

## Обзор данных системы фармаконадзора по применению ингибиторов CDK4/6

Фармаконадзор (Pharmacovigilance, vigilance — бдительность, англ.) – это наука и деятельность, направленная на выявление, оценку, понимание и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов и/или любых других возможных проблем, связанных с лекарственными средствами (ЛС). Инструменты системы фармаконадзора играют важную роль в определении профиля долгосрочной безопасности ЛС через сбор спонтанных сообщений о нежелательных реакциях препарата после его появления на рынке, определяя защиту здоровья пациентов и населения.

Целями фармаконадзора являются:

- предотвращение неблагоприятных последствий нежелательных реакций у человека, развивающихся после применения зарегистрированных лекарственных препаратов в соответствии или не в соответствии с условиями регистрационного удостоверения или в результате воздействия, связанного с профессиональной деятельностью;
- обеспечение безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов, в частности посредством предоставления своевременной информации о безопасности лекарственных средств пациентам, специалистам системы здравоохранения и населению.

В 2023 и 2024 годах вышло несколько публикаций на основании анализа данных различных международных систем фармаконадзора в отношении применения ингибиторов CDK4/6.

Так, например, согласно результатам анализа системы World Health Organization's database *VigiBase*®, применение препаратов эндокринной терапии (ЭТ), а именно анастрозола, летрозолола, эксеместана, тамоксифена и фулвестранта, у пациентов с HR+ HER2- мРМЖ ассоциировалось со значимо более высокой частотой сообщений о нейрокогнитивных нарушениях. При этом наибольшая ассоциация была характерна для анастрозола (сообщаемое отношение шансов [сОШ] 1,52; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,37–1,67). Для ингибиторов CDK4/6 такие сигналы были отмечены только для палбоциклиба (сОШ 1,41; 95% ДИ 1,34–1,48), тогда как применение абемациклиба и рибоциклиба не было связано с нейрокогнитивными нарушениями. Обнаруженные нейрокогнитивные нарушения в основном были связаны с обучением и памятью, а также с языковыми способностями. В частности, применение палбоциклиба было связано с нарушениями памяти и обучения, а также с языковыми нарушениями. Однако при этом не было показано каких-либо изменений в отношении двигательных и социально-когнитивных параметров, определяющих основной вклад в качество жизни пациентов с мРМЖ. [1]

Авторы отмечают, что есть определенная предвзятость в оценке нейрокогнитивных НЯ, поскольку использование ингибиторов CDK4/6 возможно только в комбинации с ЭТ (за исключением показания абемациклиба в монотерапии), для всех препаратов которой отмечено значимое увеличение сигналов рассматриваемой токсичности, и привязка НЯ к конкретному препарату проводилась только на основании времени репортирования. [1]

Несколько анализов было проведено с использованием системы фармаконадзора FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), что позволило оценить частоту спонтанных сообщений клинически значимых, а иногда и потенциально жизнеугрожающих сигналов по безопасности на фоне применения ингибиторов CDK4/6 в условиях реальной клинической практики.

Так, научные исследования показывают, что тромбоз – распространенное осложнение при раке, особенно на поздних стадиях заболевания. Это является второй по частоте причиной смертности у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Осложнение может проявляться в виде артериальной или венозной тромбоэмболии, причем вторая является более распространенным явлением.

Предыдущие исследования подтверждают, что пациенты с ЗНО обычно находятся в состоянии гиперкоагуляции, вызванном изменением свертывающих факторов, местным венозным стазом, хирургическими вмешательствами и другими факторами. Кроме самого онкологического заболевания, большинство химиотерапевтических препаратов и гормональная терапия могут дополнительно повысить риск тромбоэмболических событий.

При анализе доступных данных системы FAERS о частоте сообщений о тромбоэмболических событиях (n=2437 за период с 1-го квартала 2015 года по 4-й квартал 2021 года) было показано, что терапия всеми ингибиторами CDK4/6 связана с увеличением риска спонтанных сообщений о венозных тромбоэмболических событиях (сОШ 2,78; 95% ДИ 2,64–2,92). Также отмечено, что только для рибоциклиба было отмечено увеличение сообщений о риске артериальных тромбоэмболических событий (сОШ 2,14; 95% ДИ 1,91–2,41). [2]

Японскими авторами была проведена оценка спонтанных сообщений в период с 1-го квартала 2004 по 3-й квартал 2021 годы о развитии остеонекроза нижней челюсти на фоне лекарственной терапии с использованием ингибиторов CDK4/6. Отмечена увеличение частоты сообщений для палбоциклиба (сОШ 2,42; 95% ДИ 2,08–2,81). Следует отметить, что принадлежность к азиатской популяции увеличивает частоту нейтропении  $\geq 3$  степени на основании результатов клинических исследований палбоциклиба, и не отмечено взаимосвязи нейтропении 3–4 степени и инфекции 3–4 степени, при этом в публикации не приведены сведения, на какой популяции пациентов был проведен данный анализ. [3,4]

И, наконец, был представлен анализ доступных данных системы FAERS о частоте сообщений о печеночных нарушениях, индуцированных проведением лекарственной терапии ингибиторами CDK4/6. Проанализированы данные с января 2014 года по март 2023 года с использованием предпочтительной терминологии и стандартных запросов медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MeDRA) для идентификации печеночных событий. Отмечено, что применение рибоциклиба (сОШ 2,60; 95% ДИ 2,48–2,72) и абемациклиба (сОШ 2,37; 95% ДИ 2,18–2,58) было ассоциировано со значимо большей частотой спонтанных сообщений о печеночных нарушениях. При этом для палбоциклиба (сОШ 0,70; 95% ДИ 0,67–0,73) такой ассоциации отмечено не было. При дополнительном анализе были показаны специфические различия в профиле печеночных нарушений для каждого из ингибиторов CDK4/6. [5]

Важно понимать, что наличие спонтанных сообщений о безопасности не является отражением того, что ЛС является причиной этих нежелательных реакций. Для системы FAERS есть ряд ограничений, которые следует принимать во внимание при оценке и интерпретации представленных результатов, а именно:

- для каждого спонтанного сообщения нет достоверной уверенности в доказательстве причинно-следственных связей с принимаемым ЛС, сообщение отражает лишь факт наблюдаемой нежелательной реакции со стороны специалиста;
- информация о спонтанных сообщениях не проверяется дополнительно на предмет ее достоверности и полноценности;

- информация не может быть использована для определения или расчета частоты наблюдаемых нежелательных реакций.

Тем не менее, открытость в сборе и представлении нежелательных реакций является основой в защите здоровья пациентов и населения при использовании новых ЛС. [6]

#### Источники:

1. Prevost R, Chretien B, Minoc EM, Dolladille C, Da-Silva A, Nehme A, Joly F, Lelong-Boulouard V, Bastien E. Neurocognitive impairment in females with breast cancer treated with endocrine therapy and CDK4/6 inhibitors: a pharmacovigilance study using the World Health Organization's database. *Front Pharmacol.* 2023 Oct 20;14:1278682. doi: 10.3389/fphar.2023.1278682. PMID: 37927591; PMCID: PMC10622981.
2. Gao S, Li Y, He Z, Zhu J, Liang D, Yang S, Mo J, Lam K, Yu X, Huang M, Wu J. Thromboembolism profiles associated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors: a real-world pharmacovigilance study and a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2023 Jul-Dec;22(7):599-609. doi: 10.1080/14740338.2023.2181338. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36794339.
3. Go M, Noguchi Y, Masuda R, Asano H, Kimura M, Usami E, Yoshimura T. Association between CDK4/6 inhibitors and drug-related osteonecrosis of the jaw: A pharmacoepidemiological study using the FDA Adverse Events Reporting System. *Int J Cancer.* 2024 Apr 15. doi: 10.1002/ijc.34962. Epub ahead of print. PMID: 38619193.
4. Sunil Verma, Cynthia Huang Bartlett, Patrick Schnell, Angela M. DeMichele, Sherene Loi, Jungsil Ro, Marco Colleoni, Hiroji Iwata, Nadia Harbeck, Massimo Cristofanilli, Ke Zhang, Alexandra Thiele, Nicholas C. Turner, Hope S. Rugo, Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3), *The Oncologist*, Volume 21, Issue 10, October 2016, Pages 1165–1175 <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0097>
5. She Y, Guo Z, Zhai Q, Liu J, Du Q, Zhang Z. CDK4/6 inhibitors in drug-induced liver injury: a pharmacovigilance study of the FAERS database and analysis of the drug-gene interaction network. *Front Pharmacol.* 2024 Apr 3;15:1378090. doi: 10.3389/fphar.2024.1378090. PMID: 38633610; PMCID: PMC11021785.
6. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> проверена 6.05.2024

#### ООО «Пфайзер Инновации»

Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д.  
10,

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287 50 00

Факс: +7 (495) 287 53 00



PP-PLB-RUS-0476

24.06.2024

Служба Медицинской Информации:

[Medinfo.Russia@Pfizer.com](mailto:Medinfo.Russia@Pfizer.com)

Доступ к информации о рецептурных  
препаратах Pfizer на интернет-сайте:

[www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)