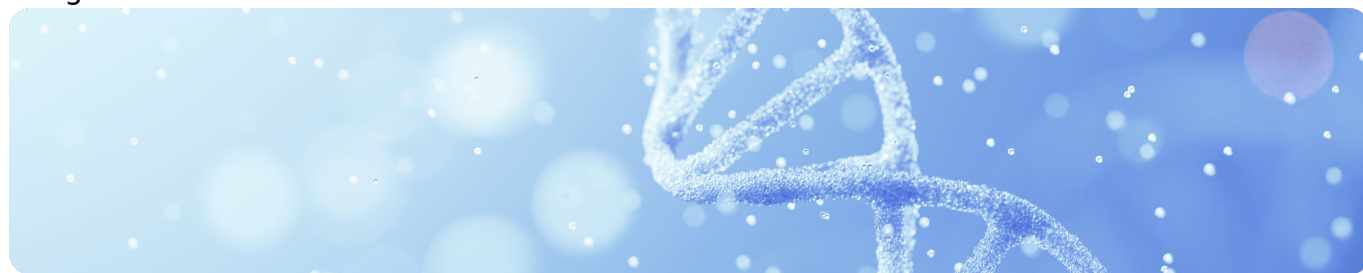


Эффективность и безопасность рибоциклиба у молодых пациенток с ранним HR+ HER2– РМЖ в исследовании NATALEE

Image



Эффективность и безопасность рибоциклиба у молодых пациенток с ранним HR+ HER2– РМЖ в исследовании NATALEE

Введение

Клиническое исследование NATALEE продемонстрировало эффективность и безопасность ингибитора CDK4/6 рибоциклиба при его добавлении к стандартной адъювантной эндокринной терапии ингибиторами ароматазы (ИА) при раннем гормонозависимом HER2-негативном раке молочной железы (HR+ HER2– РМЖ) у пациенток со II–III стадией, включая пациенток с заболеванием N0, находящихся в группе риска развития рецидива^{1,2}. На конгрессе ESMO в сентябре 2024 года были представлены данные подгруппового анализа эффективности и безопасности рибоциклиба у пациенток моложе 40 лет³, которые характеризуются более агрессивным течением заболевания⁴ и, как правило, имеют худшие результаты, чем пациентки в возрасте ≥ 40 лет⁵⁻⁸.

Методы

На момент проведения анализа (дата среза данных — 21.07.2023) медиана времени наблюдения составила 33,1 мес., 20% пациенток продолжали принимать рибоциклиб². Был проведен анализ как первичной конечной точки (выживаемости без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ)), так и вторичных конечных точек — безрецидивной выживаемости (БРВ), выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ), выживаемости без отдаленных метастазов РМЖ (ВБОМРМЖ), общей выживаемости (ОВ), а также безопасности терапии и качества жизни³.

- ВБИЗ — время от даты рандомизации до даты первого события локального инвазивного рецидива молочной железы, регионарного инвазивного рецидива,

отдаленного рецидива, смерти (по любой причине), контралатерального инвазивного рака молочной железы или второго (неРМЖ) первичного инвазивного рака (исключая базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи).

- БРВ — время от даты рандомизации до даты первого события локального инвазивного рецидива молочной железы, регионарного инвазивного рецидива, отдаленного рецидива или смерти по любой причине.
- ВБОМ — время от даты рандомизации до даты первого события отдаленного рецидива, второго (неРМЖ) первичного инвазивного рака (исключая базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи) или смерти по любой причине.
- ВБОМРМЖ — время от даты рандомизации до даты первого события отдаленного рецидива РМЖ или смерти от любой причины.
- ОВ — время от даты рандомизации до смерти по любой причине.

Результаты

Исследуемые подгруппы отличались по исходным характеристикам, что согласуется с ранее опубликованными данными о более агрессивном течении заболевания у молодых пациенток (табл. 1)².

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Image

Параметры	Возраст <40 лет			Возраст ≥40 лет		
	Рибоцик либ + ИА n=250	Только ИА n=293	Всего n=543	Рибоцик либ + ИА n=2299	Только ИА n=2259	Всего n=4558
Медиана возраста, годы	36,0	37,0	36,0	54,0	54,0	54,0
Пременопауза, n (%)	237 (94,8)	276 (94,2)	513 (94,5)	888 (38,6)	856 (37,9)	1744 (38,3)
Стадия РМЖ, n (%)						
II	82 (32,8)	98 (33,4)	180 (33,1)	929 (40,4)	936 (41,4)	1865 (40,9)
III	166 (66,4)	195 (66,6)	361 (66,5)	1362 (59,2)	1317 (58,3)	2679 (58,8)
Поражение л/у, n (%)						
NX	18 (7,2)	24 (8,2)	42 (7,7)	256 (11,1)	240 (10,6)	496 (10,9)
N0	50 (20,0)	62 (21,2)	112 (20,6)	645 (28,1)	675 (29,9)	1320 (29,0)
N1	120 (48,0)	137 (46,8)	257 (47,3)	929 (40,4)	912 (40,4)	1841 (40,4)
N2/N3	57 (22,8)	66 (22,5)	123 (22,7)	425 (18,5)	401 (17,8)	826 (18,1)
Степень злокачественности, n (%)						
G1	13 (5,2)	17 (5,8)	30 (5,5)	205 (8,9)	223 (9,9)	428 (9,4)
G2	132 (52,8)	167 (57,0)	299 (55,1)	1327 (57,7)	1284 (56,8)	2611 (57,3)
G3	67 (26,8)	77 (26,3)	144 (26,5)	452 (19,7)	472 (20,9)	924 (20,3)
Ki67, n (%)						
≤20%	61 (24,4)	86 (29,4)	147 (27,1)	877 (38,1)	868 (38,4)	1745 (38,3)
>20%	120 (48,0)	142 (48,5)	262 (48,3)	803 (34,9)	811 (35,9)	1614 (35,4)
Неизвестен	69 (27,6)	65 (22,2)	134 (24,7)	619 (26,9)	580 (25,7)	1199 (26,3)
Предшествующая (нео)адьювантная ХТ, n (%)	150 (60,0)	182 (62,1)	332 (61,1)	935 (40,7)	913 (40,4)	1848 (40,5)

Терапия рибоциклибом + ИА продемонстрировала преимущество во ВБИЗ в обеих возрастных группах (рис. 1), причём независимо от статуса менопаузы (табл. 2). Абсолютное преимущество в 3-летней ВБИЗ у пациенток, принимавших рибоциклиб + ИА, по сравнению с пациентками, принимавшими только ИА, было выше в более молодой подгруппе: оно составило 5,1% среди пациенток <40 лет (90,1% vs 85,0%)

и 2,8% среди пациенток ≥ 40 лет (90,7% vs 87,9%)³.

Рисунок 1. Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ) в подгруппах пациентов младше и старше 40 лет.

Image

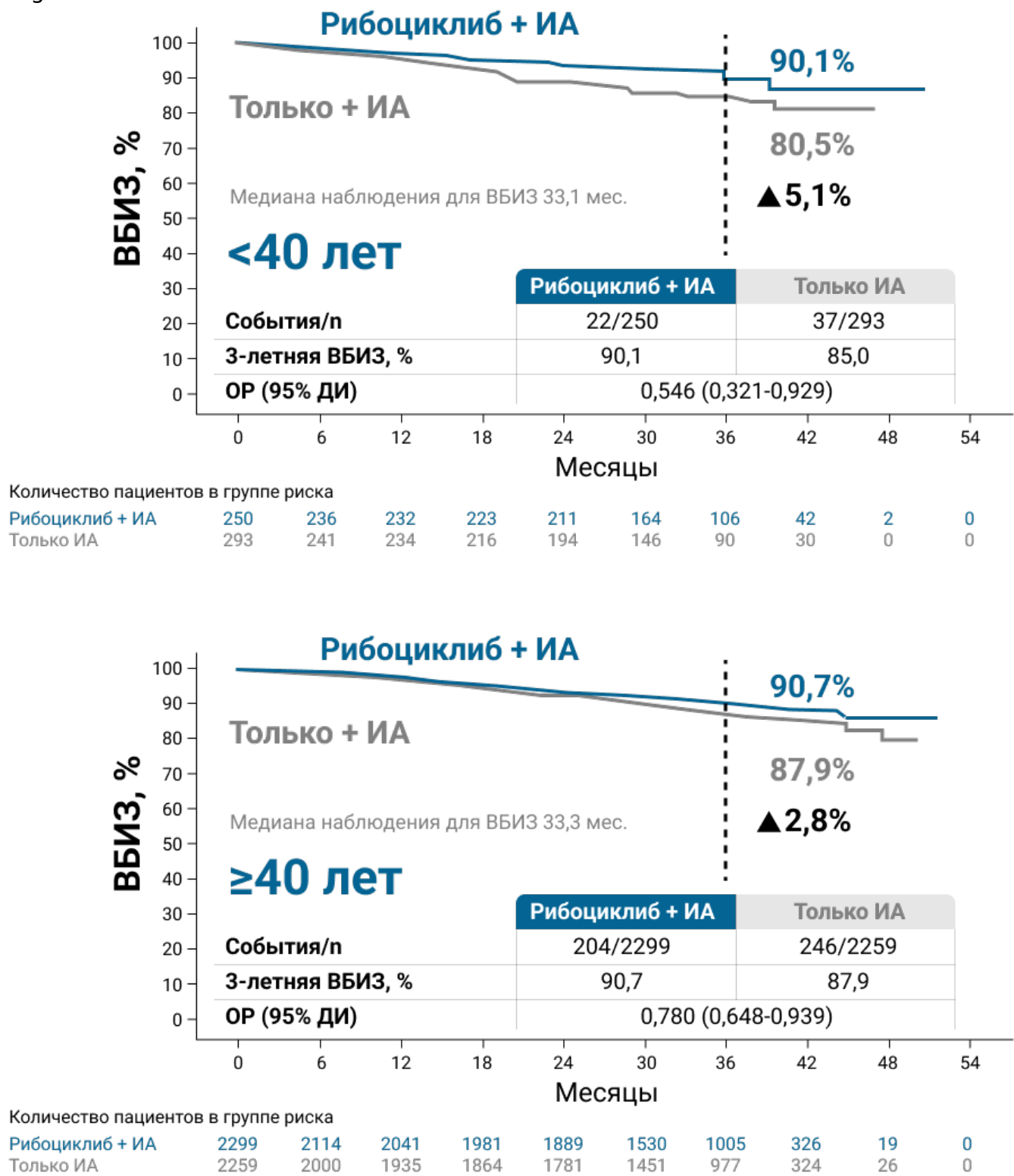


Таблица 2. ВБИЗ у пациенток моложе и старше 40 лет в зависимости от менопаузального статуса

Image

Параметры	Общая популяция		Пременопауза		Постменопауза	
	Количество пациентов, n	ОР (95% ДИ)	Количество пациентов, n	ОР (95% ДИ)	Количество пациентов, n	ОР (95% ДИ)
<40 лет	543	0,546 (0,321-0,929)	513	0,592 (0,345-1,015)	30	—*
≥40 лет	4558	0,780 (0,648-0,939)	1744	0,730 (0,522-1,019)	2814	0,812 (0,649-1,016)

Медиана времени терапии - 45,1 мес, в группе рибоциклиба+ИА vs 45,0 мес. в группе только ИА.

Аналогичные тенденции в пользу терапии рибоциклибом + ИА были отмечены в обеих возрастных подгруппах также для других конечных точек выживаемости – БРВ, ВБОМРМЖ, ВБОМ и ОВ (табл. 3).

Таблица 3. Анализ 3-летних показателей выживаемости в подгруппах пациенток младше и старше 40 лет

Image

Параметры	Возраст <40 лет N = 543		Возраст ≥40 лет N = 4558	
	Рибоциклиб + ИА n=250	Только ИА n=293	Рибоциклиб + ИА n=2299	Только ИА n=2259
Выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ)				
События, n	19	33	185	223
3-летняя ВБОМ, %	91,8	86,7	91,5	89,1
Δ ВБОМ, %	5,1		2,4	
ОР (95% ДИ)	0,534 (0,302-0,943)		0,783 (0,644-0,952)	
Безрецидивная выживаемость (БРВ)				
События, n	20	33	172	215
3-летняя БРВ, %	91,4	86,7	92,2	89,4
Δ БРВ, %	4,7		2,8	
ОР (95% ДИ)	0,561 (0,320-0,982)		0,753 (0,616-0,920)	
Выживаемость без отдаленных метастазов РМЖ (ВБОМ _{РМЖ})				
События, n	18	31	160	196
3-летняя ВБОМ _{РМЖ} , %	92,2	87,5	92,7	90,4
Δ ВБОМ _{РМЖ} , %	4,7		2,3	
ОР (95% ДИ)	0,539 (0,300-0,968)		0,771 (0,626-0,950)	
Общая выживаемость (ОВ)				
События, n	8	10	76	78
3-летняя ОВ, %	96,7	94,8	97,0	96,2
Δ ОВ, %	1,9		0,8	
ОР (95% ДИ)	0,729 (0,287-1,854)		0,915 (0,667-1,255)	

Пациентки обеих возрастных групп имели сходные профили переносимости терапии (табл. 4). Случаи снижения дозы рибоциклиба из-за НЯ также были сопоставимы между обеими возрастными группами: 26,5% в группе <40 лет и 22,4% в группе ≥40 лет³. Пациенты моложе 40 лет в сравнении с пациентами старше 40 лет реже

прекращали приём рибоциклиба до завершения полного курса по любой причине (28,4% vs 36,3%) или из-за НЯ (9,6% vs 20,6%). Прекращение из-за НЯ без предварительного снижения дозы рибоциклиба произошло у 4,4% пациентов в возрасте <40 лет и 15,0% пациентов в возрасте ≥40 лет.

Таблица 4. Частота возникновения НЯ в подгруппах пациенток младше и старше 40 лет

Image

НЯ	Возраст <40 лет (n=516)		Возраст ≥40 лет (n=4451)	
	Рибоциклиб + ИА n=249	Только ИА n=267	Рибоциклиб + ИА n=2276	Только ИА n=2175
Все НЯ, n(%)	245 (98,4)	225 (84,3)	2229 (97,9)	1920 (88,3)
Наиболее частые НЯ ¹				
Нейтропения	178 (71,5)	21 (7,9)	1401 (61,6)	92 (4,2)
Артралгия	97 (39,0)	112 (41,9)	845 (37,1)	946 (43,5)
Головная боль	74 (29,7)	52 (19,5)	501 (22,0)	363 (16,7)
COVID-19	72 (28,9)	41 (15,4)	465 (20,4)	304 (14,0)
SARS-CoV-2 (положительный тест)	72 (28,9)	40 (15,0)	460 (20,2)	292 (13,4)
Тошнота	61 (24,5)	25 (9,4)	527 (23,2)	165 (7,6)
Усталость	60 (24,1)	33 (12,4)	504 (22,1)	289 (13,3)
Приливы	60 (24,1)	68 (25,5)	426 (18,7)	421 (19,4)
Повышение АЛТ	29 (11,6)	19 (7,1)	463 (20,3)	117 (5,4)
Другие серьёзные НЯ ²	21 (8,4)	24 (9,0)	336 (14,8)	232 (10,7)
НЯ, вызвавшие отмену исследуемого лечения	27 (10,8)	10 (3,7)	497 (21,8)	124 (5,7)
Наиболее частые НЯ, вызывавшие отмену терапии рибоциклибом ³				
Повышение АЛТ	8 (3,2)	0	172 (7,6)	2 (0,1)
Повышение АСТ	3 (1,2)	0	68 (3,0)	0
Артралгия	2 (0,8)	4 (1,5)	35 (1,5)	45 (2,1)

¹возникали в >20% случаев в группе рибоциклиба + ИА

²возникали в <1% случаев в любой из групп

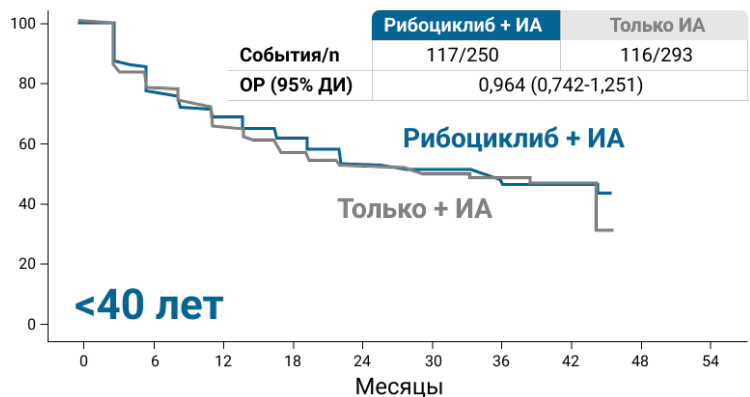
³приводили к отмене терапии в >1% случаев в группе рибоциклиба + ИА

Качество жизни не различалось между группами пациентов в возрасте моложе и старше 40 лет. Физическое функционирование и общее состояние здоровья не изменялись при добавлении рибоциклиба независимо от возраста (рис. 2)³.

Рисунок 2. Качество жизни пациенток в подгруппах младше и старше 40 лет.

Image

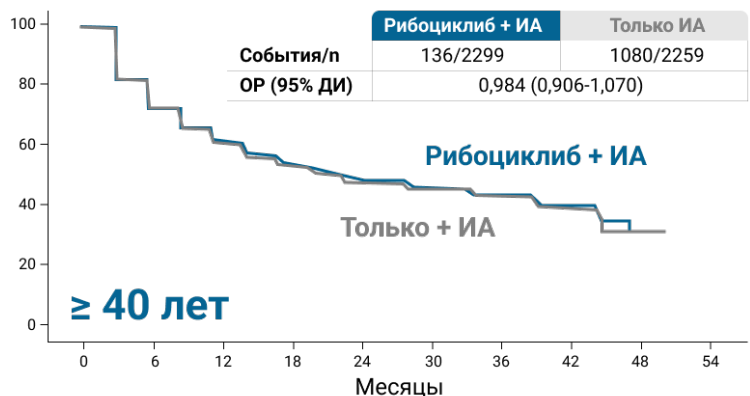
Время до первого ухудшения
физического состояния



Количество пациентов в группе риска

Рибоциклиб + ИА	250	176	155	135	110	80	45	20	0	0
Только ИА	293	179	144	119	98	65	39	14	0	0

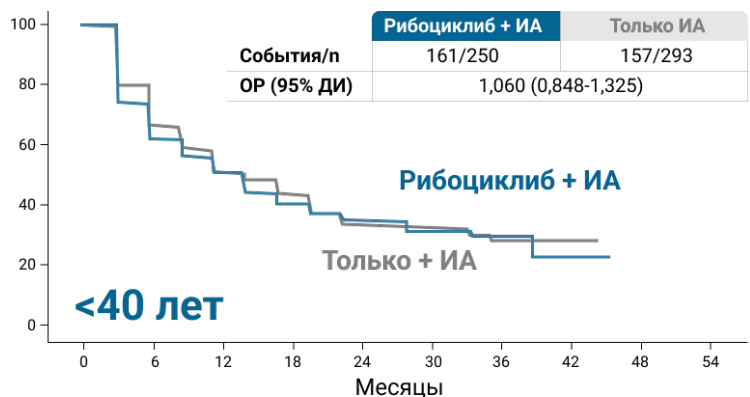
Время до первого ухудшения
физического состояния



Количество пациентов в группе риска

Рибоциклиб + ИА	2299	1500	1239	1070	920	721	446	134	8	0
Только ИА	2259	1420	1142	976	847	657	409	125	7	0

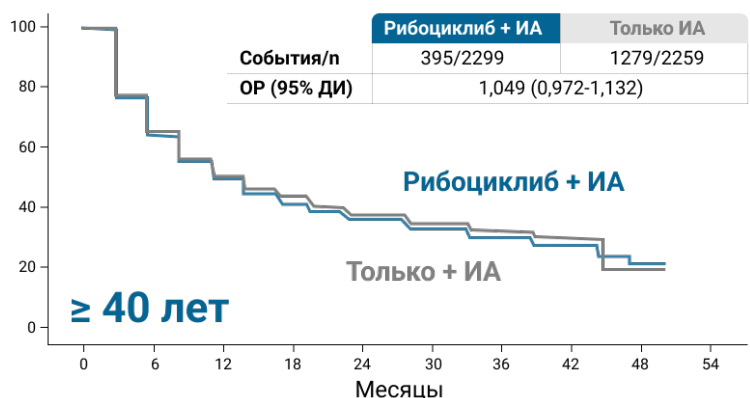
Время до первого ухудшения
общего состояния



Количество пациентов в группе риска

Рибоциклиб + ИА	250	143	117	92	77	55	36	11	0	0
Только ИА	293	155	118	95	68	54	30	14	0	0

Время до первого ухудшения
физического состояния



Количество пациентов в группе риска

Рибоциклиб + ИА	2299	1329	1007	833	696	525	310	95	7	0
Только ИА	2259	1279	976	818	676	518	318	105	3	0

Заключение

- Терапия рибоциклибом + ИА продемонстрировала увеличение ВБИЗ в возрастных группах <40 лет и ≥40 лет, снизив относительный риск инвазивного заболевания или смерти на 45,4% и 22,0%, с абсолютным увеличением 3-летней ВБИЗ на 5,1% и 2,8% соответственно.
- Профили безопасности были схожими у пациентов в возрасте до 40 и старше 40 лет, новых сигналов безопасности рибоциклиба не было выявлено в обеих возрастных группах.
- Пациенты в возрасте младше 40 лет реже, чем пациенты ≥40 лет, прекращали приём рибоциклиба из-за НЯ или прекращали лечение без предварительного снижения дозы, что говорит о приемлемом профиле безопасности рибоциклиба в этой возрастной категории.
- Качество жизни было одинаковым у пациентов, принимавших рибоциклиб + ИА, и у пациентов, принимавших только ИА, независимо от возраста.

Таким образом, представленный на ESMO 2024 подгрупповой анализ продемонстрировал снижение риска рецидива у пациентов со II или III стадией HR+ HER2– РМЖ при добавлении рибоциклиба к ИА вне зависимости от возраста, в том числе у более молодых пациенток, у которых, заболевание течет более агрессивно.

*NATALEE – открытое сравнительное исследование III фазы (n = 5101), проводимое с целью оценки эффективности и переносимости комбинации рибоциклиба (400 мг в сутки, 21 день прием, 7 дней перерыв; продолжительность приема 3 года) и НСИА (летрозол или анастрозол; продолжительность приема не менее 5 лет) по сравнению с монотерапией НСИА. Первичная конечная точка достигнута: ВБИЗ через 3 года 90.7% vs 87.6% (ОР 0.749 (95% ДИ 0.628-0.892), $p < 0,0006$).

Препарат рибоциклиб не зарегистрирован в РФ для лечения раннего рака молочной железы. Данная информация носит научный характер в целях обмена научной информацией и не является способом продвижения фармацевтического продукта.

Список сокращений

HR+ HER2-РМЖ – положительный по гормональным рецепторам и отрицательный по человеческому рецептору эпидермального фактора роста 2 типа рак молочной железы;

БРВ – безрецидивная выживаемость;

ВБИЗ – выживаемость без признаков инвазивного заболевания;

ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов;

ВБОМРМЖ – выживаемость без отдаленных метастазов РМЖ;

ЭТ – эндокринная терапия;

ДИ – доверительный интервал;

ИА – нестероидный ингибитор ароматазы;

НЯ – нежелательное явление;

ОВ – общая выживаемость;

ОР – отношение рисков;

ХТ – химиотерапия.

Список литературы

1. Slamon D.J., et al. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231178125. <https://doi.org/10.1177/17588359231178125>
2. Hortobagyi G., et al. Abstract GS03-03: Ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer: final invasive disease-free survival (iDFS) analysis from the NATALEE trial. Cancer Res. 2024;84(9_suppl):GS03-03. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS23-GS03-03>
3. Loi S., et al. 235MO Efficacy and safety of ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in younger patients (pts) with HR+/HER2– early breast cancer (EBC) in NATALEE. Ann Oncol. 2024;35:S310-S311. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.178>

4. Nasim Z, et al. World J Oncol.2020;11(3):88-97.
5. LuenSJ, et al. Ann Oncol. 2023;34(4):397-409.
6. Bharat A, et al. J Surg Oncol. 2009;100(3):248-251.
7. de la RochefordiereA, et al. Lancet. 1993;341(8852):1039-1043.
8. GnerlichJL, et al. J Am Coll Surg. 2009;208(3):341-347.

11281438/RIB/web/10.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/breast-cancer/effektivnost-i-bezopasnost-ribocikliba-u-molodyh-pacientok-s-rannim-hr-her2-rmzh-v-issledovanii-natalee>