

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
отдален
(ОВ) (про

Перенос

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

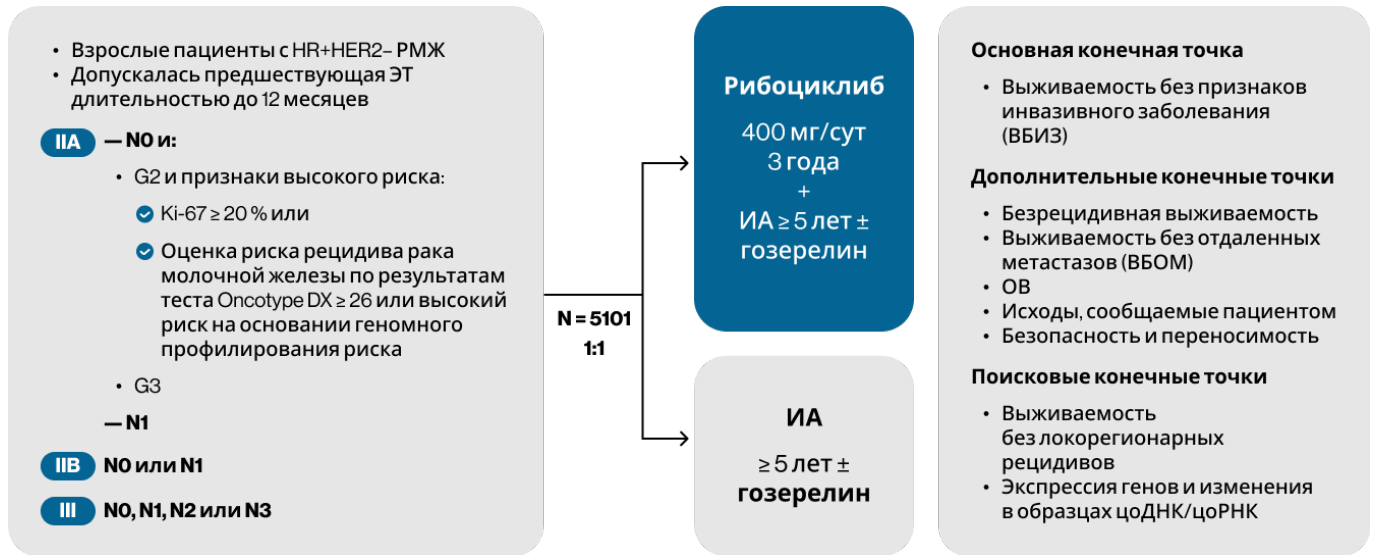


Рисунок 1. Дизайн исследования NATALEE

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
Возраст, медиана (мин.–макс.), лет	52 (24-90)	52 (24-89)	52 (24-90)
Менопаузальный статус, n (%)			
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)
Стадия, n (%)			
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)
Grade при постановке диагноза			
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)
Статус поражения л/у при постановке диагноза, n (%)			
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)
Статус поражения л/у после хирургического лечения, n (%)			
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)
Предшествующая ЭТ, n (%)			
Да	1824 (71,6)	1801 (70,6)	3625 (71,1)
Предшествующая (нео)адьювантная ХТ, n (%)			
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)
ECOG, n (%)			
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)⁸.

Image

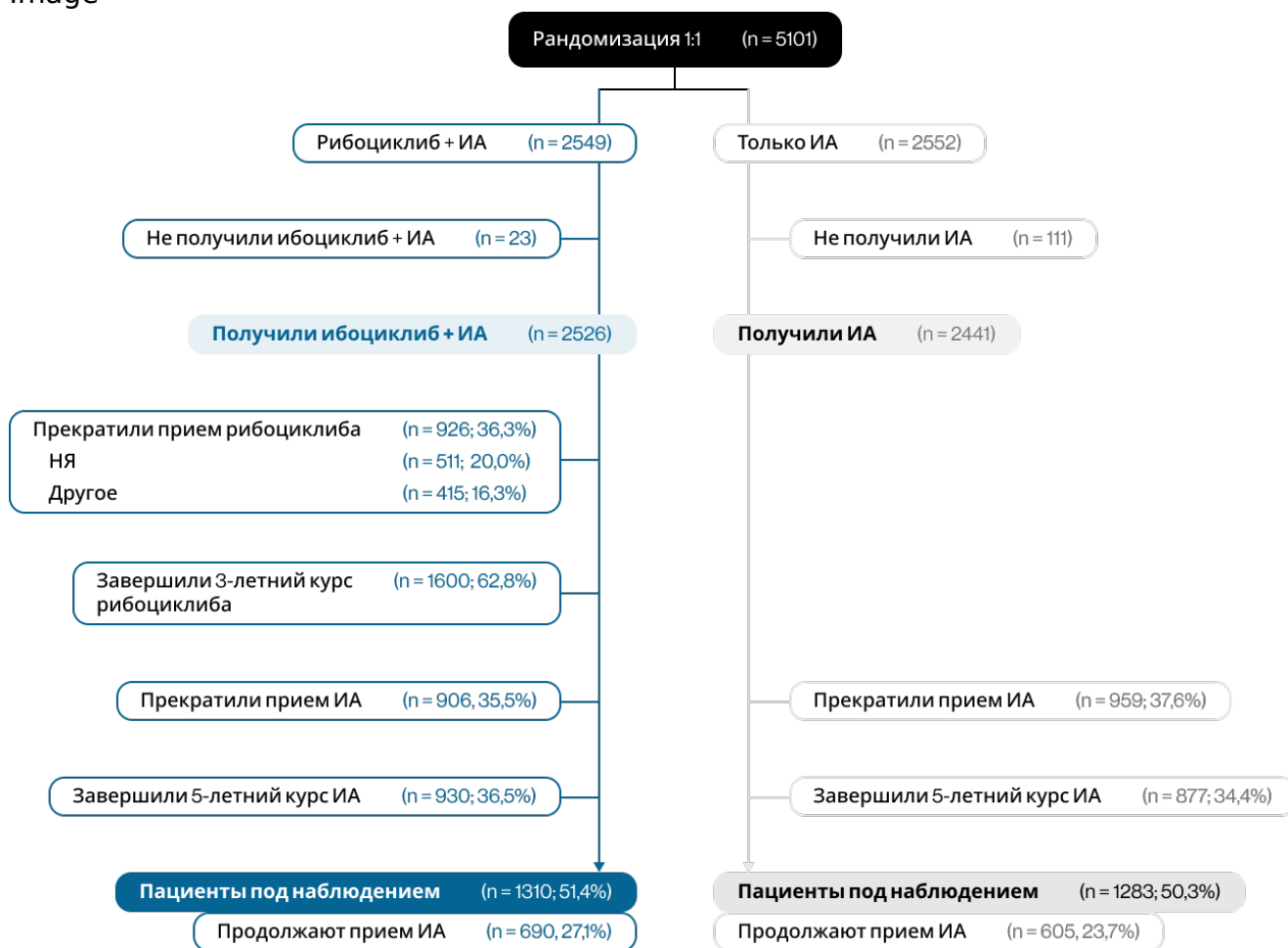
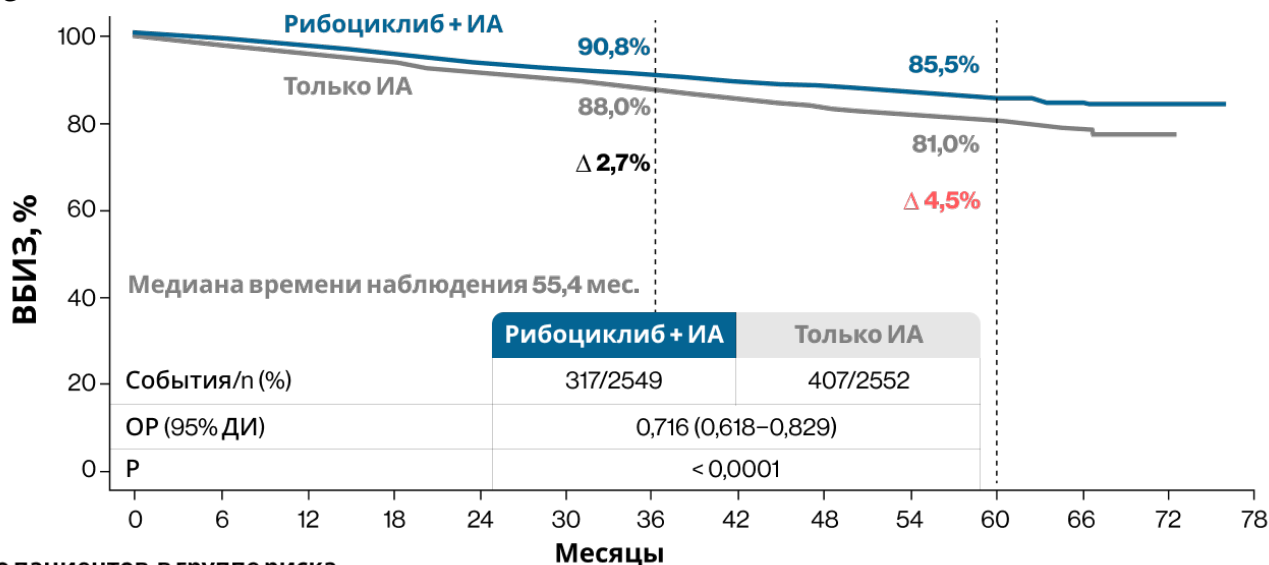


Рисунок 2. Распределение пациентов на момент проведения анализа (дата среза данных 25.05.2025)⁸

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, $p < 0,0001$)^{4,8}.

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)⁸.

Image

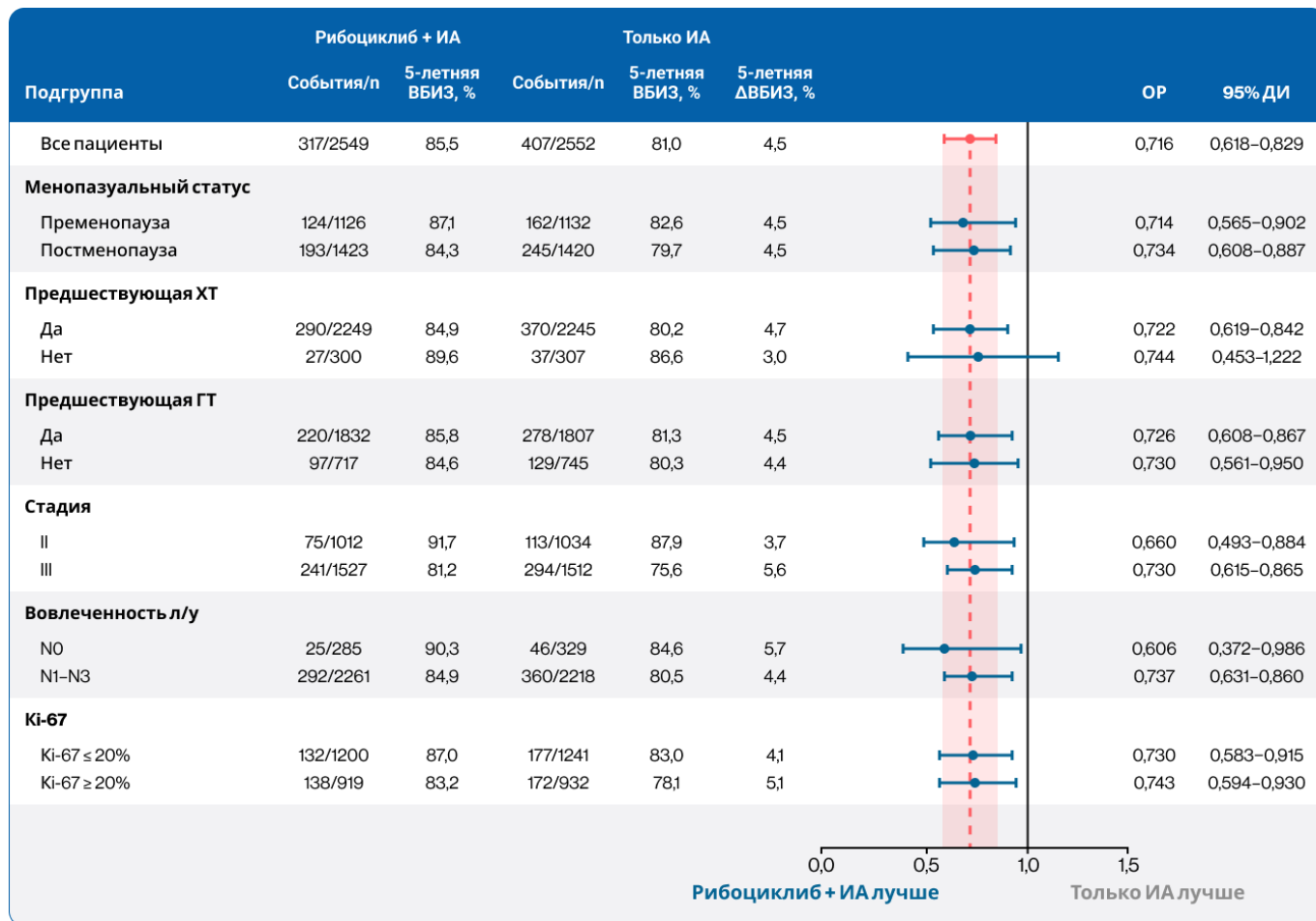
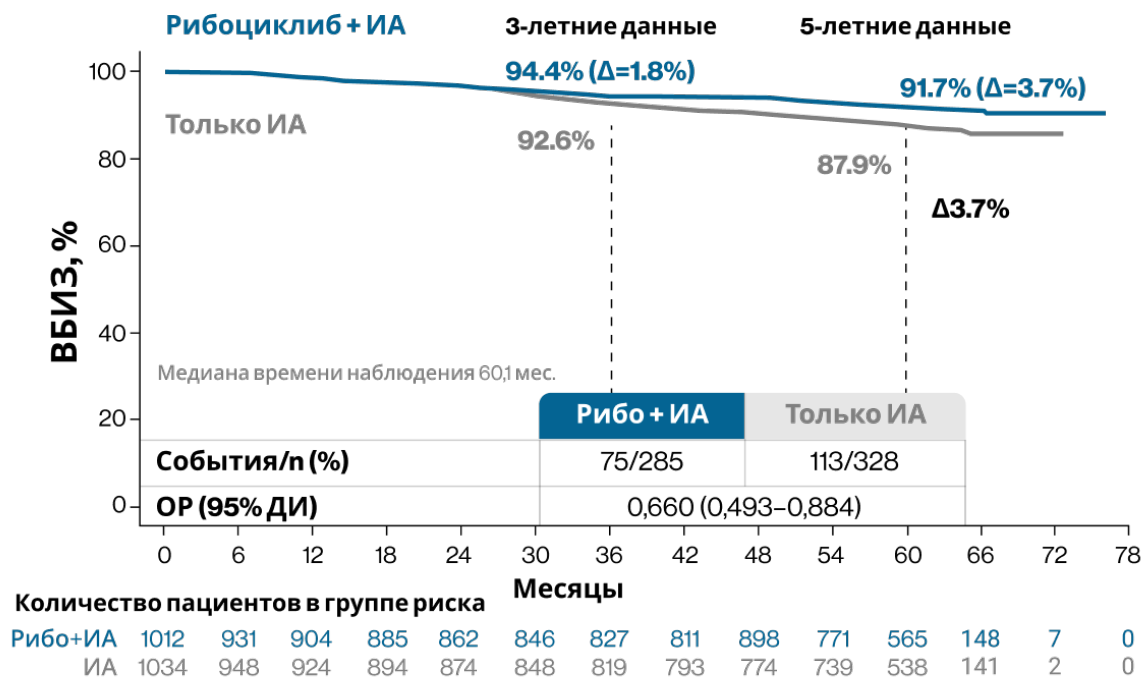


Рисунок 4. Подгрупповой анализ выживаемости без признаков инвазивного заболевания в 5-летнем анализе исследования NATALEE⁸

Image

Стадия II



Стадия III

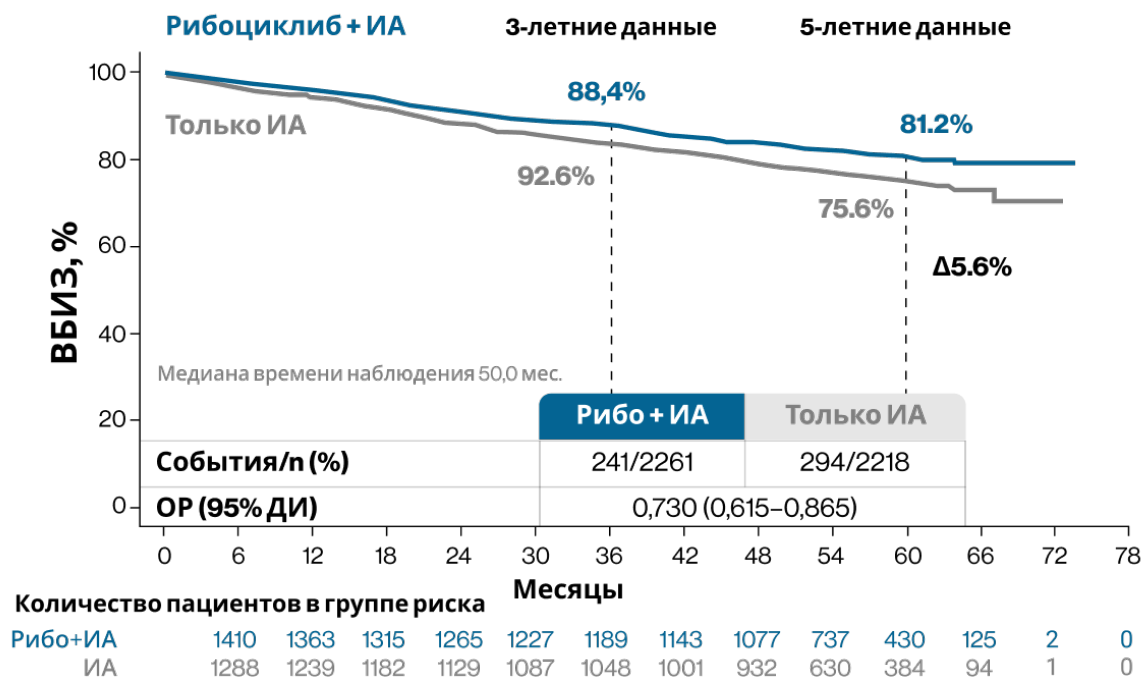
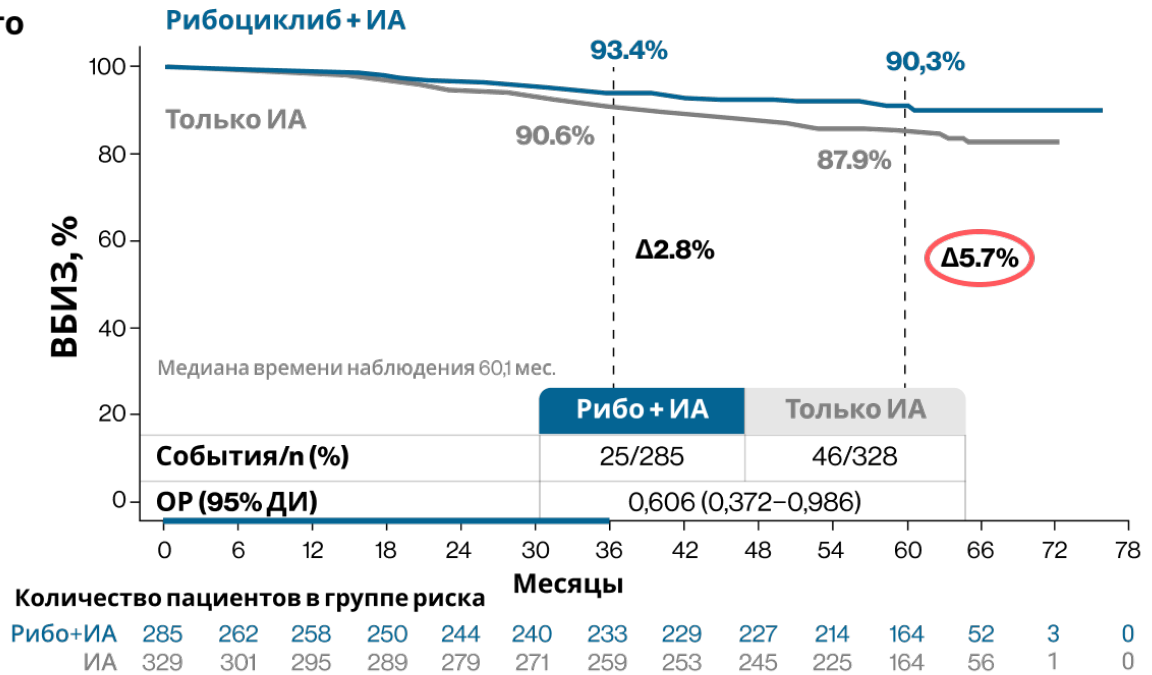


Рисунок 5. Выживаемость без признаков инвазивного заболевания у пациентов с II и III стадией⁸

Image

NO высокого риска



N+

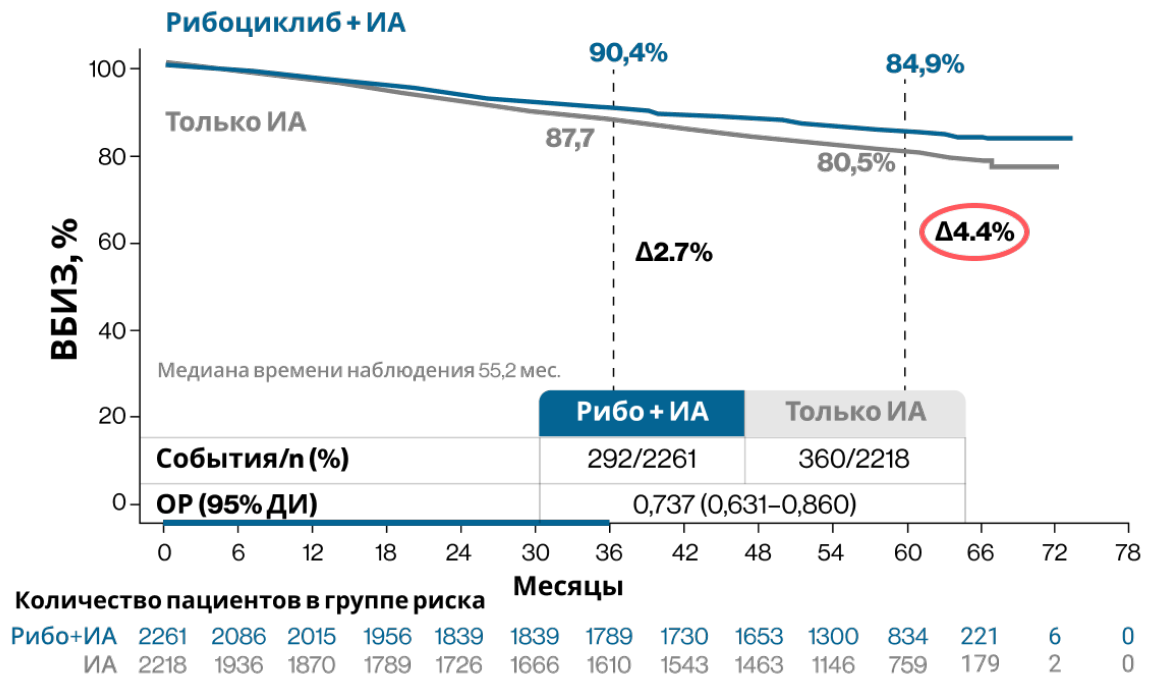


Рисунок 6. Выживаемость без признаков инвазивного заболевания при разном уровне поражения лимфоузлов⁸

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)⁸.

Image

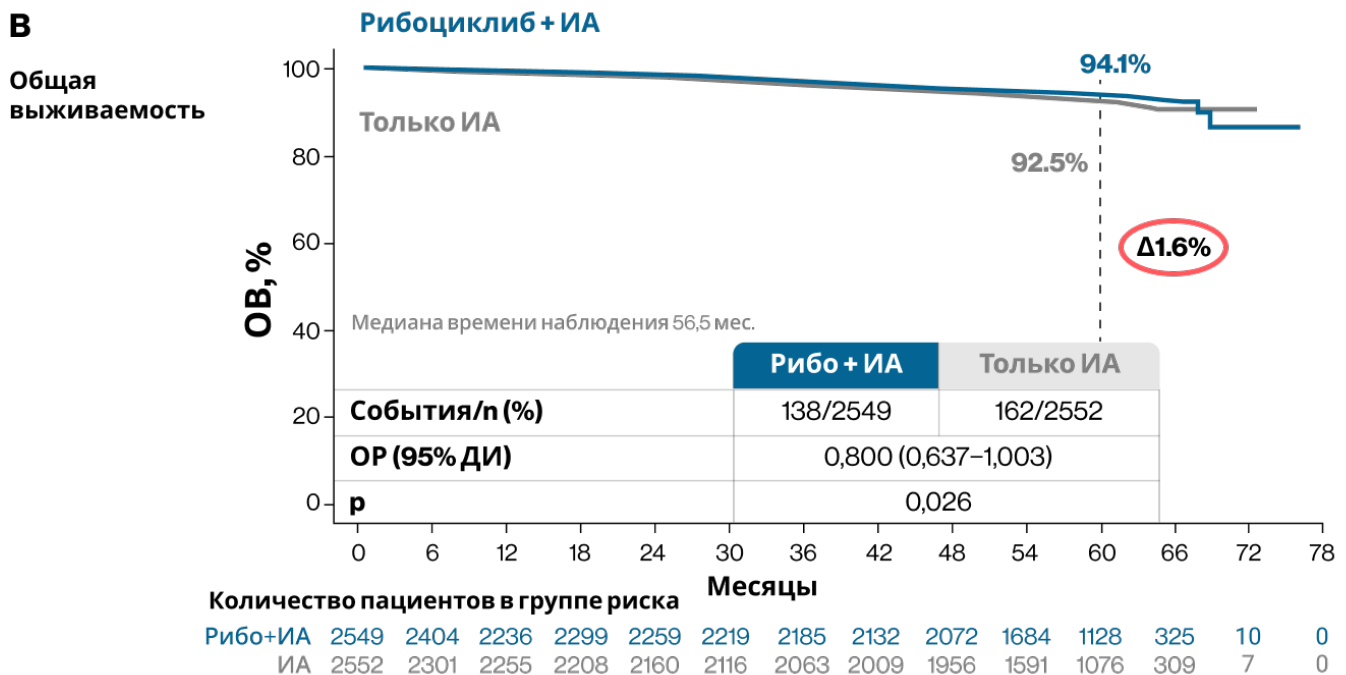
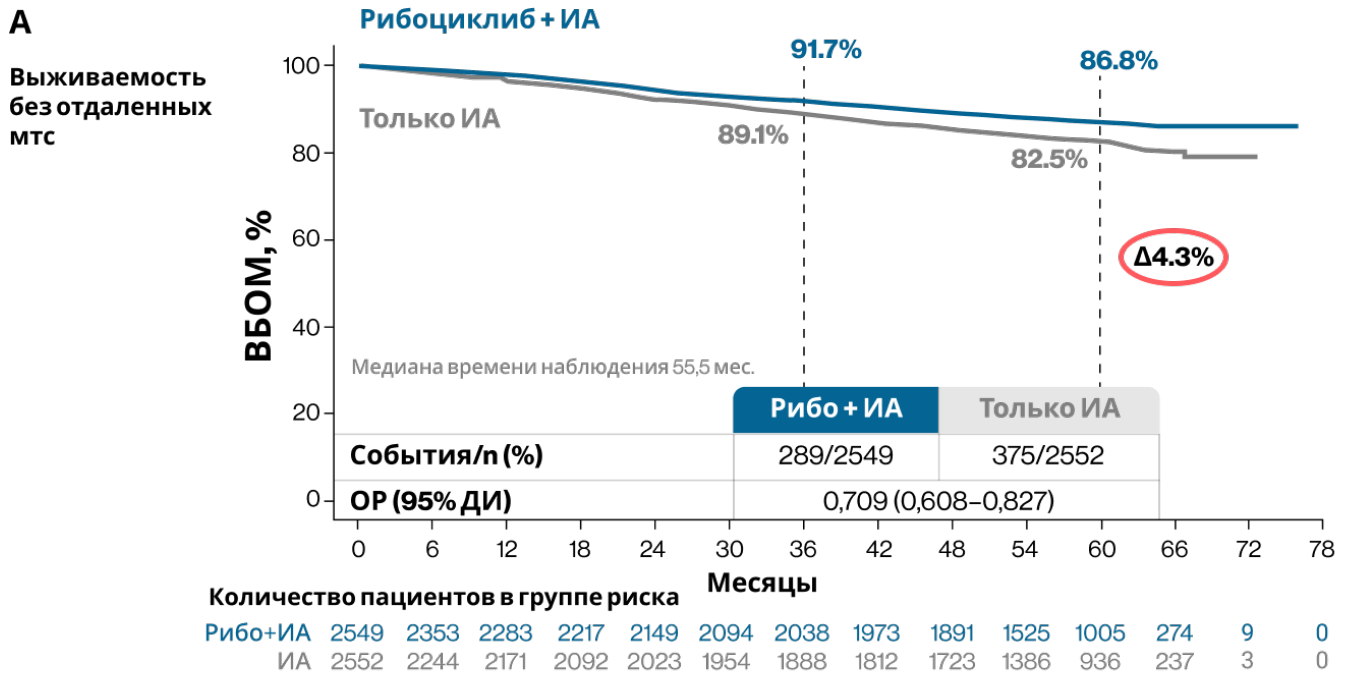


Рисунок 7. Выживаемость без отдаленных метастазов и общая выживаемость в общей популяции пациентов в 5-летнем анализе исследования NATALEE

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 риска⁶. 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)⁶.

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 увеличивалась⁶.

Таблица 2. Анализ ВБОМ в зависимости от стадии заболевания в исследовании NATALEE (4-летние данные)⁶

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	Δ2,3	97,2	92,1	Δ5,1
IIB	93,2	92,4	Δ0,8	92,5	89,9	Δ2,6
IIIA	91,7	88,6	Δ3,1	88,7	84,1	Δ4,6
IIIB	88,4	81,6	Δ6,8	85,4	74,0	Δ11,4
IIIC	84,4	82,0	Δ2,4	77,9	73,4	Δ4,5

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	Δ2,7	92,9	88,7	Δ4,2
N1-N3	91,3	88,9	Δ2,4	88,9	84,3	Δ4,6

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 достоверным⁶.

Таблица 4. Анализ ВБОМ в клинически значимых подгруппах пациентов в исследовании NATALEE (4-летние данные)⁶

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

^aВключая мужчин.

Переносимость терапии

Основные НЯ включали нейтропению и повышение печеночных ферментов (табл. 7)^{1,5,7}.

Таблица 7. Переносимость терапии

Image

	Рибоциклин + ИА n=2526		Только ИА n=2441	
	Любая степень	Степень ≥3	Любая степень	Степень ≥3
НЯ специального интереса, %				
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
Клинически значимые НЯ, %				
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

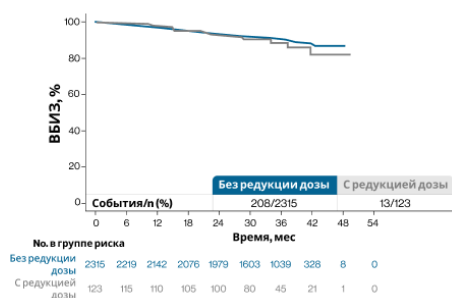
НЯ привели к снижению дозы рибоциклиба у 22,8% пациентов (14,6% - из-за нейтропении; 2,6% - из-за повышения АЛТ/АСТ). Медиана относительной интенсивности дозы рибоциклиба составила 94%.

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

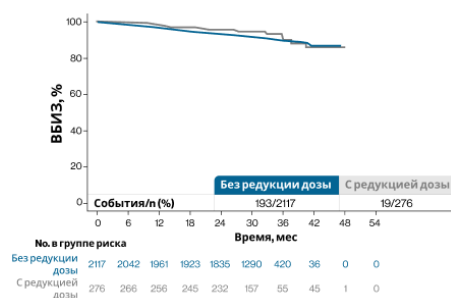
Анализ ВБИЗ показал, что снижение дозы рибоциклиба из-за НЯ не повлияло на эффективность лечения независимо от того, сколько времени прошло после начала лечения до редукции дозы (рис. 8)⁷.

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)

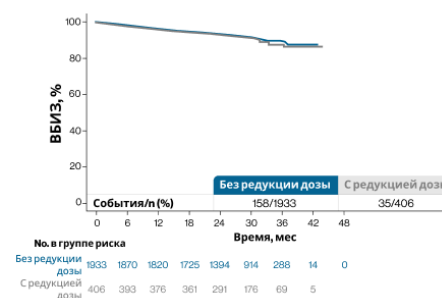


Рисунок 8. Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ) у пациентов, принимавших рибоциклин в полной дозе (400 мг) и с редукцией дозы⁵

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 рецидива⁹.

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://pro.novartis.ru/therapeutical-areas/oncology/breast-cancer/reviews/natalee-rki-iii-faz-y-dlya-izucheniya-effektivnosti-i-bezopasnosti-kombinacii-ribocikliba-s-ingibitorom-aromatazy-dlya-adyuvantnoy-terapii-hr-her2--rmzh-iiii-stadii>