

Сравнение эффективности ингибиторов циклин-зависимых киназ (CDK4/6) при HR+ HER2- раке молочной железы

Image



## **Сравнение эффективности ингибиторов циклин-зависимых киназ (CDK4/6) при HR+ HER2- раке молочной железы**

Появление ингибиторов CDK4/6 для терапии HR+ HER2- рПМЖ позволило по-новому взглянуть на лечение пациенток. Прорывные данные по увеличению показателя общей выживаемости при лечении по схеме ЭТ + CDK4/6 привели к изменению взглядов на первую линию терапии.

Во всех обновленных клинических рекомендациях комбинация препаратов класса ингибиторов CDK4/6 в сочетании с ЭТ является предпочтительной схемой лечения HR+ HER2- рПМЖ: Клинические рекомендации МЗ 2020, RUSSCO, POOM, NCCN, ESMO<sup>1-5</sup>.

В клинических исследованиях MONALEESA, PALOMA и MONARCH продемонстрированы результаты лечения HR+ HER2- ПМЖ в пре-, пери- и постменопаузе по сравнению с группой плацебо + ЭТ. Отсутствие прямых сравнительных исследований между препаратами вызывает затруднения в сравнении эффективности и безопасности схем с их использованием. Вопрос о наиболее предпочтительной схеме среди ингибиторов CDK4/6 до сих пор открыт.

Цель данного обзора — рассмотреть результаты сравнительных анализов и проанализировать данные, продемонстрированные в клинических исследованиях.

1. [\*\*Особенности и различия ингибиторов CDK4/6\*\*](#)
2. [\*\*Эффективность\*\*](#)
3. [\*\*Безопасность\*\*](#)

### **Особенности и различия ингибиторов CDK4/6**

На данный момент доступны 3 разных ингибитора CDK4/6, но они по многим факторам имеют отличия<sup>6,7,8</sup>.

- Разная молекулярная структура

- Разные фармакокинетические параметры
- Разная активность в отношении CDK4 и CDK6
- Разный уровень свободного препарата в тканях
- Разная клиническая эффективность

Image  
Image  
Image

Молекулярные различия в структуре ингибиторов CDK4/6 косвенно влияют на результаты применения при рРМЖ.

## Эффективность ингибиторов CDK4/6 при распространенном РМЖ

### Общая выживаемость

Данные, полученные в ходе исследований, демонстрируют преимущество применения ингибиторов CDK4/6 в первой линии терапии метастатического РМЖ — только эти препараты впервые доказали увеличение общей выживаемости совместно с ЭТ. Подобные комбинации ингибитора CDK4/6 с гормонотерапией должны стать новым стандартом в лечении рРМЖ<sup>1</sup>.

Image

	Общая выживаемость, мес.	Снижение отн. риска смерти	Выживаемость через 3 года / 42 мес.
<b>Палбоциклиб</b>			
Paloma-1 <sup>10</sup>	37,5 vs 33,3 (HR = 0,813; p = 0,211) — NS		
Paloma-3 <sup>11</sup>	34,9 vs 28,0 (HR = 0,81; p = 0,09) — NS		3 г.: 50% vs 41%
<b>Рибоциклиб</b>			
Monaleesa-3 <sup>12</sup>	NR vs 40,0 (HR = 0,724; p = 0,00455)	28%	3 г.: 67,0% vs 58,2% 42 мес.: 57,8 vs 45,9
Monaleesa-7 <sup>13</sup>	NR vs 40,9 (HR = 0,712; p = 0,00973)	29%	3 г.: 71,9% vs 64,9% 42 мес.: 70,2 vs 46,0
<b>Абемациклиб</b>			
Monarch-2 <sup>14</sup>	46,7 vs 37,3 (HR = 0,737; p = 0,0137)	24%	3 г.: 29,9% vs 10,1%

### Примечание.

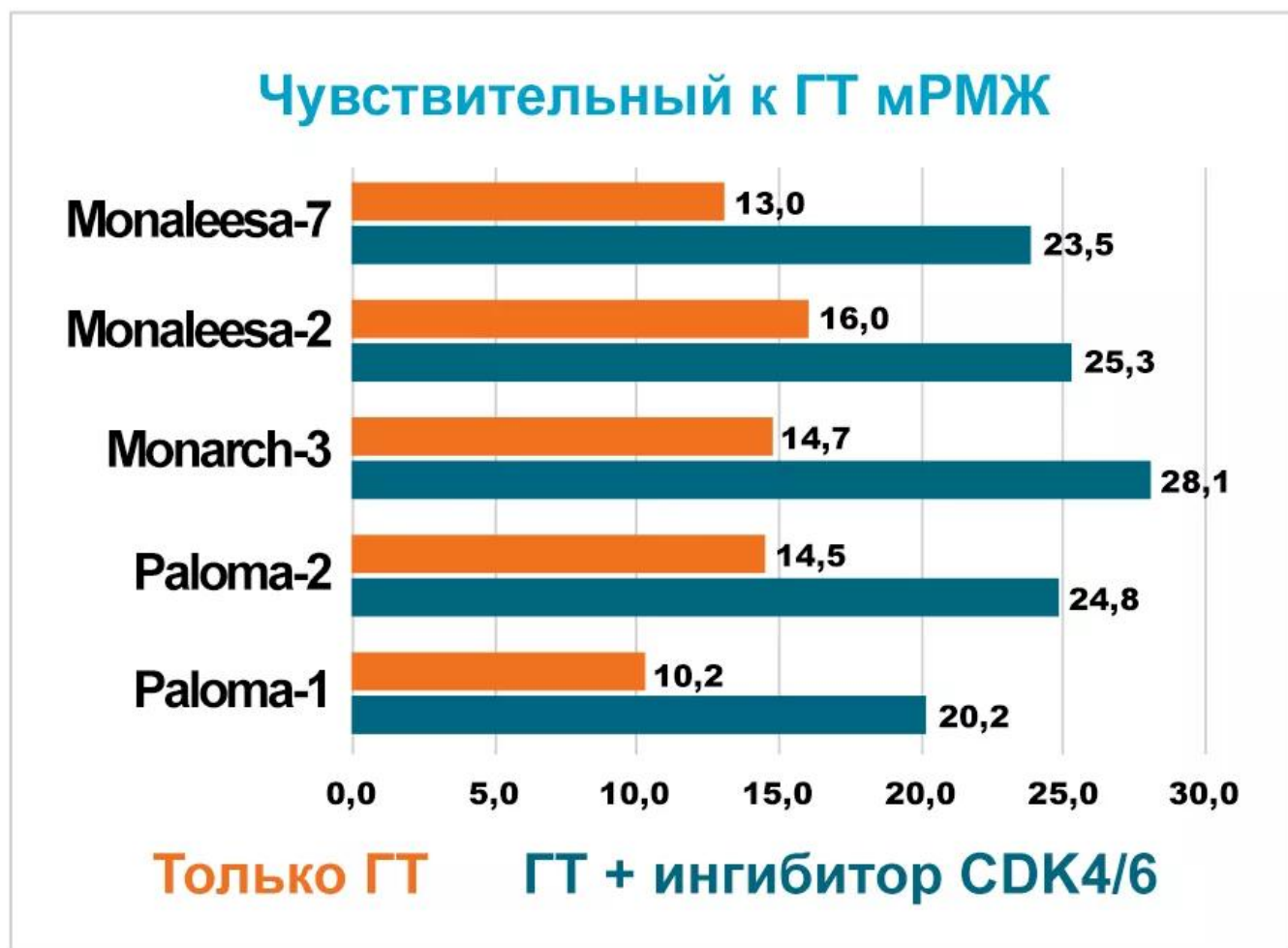
**NR** — не достигнут; **NS** — нет статистически значимых отличий.

Рибоциклиб — единственный ингибитор CDK4/6, дважды доказавший статистически значимое увеличение ОВ<sup>15,16</sup>.

### Выживаемость без прогрессии

В ходе исследований MONALEESA (рибоциклиб), PALOMA (палбоциклиб) и MONARCH (абемациклиб) удалось получить увеличение выживаемости без прогрессирования практически в 2 раза у женщин с HR+ HER2- метастатическим РМЖ.

Image



Image

## Резистентный к ГТ мРМЖ

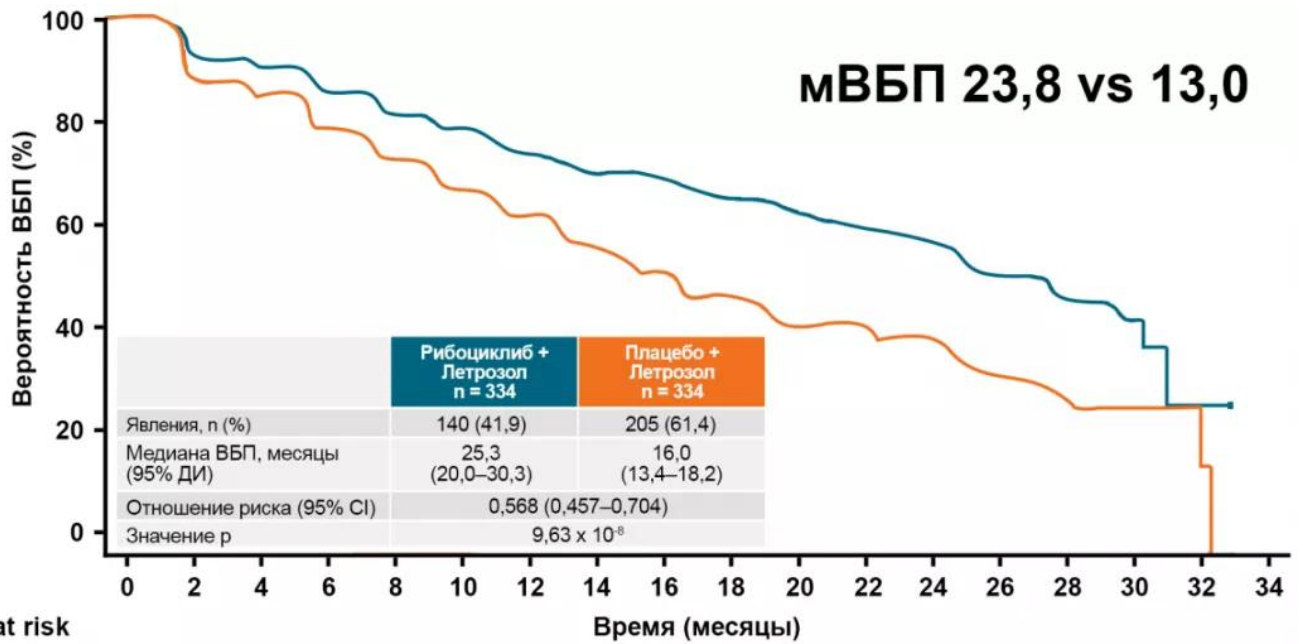


\* Адаптировано из Marra A. and Curigliano G. NPJ Breast Cancer (2019)

Серия исследований MONALEESA доказывают, что применение рибоциклиба позволяет увеличить выживаемость без прогрессирования в 1,5-2 раза у женщин с HR+ HER2- метастатическим РМЖ. Эффективность и безопасность рибоциклиба изучены в трех клинических исследованиях III фазы.

**MONALEESA-2: пациентки в постменопаузе, 1 линия + летрозол<sup>18</sup>**

Image

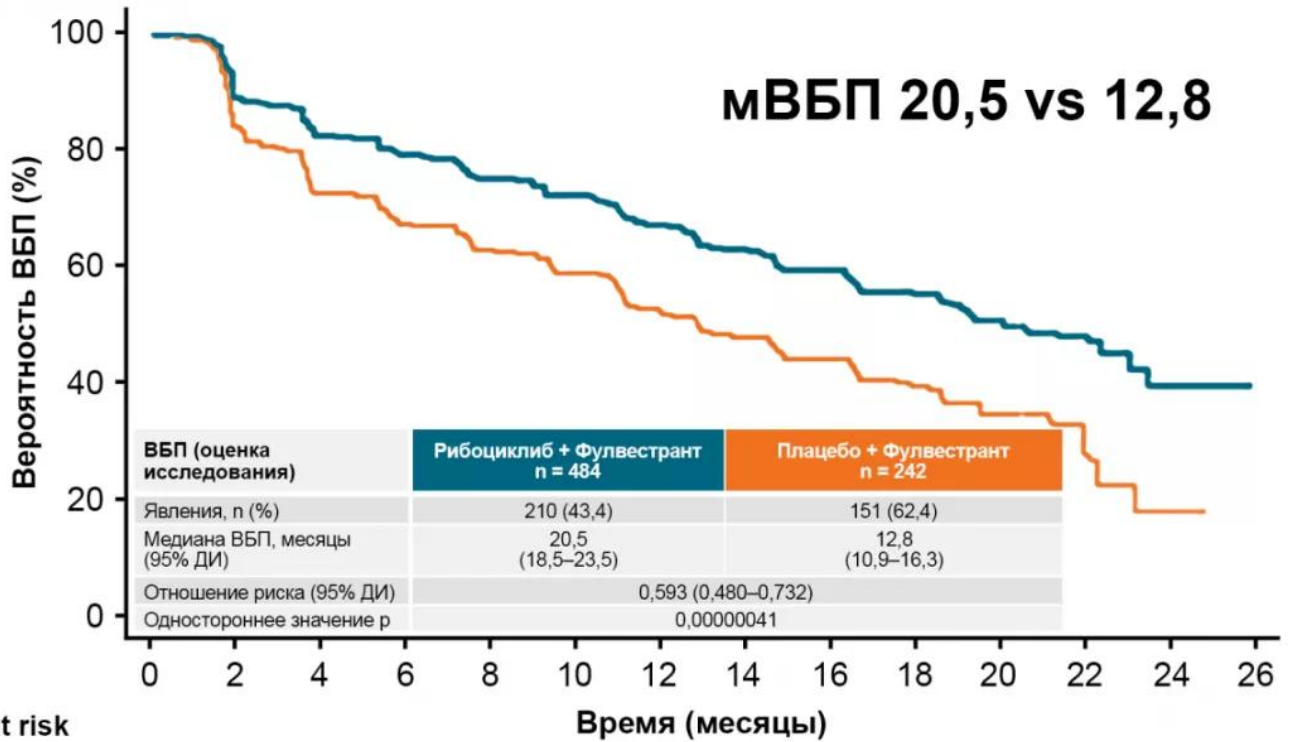


No. at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Рибоциклиб + Летрозол	305	301	284	264	245	235	219	173	136	90	54	40	20	3	1	0		
Плацебо + Летрозол	307	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13	3	1	0		

### MONALEESA-3: пациентки в постменопаузе, 1 и 2 линии + фулвестрант<sup>19</sup>

Image

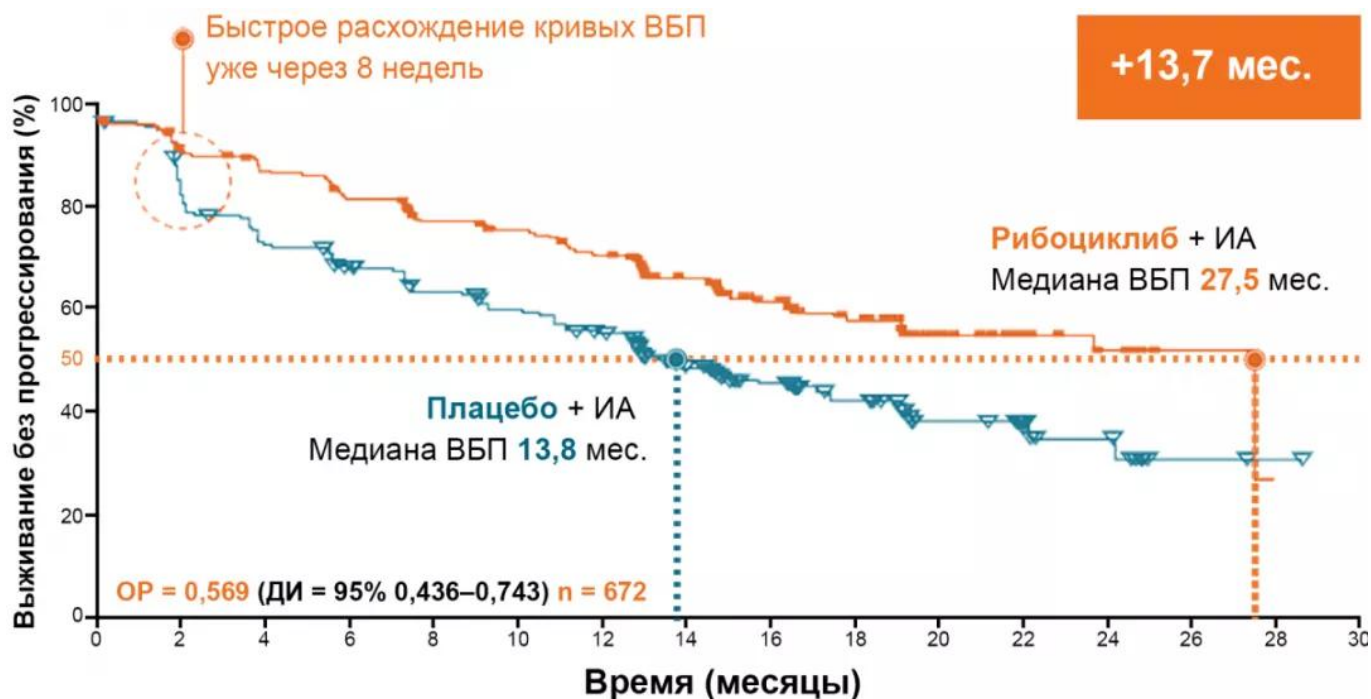


No. at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Рибоциклиб + Фулвестрант	484	403	365	347	324	305	282	259	235	155	78	52	13	0
Плацебо + Фулвестрант	242	195	168	156	144	134	116	106	95	53	27	14	4	0

### MONALEESA-7: выживаемость без прогрессирования

Image



### Примечание.

\* **ВБП** — выживаемость без прогрессирования; **ИА** — ингибиторы ароматазы; **ОР** — отношение рисков; **ДИ** — доверительный интервал.

Tripathy D. et al. Lancet Oncol. 2018;19(7):904-915

*MONALEESA-7: пациентки в пре- и перименопаузе, без предшествующей гормонотерапии + НСИА<sup>20</sup>*

**Практическое применение инновационных препаратов стало более доступным после включения рибоциклиба в [перечень ЖНВЛП](#)<sup>30</sup>.**

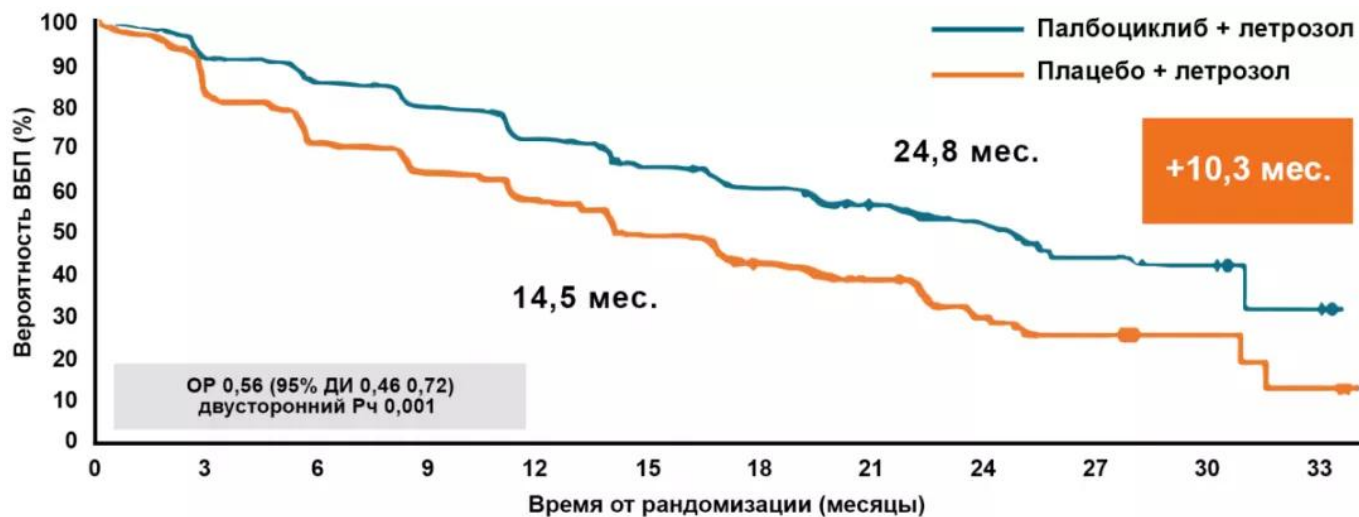
Во все исследования MONALEESA были включены пациентки, представляющие особый интерес — более половины больных в каждом из исследований имели метастазы в различные органы: легкие, печень и головной мозг. Подгрупповой анализ всех трех исследований показал, что добавление ингибиторов CDK4/6 к ЭТ значительно увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессии.

**Применение ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов ароматазы в первой линии гормонотерапии**

Сравнение общей выживаемости без прогрессирования<sup>21,22,23</sup>.

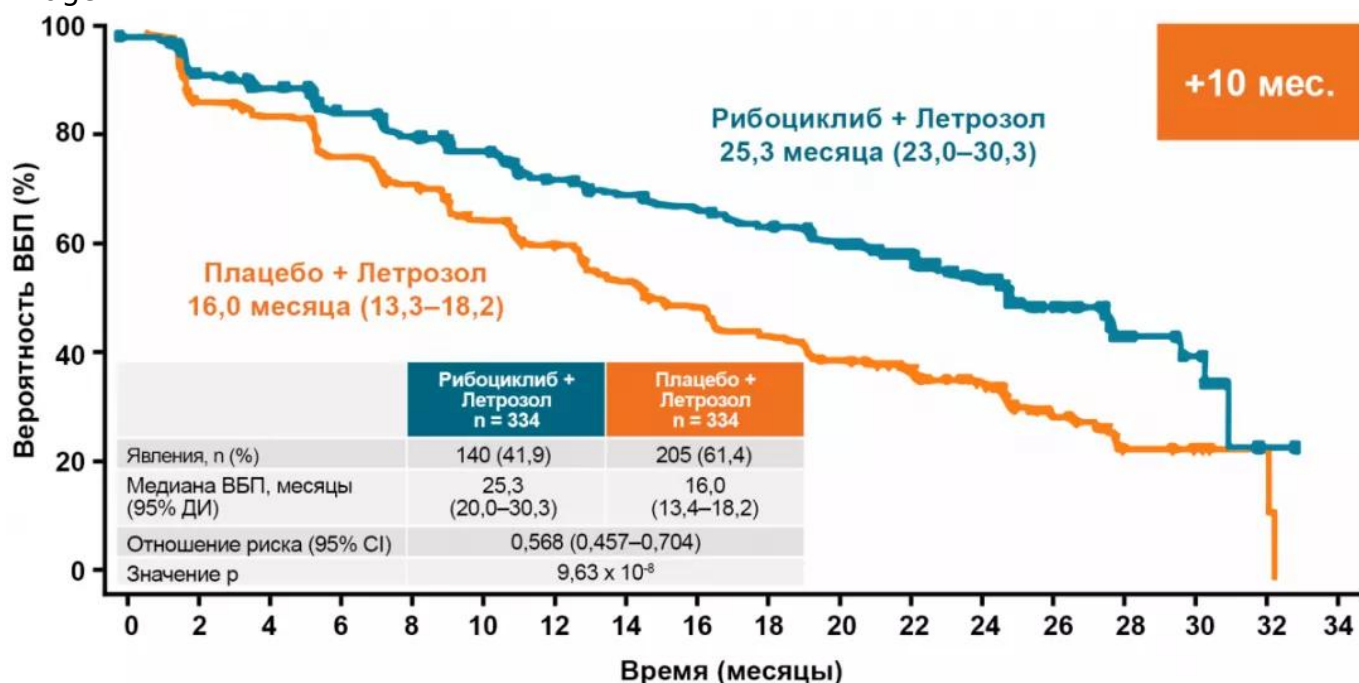
**Paloma-2: выживаемость без прогрессирования**

Image



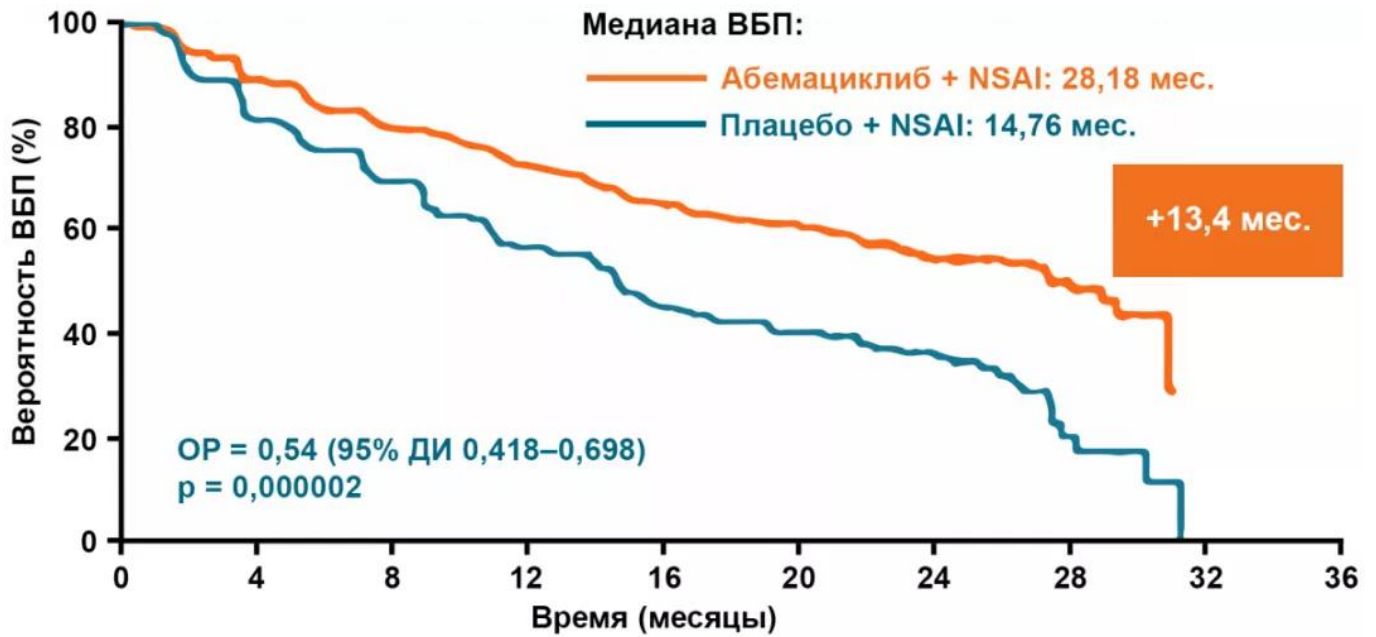
### Monaleesa-2: выживаемость без прогрессирования

Image



### Monarch-3: выживаемость без прогрессирования

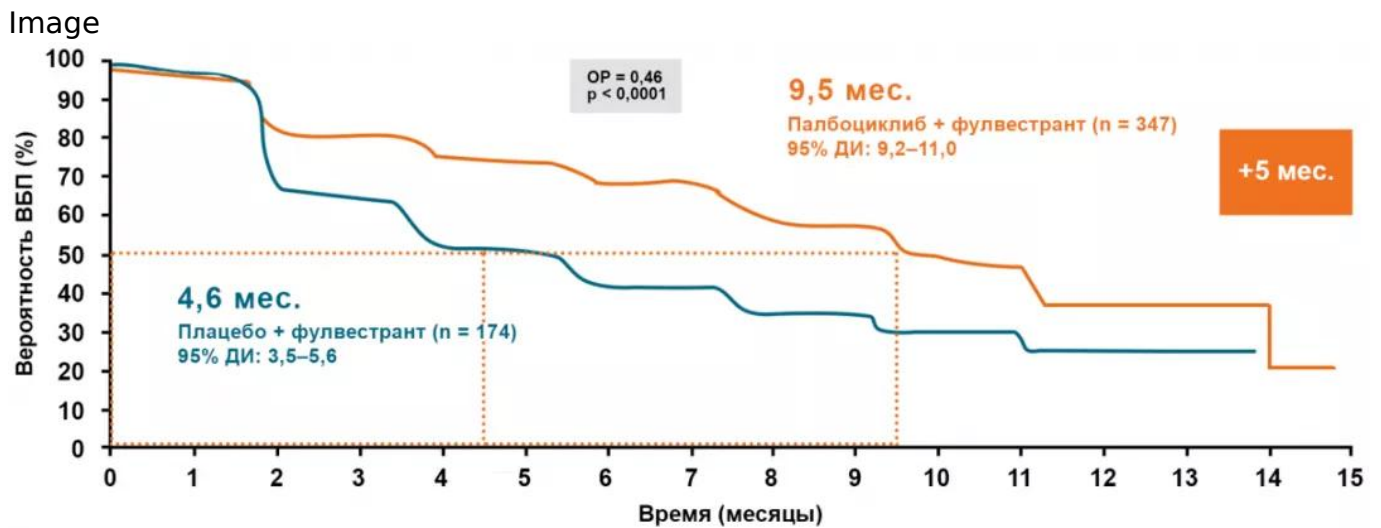
Image



**Применение ингибиторов CDK4/6 и фулвестранта во второй линии гормонотерапии**

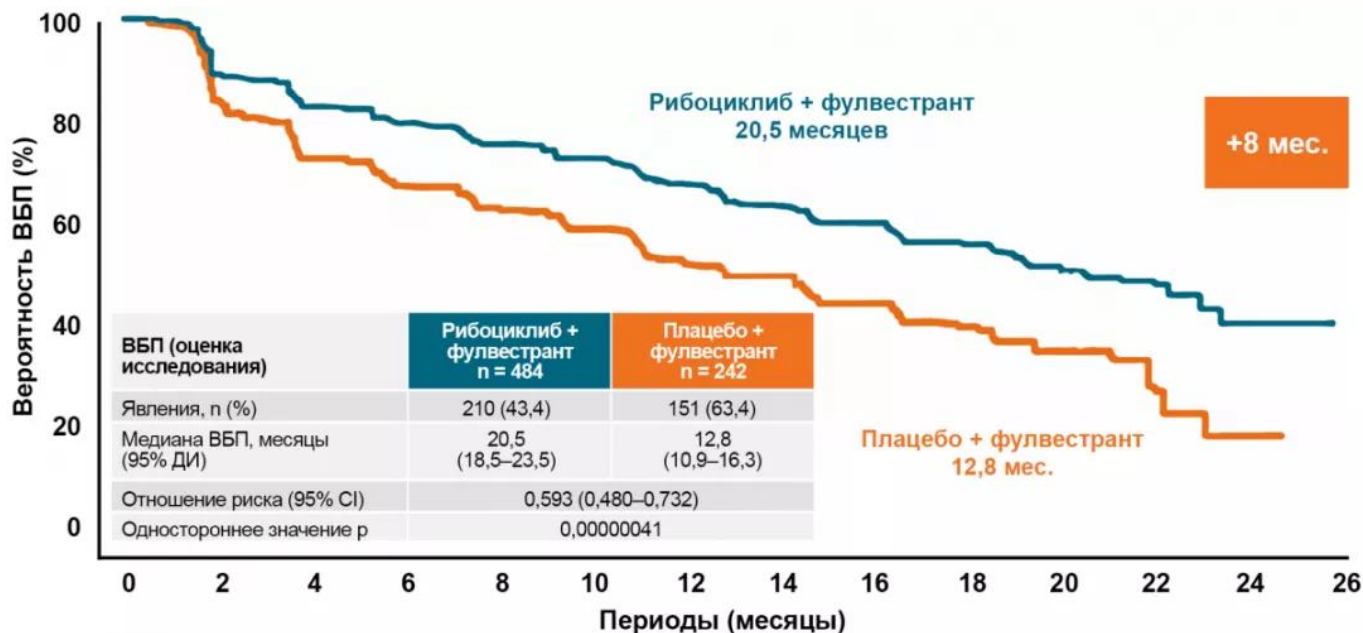
Сравнение общей выживаемости без прогрессирования<sup>24,25,26</sup>.

**Paloma-2: выживаемость без прогрессирования**

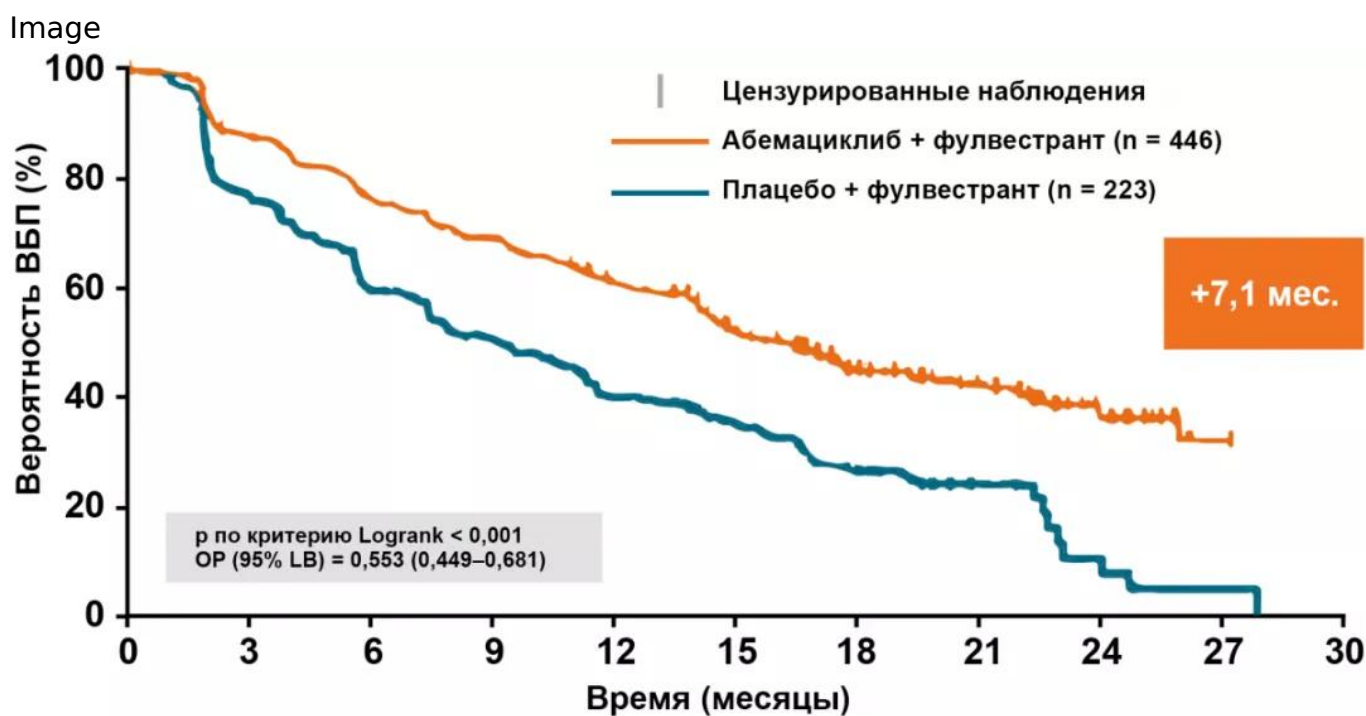


**Monaleesa-3: выживаемость без прогрессирования**

Image



### MONARCH-2: выживаемость без прогрессирования



### Безопасность

Одним из убедительных аргументов для использования ингибиторов CDK4/6 в клинической практике является доказанная безопасность — большинство пациентов хорошо переносят прием этих препаратов в ежедневном режиме. Ингибиторы циклин-зависимых киназ хоть и имеют схожий спектр токсичности, но отличаются по выраженности и некоторым видам нежелательных явлений.

Image

Осложнения	Палбоциклиб	Рибоциклиб	Абемациклиб
Нейтропения	+++	+++	++
Анемия	++	++	++
Тромбоцитопения	+		+
Увеличение уровня АлАТ/АсАТ и/или билирубина	Нет данных	+	++
Диарея	+	+	+++
Удлинение QT	Нет данных	+	Нет данных
Слабость	+	+	+++
Тошнота	+	++	++
Тромбоэмболия	+	Нет данных	Нет данных

Практически все побочные эффекты, связанные с ингибиторами CDK4/6, предсказуемы и быстро обратимы после приостановки терапии или редукции дозы препаратов. Исследования показывают, что незначительные различия могут быть связаны с разной избирательностью воздействия на ферменты CDK4 и CDK6<sup>27,28,29</sup>.

## Список литературы

1. Клинические рекомендации. Рак молочной железы 2020. Электронный ресурс: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/236> Дата обращения: 16.04.2020.
2. Стенина М.Б. и соавт. RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 128–163. Электронный ресурс <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf> Дата обращения: 16.04.2020.
3. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастатического рака молочной железы.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. V.3.2020 Электронный ресурс: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) Дата обращения 16.04.2020.
5. Cardoso et al. Annals of Oncology. 2018. 29: 1634–1657. Электронный ресурс: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419341134?via%3Dihub> Дата обращения 16.04.2020.
6. Marra A. and Curigliano G. NPJ Breast Cancer (2019) 5:27.

7. Kim S. et al. Oncotarget. 2018;9(81):35226-35240.
8. Chen P. et al. Mol Cancer Ther. 2016;15(10):2273-2281.
9. Landmark Studies Show Clear Overall Survival Benefit for CDK4/6 Inhibitors in Advanced Breast Cancer,  
<https://ascopost.com/issues/october-25-2019/cdk46-inhibitors-in-advanced-breast-cancer/>
10. Finn et al. J Clinical Oncology 2017 35:15\_suppl, 1001-1001.
11. Turner et al. N Engl J Med 2018; 379:1926-1936.
12. Slamon et al. N Engl J Med 2020; 382:514-524.
13. Im et al. N Engl J Med 2019;381:307-16.
14. Sledge et al. JAMA Oncol. 2020;6(1):116-124.
15. Slamon D. et al. J Clin Oncol. 2018;36(24):2465-2472.
16. Tripathy D. et al. Lancet Oncol. 2018;19(7):904-915.
17. Кононенко И.Б. и др. Медицинский совет. 2019; 10: 42-55.
18. Hortobagyi et al. Annals of Oncology 0: 1–7, 2018.
19. Tripathy et al. Lancet Oncol 2018; 19: 904–15.
20. Clin Oncol 36, 2018.
21. Finn R.S. et al. N Engl J Med 2016;7;375(20):1925–1936.
22. Goetz M.P. et al. Presented at AACR 2018.
23. Hortobagyi G.N. et al. ASCO 2017, Poster 1038.
24. Turner N.C. et al. SABCs 2016 (Abstract P4-22-06).
25. Slamon D.J. ASCO 2018.
26. Sledge G.W. et al. J Clin Oncol 2017.
27. Marc Thill and Marcus Schmidt Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2018;10:1–12.
28. Кононенко И.Б., Снеговой А.В. и др. Протокол коррекции осложнений, возникающих при лечении ингибиторами CDK4/6. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 2018:196-205. [Kononenko I.B., Snegovoi A.V. et al. Protocol for management of complications of CDK4/6 inhibitors therapy. Protocols of clinical guidelines for maintenance therapy in oncology. 2018:196-205] (In Russ).
29. Gelbert L.M., Cai S., Lin X. et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent antitumor activities alone/in combination with gemcitabine. Invest New Drugs. 2014;32:825-837.
30. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р.

11247202/RIB/web/08.24/0

---

## Теги

- Онкология

---

## Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutic-areas/oncology/breast-cancer/reviews/sravnenie-effektivnosti-ingibitorov-ciklin-zavisimyh-kinaz-cdk46-pri-hr-her2--rake-molochnoy-zhelezy>