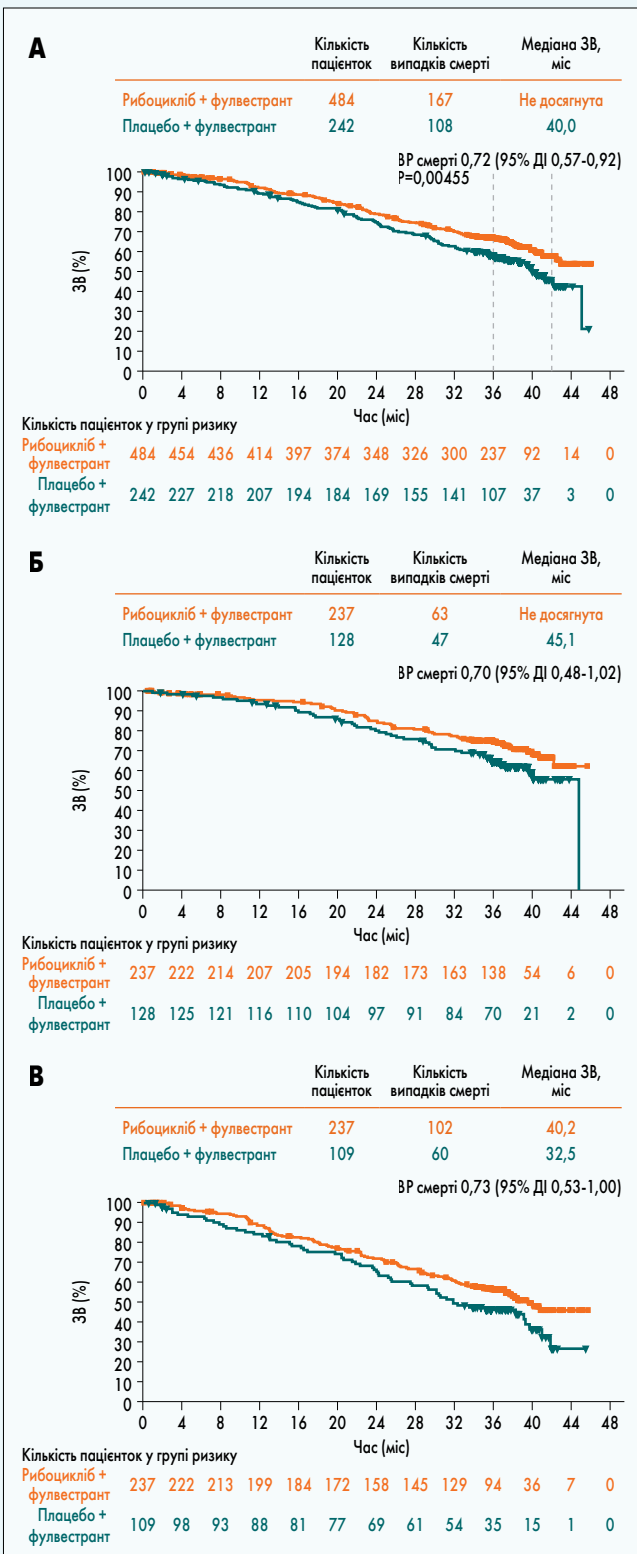


Рис. 1. ЗВ у пацієнток дослідження MONALEESA-3. А – загальна популяція. Б – перша лінія терапії. В – ранній рецидив або друга лінія терапії

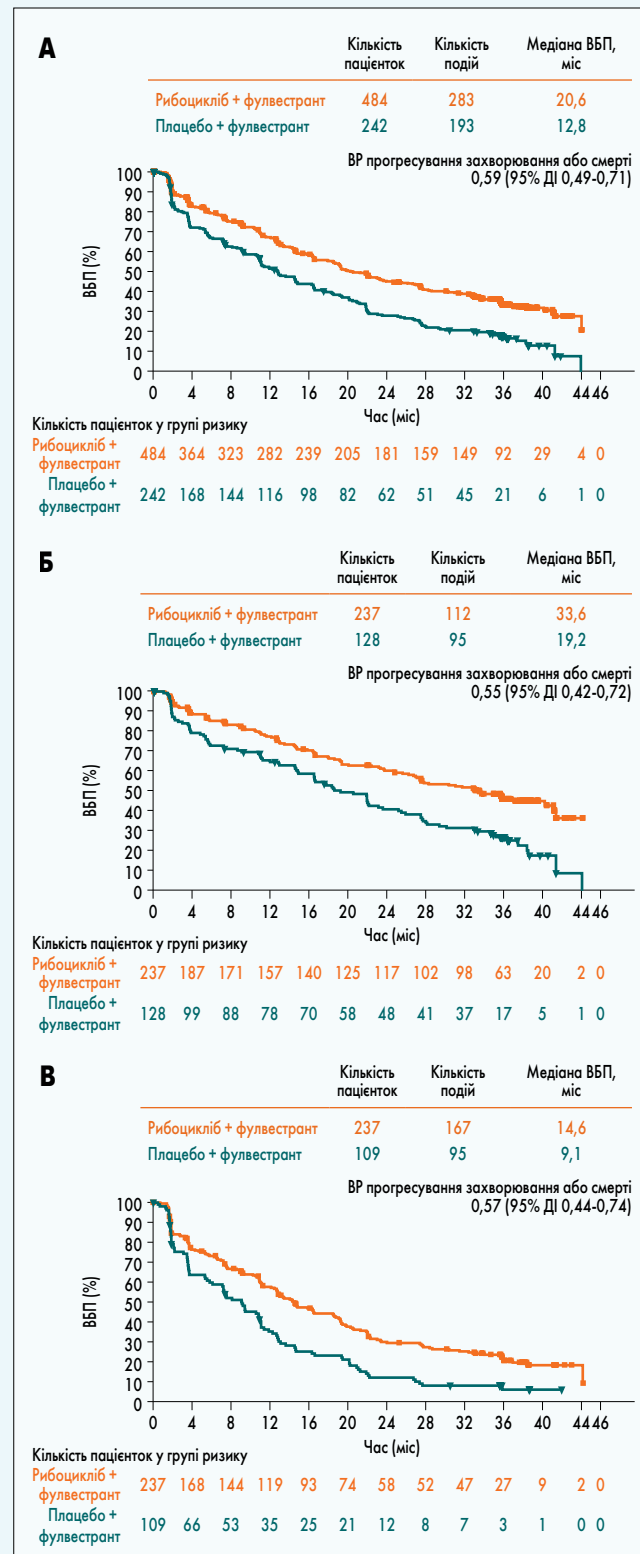


Рис. 2. ВБП у пацієнток дослідження MONALEESA-3. А – загальна популяція. Б – перша лінія терапії. В – ранній рецидив або друга лінія терапії



Після встановлення діагнозу  
 метастатичний рак молочної залози HR+/HER2–

# НАЙВАЖЛИВІШЕ ЦЕ СИЛА

НОВІ ДАНІ

## KISQALI — інгібітор CDK4/6 з трьома показаннями до ТЕРАПІЇ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ, що підтверджують дані ТРЬОХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІІІ ФАЗИ\*

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

**ПРЕМЕНОПАУЗА**

у жінок у комбінації  
 з **ІА** та агоністом ЛГРГ  
 як терапія першої лінії

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

**ПОСТМЕНОПАУЗА**

у жінок у комбінації  
 з **ФУЛВЕСТРАНТОМ**  
 як терапія першої або  
 другої лінії

**ПОСТМЕНОПАУЗА**

у жінок у комбінації  
 з **ІА** як терапія  
 першої лінії

**КІСКАЛІ (KISQALI)**

**Склад:** діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибоциклібу сукцинат, що еквівалентно рибоциклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики. Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в пременопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортів P-гр. BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибоцикліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Кіскалі дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибоциклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складатиме повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім – 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перименопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому Кіскалі. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препарату Кіскалі обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію. **Термін придатності.** 3 роки. **Упаковка.** 1. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. 2. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із **повною інструкцією для медичного застосування препарату КІСКАЛІ. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

1. Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(7): 904-915.

2. Slamon D.J. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018; 36(24): 2465-2472.

3. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1; 29(7): 1541-1547. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov 1; 30(11): 1842.

\* MONALEESA-7: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ® зазначали покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,799 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: **Перша лінія терапії** (de novo або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування мРМЗ) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування <12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ГТ – гормональна терапія; ЧДП – час до погіршення.

Ця інформація призначена лише для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню на медичних чи фармацевтичних виставках, семінарах, конференціях та інших заходах чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартис». Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу КІСКАЛІ® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389-39-33; e-mail: drugs\_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.