

<https://doi.org/10.26442/18151434.2023.1.202180>

CC BY-NC-SA 4.0

0Б30Р

## Влияние ингибиторов CDK4/6 на общую выживаемость пациенток с распространенным HR+/HER2- РМЖ во всей популяции и в особых клинических подгруппах неблагоприятного прогноза

К.С. Гречухина✉, М.В. Калугин, А.А. Просвирнов, М.В. Сухова, Л.Г. Жукова  
ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

### Аннотация

Увеличение медианы выживаемости без прогрессирования при использовании ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы привело к большим ожиданиям от анализа общей выживаемости пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы. По трем препаратам группы окончательные данные получены в исследованиях MONALEESA-2 и PALOMA-2, при этом статистически значимая разница в медиане общей выживаемости достигнута только при использовании рибосциклиба. В обзоре проанализированы возможные факторы, которые могли повлиять на финальные результаты представленных исследований, а также влияние рибосциклиба на общую выживаемость в клинически неблагоприятных прогностических подгруппах (например, среди пациентов с висцеральными метастазами) и на выживаемость без прогрессирования в зависимости от экспрессии молекулярно-генетических факторов, ухудшающих выживаемость (Rb, p16, Ki-67, CDKN2A, CCND1, ESR1). Комбинация рибосциклиба и ингибиторов ароматазы доказала свое преимущество в терапии пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы с точки зрения увеличения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Доказана эффективность в подгруппах с клиническими и молекулярными неблагоприятными прогностическими факторами.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, iCDK4/6, рибосциклиб, палбосциклиб, висцеральные метастазы, прогностические факторы  
**Для цитирования:** Гречухина К.С., Калугин М.В., Просвирнов А.А., Сухова М.В., Жукова Л.Г. Влияние ингибиторов CDK4/6 на общую выживаемость пациенток с распространенным HR+/HER2- РМЖ во всей популяции и в особых клинических подгруппах неблагоприятного прогноза. Современная Онкология. 2023;25(1):55–62. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202180  
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## The effect of CDK4/6 inhibitors on the overall survival in patients with advanced HR+/HER2- BC in the entire population and in special clinical subgroups of unfavorable prognosis

Katerina S. Grechukhina✉, Maxim V. Kalugin, Andrey A. Prosvirnov, Margarita V. Sukhova, Liudmila G. Zhukova  
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

### Abstract

An increase in the median progression-free survival when using cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with aromatase inhibitors led to high expectations from the analysis of the overall survival of patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer. Of the three drugs in the group, the final data were obtained in the MONALEESA-2 and PALOMA-2 studies, while a statistically significant difference in median overall survival was achieved only with the use of ribociclib. The review discusses possible factors that could affect the final results of the presented studies. The effect of ribociclib on the value of OS in clinically unfavorable prognostic subgroups (for example, patients with visceral metastases) and on progression-free survival depending on the expression of molecular genetic factors that worsen patient survival (such as Rb, p16, Ki-67, CDKN2A, CCND1, ESR1) was analyzed. The combination of ribociclib and aromatase inhibitors has proven to be an advantage in the treatment of patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer in terms of increasing both progression-free survival and overall survival. Efficacy has been proven in subgroups with clinical and molecular adverse prognostic factors.

**Keywords:** breast cancer, iCDK4/6, ribociclib, palbociclib, visceral metastases, prognostic factors

**For citation:** Grechukhina KS, Kalugin MV, Prosvirnov AA, Sukhova MV, Zhukova LG. The effect of CDK4/6 inhibitors on the overall survival in patients with advanced HR+/HER2- BC in the entire population and in special clinical subgroups of unfavorable prognosis. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):55–62. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202180

### Информация об авторах / Information about the authors

✉Гречухина Катерина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. химио-терапевтическим отд-нием, врач-онколог Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».  
E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

✉Katerina S. Grechukhina – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

## Введение

Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (iCDK4/6) широко используются в рутинной клинической практике при терапии пациенток с люминальным HER2 негативным (HR+/HER2-) метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). В настоящее время в нашем арсенале есть три препарата группы iCDK4/6: абемациклиб, палбоциклиб и рибоциклиб, к внедрению которых привели положительные результаты циклов регистрационных исследований MONARCH, PALOMA (PAL) и MONALEESA (ML) соответственно. Известно, что все три iCDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА) увеличивали выживаемость без прогрессирования (ВБП) и в равной степени уменьшали ОР прогрессирования (табл. 1) [1]. С учетом этого факта клиницисты всего мира ждали результатов анализа общей выживаемости (ОВ) при использовании iCDK4/6.

## MONARCH 3

В исследовании MONARCH 3 изучали комбинацию абемациклиба с ИА у пациенток с HR+/HER2- мРМЖ, ранее не получавших лечение по поводу распространенной болезни. Согласно опубликованным данным абемациклиб позволил увеличить медиану ВБП (мВБП) практически на 15 мес и снизить относительный риск (ОР) прогрессирования или смерти на 48%: мВБП составила 28,2 и 14,8 мес в группе абемациклиба и плацебо соответственно, ОР 0,53 (95% доверительный интервал – ДИ 0,42–0,65;  $p < 0,001$ ). На основании увеличения мВБП абемациклиб в комбинации с ИА одобрили в качестве одной из предпочтительных опций терапии 1-й линии HR+/HER2- мРМЖ [2].

Согласно дизайну исследования первичный анализ ОВ 493 включенных пациенток был запланирован при достижении 189 событий в группе intention-to-treat (ITT) при медиане наблюдения 4,5 года. Данные оставались «незрелыми», в связи с чем основные надежды возлагались на второй анализ. В 2022 г. на Симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио (The San Antonio Breast Cancer Symposium) были представлены обновленные данные по ОВ при использовании комбинации абемациклиба с ИА [3]. На момент анализа наступило 252 события, медиана наблюдения составила 5,8 года, а медиана ОВ (мОВ) – 67,1 мес в группе абемациклиба против 54,5 мес в группе плацебо (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,97;  $p = 0,0301$ ). Несмотря на то что в настоящее время статистической значимости, заложенной дизайном исследования, не достигнуто, стоит отметить, что мОВ в ITT численно выше в группе абемациклиба. Финальный анализ ОВ планируется при наступлении 315 событий в ITT [4].

## PALOMA-2

Эффективность и безопасность комбинации палбоциклиба и ИА изучали в исследовании PAL-2. Благодаря палбоциклибу ВБП увеличилась на 13 мес по сравнению с группой моноэндокринотерапии ИА и ОР прогрессирования снизился на 44%: мВБП – 27,6 и 14,5 мес в группе палбоциклиба и плацебо соответственно, ОР 0,56 (95% ДИ 0,46–0,69).

В качестве вторичной конечной точки выбрали ОВ, предполагалось увеличение ее медианы с 34 до 46 мес (приблизительно +35%). Согласно результатам PAL-2, которые появились в

Таблица 1. Краткие данные по ВБП исследований ML-2, PAL-2, MONARCH 3  
Table 1. Summary of progression free survival (PFS) in ML-2, PAL-2, MONARCH 3 studies

| Параметры                 | Исследование, абс. (распределение) |              |                  |              |                      |              |
|---------------------------|------------------------------------|--------------|------------------|--------------|----------------------|--------------|
|                           | ML-2, 668 (1:1)                    |              | PAL-2, 666 (2:1) |              | MONARCH 3, 493 (2:1) |              |
|                           | рибоциклиб + ИА                    | плацебо + ИА | палбоциклиб + ИА | плацебо + ИА | абемациклиб + ИА     | плацебо + ИА |
| Число пациенток           | 334                                | 334          | 444              | 222          | 328                  | 165          |
| Медиана ВБП, мес          | 25,3                               | 16,0         | 27,6             | 14,5         | 28,2                 | 14,8         |
| Отношение рисков (95% ДИ) | 0,57 (0,46–0,70)                   |              | 0,56 (0,46–0,69) |              | 0,53 (0,42–0,65)     |              |

2022 г., статистически достоверные различия между двумя группами не достигнуты: 53,9 мес (95% ДИ 49,8–60,8) против 51,2 мес (95% ДИ 43,7–58,9), ОР 0,96, 95% ДИ 0,78–1,18;  $p = 0,3378$ .

Таким образом, в исследовании PAL-2 достигнуто абсолютное численное увеличение мОВ, которая перешагнула порог в 50 мес и стала выше расчетной, однако не достигла статистически достоверной разницы. При подгрупповом анализе оказалось, что пациентки с продолжительностью времени без заболевания более 12 мес выигрывали несколько больше ИТТ: мОВ – 66,3 мес против 47,4 мес в группах палбоциклиба и плацебо соответственно [5, 6].

## MONALEESA-2

Роль третьего препарата из группы iCDK4/6, рибоциклиба, в терапии пациенток с HR+/HER2- мРМЖ оценивал цикл исследований ML. До оглашения финальных результатов ML-2 (оценивало эффективность добавления рибоциклиба к летрозолу) было известно, что добавление рибоциклиба к фулвестранту (ML-3) и к ИА у пременопаузальных пациенток (ML-7) привело к увеличению мОВ [7, 8].

В ML-3 добавление рибоциклиба к фулвестранту увеличило мОВ на 12,2 мес: в группе рибоциклиба – 53,7 мес против 41,5 мес в группе фулвестранта (ОР 0,73, 95% ДИ 0,59–0,90) – во всей включенной популяции пациенток. Подгрупповой анализ показал, что более 60% пациенток жили дольше медианы наблюдения, т.е. мОВ в группе рибоциклиба не достигнута, в то время как в группе фулвестранта она составила 51,8 мес (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,88) [9, 10]. Исследование ML-7 включило в себя пременопаузальных пациенток и также оказалось позитивным: в ITT мОВ составила 58,7 мес против 48,0 мес в группах рибоциклиба и в группах «чистой» эндокринотерапии соответственно (ОР 0,76, 95% ДИ 0,61–0,96) [11, 12].

Принимая во внимание положительные результаты ML-3 и ML-7, научное сообщество с нетерпением ждало результатов ML-2, которые стали известны в 2022 г. [13]. В этом исследовании, включившем 668 пациенток, комбинация рибоциклиба и летрозола добавила к мВБП 9 мес, снизив риск прогрессирования на 43%: мВБП в группе рибоциклиба –

## Информация об авторах / Information about the authors

**Калугин Максим Вячеславович** – зав. отд. организационно-методической и клинико-экспертной работы, врач-онколог Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-8281-5646

**Просвирнов Андрей Александрович** – врач-онколог химиотерапевтического отделения Центра амбулаторной онкологической помощи «ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9600-3841

**Сухова Маргарита Витальевна** – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0009-0004-7119-0160

**Жукова Людмила Григорьевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Maxim V. Kalugin** – Department Head, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-8281-5646

**Andrey A. Prosvirnov** – Oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-9600-3841

**Margarita V. Sukhova** – Oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0004-7119-0160

**Liudmila G. Zhukova** – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

25,3 мес, плацебо – 16,0 мес (ОР 0,57, 95% ДИ 0,46–0,70). Согласно дизайну ML-2 ОВ выбрана в качестве вторичной конечной точки. Расчетная ОВ ожидалась в пределах приблизительно 47 мес в группе рибоциклиба и 34 мес в группе плацебо. Финальный анализ опубликован после наступления 400 событий в исследовании: 181 (54,2%) в группе рибоциклиба и 219 (65,6%) – плацебо.

Медиана наблюдения в указанном исследовании составила 80 мес, что позволяет в полной мере судить об эффективности лечения и достоверности данных. Исследование ML-2 оказалось позитивным в плане выигрыша в ОВ: рибоциклиб статистически значимо увеличивал мОВ. Кривые ОВ продемонстрированы на рис. 1: мОВ – 63,9 мес (95% ДИ 52,4–71,0) в группе комбинированной терапии и 51,4 мес (95% ДИ 47,2–59,7) в контрольной, риск смерти снижался на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,63–0,93; двухсторонний уровень значимости  $p=0,008$ ) [13].

Важно отметить, что увеличение расхождения между «кривыми» ОВ наблюдалось с 20 мес терапии и продолжало увеличиваться по мере дальнейшего наблюдения. При анализе Каплана–Мейера 5-летняя ОВ составила 52,3% (95% ДИ 46,5–57,7) в группе рибоциклиба и 43,9% (95% ДИ 38,3–49,4) в группе плацебо, а 6-летняя – 44,2% (95% ДИ 38,5–49,8) и 32,0% (95% ДИ 26,8–37,3) соответственно [13].

После столь воодушевляющих результатов опубликован дополнительный анализ, который продемонстрировал отсутствие влияния редукции дозы рибоциклиба на мОВ. При снижении его дозы по причине нежелательных явлений на 1 и более ступень мОВ составила 66,0 мес (95% ДИ 57,6–75,7) против 60,6 мес (95% ДИ 42,5–79,2) в группе пациенток, которым не потребовалась редукция (ОР 0,87; 95% ДИ 0,65–1,18) [14].

### Может, это ошибка выборки?

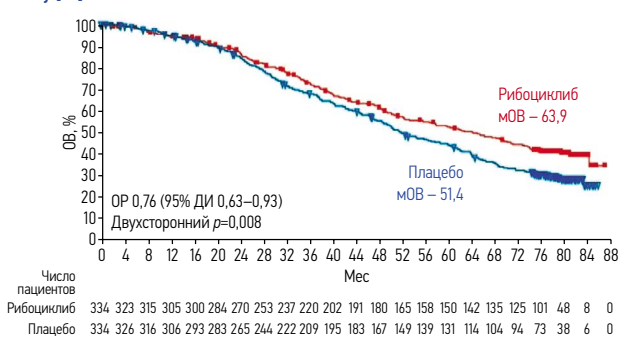
Разнополярные результаты исследований PAL-2 и ML-2 подняли вопросы о возможности непрямого сравнения результатов и причинах различий. Стоит отметить, что мОВ в группе моноэндокринотерапии абсолютно сопоставима (51,2 мес в PAL-2 и 51,4 мес в ML-2), что косвенно свидетельствует о прогностически равноценных популяциях больных в обоих исследованиях, где ОВ была запланированной вторичной конечной точкой, поэтому мощность исследований, а также размер выборки подбирались именно с учетом этого анализа.

Дизайн любого исследования закладывает определенное число пациенток, которые по тем или иным причинам не войдут в финальный анализ (как правило, эта величина составляет приблизительно 15%). Предполагалось, что именно из-за потери данных о части пациенток исследование PAL-2 не достигло вторичных конечных точек. И действительно, согласно последним опубликованным данным результаты невозможно оценить у 13% ( $n=59$ ) в группе палбоциклиба, а в группе плацебо – у 21% ( $n=47$ ). Проведен анализ ОВ без учета этих пациенток, в этом случае мОВ – 51,6 мес в группе палбоциклиба и 44,6 мес в группе плацебо (ОР 0,87, 95% ДИ 0,71–1,07), что вновь не является статистически достоверной разницей.

При трактовке результатов важно критически подходить к интерпретации данных и не сопоставлять напрямую результаты разных клинических исследований (например, в данном случае мОВ в исследованиях PAL-2 и ML-2), так как они различались по дизайну и выборкам. Чтобы сравнить эффективность двух клинически разнородных групп, особенно когда отсутствуют данные прямых сравнительных исследований, используют метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (matching-adjusted indirect comparisons – MAIC). В процессе MAIC производят «уравнивание» групп с помощью математической статистики, что позволяет привести их к сходным базовым параметрам включенных пациенток [15–17].

Подобный MAIC проводили К. Jhaveri и соавт., результаты которого были озвучены на 13-й Европейской конференции по раку молочной железы (13th European Breast Cancer Conference). В этом исследовании сравнивали результаты

Рис. 1. ОВ пациенток в ИТТ в исследовании ML-2 [13].  
Fig. 1. Overall survival (OS) of patients in the intention-to-treat group in the ML-2 study [13].



ВБП и ОВ на фоне терапии рибоциклибом и палбоциклибом. Анализ проводили на основании обновленных данных по ВБП и ОВ в исследованиях ML-2 и PAL-2 [18]. Авторы отмечают, что характеристики пациенток равнозначны, в оба исследования включили сопоставимую долю лиц, у которых заболевание прогрессировало в течение первых 12 мес после завершения неoadъювантной или адъювантной терапии (17,7 и 22,1% соответственно в исследованиях ML-2 и PAL-2). MAIC продемонстрировало численное, но не статистически значимое преимущество в увеличении ВБП (ОР 0,80, 95% ДИ 0,58–1,1;  $p=0,187$ ) и достоверное увеличение ОВ (ОР 0,68, 95% ДИ 0,48–0,96;  $p=0,031$ ) при использовании рибоциклиба.

### Возможно, все дело в ВБП-2?

ОВ пациентов, безусловно, складывается из продолжительности жизни не только на изучаемой терапии, но и на последующих линиях лечения. В связи с этим важно проанализировать терапию, которую получали пациентки после завершения исследования, и убедиться, что iCDK4/6 не приводили к снижению ее эффективности как в отношении объективных ответов, так и времени до следующего прогрессирования. В исследовании ML-2 сразу после прогрессирования препарат iCDK4/6 получили 21% пациенток из группы рибоциклиба и 34% из группы плацебо. Длительность терапии следующей линии численно выше у тех женщин, которые получали именно рибоциклиб, а не плацебо [19]. Эти цифры сопоставимы с данными PAL-2, в котором iCDK4/6 после прогрессирования получили 12% пациенток из группы палбоциклиба и 27% из группы плацебо.

Примечательно, что во всех исследованиях ML у пациенток группы рибоциклиба в качестве следующей линии цитостатики использовали реже, чем в группе плацебо, что увеличило время до химиотерапии. В исследовании ML-2 у пациенток группы рибоциклиба необходимость химиотерапии возникла на 11 мес позже группы плацебо: медиана времени до назначения химиотерапии составила 50,6 мес против 38,9 мес (ОР 0,74, 95% ДИ 0,61–0,91). В PAL-2 этот показатель составил 40,4 мес в группе палбоциклиба и 29,9 мес в группе плацебо (ОР 0,73, 95% ДИ 0,59–0,92). Это является достаточно важным аспектом, поскольку стандартное цитотоксическое лечение сопряжено с большей токсичностью и снижением качества жизни пациентов, которые зачастую обеспокоены необходимостью классического химиотерапевтического лечения.

Представленные данные говорят о том, что на уровне статистических смещений PAL-2 и ML-2 сходны во многих показателях: достигнутая мОВ больше расчетной, порядка 15% пациенток недоступны для финального анализа, приблизительно 25–30% из группы плацебо получили сразу iCDK4/6, а увеличение времени до необходимости назначить химиотерапию в обоих исследованиях составило 10–11 мес.

Увеличение ОВ – ключевая конечная точка и «золотой стандарт» клинических исследований в онкологии. Однако доступность современных лекарственных опций после прогрессирования на фоне изучаемой линии лечения, а так-

Таблица 2. Эффективность рибоциклиба, по данным исследований цикла ML, в прогностически неблагоприятных подгруппах и влияние терапии на ОВ [9, 24]  
Table 2. Efficacy of ribociclib according to ML cycle studies in subgroups with unfavorable prognosis and effect of therapy on OS [9, 24]

| Факторы                         | Наличие | ML-2   | ML-3   | ML-7  |
|---------------------------------|---------|--|--|---|
| Изолированные костные метастазы | Да      | мОВ – 72,6 мес против 56,4 мес (ОР 0,78, 95% ДИ 0,50–1,21) | ОР 0,67, 95% ДИ 0,42–1,08                                  | мОВ не достигнута против 51,1 мес (ОР 0,71, 95% ДИ 0,52–0,97) |
|                                 | Нет     | мОВ – 61,5 мес против 50,3 мес (ОР 0,77, 95% ДИ 0,61–0,96) | ОР 0,74 (95% ДИ 0,54–1,01)                                 | мОВ – 58,7 мес против 45,5 мес (ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,98)    |
| Метастазы в печени или легких   | Да      | мОВ – 55,5 мес против 51,4 мес (ОР 0,81, 95% ДИ 0,62–1,05) | мОВ – 46,9 мес против 39,4 мес (ОР 0,73, 95% ДИ 0,55–0,98) | мОВ – 50,6 мес против 44,5 мес (ОР 0,84, 95% ДИ 0,62–1,14)    |
|                                 | Нет     | мОВ – 70,5 мес против 52,4 мес (ОР 0,71, 95% ДИ 0,53–0,96) | ОР 0,74, 95% ДИ 0,54–1,01                                  | мОВ – 58,8 мес против 50,0 мес (ОР 0,70, 95% ДИ 0,50–0,98)    |
| Метастазы в печени              | Да      | мОВ – 37,7 мес против 38,1 мес (ОР 0,81, 95% ДИ 0,54–1,24) | –  | мОВ – 46,5 мес против 36,1 мес (ОР 0,80, 95% ДИ 0,52–1,24)    |
|                                 | Нет     | мОВ – 68,0 мес против 56,9 мес (ОР 0,77, 95% ДИ 0,62–0,97) | –  | мОВ не достигнута против 51,7 мес (ОР 0,70, 95% ДИ 0,50–0,98) |
| Метастазы в легких              | Да      | мОВ – 59,7 мес против 52,1 мес (ОР 0,81, 95% ДИ 0,61–1,09) | –  | мОВ не достигнута против 49,6 мес (ОР 0,78, 95% ДИ 0,54–1,12) |
|                                 | Нет     | мОВ – 66,1 мес против 50,5 мес (ОР 0,72, 95% ДИ 0,55–0,94) | –  | мОВ – 58,7 мес против 47,1 мес (ОР 0,76, 95% ДИ 0,57–1,02)    |

же заложенный в дизайне исследования «кроссовер» ведут к более позднему «созреванию» окончательных данных по ОВ. В качестве попытки ее предсказать предложена ВВП-2, которая определяется как время от момента рандомизации до прогрессирования на линии терапии, получаемой после прогрессирования. Показатель ВВП-2 прямо коррелирует с показателем ОВ в большей степени, чем привычная ВВП и частота объективного ответа. Более того, предлагается использовать значение ВВП-2 в качестве одной из конечных точек клинических исследований противоопухолевых препаратов [20].

Подтверждают эту мысль и результаты исследований ML-3 и ML-7: до получения окончательных данных по ОВ опубликованы данные по мВВП-2. В обоих исследованиях отмечено увеличение времени до прогрессирования на следующей линии терапии: мВВП-2 в исследовании ML-3 составила 37,4 мес против 28,1 мес (ОР 0,69, 95% ДИ 0,57–0,84), а в ML-7 – 44,2 мес против 31,0 мес (ОР 0,68, 95% ДИ 0,56–0,83) [21, 22].

Возможно, именно в показателе ВВП-2 кроется ответ на важный вопрос «Почему же все-таки результаты двух схожих исследований, PAL-2 и ML-2, оказались абсолютно разными и при сравнении выигрыше в ВВП преимущество в ОВ достигнуто только при терапии рибоциклибом, а палбоциклиб не оказал влияния на общую продолжительность жизни?». К сожалению, показатели ВВП-2 не опубликованы ни для одного из исследований.

### Подгрупповой анализ ОВ клинически неблагоприятных подгрупп в цикле MONALEESA

Известно, что висцеральные метастазы, в особенности при их локализации в печени и/или легких, – неблагоприятный прогностический фактор, негативно влияющий на ОВ пациенток с мРМЖ, в том числе с HR+/HER2- [23].

Исторически так сложилось, что в случае висцеральных метастазов рука онколога непроизвольно тянулась к назначению химиотерапевтических режимов. В связи с этим стали проводить post-hoc подгрупповой анализ эффективности терапии у пациенток с неблагоприятными прогностическими факторами. В клинических исследованиях цикла ML сравнивали эффективность рибоциклиба у пациенток с метастазами в печени и легких. Рибоциклиб в комбинации с классической эндокринотерапией увеличивал ОВ во всех обозначенных подгруппах (табл. 2) [13].

Для оценки суммарной эффективности рибоциклиба проведен объединенный анализ ОВ и ВВП пациенток с висцеральными метастазами, которые получили терапию в рамках исследований ML-2, 3, 7. Результаты стали известны в 2022 г., опубликованы в печатном органе Европейского общества клинических онкологов (European Society for Medical Oncology) [25].

Всего в исследования ML включили 1889 пациенток, из которых у большинства (59,5%; n=1124) были висцеральные метастазы, у 1/4 – метастазы в печень (26,4%; n=498), у 1/3 – висцеральные метастазы и 3 метастатических очага и больше (31,6%; n=597).

В общей подгруппе пациенток с висцеральными метастазами добавление рибоциклиба ассоциировалось со значимым снижением ОР прогрессирования на 39%: мВВП составила 22,1 мес против 12,7 мес (ОР 0,63, 95% ДИ 0,53–0,70). Достигнуто также достоверное снижение ОР смерти на 19%: мОВ – 49,0 мес против 46,5 мес (ОР 0,81, 95% ДИ 0,69–0,94), что отражено на рис. 2, а. Примечательно, что в популяции пациенток, которые получали терапию 1-й линии, применение рибоциклиба ассоциировалось с более длительной мВВП (29,6 мес против 14,7 мес; ОР 0,56, 95% ДИ 0,47–0,67) и ОВ (63,4 мес против 51,8 мес; ОР 0,78, 95% ДИ 0,64–0,96; рис. 3, а) по сравнению с плацебо.

В общей подгруппе пациенток с метастазами в печень рибоциклиб обеспечил снижение ОР прогрессирования на 48% (ОР 0,52, 95% ДИ 0,42–0,65) и риска смерти на 29% (ОР 0,71, 95% ДИ 0,57–0,89). При этом мВВП увеличилась на 8 мес (13,4 мес против 5,7 мес), а мОВ – на 4 мес (39,6 мес против 35,4 мес; рис. 2, б). Терапия рибоциклибом в 1-й линии приводила к еще более значимым результатам: в 1,5 раза более длительной мВВП (16,7 мес против 9,8 мес; ОР 0,55, 95% ДИ 0,41–0,74) и численно большей мОВ (44,2 мес против 38,1 мес; ОР 0,77, 95% ДИ 0,55–1,07; рис. 3, б).

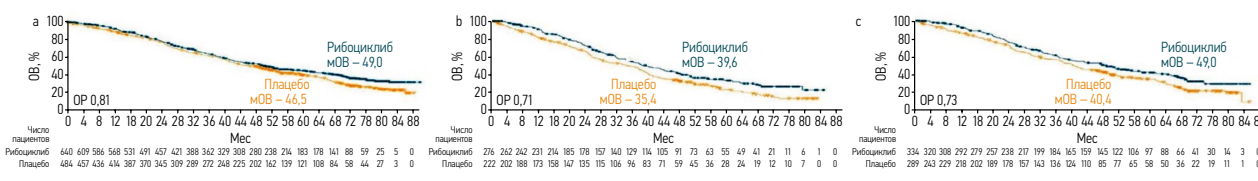
Большая опухолевая нагрузка (3 метастатических очага и больше) негативно влияет как на течение заболевания, так и на результаты терапии. В общей популяции при добавлении рибоциклиба мВВП увеличилась на 10 мес (21,3 мес против 11,0 мес; ОР 0,55, 95% ДИ 0,46–0,67), а мОВ – на 9 мес (49,0 мес против 40,4 мес; ОР 0,73, 95% ДИ 0,60–0,90; рис. 2, в). У популяции пациенток, получавших терапию 1-й линии, вновь оказалось более явное преимущество от комбинированного лечения: ОР прогрессирования снизился на 41% при увеличении мВВП на 10 мес (24,8 мес против 14,5 мес; ОР 0,59, 95% ДИ 0,47–0,74). ОР смерти снижался на 20%, а мОВ увеличивалась на 8 мес (57,7 мес против 49,2 мес; ОР 0,80, 95% ДИ 0,62–1,03; рис. 3, в).

Таким образом, объединенный анализ исследований цикла ML продемонстрировал терапевтический «выигрыш» при добавлении к эндокринотерапии рибоциклиба во всех прогностически неблагоприятных подгруппах.

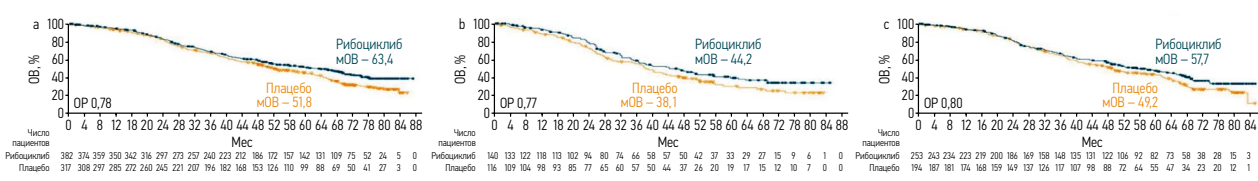
### Молекулярный подгрупповой анализ ОВ в цикле MONALEESA

Механизм действия iCDK4/6 предполагает вмешательство в клеточный цикл и его арест, не позволяя переходить опухолевым клеткам в фазу S. В норме любой клеточный цикл реализуется, проходя определенные контрольные точки.

**Рис. 2. ОВ пациенток в исследованиях цикла ML, по данным объединенного анализа, в подгруппах с клинически неблагоприятными прогностическими факторами: а – с висцеральными метастазами; б – с метастазами в печени; с – с 3 метастатическими очагами и больше [25].**  
**Fig. 2. OS of patients in ML cycle studies, according to the pooled analysis, in subgroups with clinically unfavorable prognostic factors: a – with visceral metastases; b – with liver metastases; c – with 3 and more metastatic lesions [25].**



**Рис. 3. ОВ пациенток, получавших 1-ю линию терапии в исследованиях цикла ML, по данным объединенного анализа, в подгруппах с клинически неблагоприятными прогностическими факторами: а – с висцеральными метастазами; б – с метастазами в печени; с – с 3 метастатическими очагами и больше [25].**  
**Fig. 3. OS of patients receiving the first line therapy in ML cycle studies, according to the pooled analysis in subgroups with clinically unfavorable prognostic factors: a – with visceral metastases; b – with liver metastases; c – with 3 and more metastatic lesions [25].**



Протеиновые киназы контролируют ход клеточного цикла и запускаются под действием циклинов (отсюда и название «циклин-зависимые киназы» – CDK). Среди особо важных контрольных точек можно выделить Rb, который играет роль онкосупрессора. CDK4/6 связывается с циклином D и гиперфосфорилирует Rb, приводя к его инактивации и «разрешая» клетке перейти из фазы G1 в фазу S [26, 27]. Белок p16 также является супрессором клеточного цикла и негативным регулятором комплекса CDK4/6-циклин D [28]. Он кодируется геном *CDKN2A*, снижение экспрессии которого часто наблюдается в клетках РМЖ [29, 30]. Среди неблагоприятных прогностических факторов можно выделить маркер пролиферации клеток Ki-67, который оценивается в рутинной панели иммуногистохимического исследования.

В циклах ML анализировали экспрессию прогностических молекулярных маркеров, в том числе перечисленных, с помощью либо иммуногистохимии, либо теста NanoString nCounter® и влияние экспрессии на ВВП (в отношении ОВ данные еще не опубликованы) [31, 32]. Исследование ML-7 оказалось наиболее скучным со стороны молекулярно-биологических данных, однако в нем также оценивали экспрессию генов *CCND1* и *ESR1*. В ML-2, напротив, изучали широкий спектр молекулярно-генетических маркеров (форест плот подгруппового анализа мВВП представлен на рис. 4) [33].

Рибоциклиз приводил к увеличению мВВП в подгруппах, неблагоприятных не только клинически, но и молекулярно-генетически: ОР прогрессирования снижался во всех подгруппах (табл. 3).

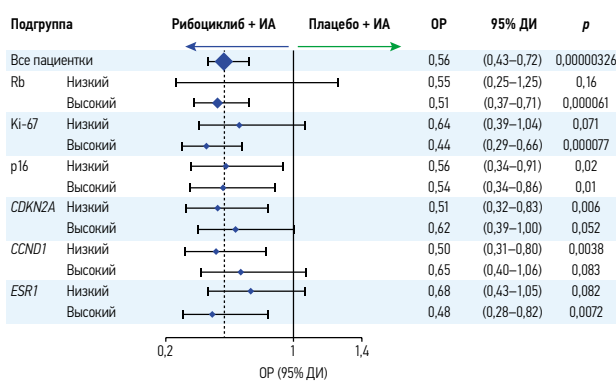
**Заключение**

Позитивные данные по ОВ в исследовании ML-2 способствовали тому, что в настоящее время именно этой комбинации отдано предпочтение среди всех трех препаратов группы iCDK4/6: данные по MONARCH 3 еще не опубликованы, а результаты исследования PAL-2 оказались статистически не значимы.

Примечательно, что комбинация рибоциклиба с ИА доказала свою эффективность при лечении пациенток даже с неблагоприятными прогностическими факторами: как клиническими (метастазы в печени и легких, большое количество вторичных очагов), так и молекулярно-генетически (экспрессия Rb, p16, Ki-67, *CDKN2A*, *CCND1*, *ESR1*).

В настоящее время имеются рекомендации Национальной комплексной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network) версии 2.2023, а также консенсус Европейского общества клинических онкологов (ABC-5 ESMO) в

**Рис. 4. Эффективность рибоциклиба в отношении мВВП у пациенток с различными молекулярно-генетическими характеристиками в исследовании ML-2 [33].**  
**Fig. 4. The efficacy of ribociclib in median PFS in patients with different molecular genetic characteristics in the ML-2 study [33].**



качестве выбора терапии распространенного HR+/HER2-РМЖ 1-й линии приводят именно комбинацию ИА с рибоциклибом (с уровнем доказательности 1) [1, 34].

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Таблица 3. Влияние экспрессии неблагоприятных прогностических маркеров на мВБП в циклах исследований ML [31, 32]  
Table 3. Effect of expression of unfavorable prognostic markers on median PFS in ML study cycles [31, 32]

| Факторы | Уровень | ML-2   | ML-3   | ML-7  |
|---------|---------|--|--|---|
| Ki-67   | Низкий  | мВБП не достигнута против 16,5 мес (ОР 0,64, 95% ДИ 0,39–1,04) | мВБП – 19,4 мес против 14,5 мес (ОР 0,61, 95% ДИ 0,41–0,92)    | –   |
|         | Высокий | мВБП – 19,3 мес против 12,9 мес (ОР 0,44, 95% ДИ 0,29–0,66)    | мВБП – 19,1 мес против 12,3 мес (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,89)    | –   |
| p16     | Низкий  | мВБП не достигнута против 16,0 мес (ОР 0,56, 95% ДИ 0,34–0,91) | мВБП – 22,1 мес против 11,9 мес (ОР 0,45, 95% ДИ 0,31–0,65)    | –   |
|         | Высокий | мВБП не достигнута против 12,9 мес (ОР 0,54, 95% ДИ 0,34–0,86) | мВБП – 16,6 мес против 12,8 мес (ОР 0,72, 95% ДИ 0,49–1,06)    | –   |
| Rb      | Низкий  | мВБП не достигнута против 13,2 мес (ОР 0,55, 95% ДИ 0,25–1,25) | мВБП не достигнута против 12,8 мес (ОР 0,36, 95% ДИ 0,13–0,99) | –   |
|         | Высокий | мВБП не достигнута против 14,5 мес (ОР 0,51, 95% ДИ 0,37–0,71) | мВБП – 19,1 мес против 12,8 мес (ОР 0,65, 95% ДИ 0,49–0,85)    | –   |
| CCND1   | Низкий  | мВБП не достигнута против 13,6 мес (ОР 0,50, 95% ДИ 0,31–0,80) | мВБП – 18,6 мес против 11,2 мес (ОР 0,63, 95% ДИ 0,45–0,88)    | мВБП – 19,1 мес против 13,6 мес (ОР 0,67, 95% ДИ 0,44–1,02) |
|         | Высокий | мВБП не достигнута против 16,4 мес (ОР 0,65, 95% ДИ 0,40–1,06) | мВБП – 19,4 мес против 14,9 мес (ОР 0,71, 95% ДИ 0,49–1,03)    | мВБП – 23,8 мес против 14,6 мес (ОР 0,38, 95% ДИ 0,24–0,61) |
| CDKN2A  | Низкий  | мВБП не достигнута против 13,0 мес (ОР 0,51, 95% ДИ 0,32–0,83) | мВБП – 20,6 мес против 11,0 мес (ОР 0,53, 95% ДИ 0,37–0,75)    |   |
|         | Высокий | мВБП не достигнута против 16,0 мес (ОР 0,62, 95% ДИ 0,39–1,00) | мВБП – 16,4 мес против 14,5 мес (ОР 0,80, 95% ДИ 0,57–1,14)    |   |
| ESR1    | Низкий  | мВБП не достигнута против 13,0 мес (ОР 0,68, 95% ДИ 0,43–1,05) | мВБП – 19,1 мес против 10,8 мес (ОР 0,54, 95% ДИ 0,39–0,77)    | мВБП – 22,1 мес против 12,9 мес (ОР 0,57, 95% ДИ 0,36–0,90) |
|         | Высокий | мВБП не достигнута против 18,4 мес (ОР 0,48, 95% ДИ 0,28–0,82) | мВБП – 19,4 мес против 14,9 мес (ОР 0,80, 95% ДИ 0,56–1,15)    | мВБП – 27,5 мес против 14,6 мес (ОР 0,57, 95% ДИ 0,36–0,90) |

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623–49. DOI:10.1016/j.annonc.2020.09.010
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–46. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6155
- Goetz MP, Toi M, Huober J, et al. LBA15 – MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl. 7):S808–69. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.010
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–46. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6155
- Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 17):LBA100. DOI:10.1200/JCO.2022.40.17\_suppl.LBA100
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–36. DOI:10.1056/NEJMoa1607303
- Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307–16. DOI:10.1056/NEJMoa1903765
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–48. DOI:10.1056/NEJMoa1609709
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*. 2021;32(8):1015–24. DOI:10.1016/j.annonc.2021.05.353
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–24. DOI:10.1056/NEJMoa1911149
- Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022;28(5):851–9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3032
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, 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):904–15. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942–50. DOI:10.1056/NEJMoa2114663
- Hart LL, Bardia A, Beck JT, et al. Impact of ribociclib (RIB) dose modifications (mod) on overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) in MONALEESA(ML)-2. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):1017. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.1017
- Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(5):455–63. DOI:10.1016/j.jclinepi.2007.06.006
- Thom H, Jugl SM, Palaka E, Jawla S. Matching adjusted indirect comparisons to assess comparative effectiveness of therapies: usage in scientific literature and health technology appraisals. *Value in Health*. 2016;19(3):A100-1. DOI:10.1016/j.jval.2016.03.1723
- Коротаева ТВ. Результаты оценки сравнительной эффективности применения секукинумаба и адалимумаба в лечении псориазического артрита с использованием метода согласованного скорректированного непрямого сравнения. *Современная ревматология*. 2016;10(4):57–63 [Korotaeva TV. Results of evaluating the efficacy of secukinumab versus adalimumab in treating psoriatic arthritis by using the matching-adjusted indirect comparison method. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):57–63 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2016-4-57-63
- Jhaveri K, O'Shaughnessy J, Fasching P, et al. Matching adjusted indirect comparison of PFS & OS comparing ribociclib + letrozole vs palbociclib + letrozole as first-line treatment of HR+/HER2- ABC: Analysis based on updated PFS & final OS results of MONALEESA-2 & PALOMA-2. *Eur J Cancer*. 2022;175(Suppl. 1):S2-3. DOI:10.1016/S0959-8049(22)01353-3
- Hamilton E, Spring LM, Fasching PA, et al. P4-01-42: Pooled analysis of post-progression treatments after first-line ribociclib + endocrine therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in the MONALEESA-2, -3, and -7 studies. *Cancer Res*. 2023;83(Suppl. 5):P4-01-42. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS22-P4-01-42
- Woodford RG, Zhou DDX, Kok PS, et al. The validity of progression-free survival 2 as a surrogate trial end point for overall survival. *Cancer*. 2022;128(7):1449–57. DOI:10.1002/cncr.34085

21. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. PD2-04. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Cancer Res.* 2021;81(Suppl. 4):PD2-04-PD2-04. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-04
22. Slamon DJ, Neven P, Chia SKL, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):1001. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.1001
23. Carter GC, Mohanty M, Stenger K, et al. Prognostic factors in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer: A systematic literature review. *Cancer Manag Res.* 2021;13:6537-66. DOI:10.2147/CMAR.S300869
24. Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):851-9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3032
25. Yardley DA, Yap YS, Azim HA, et al. 205P Pooled exploratory analysis of survival in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) and visceral metastases (mets) treated with ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) trials. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 7):S629. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.239
26. Konecny GE. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for women's cancer treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(1):42-8. DOI:10.1097/GCO.0000000000000243
27. Weinberg RA. *The Biology of Cancer*. 2nd ed. W.W. Norton & Company, 2013.
28. Krämer A, Schultheis B, Bergmann J, et al. Alterations of the cyclin D1/pRb/p16INK4A pathway in multiple myeloma. *Leukemia.* 2002;16(9):1844-51. DOI:10.1038/sj.leu.2402609
29. Abdelmalak M, Singh R, Anwer M, et al. The Renaissance of CDK Inhibitors in Breast Cancer Therapy: An Update on Clinical Trials and Therapy Resistance. *Cancers (Basel).* 2022;14(21):5388. DOI:10.3390/cancers14215388
30. Sutherland RL, Watts CK, Musgrove EA. Cyclin gene expression and growth control in normal and neoplastic human breast epithelium. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;47(1-6):99-106. DOI:10.1016/0960-0760(93)90062-2
31. Neven P, Petrakova K, Bianchi GV, et al. Ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-3 biomarker analyses. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 8):viii113-114. DOI:10.1093/annonc/mdy272.336
32. Lu YS, Hurvitz SA, Su F, et al. In-depth gene expression analysis of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib-containing therapy in the Phase III MONALEESA-7 trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:1018. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.1018
33. Andre F, Stemmer SM, Campone M, et al. Abstract CT045: Ribociclib + letrozole for first-line treatment of hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): efficacy by baseline tumor markers. *Cancer Res.* 2017;77(Suppl. 13):CT045. DOI:10.1158/1538-7445.AM2017-CT045
34. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer, ver.2.2023. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Accessed: 25.02.2023.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

639960.1/Onco/e-print/04.23/1

Безопасность пациента является наивысшим приоритетом для группы компаний ООО «Новартис Фарма». Если у Вашего пациента развилась нежелательная реакция на фоне приема препарата производства группы компаний ООО «Новартис Фарма», Вы можете сообщить о нём по телефону +7 (495) 967 12 70 или отправить сообщение на электронный адрес: [drug\\_safety\\_russia@novartis.com](mailto:drug_safety_russia@novartis.com).

Сообщение предназначено только для медицинских и фармацевтических работников.

Вы получили это письмо, потому что дали согласие на получение рассылки от компании ООО «Новартис Фарма». Если данная рассылка не соответствует Вашим ожиданиям, Вы можете отказаться от рассылки.

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

[www.novartis.com](http://www.novartis.com)