

NATALEE: РКИ III фазы для изучения эффективности и безопасности комбинации рибоциклиба с ингибитором ароматазы для адъювантной терапии HR+ HER2 – РМЖ II-III стадии

Image



# **NATALEE: РКИ III фазы для изучения эффективности и безопасности комбинации рибоциклиба с ингибитором ароматазы для адъювантной терапии HR+ HER2 – РМЖ II-III стадии**

Дизайн и

Исходны

Первично  
инвазив

Вторично  
отдаленн  
(ОВ) (про

Переноси

## Дизайн исследования

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 нестероидного ингибитора ароматазы (ИА) (летрозолола или анастрозолола; продолжительность приема не менее 5 лет) по сравнению с монотерапией ИА.

**В исследование включали следующих пациентов HR+ HER2– РМЖ II–III стадии:**

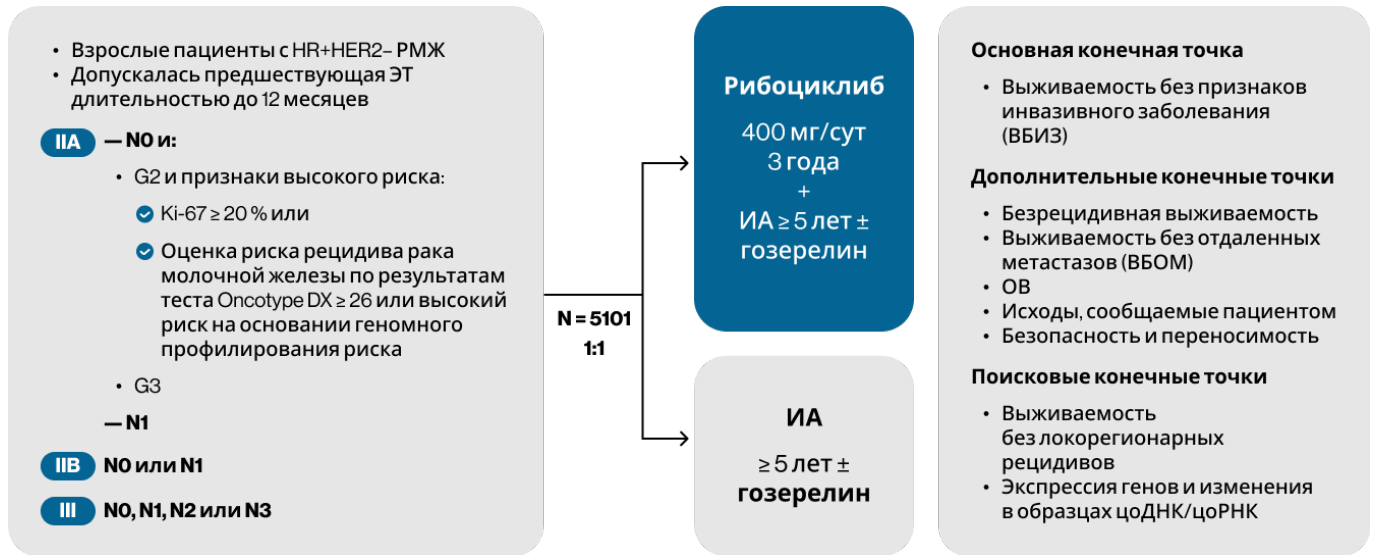
Image

Стадия	TN	Условия включения
IIA	T0N1	все
	T1N1	все
	T2N0	G3 или Ki-67 $\geq$ 20 %, или высокий риск по данным геномного профилирования*
IIB	T2N1	все
	T3N0	все
IIIA	T0N2	все
	T1N2	все
	T2N2	все
	T3N1	все
	T3N2	все
IIIB	T4N0	все
	T4N1	все

\*OncotypeDx, MamaPrint, PAM50

**По условиям протокола пациенты с II стадией составляли 40 % от всех пациентов. Дизайн исследования представлен на рис. 1.**

Image



**Рисунок 1.** Дизайн исследования NATALEE

## Исходные характеристики пациентов

Набор в исследование проходил в период с января 2019 г. по апрель 2021 г. Ключевые исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов

Image

Показатель	Рибоциклиб + ИА n = 2549	Только ИА n = 2552	Все пациенты N = 5101
<b>Возраст, медиана (мин.–макс.), лет</b>	52 (24-90)	52 (24-89)	52 (24-90)
<b>Менопаузальный статус, n (%)</b>			
Мужчины	11 (0,4)	9 (0,4)	20 (0,4)
Мужчины и женщины в пременопаузе	1115 (43,7)	1123 (44)	2238 (43,9)
Женщины в постменопаузе	1423 (55,8)	1420 (55,6)	2843 (55,7)
<b>Стадия, n (%)</b>			
Стадия IIA	479 (18,8)	521 (20,4)	1000 (19,6)
Стадия IIB	532 (20,9)	513 (20,1)	1045 (20,5)
Стадия III	1528 (59,9)	1512 (59,2)	3040 (59,6)
<b>Grade при постановке диагноза</b>			
X (невозможно определить)	30 (1,2)	32 (1,3)	62 (1,2)
1	218 (8,6)	240 (9,4)	458 (9)
2	1458 (57,2)	1451 (56,9)	2909 (57)
3	521 (20,4)	549 (21,5)	1070 (21)
Не оценивали	292 (11,5)	258 (10,1)	550 (10,8)
<b>Статус поражения л/у при постановке диагноза, n (%)</b>			
NX	272 (10,7)	264 (10,3)	536 (10,5)
N0	694 (27,2)	737 (28,9)	1431 (28,1)
N1	1050 (41,2)	1049 (41,1)	2099 (41,1)
N2/N3	483 (18,9)	467 (18,3)	950 (18,6)
<b>Статус поражения л/у после хирургического лечения, n (%)</b>			
NX	2 (0,1)	5 (0,2)	7 (0,1)
N0	378 (14,8)	418 (16,4)	796 (15,6)
N1	1062 (41,7)	1039 (40,7)	2101 (41,2)
N2/N3	1105 (43,3)	1089 (42,7)	2194 (43,0)
<b>Предшествующая ЭТ, n (%)</b>			
Да	1824 (71,6)	1801 (70,6)	3625 (71,1)
<b>Предшествующая (нео)адьювантная ХТ, n (%)</b>			
Да	2249 (88,2)	2245 (88)	4494 (88,1)
Неоадьювантная	1085 (42,6)	1095 (42,9)	2180 (42,7)
Адьювантная	1223 (48,0)	1220 (47,8)	2443 (47,9)
<b>ECOG, n (%)</b>			
0	2106 (82,6)	2132 (83,5)	4238 (83,1)
1	440 (17,3)	418 (16,4)	858 (16,8)

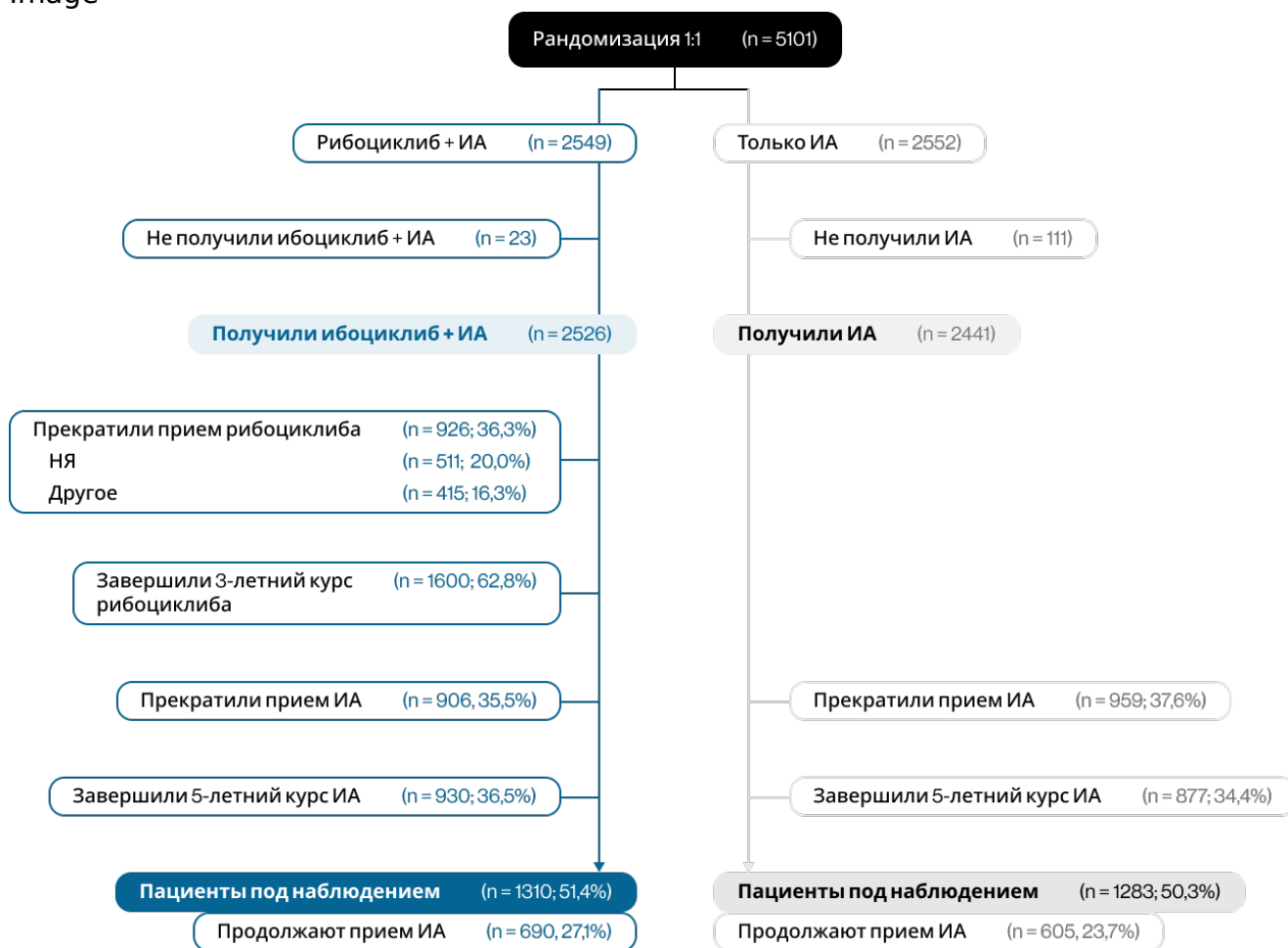
# Оценка эффективности

## Первичная конечная точка - выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ)

В исследовании NATALEE рибоциклиб в комбинации с НСИА продемонстрировал статистически значимое преимущество в выживаемости без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ) по сравнению с терапией только НСИА в широкой популяции пациентов с HR+ HER2 – РМЖ (рис. 3).

На момент окончания сбора данных (25 мая 2025 г.) все пациенты, рандомизированные в группу рибоциклиба + ИА (n = 2549), прекратили получение рибоциклиба. Из них 62,8% (n = 1600) пациентов завершили 3-летний курс рибоциклиба, а 20,0% (n = 511) пациентов прекратили прием рибоциклиба досрочно из-за нежелательных явлений (НЯ). Медиана наблюдения для ВБИЗ составила 55,4 месяца (рисунок 2)<sup>8</sup>.

Image

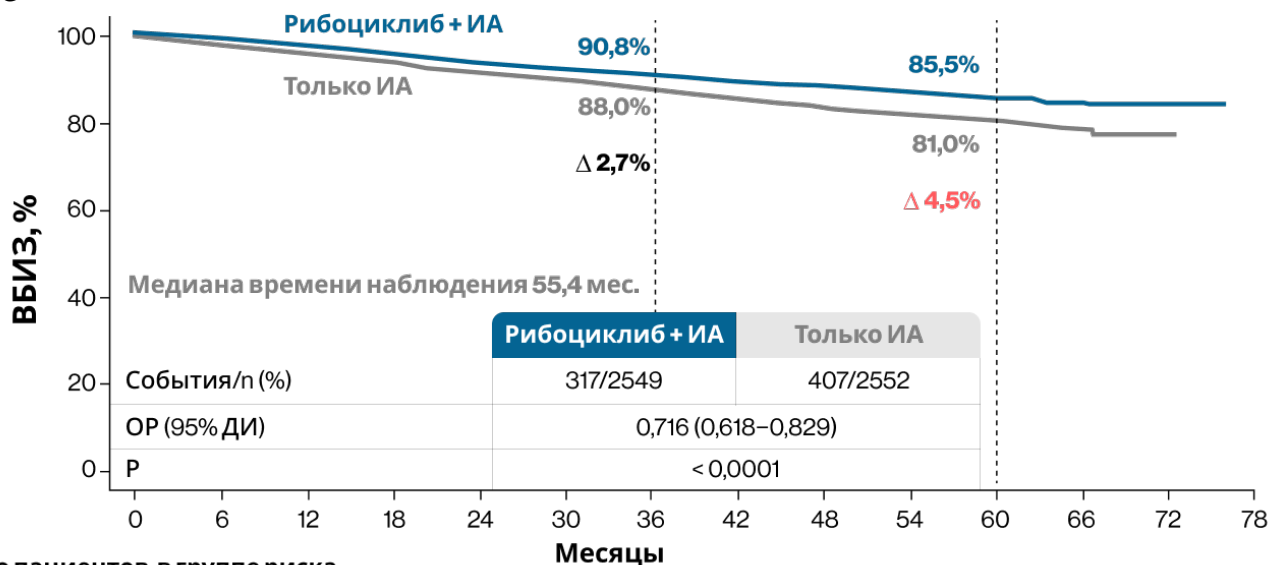


**Рисунок 2.** Распределение пациентов на момент проведения анализа (дата среза данных 25.05.2025)<sup>8</sup>

По результатам 5-летнего анализа ВБИЗ пациенты в группе рибоциклиба + ИА продолжили получать значительное преимущество по сравнению с пациентами в группе только ИА: абсолютное улучшение ВБИЗ через 3 года составляло 2,7%, а через 5 лет — уже 4,5%; снижение риска рецидива на 28,4% (рис. 3).

Этот результат является статистически значимым: ОР 0,716 (95 % ДИ 0,618–0,829,  $p < 0,0001$ )<sup>4,8</sup>.

Image



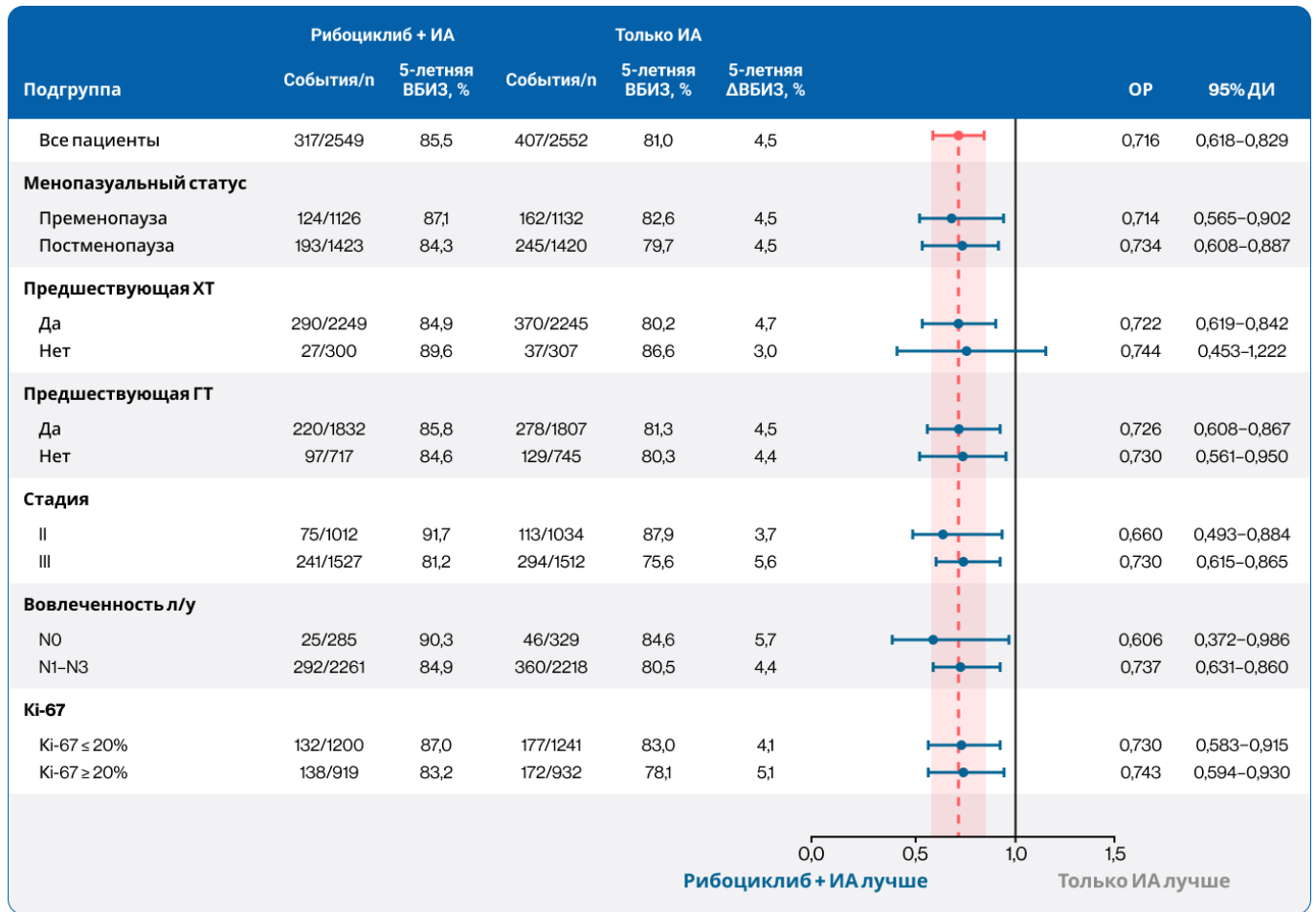
Кол-во пациентов в группе риска

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
РИБ + НСИА	2549	2351	2276	2209	2136	2082	2025	1962	1883	1515	998	273	9	0
только НСИА	2552	2240	2240	2080	2007	1939	1871	1798	1710	1373	925	235	3	0

**Рисунок 3.** Выживаемость без признаков инвазивного заболевания в общей популяции пациентов в 5-летнем анализе исследования NATALEE

Улучшение ВБИЗ у пациентов, принимавших рибоциклиб, наблюдалось во всех исследованных подгруппах (рис. 4), в том числе с разным статусом поражения лимфоузлов (абсолютное улучшение ВБИЗ через 5 лет: в подгруппе N0–5,7%, в подгруппе N1-N3–4,4%) и разной стадией заболевания (стадия II–3,7%, стадия III–5,6%) (рис. 4–6)<sup>8</sup>.

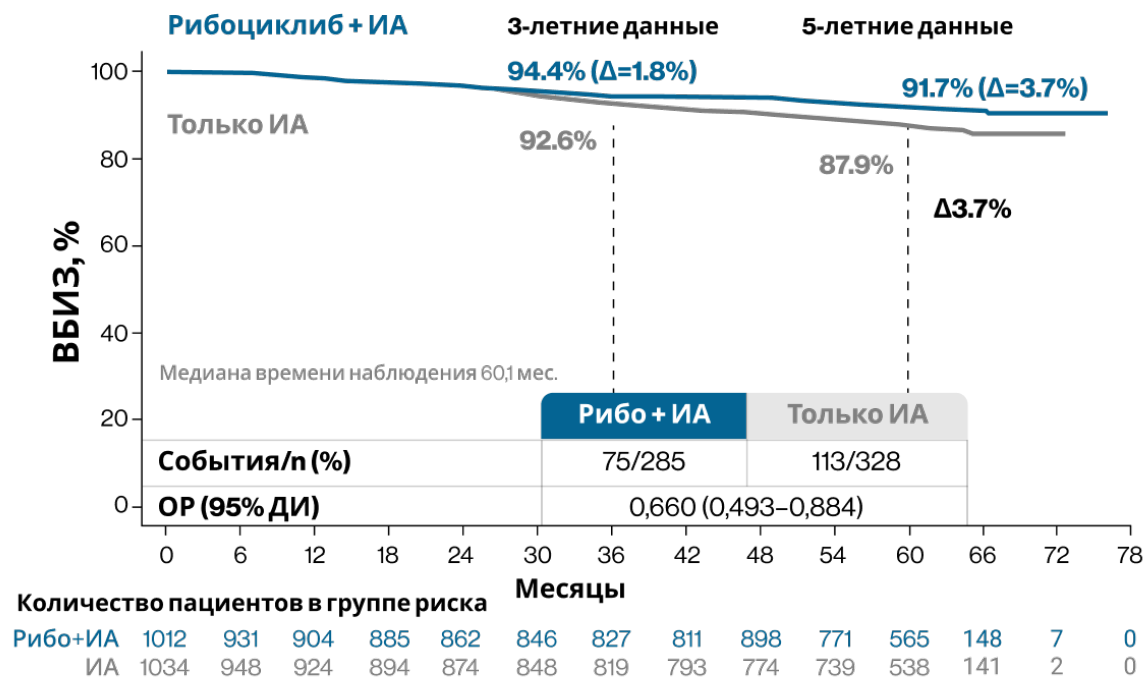
Image



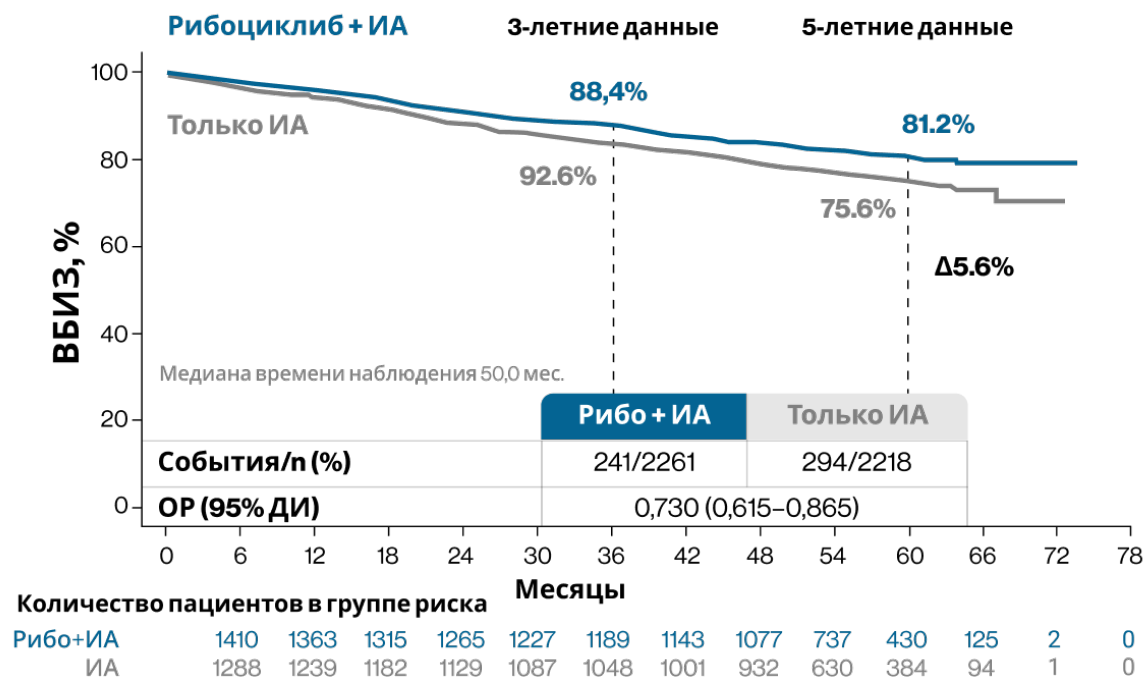
**Рисунок 4.** Подгрупповой анализ выживаемости без признаков инвазивного заболевания в 5-летнем анализе исследования NATALEE<sup>8</sup>

Image

## Стадия II



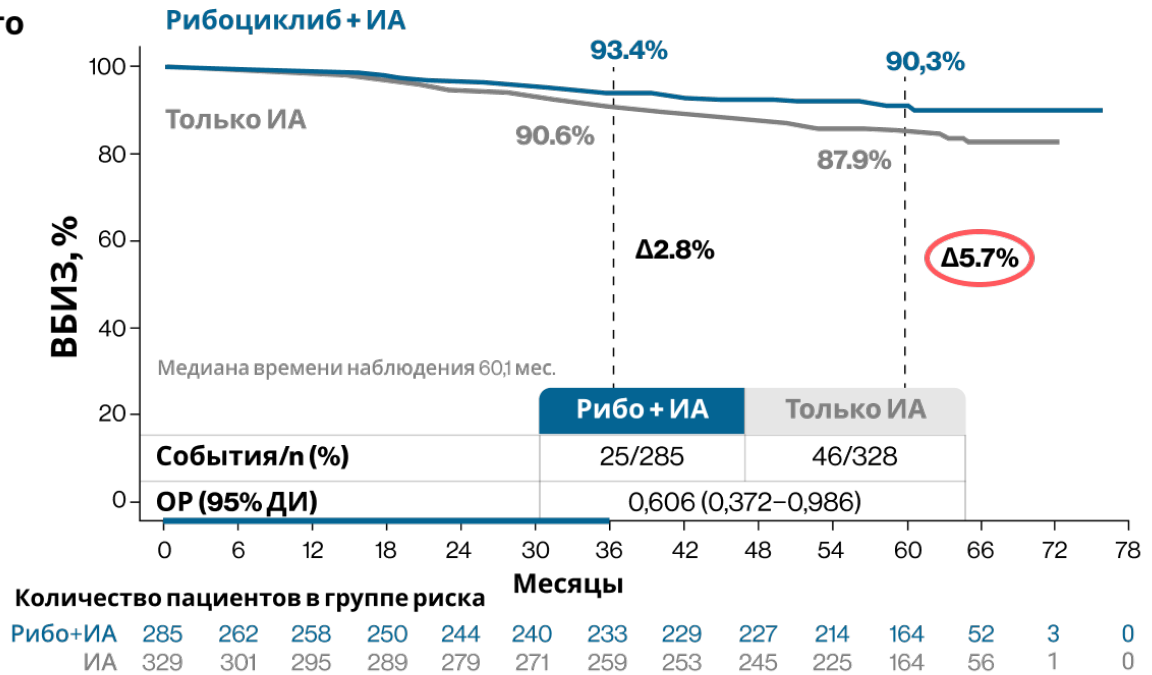
## Стадия III



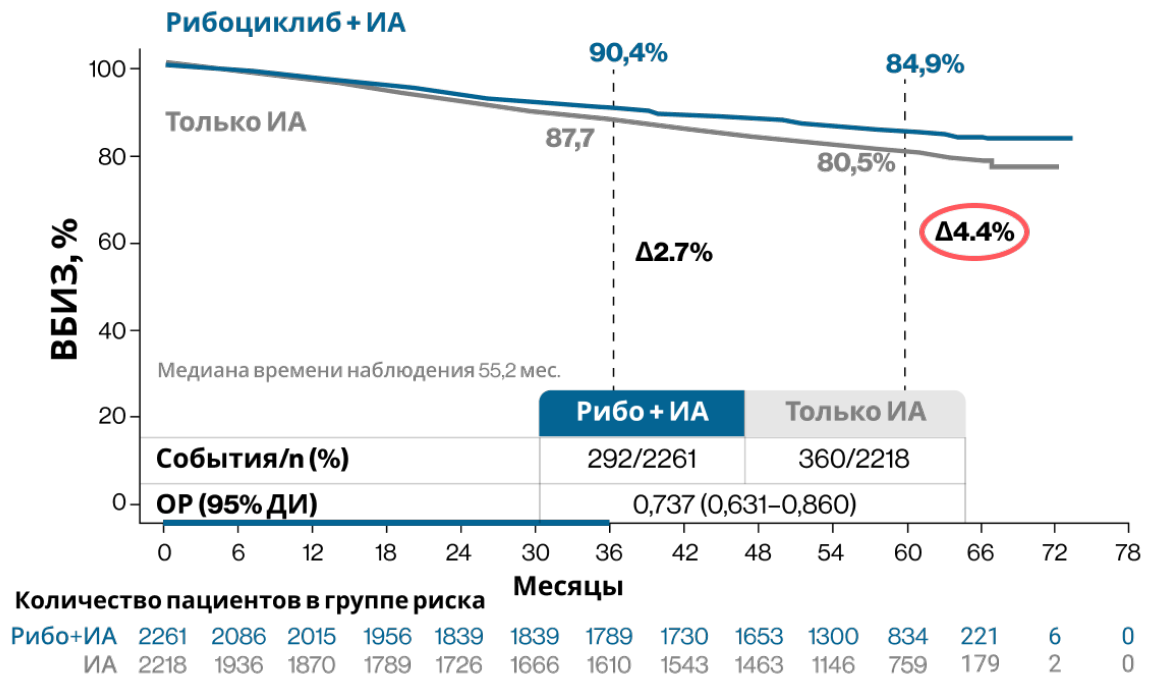
**Рисунок 5.** Выживаемость без признаков инвазивного заболевания у пациентов с II и III стадией<sup>8</sup>

Image

**NO** высокого риска



**N+**

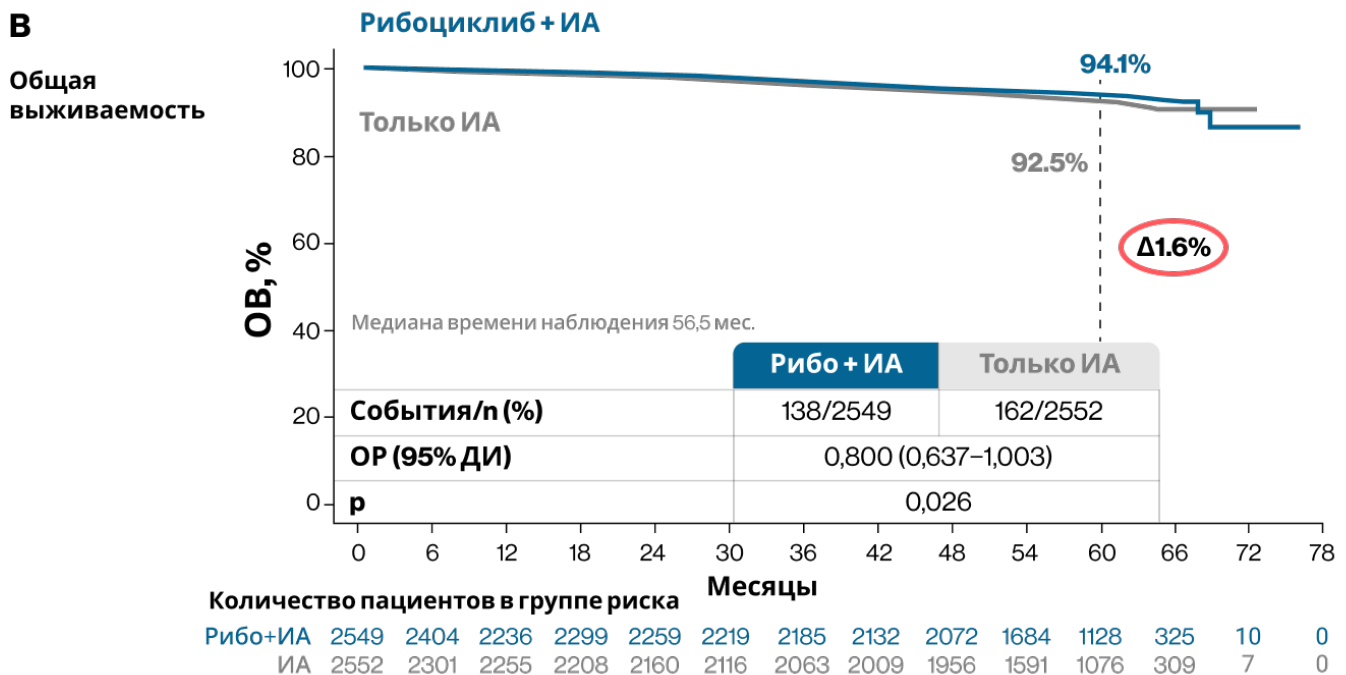
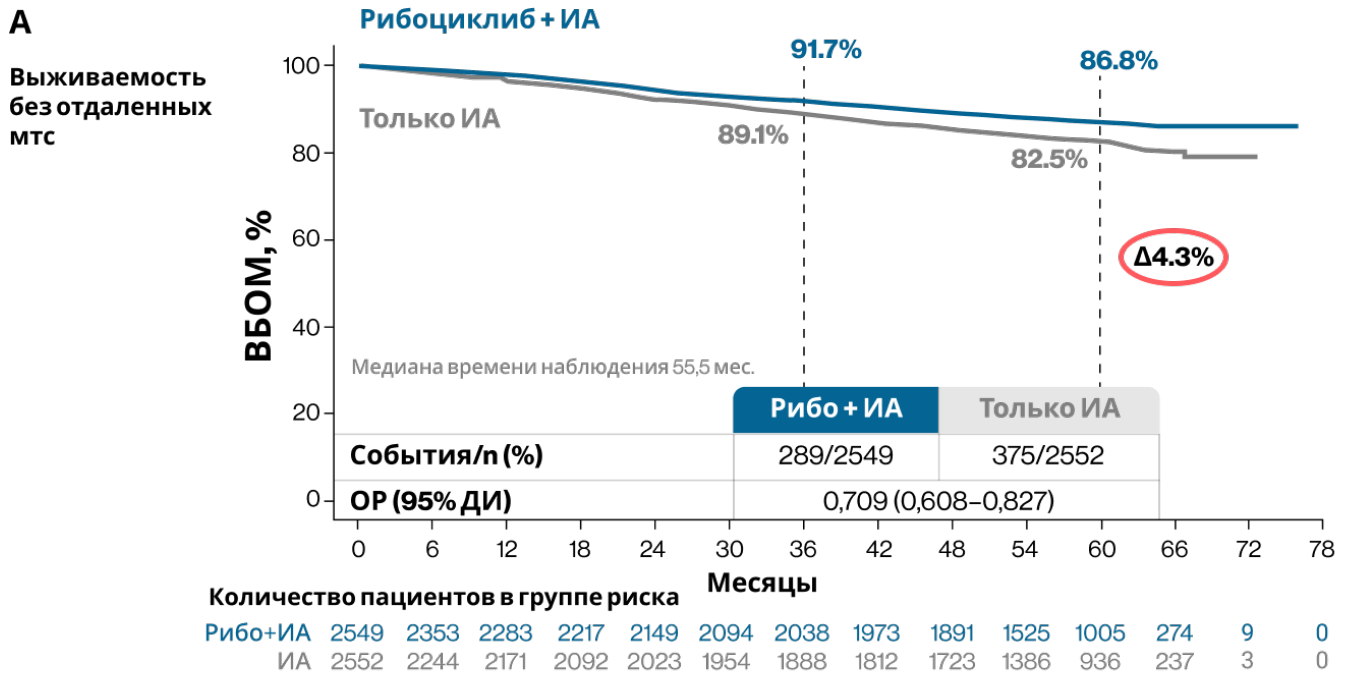


**Рисунок 6.** Выживаемость без признаков инвазивного заболевания при разном уровне поражения лимфоузлов<sup>8</sup>

### Вторичные конечные точки – выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ) и общая выживаемость (ОВ)

Кроме того, рибоциклиб + ИА по сравнению с монотерапией ИА продемонстрировал улучшение выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ). В отношении общей выживаемости (ОВ) сохранялась тенденция к увеличению ОВ, однако данные еще не считаются зрелыми (рис. 7)<sup>8</sup>.

Image



**Рисунок 7.** Выживаемость без отдаленных метастазов и общая выживаемость в общей популяции пациентов в 5-летнем анализе исследования NATALEE

Подгрупповой анализ ВБОМ продемонстрировал, что терапия рибоциклибом + ИА снижала риск отдаленных рецидивов у пациентов с HR+ HER2– ранним РМЖ, включая пациентов с заболеванием N0 высокого риска<sup>6</sup>. Преимущества в общей популяции и в ключевых клинически значимых подгруппах пациентов сохранялись после завершения запланированной 3-летней терапии рибоциклибом. Во всех подгруппах абсолютная польза от терапии рибоциклибом + ИА по сравнению с терапией только ИА увеличилась с течением времени (по мере накопления наблюдений с 3 до 4 лет)<sup>6</sup>.

В группе терапии рибоциклибом + ИА по сравнению с группой терапии только ИА через 4 года наблюдения улучшение ВБОМ происходило независимо от анатомической стадии РМЖ (табл. 2). С течением времени разница во ВБОМ между вариантами терапии увеличивалась<sup>6</sup>.

**Таблица 2.** Анализ ВБОМ в зависимости от стадии заболевания в исследовании NATALEE (4-летние данные)<sup>6</sup>

Image

Стадия	3-летняя ВБОМ, %		Абсолютное 3-летнее улучшение ВБОМ	4-летняя ВБОМ, %		Абсолютное 4-летнее улучшение ВБОМ
	Рибоциклиб + ИА	Только ИА		Рибоциклиб + ИА	Только ИА	
IIA	97,5	95,2	<b>Δ2,3</b>	97,2	92,1	<b>Δ5,1</b>
IIB	93,2	92,4	<b>Δ0,8</b>	92,5	89,9	<b>Δ2,6</b>
IIIA	91,7	88,6	<b>Δ3,1</b>	88,7	84,1	<b>Δ4,6</b>
IIIB	88,4	81,6	<b>Δ6,8</b>	85,4	74,0	<b>Δ11,4</b>
IIIC	84,4	82,0	<b>Δ2,4</b>	77,9	73,4	<b>Δ4,5</b>

**Таблица 3.** Анализ ВБОМ в зависимости от статуса поражения лимфоузлов в исследовании NATALEE

Image

Статус поражения лимфоузлов	3-летняя ВБОМ, %		Абсолютное 3-летнее улучшение ВБОМ	4-летняя ВБОМ, %		Абсолютное 4-летнее улучшение ВБОМ
	Рибоциклиб + ИА	Только ИА		Рибоциклиб + ИА	Только ИА	
NO	94,5	91,8	<b>Δ2,7</b>	92,9	88,7	<b>Δ4,2</b>
N1-N3	91,3	88,9	<b>Δ2,4</b>	88,9	84,3	<b>Δ4,6</b>

Терапия рибоциклибом + ИА привела к улучшению ВБОМ по сравнению с терапией только ИА у пациентов независимо от статуса менопаузы, Ki67, возраста и продолжительности предшествующей ЭТ с увеличением абсолютных 4-летних показателей по сравнению с 3-летними данными (табл. 4). Для всех подгрупп, за исключением пациентов, получавших предшествующую эндокринную терапию более 12 недель, улучшение ВБОМ было статистически достоверным<sup>6</sup>.

**Таблица 4.** Анализ ВБОМ в клинически значимых подгруппах пациентов в исследовании NATALEE (4-летние данные)<sup>6</sup>

Image

Стадия	3-летняя ВБОМ, %		Абсолютное 3-летнее улучшение ВБОМ	4-летняя ВБОМ, %		Абсолютное 4-летнее улучшение ВБОМ	ОР (95% ДИ)
	Рибоциклиб + ИА	Только ИА		Рибоциклиб + ИА	Только ИА		
<b>Статус менопаузы</b>							
Пременопауза <sup>a</sup>	92.8	90.0	<b>Δ2.9</b>	91.7	86.6	<b>Δ5.1</b>	0.658 (0.501–0.865)
Постменопауза	90.7	88.6	<b>Δ2.1</b>	87.7	83.6	<b>Δ4.1</b>	0.771 (0.623–0.956)
<b>Ki67</b>							
≤ 20	92.7	90.7	<b>Δ2.0</b>	91.0	86.7	<b>Δ4.3</b>	0.699 (0.538–0.910)
> 20	90.0	87.4	<b>Δ2.6</b>	87.3	82.2	<b>Δ5.1</b>	0.727 (0.562–0.940)
<b>Возраст</b>							
< 40 лет	92.2	86.7	<b>Δ5.5</b>	90.4	82.3	<b>Δ8.1</b>	0.593 (0.356–0.990)
≥ 40 лет	91.6	89.5	<b>Δ2.1</b>	89.3	85.2	<b>Δ4.1</b>	0.745 (0.623–0.890)
< 65 лет	91.8	89.8	<b>Δ2.0</b>	89.8	86.1	<b>Δ3.7</b>	0.764 (0.634–0.921)
≥ 65 лет	90.7	86.0	<b>Δ4.7</b>	87.4	78.3	<b>Δ9.1</b>	0.568 (0.383–0.841)
<b>Предшествующая ЭТ</b>							
< 12 недель	92.4	90.0	<b>Δ2.4</b>	90.4	85.7	<b>Δ4.7</b>	0.665 (0.480–0.922)
12-26 недель	91.5	89.3	<b>Δ2.2</b>	89.6	85.3	<b>Δ4.3</b>	0.765 (0.545–1.075)
≥ 26 недель	92.5	89.7	<b>Δ2.8</b>	89.5	84.6	<b>Δ4.9</b>	0.682 (0.429–1.085)

<sup>a</sup>Включая мужчин.

## Переносимость терапии

Основные НЯ включали нейтропению и повышение печеночных ферментов (табл. 7)<sup>1,5,7</sup>.

**Таблица 7.** Переносимость терапии

Image

	Рибоциклин + ИА n=2526		Только ИА n=2441	
	Любая степень	Степень ≥3	Любая степень	Степень ≥3
<b>НЯ специального интереса, %</b>				
Нейтропения	62,8	44,4	4,5	0,9
Фебрильная нейтропения	0,3	0,3	11,4	1,7
Печеночная токсичность	26,7	8,6	11,4	1,7
Удлинение QT	5,4	1,0	1,6	0,7
ИБЛ/пневмонит	0,3	0,3	11,4	1,7
<b>Клинически значимые НЯ, %</b>				
Артралгия	38,8	1,0	44,4	1,3
Тошнота	23,5	0,2	7,9	<0,1
Головная боль	22,9	0,4	17,2	0,2
Слабость	22,8	0,8	13,5	0,2
Диарея	14,6	0,6	5,5	0,1
Венозная тромбоземболия	1,1	0,6	0,5	0,3

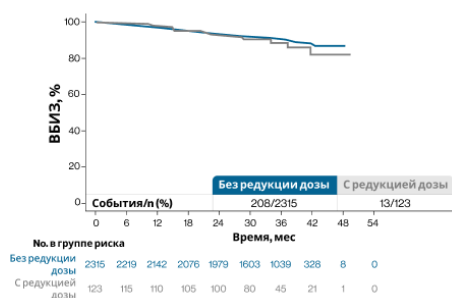
НЯ привели к снижению дозы рибоциклиба у 22,8% пациентов (14,6% - из-за нейтропении; 2,6% - из-за повышения АЛТ/АСТ). Медиана относительной интенсивности дозы рибоциклиба составила 94%.

Досрочное прекращение лечения рибоциклибом из-за НЯ потребовалось 20,0% пациентов (8,9% из-за повышения АЛТ/АСТ).

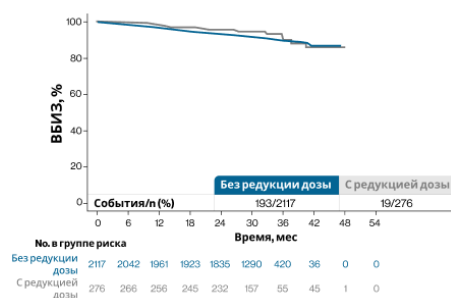
Анализ ВБИЗ показал, что снижение дозы рибоциклиба из-за НЯ не повлияло на эффективность лечения независимо от того, сколько времени прошло после начала лечения до редукции дозы (рис. 8)<sup>7</sup>.

## Image

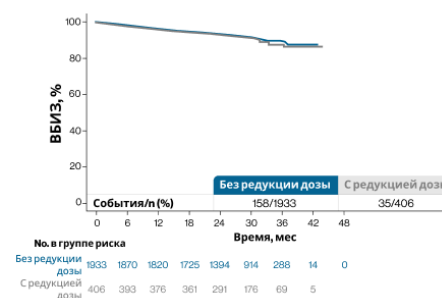
ВБИЗ у пациентов с редукцией дозы (25-перцентиль редукции дозы, 1,87 мес. от рандомизации)



ВБИЗ у пациентов с редукцией дозы (50-перцентиль редукции дозы, 3,17 мес. от рандомизации)



ВБИЗ у пациентов с редукцией дозы (75-перцентиль редукции дозы, 7,28 мес. от рандомизации)



**Рисунок 8.** Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ) у пациентов, принимавших рибоциклин в полной дозе (400 мг) и с редукцией дозы<sup>5</sup>

## Список сокращений

- ЭТ** — эндокринная терапия;
- л/у** — лимфоузлы;
- ХТ** — химиотерапия;
- ОВ** — общая выживаемость;

**ВБИЗ** — выживаемость без признаков инвазивного заболевания;

**ВБОМ** — выживаемость без отдаленных метастазов;

**ДИ** — доверительный интервал;

**ИА, НСИА** — нестероидный ингибитор ароматазы;

**ОР** — отношение рисков.

\*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 в комбинации с ингибитором ароматазы показан к применению для адъювантной терапии взрослых пациентов с положительным по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) ранним раком молочной железы III стадии или II стадии с высоким риском рецидива<sup>9</sup>.

## **Список литературы**

1. Slamon D., et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Eng J Med.* 2024;390(12):1080-1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305488>
2. Slamon D., et al. Oral presentation at ASCO 2023. Oral LBA500.
3. Hortobagyi G. et al. Ribociclib + Nonsteroidal Aromatase Inhibitor as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2– Early Breast Cancer: Final Invasive Disease-Free Survival Analysis From the NATALEE Trial. Presented at SABCS 2023. GS03-03.
4. Fasching PA. Adjuvant Ribociclib (RIB) Plus Nonsteroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) in Patients (Pts) With HR+/HER2– Early Breast Cancer (EBC): 4-Year Outcomes From the NATALEE Trial. LBA13. Proffered Paper presented at the European Society for Medical Oncology Congress, September 16, 2024. Barcelona, Spain.
5. Fasching P. et al. *JAMA Oncol.* 2025:e253700. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.3700.
6. Hurvitz SA. Jarzab M. Mateu MM. et al. Distant disease-free survival (DDFS) across key subgroups from the phase 3 NATALEE trial of ribociclib (RIB) plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients with HR+/HER2– early breast cancer (EBC).

SABCS 2024. December 12, 2024. Poster presentation #P4-09-22.

7. Burris H.A., et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Br J Cancer. 2021;125:679-686.  
<https://doi.org/10.1038/s41416-021-01415-9>
8. Crown J. et al. ESMO Open. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105858>
9. Общая характеристика лекарственного препарата Рисарг® (рибоциклиб) таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (ПУ ЛП-№(003228)-(РГ-RU)) от 06.10.2025 доступна по ссылке <https://www.novartis.com/about/products>.

1546463/RIB/web/11.25/0

---

## Теги

- Онкология
- 

### Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/breast-cancer/reviews/natal-ee-rki-iii-fazy-dlya-izucheniya-effektivnosti-i-bezopasnosti-kombinacii-ribocikliba-s-ingibitorom-aromatazy-dlya-adyuvantnoy-terapii-hr-her2--rmzh-iiii-stadii>