

# ВОТРІЄНТ™ — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми<sup>2-4</sup>

## СИЛА для руху вперед

Посилення першої лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта<sup>1,6-9</sup>



Рекомендований для  
**1-ї лінії** терапії НКК<sup>2-4</sup>



**Показання.** Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК)<sup>2</sup>

**Коротка інформація про лікарський засіб Вотрієнт™.** **Склад:** діюча речовина: пазопаніб; 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. **Код АТС** L01XE11. **Показання.** Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертонія, задній оборотної енцефалопатії синдром (ПРЕО) / задній лейкоенцефалопатії синдром оборотної (RPLS), інтерстиціального захворювання легень / пневмоніт, порушення функції серця, QT пролонгації / Torsades de pointes, тромбоз артеріальні, венозний тромбоемболії, тромботическої мікроангіопатії, геморагічні події, шлунково-кишкової перфорації / свищів, ранозагоєвальну, пілотиреоз, протейнурія, інфекції, комбіновані з іншими системними терапією протипухлинними, ювенільного токсичності тварин, вагітність і взаємодії. **Побічні реакції.** **Дуже часто:** зниження апетиту, включаючи анорексію; дигозв'язі (включаючи агевзію та гіпогевзію); головний біль, артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі зміна кольору волосся; висипання; алопеція; синдром долоню-підшовної еритродисестезії протейнурія; підвищена втомиваність; підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія; тромбоцитопенія; лейкопенія; гіпотиреозидизм, дегідратація; гіпофосфатемія; безсоння; запаморочення; летаргія; парестезія; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз); приливи, прилив крові до обличчя; (почервоніння обличчя); дисфонія; носові кровотечі; кровохаркання; диспное; диспнея; стоматит; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; виразки ротової порожнини; порушення печінкової функції; гіпербілірубінемія; гепатотоксичність; гіпопигментація шкіри; еритема; свербіж; депігментація шкіри; сухість шкіри; гіпергідроз; міальгія; м'язові спазми; артралгія; астенія; запалення слизової оболонки; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; зменшення маси тіла; підвищення рівня креатиніну крові; підвищення рівня білірубіну крові; зменшення кількості білих кров'яних клітин, включаючи зменшення рівня нейтрофілів та лейкоцитів; збільшення рівня ліпази крові; підвищення артеріального тиску крові; збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гаммаглутамілтрансферази; зменшення рівня магнію крові. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї); інфекції ясен; інфекційний перитоніт; пухлина біль; гіпомагnezемія гіпоестезія; ішемічний інсульт; транзиторні ішемічні атаки; церебральний інфаркт сонливості; відшарування/розрив сітківки; знебарвлення вій; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; інфаркт міокарда; ішемія міокарда; поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (Torsade de pointes); кровотечі; гіпертонічний криз; легенева емболія; легеневі кровотечі; пневмоторакс; ринорея; часті випорожнення; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; анальна кровотеча; перфорація товстої кишки; кровотечі ротової порожнини; фістула шлунково-кишкового тракту; блювання кров'ю; випорожнення з домішками крові; геморойдальна кровотеча; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча стравоходу; панкреатит; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; жовтяниця; медикаментозно індуковане ураження печінки; печінкова недостатність; реакції фоточутливості; експлозивний висип; порушення з боку нігтів; висипання везикулярні; висипання папулезні; висипання еритематозні; висипання генералізовані; висипання макулярні; висипання сверблячі; свербіж генералізований; еритема долонь; біль у скелетно-м'язовій системі; кровотеча сечовидного тракту; меноррагія; метрорагія; вагінальна кровотеча; озноб; порушення слизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; збільшення рівня сечовини крові; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові; аномальні тести щитовидної залози; підвищення систолічного тиску крові; аномальні печінкові проби. **Рідко:** тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремійний синдром); синдром задньої оборотної енцефалопатії/ задньої оборотної лейкоенцефалопатії; інтерстиціальне захворювання легень / пневмоніт. **Перед призначення лікарського засобу слід ознайомитися із повною Інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.** Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014; 32 (14):1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. 4. NCCN NCCN Guidelines®; Kidney Cancer: V 2.2016. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція по медичному застосуванню препарату Вотрієнт. 6. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. 7. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. 8. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, N Engl J Med. 2014; 370(18):1769-1770. 9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. N Engl J Med. 2013; 369(8):722-731.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г)  
тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

949500/VOR/04.18/A3/12 000



**Вотрієнт™**  
пазопаніб



# Рибоцикліб у лікуванні HR+ HER2-негативного раку грудної залози у жінок у постменопаузі

**Метастатичний рак грудної залози (мРГЗ) – невиліковне захворювання, тож метою ведення таких пацієнток є оптимізація тривалості та якості життя. За останні 2 роки найважливішим досягненням у лікуванні люмінального підтипу РГЗ стало впровадження у клінічну практику нового класу препаратів – інгібіторів циклінзалежних кіназ 4/6 (CDK4/6), зокрема рибоциклібу.**

## Роль сигнального шляху CDK4/6 у канцерогенезі

Злоякісні новоутворення характеризуються аномальною проліферацією клітин та порушенням контролю клітинного циклу, різні фази якого регулюють різні комплекси циклін-CDK (рис. 1). Перехід від фази G1 (підготовка до синтезу ДНК) до фази S (синтез ДНК) регулює сигнальний шлях циклін D-CDK4/6-p16-pRb (скорочено – CDK4/6), який забезпечує умови для належного росту та поділу клітин. У цьому шляху циклін D є ключовою точкою входу, в якій сходяться різні сигнальні шляхи, що регулюють мітоз та зупинку росту клітин. У відповідь на мітогенні стимули збільшується рівень цикліну D, який зв'язується з CDK4 або CDK6. Утворений активний комплекс циклін D-CDK4/6 фосфорилує протеїн ретинобластоми (pRb), що зменшує пригнічувальну дію pRb на транскрипційний фактор E2 (E2F). Потім вивільнення E2F активує транскрипцію генів, необхідних для переходу фази G1 у фазу S і продовження клітинного циклу. Негативним регулятором комплексу циклін D-CDK4/6 є туморсупресорний протеїн p16, який забезпечує нормальне старіння клітини та обмежує кількість її поділів.

При багатьох злоякісних новоутвореннях сигнальний шлях CDK4/6 надмірно активується у пухлинних клітинах, що призводить до їх неконтрольного росту та поділу. При позитивному за гормональними рецепторами (HR+) РГЗ активація цього сигнального шляху асоціюється з резистентністю до гормональної терапії [1, 2].

Сигнальний шлях CDK4/6 може активуватися внаслідок висхідних онкогенних мутацій. Крім того, білок p16

часто інактивується внаслідок делеції, точкової мутації або транскрипційного сайленсингу шляхом метилювання. Також можуть спостерігатись ампліфікація генів *CDK4* та *CCND1* (кодує синтез цикліну D1) і гіперекспресія білка цикліну D (наприклад, внаслідок транслокацій або інверсій в 11 хромосомі).

Отже, важлива роль сигнального шляху CDK4/6 у розвитку та прогресуванні раку робить його дуже перспективною терапевтичною мішенню.

## Механізм дії

Рибоцикліб (Kisqali®, Novartis, Швейцарія) – пероральний високоселективний низькомолекулярний інгібітор CDK4/6, який у субмікромолярних концентраціях забезпечує зупинку розвитку різних типів pRb-позитивних ракових клітин. Препарат продемонстрував ефективність *in vitro* та *in vivo* стосовно злоякісних новоутворень, у розвитку яких беруть участь різні онкогенні сигнальні шляхи. Отже, рибоцикліб має значний потенціал у лікуванні широкого спектра pRb-позитивних пухлин, особливо тих, які мають активований сигнальний шлях CDK4/6-pRb. *In vivo* рибоцикліб пригнічував ріст таких pRb-позитивних пухлин, як нейробластома, естроген-рецептор-позитивний (ER+) РГЗ, ліпосаркома, меланома та злоякісна рабдоїдна пухлина. На моделі мантийноклітинної лімфоми Jeko-1 рибоцикліб забезпечував повну регресію пухлини у дозах, зіставних із такими у разі його клінічного застосування, при цьому спостерігалася висока залежність ефекту від збереженої активності CDK4/6 [1, 2].

Рибоцикліб схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів

і лікарських препаратів (FDA) США (березень 2017 р.) та Європейським агентством із лікарських засобів (EMA; серпень 2017 р.) для застосування у комбінації з інгібітором ароматази (летрозолом, анастрозолом) у лікуванні місцевопоширеного або метастатичного HR+ РГЗ, негативного за експресією рецептора людського епідермального фактора росту 2 (HER2-). У клінічному дослідженні, на результатах якого ґрунтувалося схвалення FDA та EMA, рибоцикліб значно подовжував виживаність без прогресування (ВБП; 25 vs 16 міс) у жінок у постменопаузі.

## Доклінічна фармакодинаміка

Протипухлинну активність рибоциклібу вивчали на моделі ксенотрансплантату з транслокацією t(11;14) *CCND1*, ріст якого залежить від незміненої активності сигнального шляху CDK4/6. Рибоцикліб у дозах 75 та 150 мг/кг перорально 1 р/добу забезпечував значну регресію пухлини, не впливаючи на масу тіла. У результаті застосування препарату у дозах 75 та 150 мг досягнуто майже повне (80-100%) пригнічення pRb протягом 24-годинного інтервалу між прийомом, що супроводжувалося повною регресією пухлини [2].

Активуючі мутації в гені *PIK3CA* є онкогенними драйверами при багатьох типах раку, зокрема вони наявні у 40% пацієнтів з ER+ РГЗ. Кінази CDK4/6 є важливими медіаторами принаймні одного низхідного ефектора сигнального шляху PIK3C/протеїнкіназа В (AKT)/mTOR, оскільки активація цього шляху призводить до зростання рівнів білка *CCND1* внаслідок підвищення експресії mPHK і стабільності білка. На моделі ER + PIK3CA-мутантного ксенотрансплантату MCF-7 вивчали ефекти поєднаного застосування рибоциклібу з  $\alpha$ -селективним інгібітором PI3KC алпелісибом або інгібітором mTOR еверолімусом. Призначені окремо рибоцикліб, алпелісиб та еверолімус забезпечували помірну регресію пухлини (-9, -15 та -21% відповідно), натомість ефективність комбінації рибоциклібу з алпелісибом або еверолімусом була значно вищою (регресія -57 та -49% відповідно). На моделі ER+ РГЗ (клітинна лінія отримана від пацієнтки з пухлиною, чутливою до летрозолу) одночасне застосування рибоциклібу та нестероїдного інгібітора ароматази летрозолу забезпечувало повну стабілізацію пухлини, а додавання третього препарату – панінгібітора PI3K бупарлісибу – асоціювалося з регресією пухлини та затримкою її росту навіть після припинення лікування [2].

## Клінічна фармакодинаміка

У дослідженні I фази у пацієнтів із солідними пухлинами та лімфомами, які отримували рибоцикліб за схемою 3 тижні лікування – 1 тиждень перерви, за допомогою імуногістохімічного дослідження оцінювали фармакодинамічні біомаркери Ki67 та фосфорильований pRb

у біоптатах шкіри (до початку лікування та на 15-й день 2-го циклу) і пухлини (до початку лікування та на 15-й день 1 або 2-го циклу). У біоптатах шкіри відзначалося зниження Ki67 при застосуванні всіх досліджуваних доз із більш вираженим ефектом для доз  $\geq 400$  мг/добу. У біоптатах пухлини Ki67 знижувався із підвищенням дози рибоциклібу. В іншому дослідженні встановлено, що рибоцикліб у дозах 400 та 600 мг/добу зменшує кількість Ki67-позитивних пухлинних клітин на 96 та 92% відповідно, що супроводжується зниженням експресії *CDK4*, *CDK6*, *CCND2*, *CCND3* та *CCNE1* [2].

## Ефективність

На сьогодні MONALEESA-2 є найбільш масштабним дослідженням ефективності рибоциклібу у першій лінії терапії HR+ HER- РГЗ у жінок у постменопаузі. У цьому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази взяли участь 223 клінічні центри 29 країн. Пацієнток (n=668) рандомізували 1:1 для лікування рибоциклібом (600 мг/добу циклами 3 тижні терапії – 1 тиждень перерви) + летрозол (2,5 мг/добу) або плацебо + летрозол.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування; вторинні кінцеві точки включали загальну виживаність, загальну частоту відповіді, показник клінічної користі та безпеку.

Запланований проміжний аналіз (29 січня 2016 р.) показав, що рибоцикліб у комбінації з летрозолом значно подовжував ВБП порівняно з плацебо + летрозол. Медіана ВБП у групі рибоциклібу + летрозол не була досягнута, натомість у групі плацебо + летрозол вона становила 14,7 міс (зниження ризику прогресування або смерті на 44% при лікуванні рибоциклібом). У пацієнток віком 65 років та старше ризик прогресування або смерті знижувався на 39%, у жінок молодше 65 років – на 48% (рис. 2) [3].

Лікування рибоциклібом + летрозол асоціювалося з тенденцією до досягнення більш швидкої відповіді порівняно з плацебо + летрозол. Після 6 міс терапії рання відповідь була досягнута у 37,2% пацієнток групи рибоциклібу та у 23,2% хворих групи плацебо (рис. 3). Крім того, у групі рибоциклібу загальний об'єм пухлинних вогнищ зменшувався значно більше порівняно з групою плацебо (рис. 4). Середня тривалість відповіді становила 26,7 міс (95% ДІ 24,0 – не досягнуто) при лікуванні рибоциклібом + летрозол; цей показник був 18,6 міс (95% ДІ 14,8-23,1) для жінок, які отримували плацебо + летрозол (рис. 5). Після 24 міс терапії вірогідність ВБП становила 60% у групі рибоциклібу + летрозол порівняно з 35% у групі плацебо + летрозол [4].

Після 8 тижнів лікування РГЗ-асоційований біль зменшився на 26% у групі рибоциклібу + летрозол проти 15% у групі плацебо + летрозол. При цьому клінічно значиме зменшення болю (>5 балів) було досягнуто лише у групі рибоциклібу (-6,3 бала), на відміну від групи плацебо (-2,7 бала) [4].

У квітні 2018 р. були опубліковані оновлені результати MONALEESA-2 [5]. Згідно з даними другого проміжного

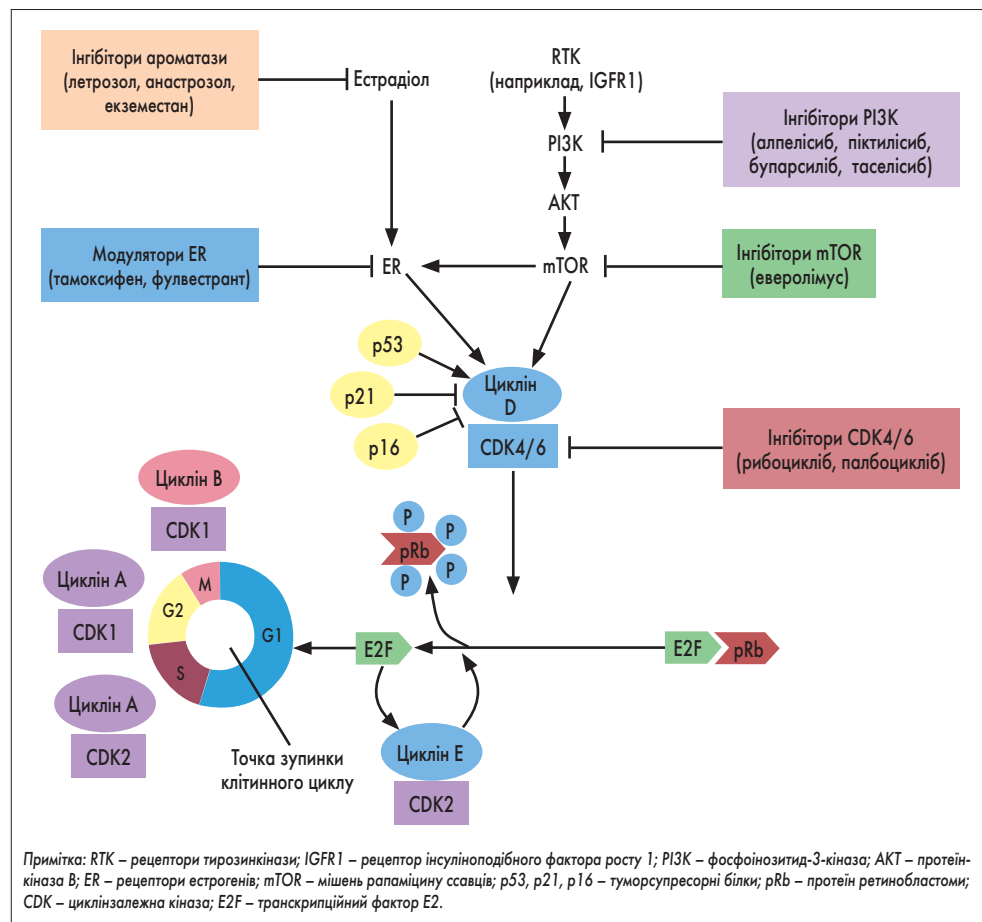


Рис. 1. Роль комплексів циклін-CDK у клітинному циклі

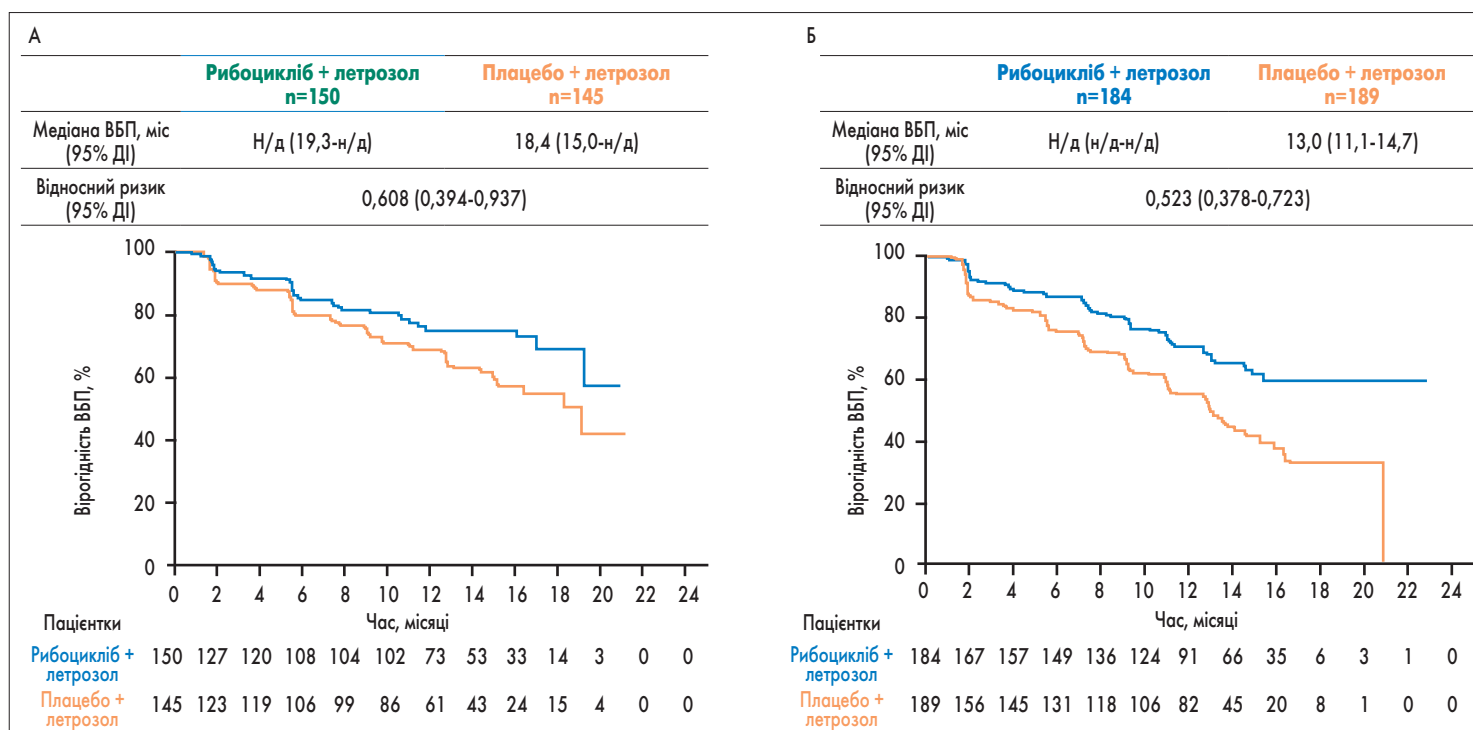
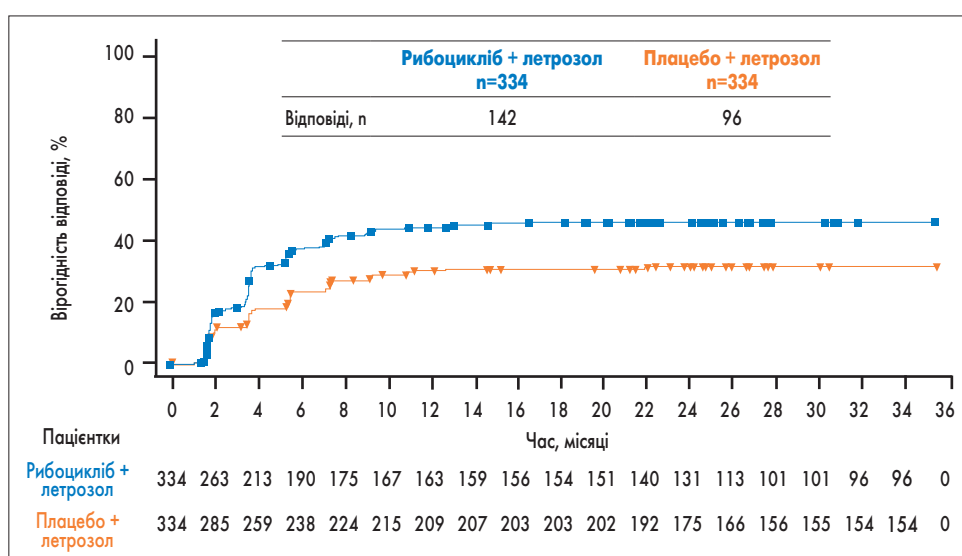
Рис. 2. Криві ВБП при лікуванні рибоциклібом + летрозол або плацебо + летрозол у пацієнтів віком  $\geq 65$  років (А) та  $< 65$  років (Б)

Рис. 3. Час до відповіді на лікування рибоциклібом + летрозол або плацебо + летрозол

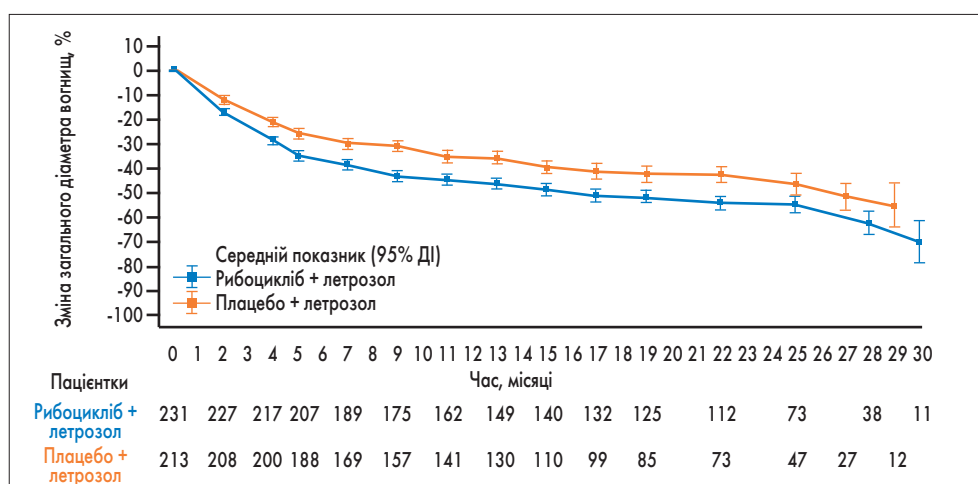


Рис. 4. Виразеність відповіді пухлини

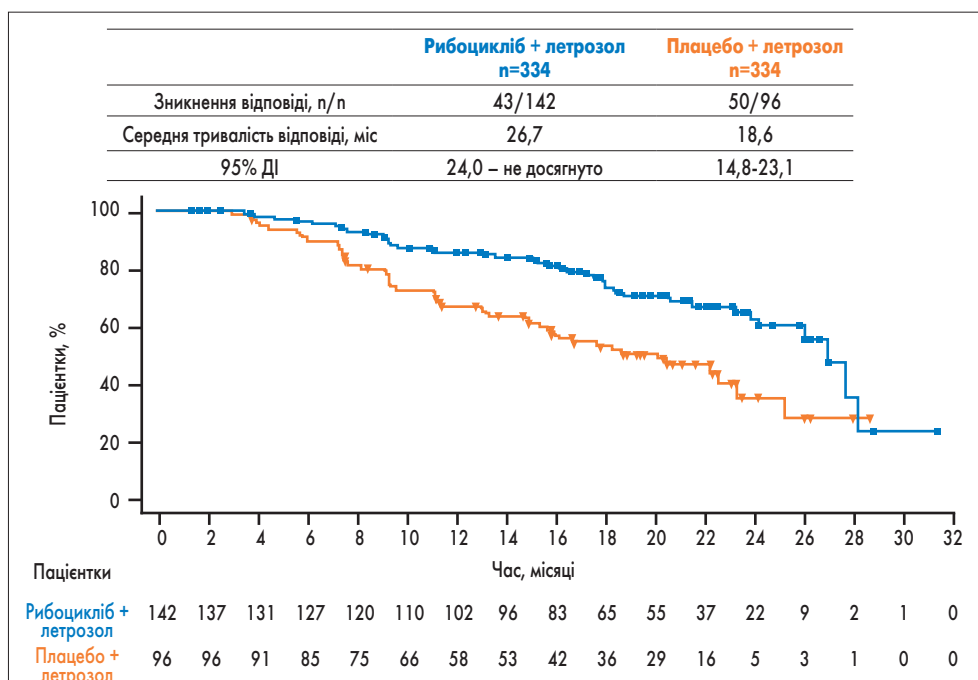


Рис. 5. Тривалість відповіді у пацієнтів із повною або частковою відповіддю

аналізу, проведеного у середньому після 26,4 міс спостереження, медіана ВБП становила 25,3 міс (95% ДІ 23,0-30,3) у групі рибоциклібу + летрозол та 16 міс (95% ДІ 13,4-18,2) у групі плацебо + летрозол, що відповідало зниженню ризику прогресування хвороби або смерті на 43% ( $p=9,63 \times 10^{-8}$ ). Користь від лікування рибоциклібом зберігалася незалежно від мутаційного статусу *PIK3CA* та *TP53*, загального рівня pRb, Ki67, експресії білка p16, а також рівнів мРНК *CDKN2A*, *CCND1* та *ESR1*. Ефективність рибоциклібу була більш вираженою у пацієнтів із незмінними генами рецепторної тирозинкінази, ніж у хворих із відповідними мутаціями.

Аналіз даних пацієнок різних підгруп показав значно вищу ефективність лікування рибоциклібом + летрозол порівняно з плацебо + летрозол стосовно ВБП незалежно від віку та расової належності пацієнок, статусу ECOG, статусу HR, наявності метастазів у легенях, печінці або кістках, попередньої гормональної чи хіміотерапії.

Частота об'єктивної відповіді у загальній популяції дослідження становила 42,5% у групі рибоциклібу + летрозол проти 28,7% у групі плацебо + летрозол, у пацієнок із вузлами, які можна було виміряти до початку лікування, — 54,5 vs 38,8% відповідно.

Протягом періоду спостереження було зафіксовано 116 випадків смерті (50 — у групі рибоциклібу + летрозол та 66 — у групі плацебо + летрозол). Попри те що дані щодо загальної виживаності не є остаточними, отримані у дослідженні показники свідчать про зниження ризику смерті з будь-яких причин на 35% у групі рибоцикліб + летрозол.

### Безпека та переносимість

У дослідженні I фази (132 пацієнти; тривалість застосування рибоциклібу 1-128 тижнів, у середньому 8 тижнів) найчастішими гематологічними небажаними подіями, потенційно пов'язаними з лікуванням, були нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія та анемія. Нейтропенія (переважно 2 ступеня) розвивалася приблизно на 15-й день і зазвичай зникала через 7-14 днів після призупинення лікування. Необхідність у підтримувальній терапії факторами росту виникала лише в поодиноких випадках. Найчастішими негематологічними небажаними подіями (частота  $\geq 25\%$ ; будь-якого ступеня) були патологічна втома, нудота та блювання [2].

У дослідженні MONALEESA-2 небажаними подіями, які зареєстровано принаймні у 35% хворих, були нейтропенія (74,3% у групі рибоциклібу та 5,2% у групі плацебо), нудота (51,5 та 28,5% відповідно), інфекції (50,3 та 42,4%), патологічна втома (36,5 та 30,0%) і діарея (35,0 та 22,1%). Більшість цих подій (крім нейтропенії) мали 1 або 2 ступінь тяжкості. Найчастішими небажаними подіями 3 або 4 ступеня тяжкості ( $>5\%$  пацієнок) були нейтропенія (59,3% у групі рибоциклібу та 0,9% у групі плацебо), лейкопенія (21,0 та 0,6% відповідно), гіпертензія (9,9 та 10,9%), підвищення рівня аланін-амінотрансферази (9,3 та 1,2%), лімфопенія (6,9 та 0,9%) і підвищення рівня аспартатамінотрансферази (5,7 та 1,2%). Фебрильна нейтропенія спостерігалась у 5 пацієнок (1,5%) групи рибоциклібу; у групі плацебо таких випадків не було. Інфекції розвинулись у 168 (50,3%) пацієнок групи рибоциклібу та у 140 (42,4%) групи плацебо; це були переважно інфекції сечових шляхів (10,8 та 8,2% відповідно) і верхніх дихальних шляхів (10,5 та 10,6%) 1 або 2 ступеня тяжкості. У двох пацієнок групи рибоциклібу (0,6%) спостерігались інфекції сечових шляхів 3 ступеня. Випадків інфекції 4 ступеня тяжкості не зареєстровано. У 9 пацієнок (2,7%) групи рибоциклібу виявлено подовження QTcF (інтервалу QT, обчисленого за формулою Fridericia)  $>60$  мс порівняно з вихідним показником та в 11 пацієнок (3,3%) зафіксований принаймні один QTcF тривалістю  $>480$  мс. Більшість цих пацієнок продовжували приймати рибоцикліб у дозі 600 мг без перерви у лікуванні [2].

За результатами останнього проведеного у ході дослідження MONALEESA-2 аналізу небажаних подій при застосуванні рибоциклібу не виявлено будь-яких нових сигналів щодо безпеки та не відзначено кумулятивної токсичності [4].

### Висновки

У пацієнок із HR+ HER- РГЗ пізніх стадій перша лінія терапії рибоциклібом + летрозол значно подовжує ВБП, при цьому користь від лікування зберігається протягом принаймні 26,4 міс. Значне покращення показників ВБП при застосуванні рибоциклібу спостерігалось у пацієнок усіх підгруп, зокрема вікової категорії  $\geq 65$  років. Рибоцикліб характеризується прийнятним профілем безпеки та не проявляє кумулятивної токсичності. Більшість небажаних явищ виникають на початку лікування і легко піддаються корекції. Застосування комбінації рибоцикліб + летрозол покращує якість життя пацієнок і значно зменшує біль, асоційований із РГЗ.

### Література

1. Tripathy D. et al. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Cancer Res* 2017; 23 (13); 3251-62.
2. Curigliano G. et al. Pharmacokinetic drug evaluation of ribociclib for the treatment of metastatic, hormone-positive breast cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 May; 13 (5): 575-581.
3. Sonke G.S. et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb; 167 (3): 659-669.
4. Janni W. et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb 5.
5. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. Published Online April 27, 2018.

Підготував **Олексій Терещенко**