

MONALEESA 2

*Добавление **рибоциклиба** к гормонотерапии ингибиторами ароматазы в первой линии терапии метастатического HR+HER2- рака молочной железы (PMЖ) приводит к значимому улучшению безпрогрессивной выживаемости и снижению риска смерти пациенток в постменопаузе[1-3]*

Основные моменты

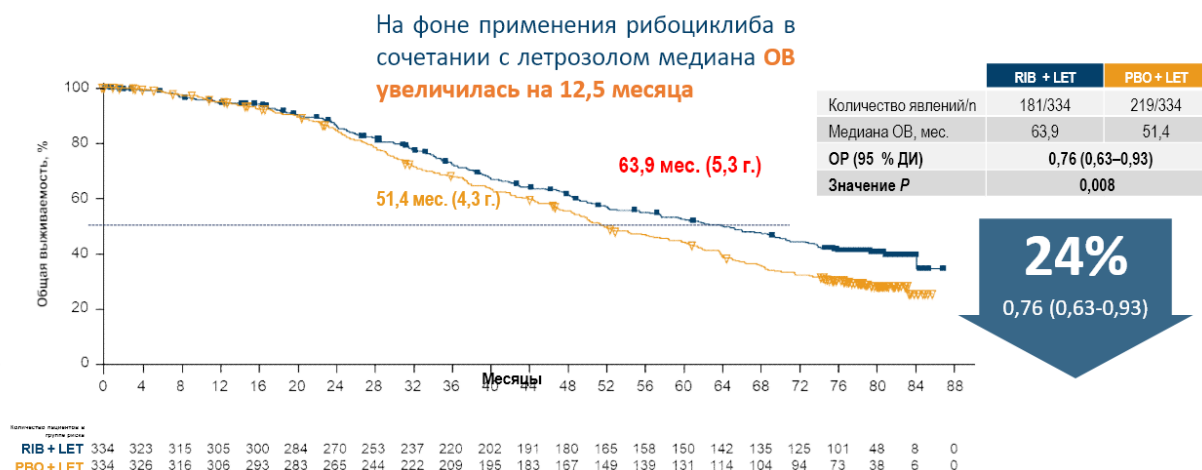
- 668 пациенток с метастатическим раком HR+HER2- PMЖ - как de novo (35%), так и в результате прогрессирования заболевания после ранее проведенного лечения (65%), были рандомизированы для лекарственного лечения по схеме:
 - рибоциклиб + ингибиторы ароматазы (ИА) ЛИБО
 - по схеме плацебо + ИА [1-3]

У половины пациенток, включенных в исследование, ранее применялась гормонотерапия, главным образом, тамоксифеном. Среди указанной группы пациенток, у 60% прогрессирование заболевания случилось спустя 24 и более месяцев от момента завершения лечения неметастатического PMЖ. [1]

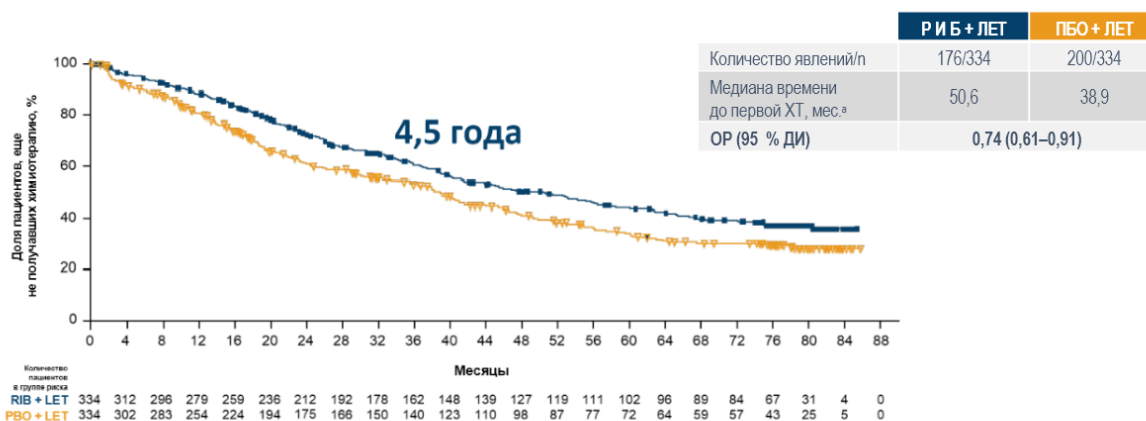
- Дизайн исследования: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое и плацебо - контролируемое исследование III фазы
- Режимы лечения:
 - рибоциклиб 600 мг/сут, день 1 - 21, цикл 28 дней
 - ИА: летрозол 2.5 мг/сут непрерывно ЛИБО анастрозол 1 мг/сут непрерывно
- При среднем сроке наблюдения около 80 месяцев, добавление рибоциклиба приводило:
 - к улучшению выживаемости без прогрессирования: **25.3 месяцев против 16 месяцев** (HR 0.568, 95 ДИ 0.457–0.704, $p < 0,001$) в общей популяции [1, 3]



- к улучшению общей выживаемости (длительности жизни пациенток): **63,9 месяцев против 51,4 месяцев** (HR 0.76; 95% CI, 0.63 to 0.93; two-sided $P=0.008$) [2]

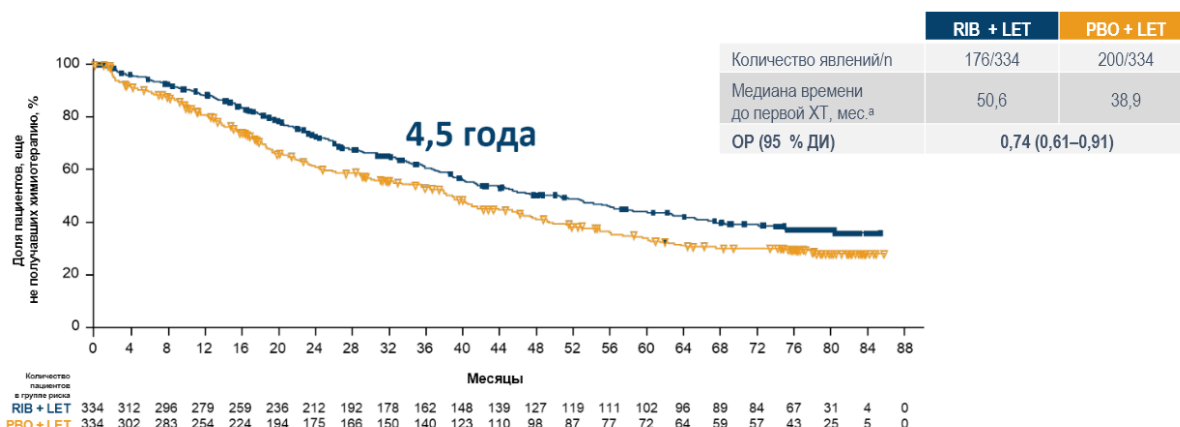


- добавление рибоциклиба к гормонотерапии отдалает момент назначения пациенткам химиотерапии: медиана до времени назначения химиотерапии составляла **50,6 месяцев** в группе рибоциклиба и **36,8 месяцев** в группе плацебо [2]



ОР — отношение рисков, ХТ — химиотерапия, ЛЕТ — летрозол, ПБО — плацебо, РИБ — рибоциклиб.
^а Время до первой химиотерапии определяли как время от рандомизации до начала первой химиотерапии после прекращения применения исследуемого препарата.

- Риск прогрессирования и смерти при применении последующих линий лечения также был меньше для пациенток, получивших рибоциклиб в первой линии:
 - при среднем периоде наблюдения в 42 месяца, **54,6%** пациенток в группе рибоциклиба и **37,8%** в группе плацебо **не столкнулись с прогрессированием заболевания [2]:**



ОР — отношение рисков, ХТ — химиотерапия, ЛЕТ — летрозол, ПБО — плацебо, РИБ — рибоциклиб.
^а Время до первой химиотерапии определяли как время от рандомизации до начала первой химиотерапии после прекращения применения исследуемого препарата.

- Нежелательные явления при применении рибоциклиба [1]:
 - нейтропения с частотой 74.3% (59.3 % 3 - 4 степени по CTCAE 4.0)*
 - трансаминаземия с частотой до 15% (4 - 7% - 3 степени по CTCAE 4.0)
 - тошнота с частотой 51,2% (2,4% - 3 степени по CTCAE 4.0), рвота - 29,3% (3,6% - 3 степени по CTCAE 4.0)
 - диарея с частотой 35% (1,2% - 3 степень по CTCAE 4.0)
 - удлинение интервала QT на ЭКГ с частотой 2,7 %

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

*** Постмаркетинговый анализ свидетельствует о риске тромбозмболических осложнений в 3,5 % при применении всех CDK4/6 ингибиторов. Рибоциклиб также ассоциируется с умеренным риском инфаркта миокарда в сравнении с плацебо: OR - 1.82; 95 ДИ - 1.33–2.48 [4]*

Место в клинических рекомендациях и гайдлайнах

- MONALEESA 2 стало основанием для вхождения рибоциклиба в зарубежные гайдлайны ([NCCN](#), [ESMO](#), [ASCO](#)), а также в российские рекомендации ([AOP](#), [RUSSCO](#)) как варианта первой линии лечения постменопаузальных пациенток с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы при **позднем прогрессировании заболевания** на фоне адъювантной терапии тамоксифеном/ингибиторами ароматазы либо при развитии метастатического заболевания de novo. [6-10]

Портрет пациентки, которая получает пользу от добавления рибоциклиба к гормонотерапии в первой линии лечения, согласно MONALEESA2

- Пациентки в постменопаузе
- Отсутствие возможности проведения радикального лечения по поводу заболевания (локарегионарный рецидив либо метастатическое заболевание)
- Подтвержденный гистологически гормоночувствительный HER2 - негативный рак молочной железы (*позднее выяснилось, что при HER2 - enriched подтипе РМЖ (РАМ 50) также отмечается эффективность рибоциклиба*) [11]
- По отношению к адъювантной гормонотерапии:
 - Прогрессирование заболевания на адъювантной терапии тамоксифеном
 - Позднее прогрессирования при адъювантной терапии

Наиболее убедительны данные MONALEESA 2 в отношении пациенток, у которых случилось прогрессирование спустя 24 и более месяцев от завершения гормонотерапии (таких пациенток было 60% от всех, кто ранее получают гормонотерапию в адъювантном режиме); однако, формально результаты MONALEESA 2 позволяют применять комбинацию ИА + рибоциклиб при прогрессировании спустя 12 и более месяцев от прогрессирования на адъювантной гормонотерапии ИА

 - отсутствие применения какой - либо гормонотерапии по поводу рака молочной железы в анамнезе
- Пациентка ранее не получала CDK4/6 - ингибиторы
- Удовлетворительная функция внутренних органов и костного мозга
- Отсутствие у пациентки неконтролируемых нарушений сердечного ритма и неконтролируемой сопутствующей патологии (в особенности со стороны сердца и печени)
- Статус ECOG 0 -1 (*пациентки с ECOG 2 и выше не включались в исследование*)
- Отсутствие метастатического поражения ЦНС

- Отсутствие симптоматического поражения внутренних органов и висцерального криза (*польза рибосиклиба в этой ситуации была продемонстрирована позднее, в 2022 году по результатам [RIGHT CHOICE](#)*)

Библиографический список

1. [Hortobagyi GN et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016](#)
2. [Hortobagyi GN et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022](#)
3. [Hortobagyi GN 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](#)
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. [Jacobson A. Ribociclib Improves Overall Survival in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Across Common Genomic and Clinical Subtypes. Oncologist. 2022](#)