

MONALEESA 3

Добавление **рибоциклиба** к гормонотерапии фулвестрантом приводит к значимому улучшению выживаемости пациенток с HR+HER2- раком молочной железы (PMЖ) в постменопаузе, как получавших, так и не получавших ранее лечение в виде гормонотерапии по поводу раннего либо метастатического заболевания [2,3]

Основные моменты

- В исследовании принимали участие 726 пациенток с метастатическим раком HR+HER2- PMЖ:
 - а) не получавших ранее гормонотерапии ни в каком режиме (de novo метастатический рак молочной железы) - 17 - 20%.
 - б) получавших гормонотерапию по поводу метастатического рака молочной железы, но при этом не получавшие адъювантной гормонотерапии
 - в) получавших ранее адъювантную гормонотерапию, но столкнувшиеся с рецидивом/прогрессированием заболевания спустя 12 и более месяцев от момента завершения гормонотерапии (позднее прогрессирование)
 - г) получавших ранее адъювантную гормонотерапию, но столкнувшиеся с рецидивом/прогрессированием заболевания менее, чем через 12 месяцев от момента завершения гормонотерапии (ранее прогрессирование)
 - д) получавших ранее адъювантную гормонотерапию, но столкнувшиеся с рецидивом/прогрессированием заболевания спустя 12 и более месяцев от момента завершения гормонотерапии и получивших одну линию гормонотерапии по поводу метастатического заболевания
- Всю популяцию, принимавших участие в исследовании, можно поделить на подгруппы, в зависимости от факта и сроков прогрессирования при применении гормонотерапии:
 - **гормоночувствительных** - либо не получавших гормонотерапию, либо получавших ее более, чем 12 назад до включения в исследование (**а, в**) - их было около 50%
 - **гормонорезистентных (б,г,д) [1-3]** - их тоже было около 50%

	MONALEESA-3	
	Ribociclib (n = 484)	Placebo (n = 242)
Prior endocrine therapy:		
– Treatment naive	238 (49.2)	129 (53.3)
– ≤1 line	236 (48.8)	109 (45.0)

726 пациенток были рандомизированы для лекарственного лечения по схеме:

- рибоциклиб + фулвестрант н
- ЛИБО по схеме плацебо + фулвестрант

Около 80% пациенток, включенных в исследование, получали ранее гормонотерапию по поводу раннего/местно - распространенного рака молочной железы в (не)адекватном режиме. Большинство из них - 75% от общего числа пациенток - столкнулись с **поздним** прогрессированием заболевания - **более**, чем через 12 месяцев от завершения гормонотерапии. 4,5 % столкнулись с ранним прогрессированием заболевания.

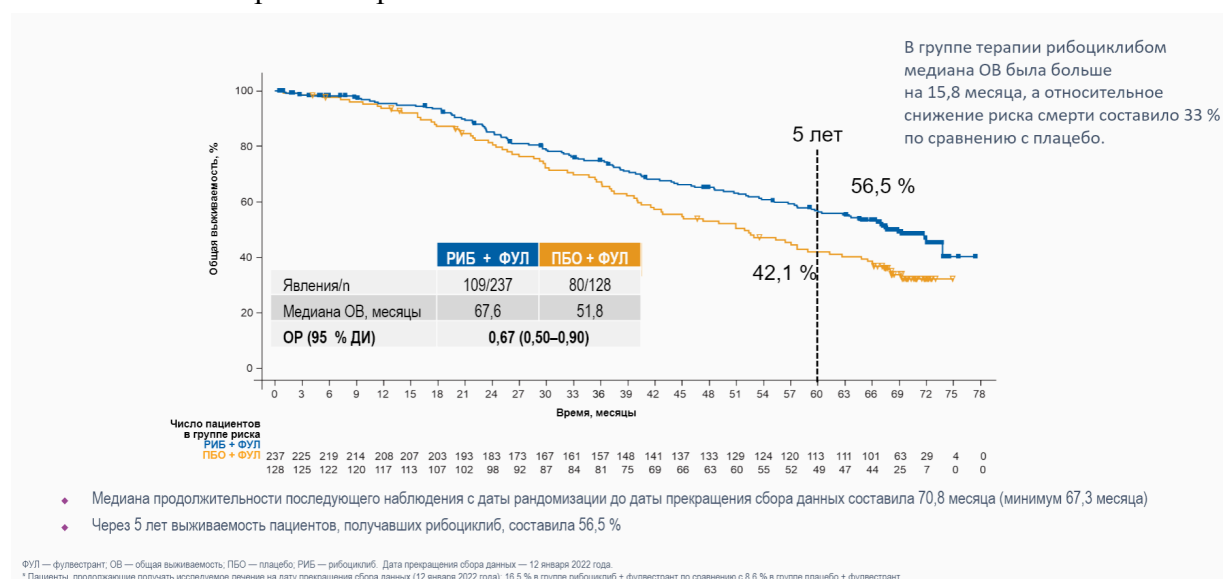
Около 45 - 47% пациенток, включенных в исследование, получали ранее гормонотерапию в качестве первой линии по поводу метастатического рака молочной железы [1-3]

- Дизайн исследования: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое и плацебо - контролируемое исследование III фазы
- Режимы лечения:
 - рибоциклиб 600 мг/сут, день 1 - 21, цикл 28 дней
 - фулвестрант: 1 - й цикл - по 500 мг в/м каждые 14 дней, далее - 500 мг в/м каждые 28 дней
- При среднем сроке наблюдения 70,8 месяцев, добавление рибоциклиба к фулвестранту приводило [1-3] к следующим результатам.

В общей популяции:

– к улучшению выживаемости без прогрессирования **в общей популяции**: **20,5 месяцев против 12,8 месяцев** (HR 0.593 (95%ДИ, 0.480 - 0.732); P < .001)

– к улучшению общей выживаемости (длительности жизни пациенток): **67,8 месяцев против 51,8 месяцев** (HR 0,76, 95% ДИ 0,61 - 0,96), получивших лечение по поводу метастатического рака в первой линии

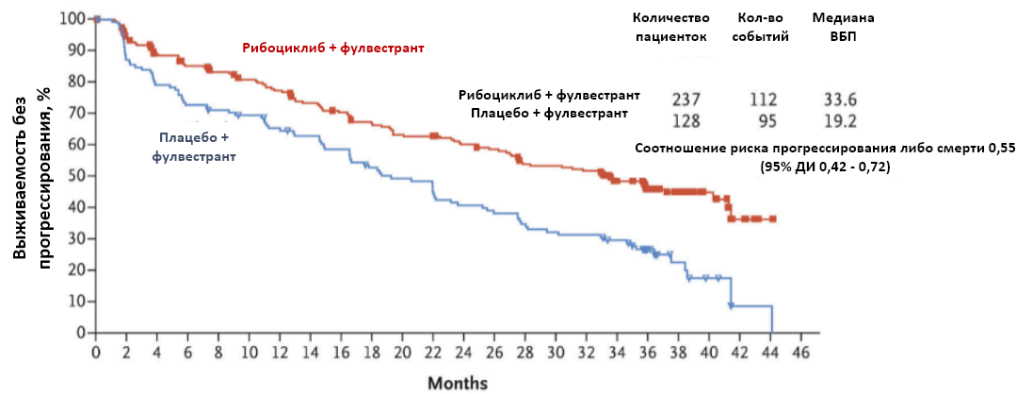


В популяции пациенток, получающих фулвестрант с рибоциклибом в первой линии терапии по поводу гормоночувствительного заболевания (поздний рецидив):

– добавление рибоциклиба к фулвестранту приводило к улучшению выживаемости без прогрессирования с **19,2 до 33,6 месяцев**, с снижением риска прогрессирования или смерти: **HR 0,55 (95%ДИ 0,42 - 0,72)**.

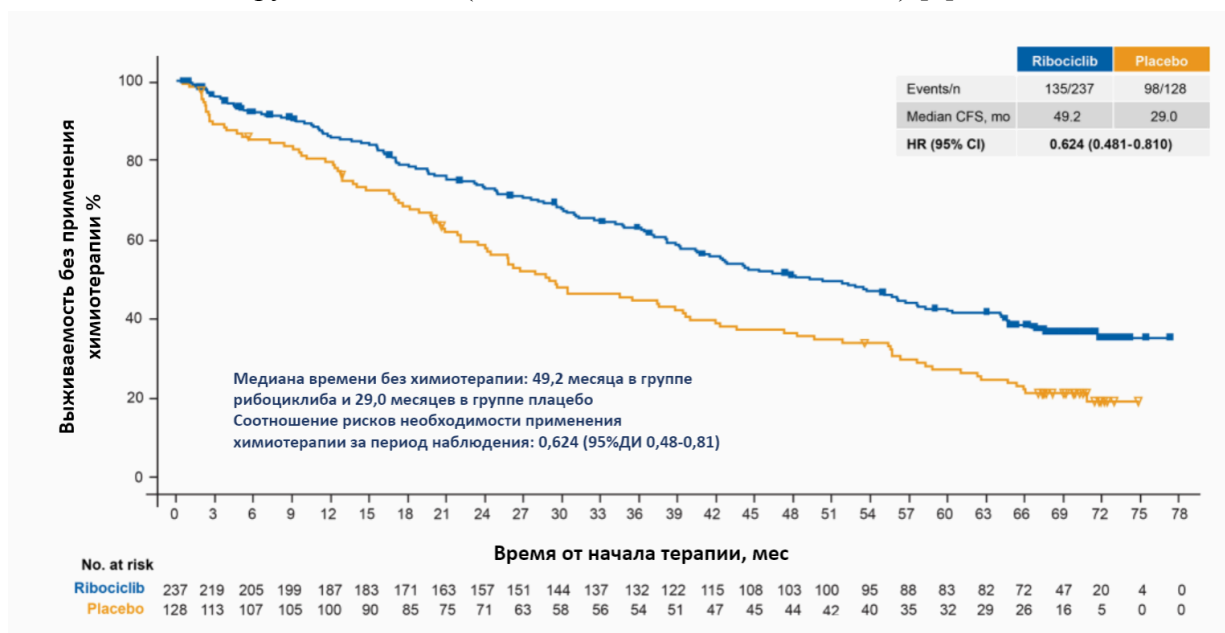
Среди всех исследований, посвященных применению CDK4/6 - ингибиторов в первой линии, это наивысшие значения беспрогрессивной выживаемости.

Пациентки, получающие лечение в первой линии



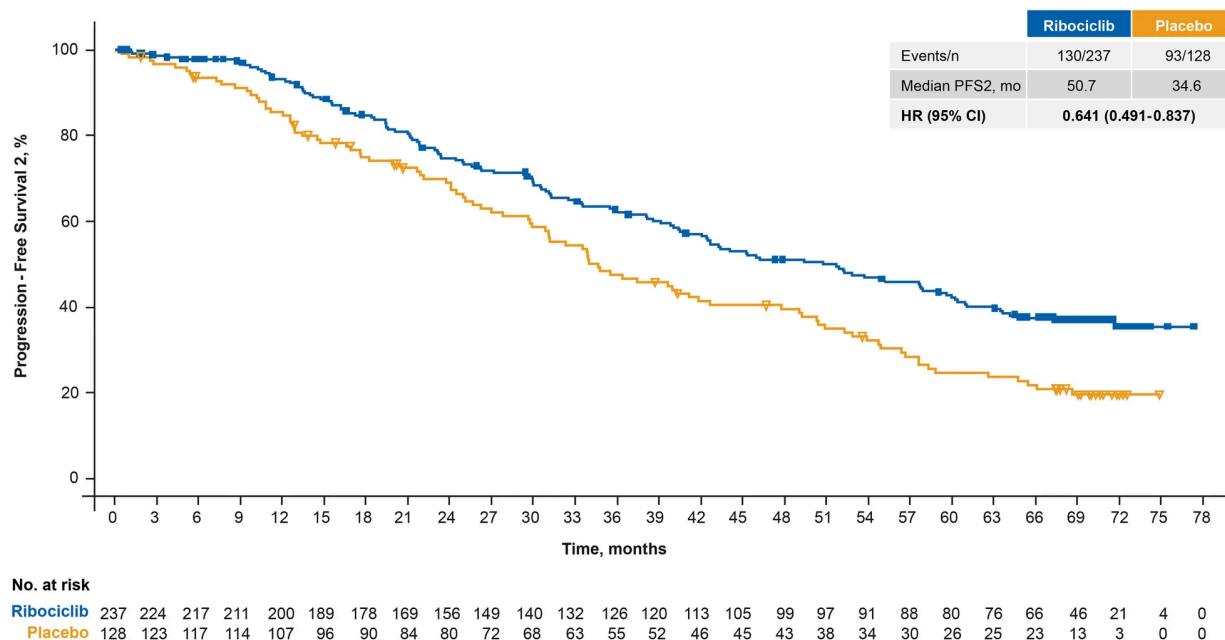
Рибоциклиб + фулвестрант	237	204	187	178	171	164	157	147	140	132	125	123	117	113	102	101	98	84	63	44	20	7	2	0
Плацебо + фулвестрант	128	109	99	91	88	85	78	75	70	62	58	52	48	45	41	38	37	33	17	9	5	1	1	0

- добавление рибоциклиба к гормонотерапии фулвестрантом в первой линии терапии отдляет момент назначения пациенткам химиотерапии: время до применения химиотерапии составляло 49,2 месяца в группе рибоциклиба и 29,0 месяцев в группе плацебо (HR = 0.62, 95% CI = 0.481–0.810) [3]



- Риск прогрессирования и смерти при применении последующих линий лечения также был меньше для пациенток, получивших рибосиклиб в первой линии [2-3]:

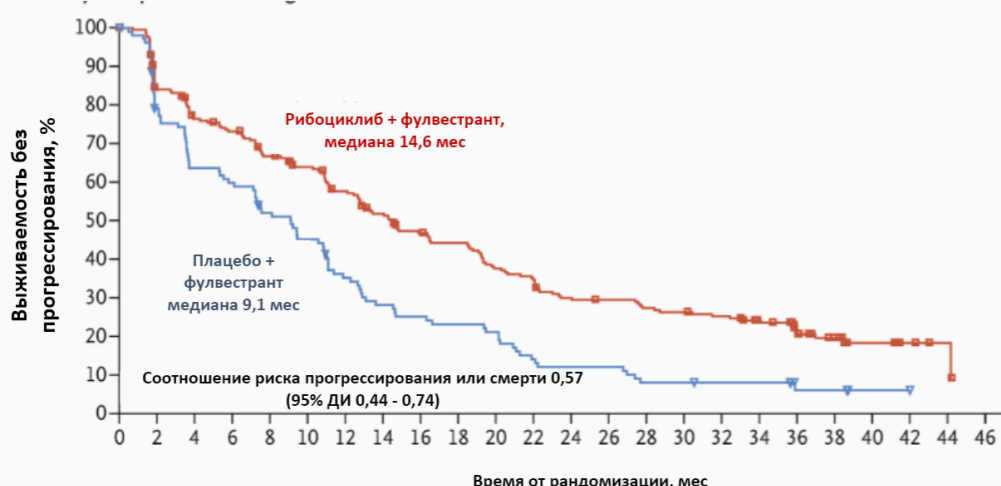
- при среднем периоде наблюдения в 56,3 месяца, **медиана до второго прогрессирования** составила **50,7 месяцев** в группе рибосиклиба и **34,7 месяцев** в группе плацебо



В популяции пациенток, получающих терапию по поводу раннего рецидива либо в рамках 2 линии терапии метастатического рака:

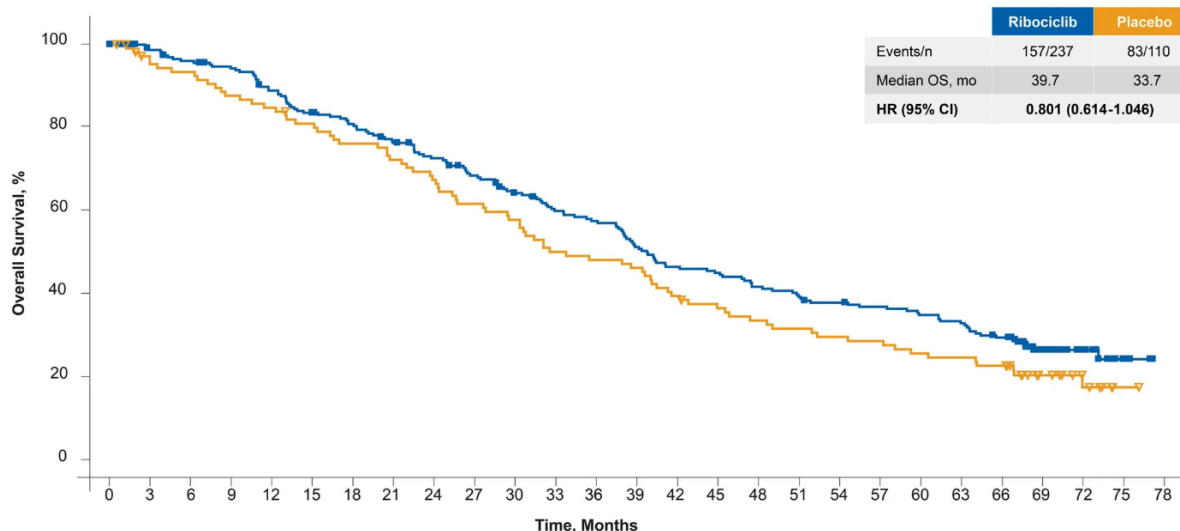
– к улучшению выживаемости без прогрессирования: **9.1 против 14,6 месяцев, HR 0,57 (95% ДИ 0,44 -0,74)**

Пациентки с ранним рецидивом или получающим терапию в рамках 2 линии (MONALEESA 3)



Кол-во пациенток в группе риска	237	189	168	160	144	134	119	105	93	87	74	69	58	56	52	50	47	41	27	19	9	4	2	0
Рибоциклиб + фулвестрант	237	189	168	160	144	134	119	105	93	87	74	69	58	56	52	50	47	41	27	19	9	4	2	0
Плацебо + фулвестрант	109	82	66	62	53	46	35	28	25	23	21	14	12	12	8	8	7	7	3	3	1	1	0	0

– к численному нумерическому улучшению общей выживаемости (длительности жизни пациенток): **39,7 месяцев против 33,7 месяцев** (HR 0,801, 95% ДИ 0,614 - 1,046), получивших лечение по поводу метастатического рака во второй линии; различия при этом **статистически незначимые (см. график)**, что объясняется недостаточной статистической мощностью выборки пациенток указанной подгруппы [3]

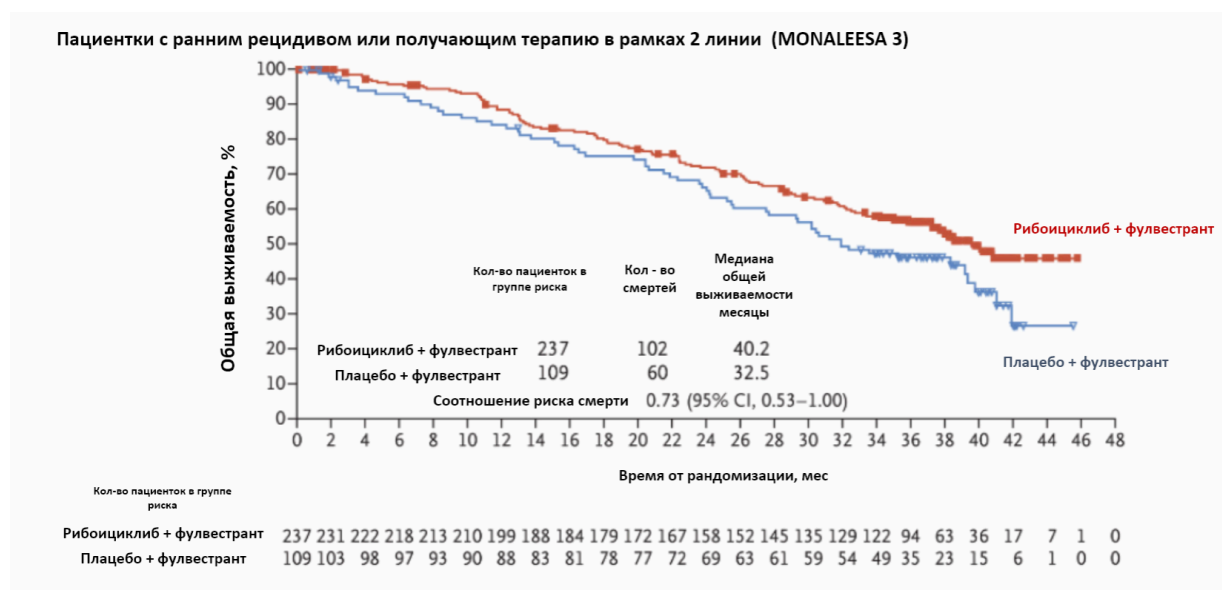


No. at risk	237	226	218	212	199	186	179	168	158	147	135	125	120	107	97	94	87	82	78	75	71	67	59	32	17	4	0
Ribociclib	237	226	218	212	199	186	179	168	158	147	135	125	120	107	97	94	87	82	78	75	71	67	59	32	17	4	0
Placebo	110	100	98	92	89	84	79	75	70	64	60	52	50	48	41	37	34	32	30	29	26	25	23	12	6	1	0

– **5 - летняя выживаемость** в этой популяции пациенток **составляла 34,9 % в группе рибоциклиба и 25,7% в группе плацебо** [3]

- Если говорить о всей популяции пациенток с гормонорезистентным заболеванием - и ранний рецидив после адъювантной гормонотерапии и прогрессирование после первой линии терапии метастатического рака, то различия в общей

выживаемости составляли **40,2 против 32,5 месяцев**, однако, риск смерти в обеих группах был статистически незначимым: **HR 0,73 (95% ДИ 0,53 - 1,00)**.



Между тем, в контексте численных различий в общей выживаемости аж в 8 месяцев, отсутствие статистической достоверности в различиях можно рассматривать как ошибку второго рода (ложно - отрицательный результат) - случайная статистическая ошибка, которая могла бы нивелироваться, будь объем выборки пациенток больше.

- Частота объективного ответа составляла:
 - 40,9 % в группе рибоциклиб + фулвестрант
 - 28,7% в группе плацебо + фулвестрант
- Самыми частыми нежелательными явлениями при применении рибоциклиба, выступали [1-3]:
 - нейтропения с частотой 69,6 % (46.6 % - 3 степени по СТСАЕ 4.0)*
 - анемия 17,2% (3.1% - 3 степени по СТС АЕ 4.0)

Согласно существующим данным, фебрильная нейтропения при терапии CDK4/6 - ингибиторами возникает лишь у 1 - 3% пациенток. [4]

Место в клинических рекомендациях и гайдлайнах

- Результаты MONALEESA 3 стали основанием для вхождения рибоциклиба в зарубежные гайдлайны ([NCCN](#), [ESMO](#), [ASCO](#)), а также в российские рекомендации ([АОР](#), [RUSSCO](#)) как варианта лечения постменопаузальных пациенток с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы, которые:

- спрoгрессировали после завершения адьювантной гормонотерапии (ингибиторами ароматазы, тамоксифеном)
- спрoгрессировали при проведении первой линии терапии, в рамках которой применялась гормонотерапия ингибиторами ароматазы [5-9]

Портрет пациентки, которая получает НАИБОЛЬШУЮ пользу от добавления рибоциклиба к гормонотерапии фулвестрантом, согласно MONALEESA 3

- Пациентки в постменопаузе
- Отсутствие возможности проведения радикального лечения по поводу заболевания (локорегинарный рецидив либо метастатическое заболевание)
- Подтвержденный гистологически гормоночувствительный HER2 - негативный рак молочной железы
- Отсутствие ранее применявшихся CDK4/6 - ингибиторов
- Прогрессирование заболевания на адьювантной терапии тамоксифеном либо отсутствие применения какой - либо гормонотерапии по поводу рака молочной железы в анамнезе спустя 12 и более месяцев от ее завершения (**поздний рецидив/позднее прогрессирование**) - т.е. лечение в рамках 1 линии терапии
- Удовлетворительная функция внутренних органов и костного мозга
- Отсутствие у пациентки неконтролируемых нарушений сердечного ритма
- Статус ECOG 0 -1
- Отсутствие метастатического поражения ЦНС
- Отсутствие симптоматического поражения внутренних органов и висцерального криза (*польза рибоциклиба в этой ситуации была продемонстрирована позднее, в 2022 году по результатам [RIGHT CHOICE](#)*)

Портрет пациентки, которая получает более скромный бeнефит при применении комбинации фулвестрант + рибоциклиб:

- **Гормонорезистентное заболевание:** прогрессирование после 1 линии терапии с применением ингибиторов ароматазы либо ранний рецидив после адьювантной гормонотерапии - преимущество от добавления рибоциклиба к фулвестранту в этой подгруппе было нумерически большим, чем в группе плацебо, но статистически незначимым. Не исключено наличие статистической ошибки второго рода (требуются дополнительные исследования с данной популяцией пациенток)

Библиографический список

1. [Slamon DJ e 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](#)

2. [Slamon DJ et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2020](#)
3. [Neven, P., Fasching, P.A., Chia, S. et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. Breast Cancer Res 25, 103 \(2023\).](#)
4. [Ettl J. Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. Breast Care \(Basel\). 2019](#)
5. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines®\) Breast Cancer Version 4.2023 — March 23, 2023](#)
6. [2019 ASCO Annual Meeting Highlights for the Advanced Practitioner: Breast Cancer. J Adv Pract Oncol. 2019](#)
7. [Gennari A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021](#)
8. [Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации по лечению рака молочной железы, 2021.](#)
9. [Тюляндин С. А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г., Кислов Н.В., Королева И.А., Пароконная А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022](#)