

## MONARCH 2

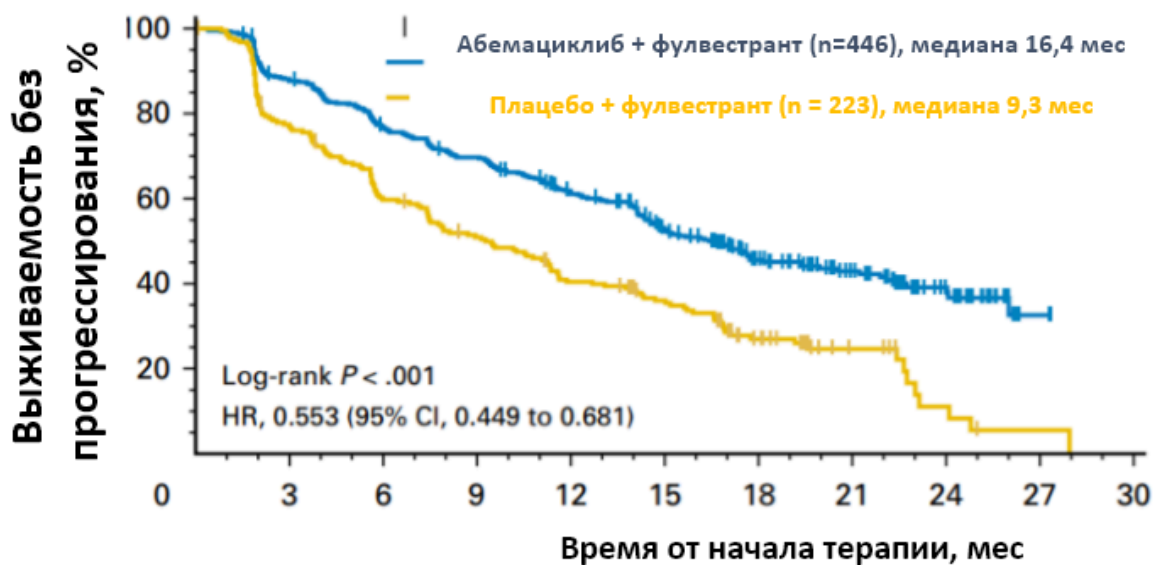
*Добавление **абемациклиба** к гормонотерапии фулвестрантом при лечении метастатического HR+HER2- рака молочной железы (PMЖ) приводит к значимому улучшению безпрогрессивной выживаемости и снижению риска смерти пациенток в как в постменопаузе, так и в менопаузе, у которых случилось прогрессирование заболевания при применении ингибиторов ароматазы или тамоксифена [1-3]*

### Основные моменты

- 669 пациенток с метастатическим раком HR+HER2- PMЖ были рандомизированы для лекарственного лечения по схеме:
  - абемациклиб + фулвестрант
  - по схеме плацебо + фулвестрант [1-3]
- В исследование включались пациентки, которые ранее получали гормонотерапию
  - в рамках неoadъювантного/адъювантного лечения - 59%
  - в рамках терапии метастатического рака - 38%

*Более половины пациенток (около 70% в каждой группе), включенных в исследование, ранее получали лечение ингибиторами ароматазы.*

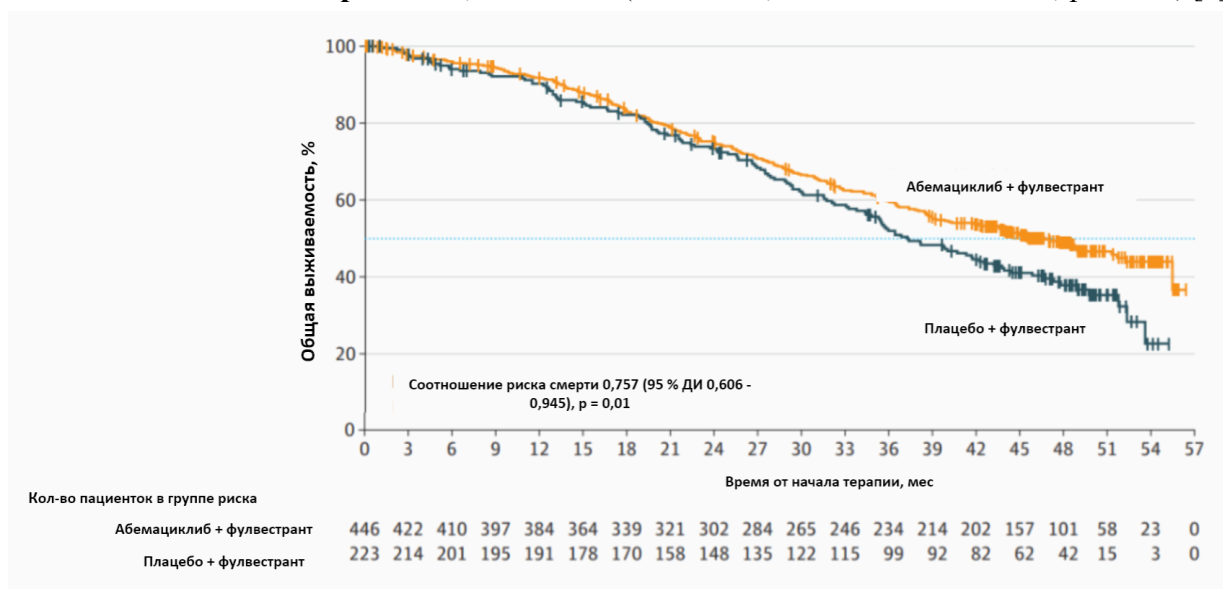
*Большая часть пациенток - почти 60% в каждой группе - также получали химиотерапевтическое лечение [1]*
- Дизайн исследования: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое и плацебо - контролируемое исследование III фазы
- Режимы лечения:
  - абемациклиб 150 мг x 2 раза в сутки непрерывно, внутрь в виде таблеток
  - фулвестрант - 500 мг внутримышечно, 1 раз в 28 дней (в рамках 1 - ого цикла - введение осуществлялось в 1 - й и в 15 - й дни)
- При среднем сроке наблюдения около 78 месяцев, добавление **абемациклиба** к фулвестранту приводило:
  - к улучшению выживаемости без прогрессирования: **16.4 месяцев против 9,3 месяцев** (HR 0.553; 95% ДИ 0.449 - 0.681; P = 0.001) в общей популяции [1, 3]



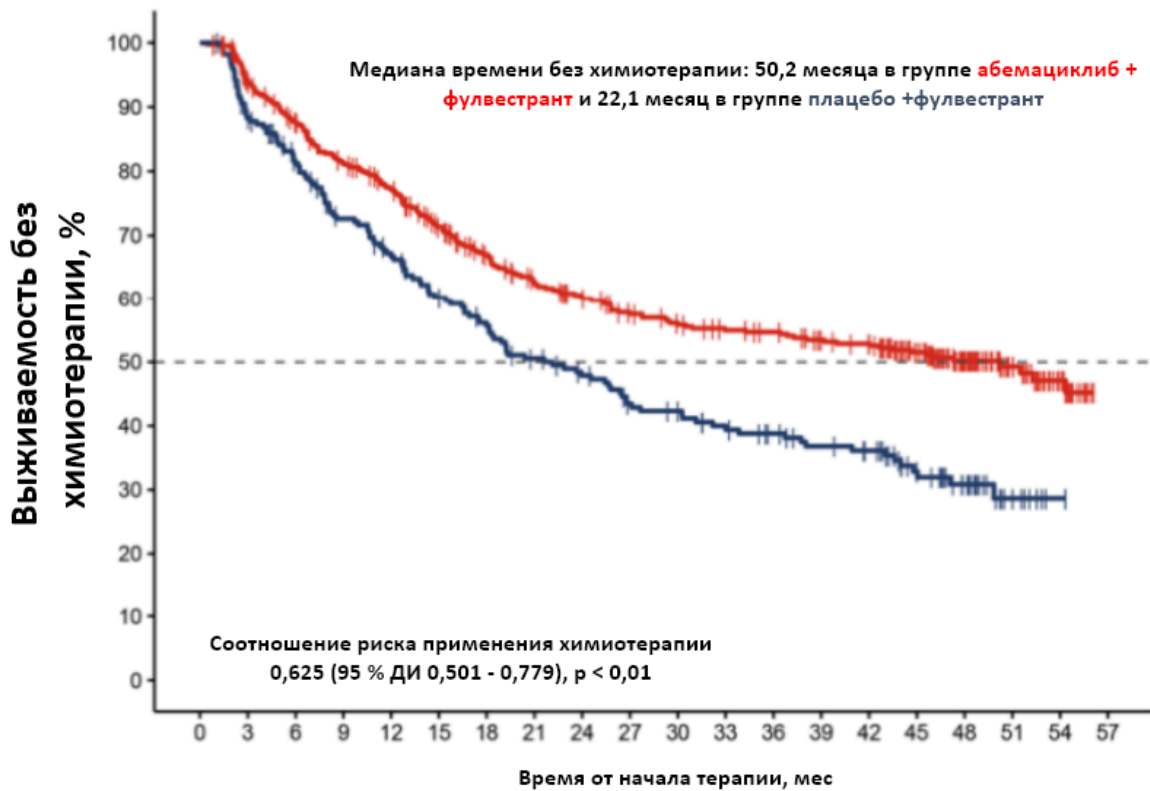
Кол-во пациенток в группе риска

Абемациклиб + фулвестрант										
446	367	314	281	234	171	101	65	32	2	0
Плацебо + фулвестрант										
223	165	123	103	80	61	32	13	4	1	0

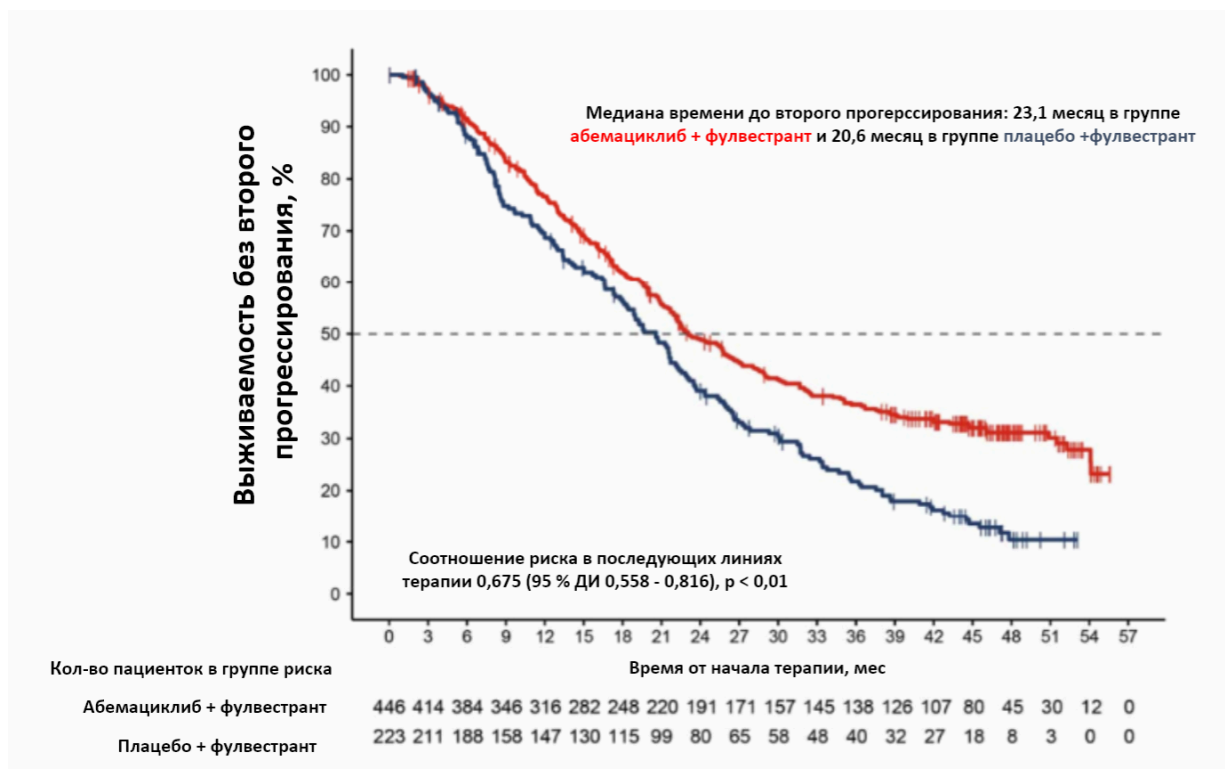
- к улучшению общей выживаемости (длительности жизни пациенток): **46,7 месяцев против 37,3 месяцев** (HR: 0.757; 95% CI: 0.606-0.945;  $p = 0.01$ ) [2]



- добавление **абемациклиба** к **фулвестранту** отдалает момент назначения пациенткам химиотерапии: медиана до времени назначения химиотерапии составляла **50,2 месяцев** в группе рибоциклиба и **21,1 месяцев** в группе плацебо [2]



- Риск прогрессирования и смерти при применении последующих линий лечения также был меньше для пациенток, получивших абемациклиб, чем плацебо. Медиана до второго прогрессирования составляла 23,1 месяц и 20,6 месяцев в группе абемациклиба и плацебо соответственно;



- Наибольшая польза от добавления абемациклиба прослеживалась среди пациенток с **висцеральными метастазами**: соотношение риска смерти было в пользу группы абемациклиба, HR 0.675 (0.511-0.891)
- Частота объективного ответа составляла:
  - 48,1 % в группе абемациклиб + фулвестрант
  - 21,3% в группе плацебо + фулвестрант
- Нежелательные явления при применении абемациклиба [1]:
  - диарея с частотой 86.4% (13.4 % - 3 степени по СТСАЕ 4.0)
  - нейтропения с частотой 46% (26,5% - 3 -4 степени по СТСАЕ 4.0)\*
  - трансаминаземия с частотой до 15% (4 - 7% - 3 степени по СТСАЕ 4.0)
  - тошнота с частотой 45,1% (2,3% - 3 степени по СТСАЕ 4.0), рвота - 25,9% (0,69% - 3 степени по СТСАЕ 4.0)
  - стоматиты - 15,2% (0,2 % - 3 степени по СТСАЕ 4.0)

\* Согласно существующим данным, фебрильная нейтропения при терапии CDK4/6 - ингибиторами возникает лишь у 1 - 3% пациенток. [5]

\*\* Постмаркетинговый анализ свидетельствует о риске тромбэмболических осложнений в 3,5 % при применении всех CDK4/6 ингибиторов, в том числе в виде тромбоза глубоких вен и тромбэмболии легочной артерии при приеме абемациклиба, HR 1.97, 1.45–2.69[4]

### **Место в клинических рекомендациях и гайдлайнах**

- Результаты MONARCH 2 стало основанием для вхождения абемациклиба в зарубежные гайдлайны ([NCCN](#), [ESMO](#), [ASCO](#)), а также в российские рекомендации ([АОР](#), [RUSSCO](#)) как варианта лекарственного лечения как пременопаузальных, постменопаузальных пациенток с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы при **прогрессировании заболевания** на фоне терапии ингибиторами ароматазы [6-10]

### **Портрет пациентки, которая получает пользу от добавления абемациклиба к гормонотерапии в первой линии лечения, согласно MONARCH 2**

- Пациентки как в пременопаузе, так и в постменопаузе
- Отсутствие возможности проведения радикального лечения по поводу заболевания (локорегинарный рецидив либо метастатическое заболевание)
- Подтвержденный гистологически гормоночувствительный HER2 - негативный рак молочной железы
- Прогрессирующее течение заболевания при применении ингибиторов ароматазы – применение абемациклиба с фулвестрантом возможно как в рамках первой линии при раннем прогрессировании на ингибиторах ароматазы, принимаемых

как в качестве послеоперационной (адъювантной) терапии, так и при прогрессировании на фоне терапии ингибиторами ароматазы первой линии лечения метастатического РМЖ

- Пациентка ранее не получала CDK4/6 - ингибиторы
- Удовлетворительная функция внутренних органов и костного мозга
- Отсутствие у пациентки неконтролируемой сопутствующей патологии (в особенности со стороны желудочно - кишечного тракта)
- Статус ECOG 0 -1 (*пациентки с ECOG 2 и выше не включались в исследование*)
- Наличие поражения внутренних органов; однако, об эффективности при висцеральном кризе абемациклиба ничего не известно, так как эта опция не исследована в контексте применения указанной клинической ситуации. О возможности применения абемациклиба можно судить лишь косвенно, экстраполируя данные [RIGHT CHOICE](#), где была продемонстрирована польза **рибоциклиба с ингибиторами ароматазы** при симптомом висцеральном метастатическом поражении [12]
- Несмотря на то, что в MONARCH 2 не включались пациентки с метастатическим поражением ЦНС, пациентки с метастазами в головном мозге могут получить пользу от применения абемациклиба, хоть и весьма скромную.
  - Об этом свидетельствуют результаты [исследования](#) II фазы, где частота объективного интракраниального ответа при применении абемациклиба составляла 5,9%, а контроль над заболеванием был достигнут у 24% пациенток [11]

## Библиографический список

1. [Sledge GW Jr et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017](#)
2. [Neven, P., Rugo, H.S., Tolaney, S.M. et al. Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. Breast Cancer Res 23, 87 \(2021\).](#)
3. [Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020](#)
4. [Raschi E, Fusaroli M, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Thromboembolic Events with Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in the FDA Adverse Event Reporting System. Cancers \(Basel\). 2021](#)
5. [Ettl J. Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. Breast Care \(Basel\). 2019](#)
6. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines®\) Breast Cancer Version 4.2023 — March 23, 2023](#)

7. [2019 ASCO Annual Meeting Highlights for the Advanced Practitioner: Breast Cancer. J Adv Pract Oncol. 2019](#)
8. [Gennari A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021](#)
9. [Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации по лечению рака молочной железы, 2021.](#)
10. [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](#)
11. [Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E, Bachelot T, Kabos P, Awada A, Yardley D, Chan A, Conte P, Diéras V, Lin NU, Bear M, Chapman SC, Yang Z, Chen Y, Anders CK. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2020](#)
12. [RIGHT Choice results: Ribociclib - Endocrine Therapy Offers Alternative To Combination Chemotherapy. Lynda Williams, Senior medwireNews Reporter, ESMO, 07 Dec 2022](#)