

PALOMA 2

*Добавление **палбоциклиба** к гормонотерапии ингибиторами ароматазы в первой линии терапии метастатического HR+HER2- рака молочной железы (PMЖ) приводит к значимому улучшению безпрогрессивной выживаемости пациенток с PMЖ в постменопаузальном статусе, но не приводит к снижению риска смерти пациенток в постменопаузе[1-3]*

Основные моменты

- 521 пациентка с метастатическим раком HR+HER2- PMЖ - как de novo (37%), так и в результате прогрессирования заболевания после ранее проведенного лечения (63%), были рандомизированы для лекарственного лечения по схеме:

- палбоциклиб + ингибиторы ароматазы (ИА) ЛИБО
- по схеме плацебо + ИА [1-3]

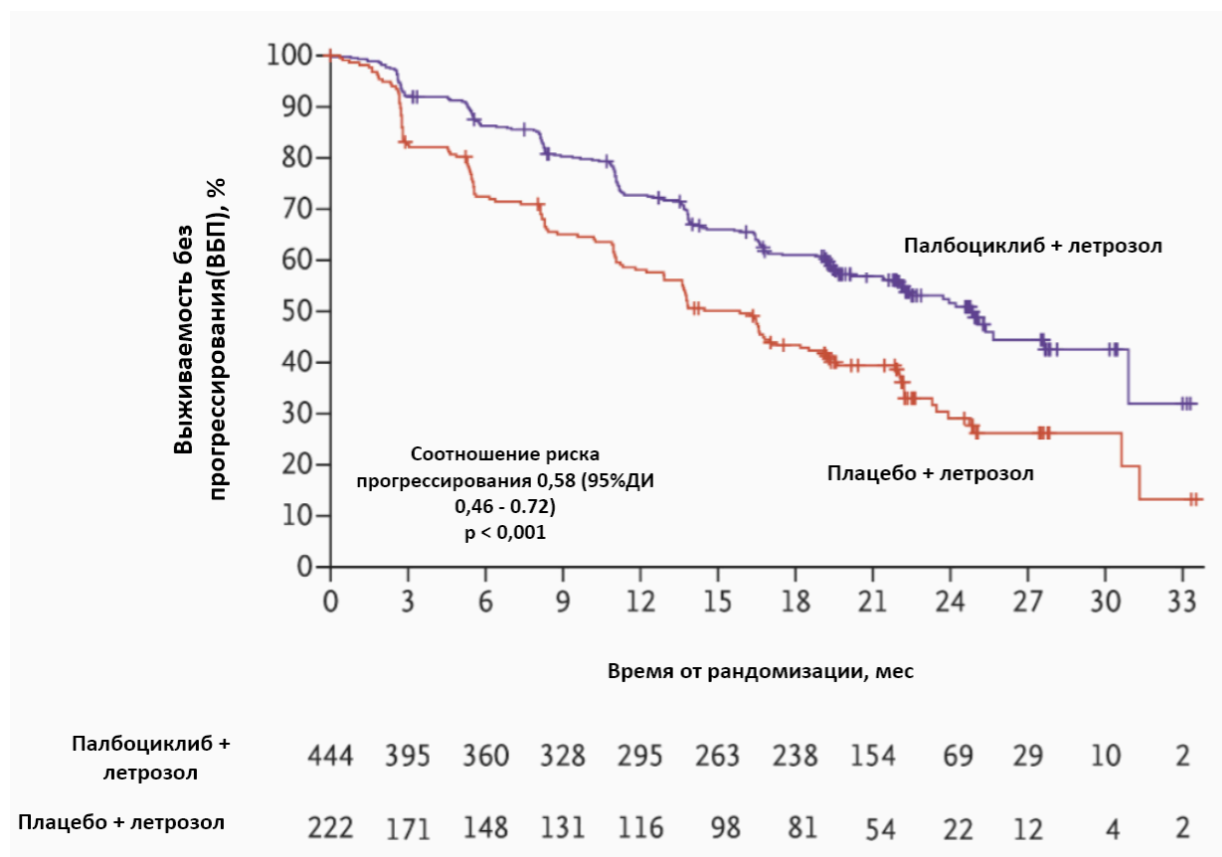
У 56% пациенток, включенных в исследование, ранее применялась гормонотерапия, главным образом, тамоксифеном (47% в группе палбоциклиба, 44% - в группе плацебо).

Среди ранее леченной группы пациенток, у 22% прогрессирование заболевания случилось в течение 12 месяцев от момента завершения лекарственного лечения неметастатического PMЖ. [1]

- Дизайн исследования: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое и плацебо - контролируемое исследование III фазы
- Режимы лечения:
 - палбоциклиб 125 мг/сут, день 1 - 21, цикл 28 дней
 - ИА: летрозол 2.5 мг/сут непрерывно

При среднем сроке наблюдения около 90 месяцев, добавление палбоциклиба к летрозолу приводило:

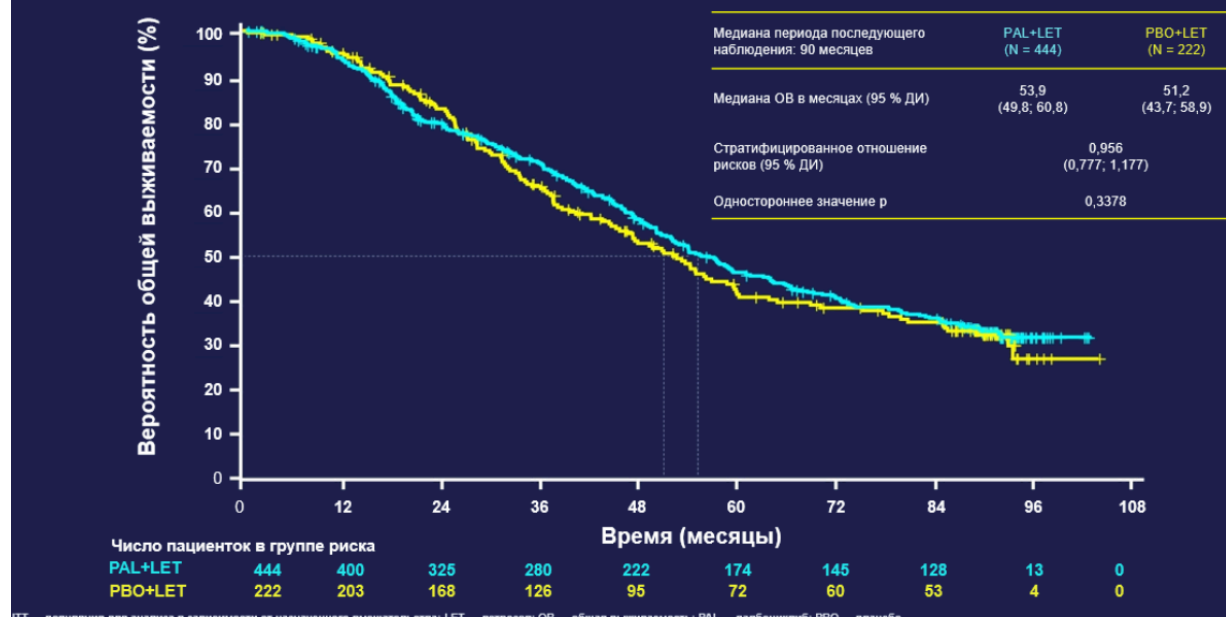
- к улучшению выживаемости без прогрессирования: **24.8 месяцев против 14.5 месяцев** (HR 0.58; 95% CI, 0.46 to 0.72; P<0.001) в общей популяции [1, 3]



Однако, при оценке безпрогрессивной выживаемости, выполненной центральным независимым комитетом, медиана безпрогрессивной выживаемости составляла **30, 5 месяцев** против **19,3 месяца**, но с менее выраженным относительным снижением риска прогрессирования: **0.65 (95% CI, 0.51 to 0.84)**

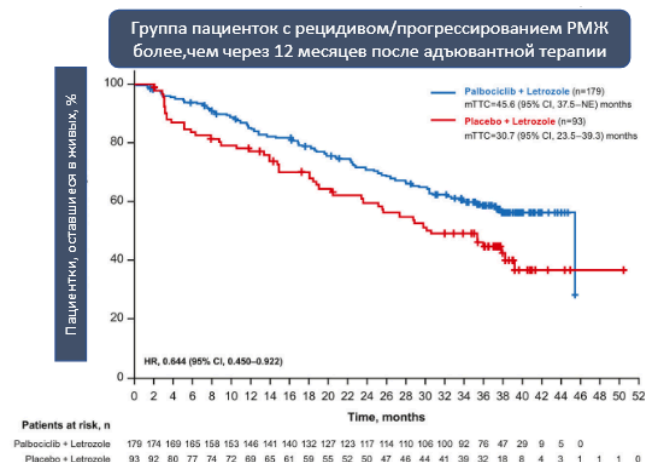
– Согласно апдейту, представленному на ASCO 2022. преимущество от добавления палбоциклиба к летрозолу в безпрогрессивной выживаемости **не смогло привести к улучшению общей выживаемости** (длительности жизни пациенток): **53,9 месяцев** против **51,1 месяцев** (HR 0.956 [95% CI, 0.777–1.177]; p=0.3378) [2]

Общая выживаемость — ITT

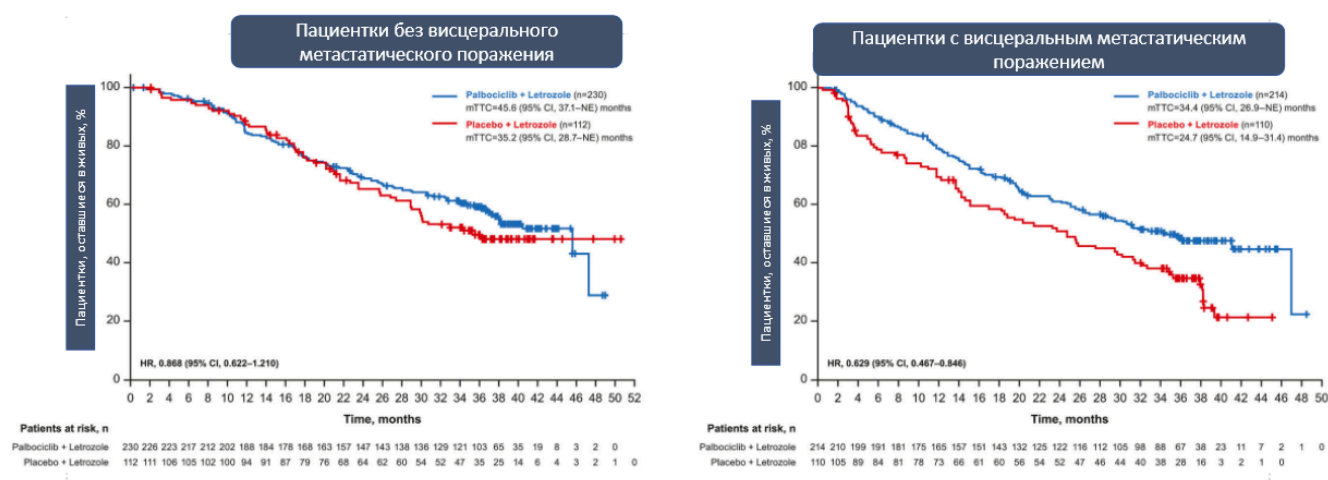


— поданализ PALOMA свидетельствует о численно большем выигрыше в общей выживаемости при добавлении палбоциклиба в группе пациенток, у которых прогрессирование заболевания или рецидив случились спустя 12 и более месяцев от окончания адъювантной лекарственной терапии: медиана общей выживаемости в данной группе пациенток составляла **66,3 месяцев** в группе палбоциклиба против **47,4 месяцев** в группе плацебо; однако, различия также были статистически незначимыми - **HR 0.728 (95% ДИ, 0.528-1.005)**

- Добавление палбоциклиба к гормонотерапии отодвигает момент назначения пациенткам химиотерапии: медиана до времени назначения химиотерапии составляла **40,9 месяцев** в группе палбоциклиба и **29,9 месяцев** в группе плацебо в общей популяции [4] Однако, в разных подгруппах преимущество в отношении времени до химиотерапии было не одинаковым:



– преимущество было статистически **незначимым** у пациенток, включенных в PALOMA 2 в связи с ранним прогрессированием заболевания (менее, чем через 12 месяцев от завершения лекарственной терапии по поводу раннего рака молочной железы)



– в то же время при висцеральном метастатическом поражении, преимущество в отношении времени до химиотерапии было статистически значимым в группе палбоциклиба

- Наиболее частые нежелательные явления при применении палбоциклиба [1]:
 - нейтропения с частотой 79.5% (66.5 % 3 - 4 степени по CTCAE 4.0)*

* 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. Палбоциклиб ассоциируется с умеренным повышением риска венозной тромбозмболии в сравнении с плацебо: OR - 1.41; 95 ДИ 1.29–1.54 [4]

Место в клинических рекомендациях и гайдлайнах

- PALOMA 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]

Однако, NCCN не рассматривает схему с палбоциклибом как приоритетную, с учетом обновленных результатов исследования PALOMA 2 по общей выживаемости.[6] Российские клинические рекомендации МЗ РФ, в свою

очередь, в настоящий момент не выделяют более приоритетную схему среди всех вариантов комбинации с CDK4/6 - ингибиторами.[9]

Портрет пациентки, которая получает пользу от добавления рибоциклиба к гормонотерапии в первой линии лечения, согласно PALOMA 2

- Подтвержденный гистологически гормоночувствительный HER2 - негативный рак молочной железы
- Невозможность приема рибоциклиба либо абемациклиба, в том числе по причине непереносимости указанных препаратов [3]:
 - печеночная токсичность 3 - 4 степени, сохраняющаяся несмотря на редукции доз препаратов и перерывы в лечении
 - удлинение интервала QT, сохраняющиеся при приеме рибоциклиба после исключения всех факторов и причин данного феномена либо приведшие к развитию жизнеугрожающих аритмий.
 - рецидивирующая диарея 3 - 4 степени на фоне приема абемациклиба, сохраняющаяся либо возобновляющаяся несмотря на редукции дозы препаратов и перерывы в лечении
- Пациентки в постменопаузе
- Отсутствие возможности проведения радикального лечения по поводу заболевания (локарегионарный рецидив либо метастатическое заболевание)
- По отношению к адъювантной гормонотерапии:
 - Прогрессирование заболевания на адъювантной терапии тамоксифеном
 - Позднее прогрессирования при адъювантной терапии
 - наибольший выигрыш наблюдается в случаях, когда прогрессирование заболевания или рецидив случились спустя 12 и более месяцев от окончания адъювантной лекарственной терапии
- 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 - данных о возможности применения палбоциклиба при висцеральном кризе отсутствуют

Библиографический список

1. [Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016](#)
2. [Richard S. Finn et al. Overall survival \(OS\) with first-line palbociclib plus letrozole \(PAL+LET\) versus placebo plus letrozole \(PBO+LET\) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer \(ER+/HER2- ABC\): Analyses from PALOMA-2. 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003 Journal of Clinical Oncology 40, no. 17, suppl \(June 10, 2022\)](#)
3. [Grinshpun A, Tolaney SM, Burstein HJ, Jeselsohn R, Mayer EL. The dilemma of selecting a first line CDK4/6 inhibitor for hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2023](#)
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](#)