

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Эффективность ингибиторов
циклинзависимых
киназ 4 и 6 для лечения
гормоночувствительного
HER2-отрицательного
метастатического рака
молочной железы
в первой линии терапии:
систематический
обзор литературы*

*Н.А. Авксентьев, И.И. Андряшкина,
Е.В. Артамонова Л.В. Болотина,
Е.И. Коваленко, Н.Н. Сисигина*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

1
Том 20 / Vol. 20

2024

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-64-81>

Эффективность ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 для лечения гормоночувствительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в первой линии терапии: систематический обзор литературы

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, И.И. Андреяшкина³, Е.В. Артамонова^{4–6}, Л.В. Болотина⁷, Е.И. Коваленко⁴, Н.Н. Сисигина¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

²ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; Россия, 109378 Москва, Волгоградский проспект, 157, корп. 1;

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁶кафедра онкологии и торакальной хирургии ФДО ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1;

⁷Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@health-ma.ru

В настоящее время для лечения местно-распространенного неоперабельного или метастатического рака молочной железы в первой линии терапии широко применяются ингибиторы циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6): палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Вместе с тем прямых сравнений данных вариантов лечения в рандомизированных исследованиях до сегодняшнего дня не проводилось.

Цель настоящей работы – сбор и анализ опубликованных данных по сравнительной эффективности применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы у больных HR+/HER2– местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы в постменопаузе.

Проведен систематический обзор публикаций, представляющих результаты оригинальных исследований влияния терапии ингибиторами CDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы на выживаемость больных. Обнаружено 19 работ, содержащих оригинальные данные о выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости. Ни одно из исследований не обнаружило значимых различий между разными комбинациями ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов ароматазы по показателю выживаемости без прогрессирования. Статистически значимое превосходство рибоциклиба над палбоциклибом по критерию общей выживаемости было получено в единственном скорректированном непрямом сравнении препаратов, тогда как 7 других работ различных типов (исследования на основе данных реальной клинической практики, скорректированные непрямые сравнения и метаанализы), проводивших сравнение ингибиторов CDK4/6 по данному критерию, значимых различий между исследуемыми препаратами не обнаружили.

В настоящее время отсутствуют убедительные свидетельства превосходства одного из ингибиторов CDK4/6 над другими. Решение о предпочтительности конкретного препарата класса может быть принято только после проведения сравнительных рандомизированных контролируемых исследований или накопления достаточного объема данных о применении палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в реальной клинической практике.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы циклинзависимых киназ 4 и 6, абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Андреяшкина Н.А., Артамонова Е.В. и др. Эффективность ингибиторов циклин-зависимых киназ 4 и 6 для лечения гормоночувствительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в первой линии терапии: систематический обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):64–81. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-64-81>

Effectiveness of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for the treatment of hormone-sensitive HER2-negative metastatic breast cancer in first-line therapy: A systematic literature review

N.A. Avxentyev^{1,2}, I.I. Andreyashkina³, E.V. Artamonova⁴⁻⁶, L.V. Bolotina⁷, E.I. Kovalenko⁴, N.N. Sisigina¹

¹Financial Research Institute, Ministry of Finance of Russia; 3/2 Nastasyinsky Pereulok, Moscow 127006, Russia;

²Health and Market Access Consulting LLC; 157/1 Volgogradskiy Prospekt, Moscow 109378, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; 1/1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁵Department of Oncology and Radiotherapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁶Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia;

⁷P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Nikolay Aleksandrovich Avxentyev na@health-ma.ru

At present, cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors such as palbociclib, ribociclib, and abemaciclib are widely used for the first-line treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. However, direct comparisons of these treatment options in randomized studies have not been conducted.

Aim of the work is to gather and analyze published data on the comparative effectiveness of CDK4/6 inhibitors in combination with aromatase inhibitors in postmenopausal patients with HR+/HER2– locally advanced or metastatic breast cancer. A systematic review of publications presenting results from original studies on the impact of CDK4/6 inhibitor therapy in combination with aromatase inhibitors on the survival of patients was performed. Nineteen studies with original data on progression-free survival and overall survival were identified. None of the studies found significant differences between different CDK4/6 inhibitors and aromatase inhibitors in terms of progression-free survival. A statistically significant superiority of ribociclib over palbociclib in terms of overall survival was observed in a single matching-adjusted indirect comparison, while seven other studies of various types (real-world data studies, matching-adjusted indirect comparisons, and meta-analyses) did not find significant differences between the investigated drugs in terms of overall survival. Currently, there is no compelling evidence of the superiority of one CDK4/6 inhibitor over others. The decision on the preference for a specific drug within the class can only be made after conducting direct randomized comparison trials, or accumulating sufficient real-world data on the use of palbociclib, ribociclib, and abemaciclib.

Keywords: breast cancer, cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors, abemaciclib, palbociclib, ribociclib

For citation: Avxentyev N.A., Andreyashkina N.A., Artamonova E.V. et al. Effectiveness of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for the treatment of hormone-sensitive HER2-negative metastatic breast cancer in first-line therapy: A systematic literature review. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(1):64–81. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-64-81>

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием в мире. В 2020 г. на его долю приходилось 11,7 % новых случаев (2,3 млн человек, 1-е место среди всех злокачественных новообразований) и 6,9 % смертей от рака (685 тыс. человек, 5-е место среди всех видов злокачественных новообразований) [1]. Примерно в 30 % случаев РМЖ достигает IV стадии, характеризующейся наличием отдаленных метастазов [2]. В настоящее время метастатический РМЖ остается неизлечимым

заболеванием, однако использование современной терапии позволяет существенно продлить жизнь больных.

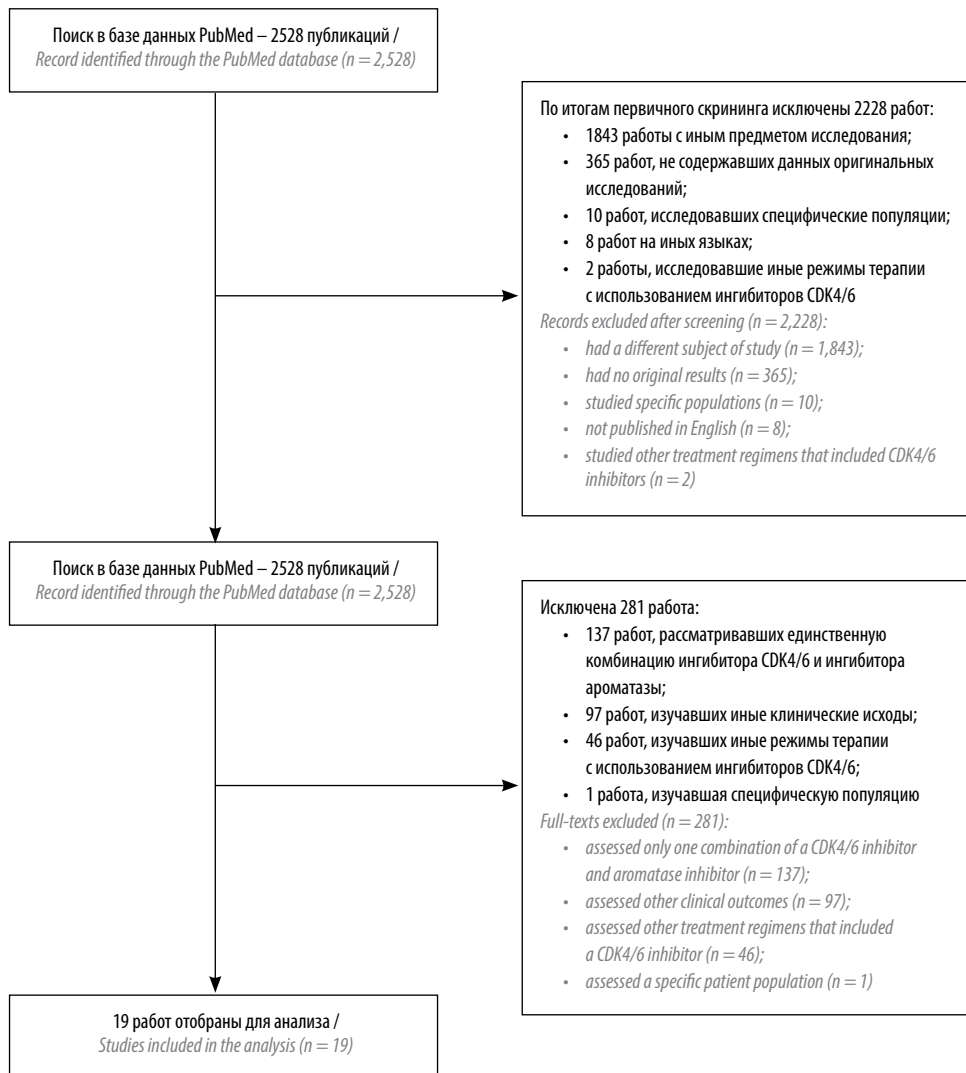
Прогноз выживаемости при РМЖ в значительной степени определяется биологическим подтипом опухоли. До 70 % случаев заболевания представлены положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2–) РМЖ [3]. Прорывом в лечении данного подтипа стало внедрение

в клиническую практику ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6), принимающих участие в регуляции клеточного цикла.

Первым из препаратов нового класса официальную регистрацию получил палбоциклиб (в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА) в США в феврале 2015 г. [4]), далее последовали рибоциклиб (в комбинации с ИА в марте 2017 г. [5]) и абемациклиб (в комбинации с фулвестрантом в сентябре 2017 г. [6], в комбинации с ИА – в марте 2018 г. [7]). Решения о регистрации всех перечисленных препаратов основывались на позитивных данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), показавших статистически значимое превосходство сочетания ингибиторов CDK4/6 со стандартной гормональной терапией над монорежимами аналогичной гормональной терапии по критерию

выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания, являвшейся конечной первичной точкой всех регистрационных РКИ. Для комбинаций палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба с ИА отношение рисков (ОР) по сравнению с монорежимами ИА составило 0,58 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,46–0,72, $p < 0,001$, PALOMA-2 [8]), 0,56 (95 % ДИ 0,43–0,72, $p = 3,29 \times 10^{-6}$, MONALEESA-2 [9]) и 0,54 (95 % ДИ 0,42–0,70, $p = 2 \times 10^{-6}$, MONARCH-3 [10]) соответственно, что позволило в дальнейшем рассматривать их как равноэффективные варианты терапии.

Вопрос о возможных различиях в эффективности ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА вновь возник после публикации показателей общей выживаемости (ОВ; вторичная конечная точка), достигнутых в ходе регистрационных РКИ препаратов. В то время как



Потоковая диаграмма отбора публикаций
Flowchart of studies included in the analysis

рибоциклиб показал значимое преимущество перед плацебо по критерию ОВ (медиана ОВ 63,9 мес против 51,4 мес, ОР 0,76 (95 % ДИ 0,6–0,93), $p = 0,008$ [11]), результаты испытаний палбоциклиба и абемациклиба оказались менее убедительными. Преимущество палбоциклиба перед плацебо не достигло статистической значимости ни в исследовании II фазы PALOMA-1 (медиана ОВ 37,5 мес против 34,5 мес, ОР 0,897 (95 % ДИ 0,623–1,294), $p = 0,281$ [12]), ни в последующем исследовании III фазы PALOMA-2 (медиана ОВ 53,9 мес против 51,2 мес, ОР 0,956 (95 % ДИ 0,777–1,177), $p = 0,3378$ [13]). Аналогично, несмотря на большую медиану ОВ в группе абемациклиба в сравнении с плацебо (66,8 мес против 53,7 мес в группе плацебо), результаты MONARCH-3 не продемонстрировали статистической значимости (ОР 0,804 (95 % ДИ 0,637–1,015) [14]).

Различия в характеристиках включенной популяции, дизайне и организации исходных РКИ не позволяют использовать данные индивидуальных исследований для прямого сравнения препаратов. В отсутствие прямых сравнительных РКИ основными источниками сведений об относительной эффективности ингибиторов CDK4/6 становятся скорректированные непрямые сравнения, метаанализы и исследования на основе данных реальной клинической практики, число которых в литературе для рассматриваемой клинической ситуации со временем растет.

Целью настоящего систематического обзора является сбор и анализ опубликованных данных по эффективности применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА у больных HR+ HER2– местнораспространенным неоперабельным или метастатическим (мр/м) РМЖ в постменопаузе.

Исходя из цели исследования, были сформулированы следующие критерии отбора публикаций для включения в систематический обзор:

- целевая популяция: взрослые пациенты с HR+ HER2– мр/м РМЖ в постменопаузе, ранее не получавшие терапию ингибиторами CDK4/6 по поводу поздних стадий РМЖ;
- исследуемое вмешательство: палбоциклиб + ИА, рибоциклиб + ИА, абемациклиб + ИА, монотерапия ИА (только в качестве контрольной группы);
- изучаемые исходы: ОВ, ВБП;
- дизайн исследования: оригинальные исследования, включая РКИ, проспективные когортные (несравнительные) исследования, ретроспективные сравнительные и несравнительные исследования реальной клинической практики.

Поиск был проведен в базе данных медицинской информации PubMed по наименованиям препаратов: “palbociclib”, “ribociclib”, “abemaciclib”. Ограничения по типам и срокам проведения исследований не устанавливались.

Автоматизированный поиск был проведен 10 сентября 2023 г. В результате первичного поиска были обнаружены 2528 публикаций, из которых 2228 работ были исключены на основании просмотра названий и аннотаций, 281 работа – после анализа полного текста, 19 работ были признаны соответствующими критериям отбора (см. рисунок и табл. 1).

Выживаемость без прогрессирования заболевания. Сравнение по ВБП проводилось в 3 работах, основанных на данных реальной клинической практики, во всех сравнениях и метаанализах. Ни одно из исследований не обнаружило значимых различий между разными комбинациями ингибиторов CDK4/6 и ИА (табл. 2).

Оценки медианы ВБП в абсолютном выражении хотя бы для 1 препарата даны всеми исследованиями на основе данных реальной клинической практики, входящими в настоящий обзор (табл. 3). Справочно приводятся значения ВБП, полученные в регистрационных исследованиях ингибиторов CDK4/6.

Общая выживаемость. Сравнение по критерию ОВ было заявлено в 2 исследованиях на основе данных реальной клинической практики (Kahraman et al. (2023), Cejuela et al. (2023)), всех 3 сравнительных работах (Tremblay et al. (2018), Jhaveri et al. (2022), Zhao et al. (2023)) и 3 сетевых метаанализах (Liu et al. (2020), Liu et al. (2023), Zeng et al. (2023)). В обоих исследованиях на данных реальной клинической практики медиана ОВ не была достигнута. В работе Kahraman et al. (2023) сравнение палбоциклиба и рибоциклиба проводилось по показателям ОВ через 12, 36 и 60 мес наблюдения. Статистически значимая разница не обнаружена ($p = 0,252$). В исследовании Cejuela et al. (2023) оценку ОВ для отдельных ингибиторов CDK4/6 не удалось получить из-за недостаточного срока наблюдения за пациентами группы абемациклиба (40,28 мес против 75 мес в группе палбоциклиба и 64,4 мес в группе рибоциклиба). Авторы были вынуждены ограничить период расчета ОВ 42 мес, но в пределах данного периода медиана ОВ не была достигнута ни в одной из 3 исследуемых групп. Для объединенной популяции пациентов медиана ОВ составила 57,56 (95 % ДИ 44,59–70,52) мес. Статистически значимая разница между ингибиторами CDK4/6 не обнаружена (p (палбоциклиб vs. рибоциклиб) = 0,904, p (абемациклиб vs. палбоциклиб) = 0,791, p (абемациклиб vs. рибоциклиб) = 0,659).

Непрямые сравнения показали неоднозначные результаты. В 2 работах исследуемые ингибиторы CDK4/6 были признаны сопоставимыми по ОВ (палбоциклиб и рибоциклиб в работе Tremblay et al. (2018), палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб в работе Zhao et al. (2023)). В работе Jhaveri et al. (2022) было показано статистически значимое превосходство рибоциклиба над палбоциклибом (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,48–0,96; $p = 0,031$). Сетевые метаанализы значимых различий между препаратами по критерию ОВ не обнаружили (табл. 4).

Таблица 1. Общая характеристика отобранных исследований [15–33]
Table 1. General characteristics of the studies included [15–33]

1	2	3	4	5	6	7
Авторы исследования Authors	Тип исследования Type of the study	Источники данных об эффективности применения ингибиторов CDK4/6 Data on CDK4/6 inhibitor efficacy come from	Сроки проведения Study timeline	Сравниваемые ветви Arms compared	Изучаемые исходы Outcomes studied	Статистический анализ сравнительной эффективности ингибиторов CDK4/6 Statistical analysis to compare the efficacy of CDK4/6 inhibitors
Kahraman et al. (2023)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Турция, многоцентровое Turkey, multicenter (n = 46)	Июль 2016 г. – август 2022 г. July 2016 – August 2022	Палбоциклиб + летрозол (1-я линия, n = 272) Рибоциклиб + летрозол (1-я линия, n = 328) Palbociclib + letrozole (first-line therapy, n = 272) Ribociclib + letrozole (first-line therapy, n = 328)	ВБП, ОВ12, ОВ36, ОВ60 PFS, OS12, OS36, OS60	Есть (ВБП, ОВ) Yes (PFS, OS)
Sejuela et al. (2023)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Испания, одноцентровое Spain, single-center	Апрель 2014 г. – сентябрь 2021 г. April 2014 – September 2021	Палбоциклиб + ГТ (n = 96, в том числе 53 в комбинации с ИА) Рибоциклиб + ГТ (n = 54, в том числе 34 в комбинации с ИА) Абемациклиб + ГТ (n = 56, в том числе 29 в комбинации с ИА) Palbociclib + HT (n = 96, including 53 in combination with AI) Ribociclib + HT (n = 54, including 34 in combination with AI) Abemaciclib + HT (n = 56, including 29 in combination with AI)	ВБП, ОВ PFS, OS	Есть (ВБП, ОВ) Yes (PFS, OS)
Queiroz et al. (2023)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Бразилия, многоцентровое Brazil, multicenter (n = 3)	Январь 2016 г. – январь 2021 г. January 2016 – January 2021	Палбоциклиб + ГТ (n = 79, в том числе 37 – в составе 1-й линии, 34 – в комбинации с ИА) Рибоциклиб + ГТ (n = 42, в том числе 33 – в составе 1-й линии, 31 – в комбинации с ИА) Абемациклиб + ГТ (n = 21, в том числе 9 – в составе 1-й линии, 9 – в комбинации с ИА) Palbociclib + HT (n = 79, including 37 as first-line therapy, 34 in combination with AI) Ribociclib + HT (n = 42 including 33 as first-line therapy, 31 in combination with AI) Abemaciclib + HT (n = 21, including 9 as first-line therapy, 9 in combination with AI)	ВБП (все, 1-я линия) PFS (all, first-line)	Есть (ВБП) Yes (PFS)
Sabetas et al. (2021)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Испания, одноцентровое Spain, single-center	Март 2018 г. – март 2020 г. March 2018 – March 2020	Палбоциклиб + ГТ (n = 33, в том числе 6 – в составе 1-й линии, 8 – в комбинации с ИА) Рибоциклиб + ГТ (n = 28, в том числе 19 – в составе 1-й линии, 25 – в комбинации с ИА) Палбоциклиб + HT (n = 33, including 6 as first-line therapy, 8 in combination with AI) Ribociclib + HT (n = 28, including 19 as first-line therapy, 25 in combination with AI)	ВБП, ВБП12, ВБП18 (все, 1-я и 2-я линии) OB12, OB18 PFS, PFS12, PFS18 (all, first- and second-line) OS12, OS18	Нет No

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

1	2	3	4	5	6	7
Buller et al. (2023)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Великобритания, одноцентровое United Kingdom, single-center	Июль 2017 г. – декабрь 2021 г. July 2017 – December 2021	Палбоциклиб + ГТ (n = 115) Рибоциклиб + ГТ (n = 28) Абемациклиб + ГТ (n = 44) ¹ Palbociclib + HT (n = 115) Ribociclib + HT (n = 28) Abemaciclib + HT (n = 44) ¹	ВБП, ОВ PFS, OS	Нет No
Ganguly et al. (2022)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Индия, одноцентровое India, single-center	Январь 2017 г. – январь 2022 г. January 2017 – January 2022	Палбоциклиб + ИА Рибоциклиб + ИА ² Palbociclib + AI Ribociclib + AI ²	ВБП, ОВ PFS, OS	Нет No
Miron et al. (2023)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Румыния, одноцентровое Romania, single-center	Январь 2019 г. – март 2023 г. January 2019 – March 2023	Палбоциклиб + ГТ (n = 58, в том числе 33 в комбинации с ИА) Рибоциклиб + ГТ (n = 34, в том числе 23 в комбинации с ИА) Абемациклиб + ГТ (n = 15, в том числе 14 в комбинации с ИА) Palbociclib + HT (n = 58, including 33 in combination with AI) Ribociclib + HT (n = 34, including 23 in combination with AI) Abemaciclib + HT (n = 15, including 14 in combination with AI)	ВБП PFS	Нет No
Tremblay et al. (2018)	Скорректированное непря- мое сравнение Matching-adjusted indirect comparison	PALOMA-1/2, MONALEESA-2	2017 г. 2017	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes
Jhaveri et al. (2022)	Скорректированное непря- мое сравнение Matching-adjusted indirect comparison	PALOMA-2, MONALEESA-2	2022 г. 2022	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes
Zhao et al. (2023)	Наивное сравнение Naive comparison	PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3	Сентябрь 2022 г. September 2022	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Абемациклиб + летрозол или анастрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole Abemaciclib + letrozole or anastrozole	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes
Ayyagari et al. (2018)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2	Июнь 2016 г. June 2016	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

1	2	3	4	5	6	7
Zhang et al. (2018)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2	Ноябрь 2017 г. November 2017	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes
Giuliano et al. (2019)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2, MONARCH-3	Январь 2018 г. January 2018	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Абемациклиб + летрозол или анастрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole Abemaciclib + letrozole or anastrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes
Petrelli et al. (2019)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2, MONARCH-3	Октябрь 2018 г. October 2018	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Абемациклиб + летрозол или анастрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole Abemaciclib + letrozole or anastrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes
El Rassy et al. (2018)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3	2017 г. 2017	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Абемациклиб + летрозол или анастрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole Abemaciclib + letrozole or anastrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes
Xie et al. (2020)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2/7, MONARCH-3	Февраль 2020 г. February 2020	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Абемациклиб + летрозол или анастрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole Abemaciclib + letrozole or anastrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes
Liu et al. (2020)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2/3, MONALEESA-2/3/7, MONARCH-2/3/+	Апрель 2020 г. April 2020	Палбоциклиб + ИА Рибоциклиб + ИА Абемациклиб + ИА Palbociclib + AI Ribociclib + AI Abemaciclib + AI	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes
Liu et al. (2023)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2/7, MONARCH 3/+	Сентябрь 2021 г. September 2021	Палбоциклиб + ИА Рибоциклиб + ИА Абемациклиб + ИА Palbociclib + AI Ribociclib + AI Abemaciclib + AI	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes

Окончание табл. 1
End of table 1

1	2	3	4	5	6	7
Zeng et al. (2023)	Сетевой мета-анализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2/4, MONALEESA-2, MONARCH-3/+/P- reality X	Февраль 2023 г. February 2023	Палбоциклиб + ИА Рибоциклиб + ИА Абемациклиб + ИА Palbociclib + AI Ribociclib + AI Abemaciclib + AI	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes

¹ В работе *Vulliamy et al. (2023)* значения ВБП и ОВ приведены для пациентов, получавших терапию ингибиторами CDK4/6 в составе 1-й линии независимо от сопутствующей терапии. Численность групп, для которых проводилась оценка ВБП и ОВ, неизвестна. Всего в исследовании рассматриваются данные 217 пациентов, из них 128 получили палбоциклиб (в том числе 112 в комбинации с ИА), 34 — рибоциклиб (в том числе 24 в комбинации с ИА), 55 — абемациклиб (в том числе 20 в комбинации с ИА). Терапию ингибиторами CDK4/6 в составе 1-й линии получили 187 пациентов, из них 115 — в группе палбоциклиба, 44 — в группе абемациклиба.

² В работе *Ganguly et al. (2022)* значения ВБП и ОВ приведены для пациентов, получавших терапию палбоциклибом или рибоциклибом в комбинации с ИА. Численность групп, получавших различные режимы терапии, неизвестна. Всего в исследовании рассматриваются данные 144 пациентов (108 получавших палбоциклиб, 36 — рибоциклиб), из которых 129 получили указанную терапию в комбинации с ИА.

Примечание. ВБП — выживаемость без прогрессирования заболевания; ВБПН — выживаемость без прогрессирования заболевания через N мес наблюдения; ИА — ингибитор ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан); ГТ — гормонотерапия (ИА, фулвеестрант, тамоксифен); ОВ — общая выживаемость; ОВН — выживаемость через N мес наблюдения; ОР — отношение рисков.

¹ In the work by *Vulliamy et al. (2023)*, PFS and OS were calculated for patients receiving CDK4/6 inhibitors as first-line therapy regardless of other treatments. The exact number of patients in each group is unknown. In total, the study included 217 patients, of whom 128 received palbociclib (including 112 patients who had it in combination with AI), 34 received ribociclib (including 24 patients who had it in combination with AI), and 55 received abemaciclib (including 20 patients who had it in combination with AI). CDK4/6 inhibitors as a part of first-line therapy were received by 187 patients, including 115 from the group of palbociclib, 28 from the group of ribociclib, and 44 from the group of abemaciclib.

² In the work *Ganguly et al. (2022)*, PFS and OS were calculated for patients receiving palbociclib or ribociclib in combination with AI. The exact number of patients in each group is unknown. In total, the study included 144 patients (108 patients receiving palbociclib and 36 patients receiving ribociclib), of whom 129 received this therapy in combination with AI.

Note. PFS — progression-free survival; PFNN — progression-free survival after N months; AI — aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole, exemestane); HT — hormone therapy (AI, fulvestrant, tamoxifen); OS — overall survival; OSN — overall survival after N months; HR — hazard ratio.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа выживаемости без прогрессирования [15–17, 22–33]
Table 2. Comparison of progression-free survival [15–17, 22–33]

Авторы исследования Authors	Сравниваемые ветви Arms compared	Результат сравнения Comparison result
Kahraman et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	$p = 0,953$
Cejuela et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	$p = 0,984$
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	$p = 0,241$
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	$p = 0,270$
Queiroz et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. ribociclib vs. abemaciclib	$p = 0,193$
Tremblay et al. (2018)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,904 (0,644–1,268)
Jhaveri et al. (2022)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,80 (0,58–1,11), $p = 0,187$
Zhao et al. (2023)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,858 (0,594–1,239), $p = 0,415$
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	HR 0,790 (0,514–1,216), $p = 0,285$
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,921 (0,597–1,420), $p = 0,710$
Ayyagari et al. (2018)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 1,02 (0,76–1,36)
Zhang et al. (2018)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 1,00 (0,72–1,39)
Giuliano et al. (2019)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 0,98 (0,58–1,66)
	Палбоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. abemaciclib	HR 1,01 (0,59–1,70)
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,97 (0,53–1,78)
Petrelli et al. (2019)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 1,04 (0,73–1,48)
	Палбоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. abemaciclib	HR 1,07 (0,75–1,53)
	Рибоциклиб vs. абемациклиб Ribociclib vs. abemaciclib	HR 1,04 (0,71–1,52)
El Rassy et al. (2018)	Палбоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. abemaciclib	HR 1,07 (0,74–1,53)
	Рибоциклиб vs. абемациклиб Ribociclib vs. abemaciclib	HR 1,03 (0,70–1,51)
Xie et al. (2020)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 0,55 (0,49–0,60), $p = 0,34$
	Палбоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. abemaciclib	HR 0,53 (0,47–0,59), $p = 0,61$
	Рибоциклиб vs. абемациклиб Ribociclib vs. abemaciclib	HR 0,56 (0,51–0,62), $p = 0,72$

Окончание табл. 2
End of table 2

Авторы исследования Authors	Сравниваемые ветви Arms compared	Результат сравнения Comparison result
Liu et al. (2020)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 1,01 (0,77–1,33)
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	HR 0,94 (0,70–1,26)
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,93 (0,69–1,24)
Liu et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 0,97 (0,61–1,50)
	Палбоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. abemaciclib	HR 1,00 (0,64–1,60)
	Рибоциклиб vs. абемациклиб Ribociclib vs. abemaciclib	HR 1,10 (0,58–1,70)
Zeng et al. (2023)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,92 (0,76–1,12)
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	HR 0,98 (0,71–1,32)
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,93 (0,76–1,12)

Примечание. Ни в одном сравнении статистически значимая разница между сравниваемыми ветвями не обнаружена. HR – отношение рисков.

Note. None of the studies demonstrated significant differences between the arms. HR – hazard ratio.

Медиана ОВ хотя бы для 1 исследуемого препарата была получена в 2 работах на основе реальных данных (Ganguly et al. (2022), Buller et al. (2023)), еще 2 работы приводят оценки ОВ через определенные периоды наблюдения (Kahraman et al. (2023), Cabetas et al. (2021)). Полученные оценки ОВ приведены в табл. 5. Справочно присутствуют оценки ОВ, сформированные на основе регистрационных исследований ингибиторов CDK4/6.

В отсутствие прямых сравнительных или хотя бы сопоставимых по основным характеристикам опухолевого процесса РКИ дополнительные сведения о сравнительной эффективности препаратов могут быть получены из исследований на основе данных реальной клинической практики, сравнивающих 2 или более режима терапии. Дополнительным источником сведений могут выступать не прямые сравнения, обобщающие результаты индивидуальных исследований препаратов. Каждый из этих источников обладает собственными преимуществами и недостатками.

Данные реальной клинической практики наиболее точно отражают эффективность препаратов для гетерогенной популяции больных мр/м РМЖ, в отличие от РКИ, дающих оценку для специфической, предварительно отобранной группы пациентов, характе-

ристики которых могут значительно отличаться от среднестатистических. На практике большинство обнаруженных исследований на основе данных, взятых из реальной практики, отличались малой численностью участников, что не позволило им сформировать достаточно большие и сопоставимые между собой когорты пациентов, получавших различные ингибиторы CDK4/6 в комбинации с ИА. Как следствие, авторы таких работ были вынуждены отказаться от проведения статистического анализа сравнительной эффективности препаратов, а полученные в них значения ВБП и ОВ должны интерпретироваться с осторожностью.

Из 7 обнаруженных исследований на основе данных реальной клинической практики только в работе Kahraman et al. (2023) заявлено отсутствие значимых различий между исследуемыми когортами. В работе Sejuela et al. (2023) значимые различия отмечены по доле пациентов в пре- и перименопаузе (35,2 % в группе рибоциклиба против 23,2 % в группе абемациклиба и 8,3 % в группе палбоциклиба) и возрасту на момент начала лечения (57,3 года в группе рибоциклиба против 60,6 года в группе абемациклиба и 63,1 года в группе палбоциклиба). Как возраст, так и менопаузальный статус являются важными предиктивными факторами эффективности лечения, поскольку более раннее

Таблица 3. Выживаемость без прогрессирования по материалам рандомизированных клинических исследований и исследований на данных реальной клинической практики [8–10, 15–21, 34]
Table 3. Progression-free survival demonstrated by randomized controlled trials and studies based on routine clinical practice [8–10, 15–21, 34]

Палбоциклиб Palbociclib									
Показатель Parameter	РАЛОМА-1 ¹	РАЛОМА-2	Кахраман et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AI)	Сејуела et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Queiroz et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Сабетас et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) first-line, + HT	Буллер et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Гангули et al. (2022) (+ ИА) (+ AI)	Мирон et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)
Медиана ВБП, мес Median PFS, months	20,2 (13,8–27,5)	24,8 (22,1–н/д) 24,8 (22,1–н/г)	21,35 (9,0–33,7)	30,03	24 (8–40)	18,77 (16,6–н/д) (16,6–н/г)	27,9 (23,0–32,5)	26 (16,5–35,0)	22,90 (18,67–27,12)
Рибоциклиб Ribociclib									
Показатель Parameter	MONALEESA-2	Кахраман et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AI)	Сејуела et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Queiroz et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Сабетас et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Буллер et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Гангули et al. (2022) (+ ИА) (+ AI)	Мирон et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	
Медиана ВБП, мес Median PFS, months	25,3 (23,0–30,3)	27,96 (14,46–41,45)	31,14	30 (23,5–36,5)	н/д н/г	29 (21,5–37,0)	12,2 (8,6–22,0)	12,06 (9,65–14,47)	
Абемациклиб Abemaciclib									
Показатель Parameter	MONARCH-3	Кахраман et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AI)	Сејуела et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Queiroz et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Сабетас et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Буллер et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Гангули et al. (2022) (+ ИА) (+ AI)	Мирон et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	
Медиана ВБП, мес Median PFS, months	28,18 (23,51–н/д) (23,51–н/г)	–	39,49	14 (н/д–н/д) (н/г–н/г)	–	20,6 (15,0–25,0)	–	11,74 (6,41–17,06)	

¹Рандомизированное клиническое исследование II фазы.

²В работе Buller et al. (2023) пациенты группы абемациклиба получили терапию преимущественно в комбинации с фулвестрантом.

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания; ИА – ингибитор ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан); ГТ – гормонотерапия (ИА, фулвестрант, тамоксифен); н/д – медиана не достигнута; прочерк (–) – показатель не оценивался.

¹Phase II randomized clinical trial.

²In the work by Buller et al. (2023), patients in the abemaciclib arm received therapy primarily in combination with fulvestrant.

Note. PFS – progression-free survival; AI – aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole, exemestane); HT – hormone therapy (AI, fulvestrant, tamoxifen); н/г – median not reached; dash (–) – not evaluated.

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа общей выживаемости [15, 16, 22–24, 31–33]

Table 4. Comparison of overall survival [15, 16, 22–24, 31–33]

Авторы исследования Authors	Сравниваемые ветви Arms compared	Результат сравнения Comparison result
Kahraman et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	$p = 0,252$
Cejuela et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	$p = 0,904$
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	$p = 0,791$
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	$p = 0,659$
Tremblay et al. (2018)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,839 (0,440–1,598)
Jhaveri et al. (2022)*	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	Статистически значимое превосходство рибоциклиба. HR 0,68 (0,48–0,96), $p = 0,031$ The results significantly favor ribociclib. HR 0.68 (0.48–0.96), $p = 0.031$
Zhao et al. (2023)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,821 (0,614–1,098), $p = 0,183$
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	HR 0,815 (0,585–1,135), $p = 0,227$
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,993 (0,719–1,372), $p = 0,966$
Liu et al. (2020)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,89 (0,50–1,58)
Liu et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 1,2 (0,67–2,30)
Zeng et al. (2023)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,94 (0,72–1,22)
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	HR 0,93 (0,75–1,14)
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,94 (0,76–1,14)

*Статистически значимая разница между сравниваемыми ветвями обнаружена только в исследовании Jhaveri et al. (2022, рибоциклиб vs. палбоциклиб).

Примечание. HR – отношение рисков.

*Significant difference between the arms was demonstrated only in the study by Jhaveri et al. (2022, ribociclib vs. palbociclib).

Note. HR – hazard ratio.

Таблица 5. Общая выживаемость по материалам рандомизированных контролируемых исследований и исследований на данных реальной клинической практики [11–14, 15, 16, 18–20]
Table 5. Overall survival demonstrated by randomized controlled trials and studies based on routine clinical practice [11–14, 15, 16, 18–20]

Показатель Parameter	Палбоциклиб Palbociclib						Показатель Parameter	Рибоциклиб Ribociclib					
	PALOMA-1	PALOMA-2	Kaigraman et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AD)	Sejuela et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Sabetas et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) ¹ (first-line, + HT) ¹	Buller et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)		Ganguly et al. (2022) (все линии, + ИА) (all lines, + AI)	MONALEESA-2	Kaigraman et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AD)	Sejuela et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Sabetas et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) ¹ (first-line, + HT) ¹	Buller et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)
Медиана ОВ, мес Median OS, months	37,5 (31,4–47,8)	53,9 (49,8–60,8)	–	–	–	38,0 (33,5–42,5)	39,9 (23,2–н/д) 39,9 (23,2–н/д)	63,9 (52,4–71,0)	–	–	–	33,9 (26,7–41,1)	н/д (20,6–н/д) н/д (20,6–н/д)
ОВ через 12 мес наблюдения, % 12-month OS rate, %	88*	92,7	94	88*	87,8	84*	86*	94*	85*	85*	95,8	83*	90*
ОВ через 18 мес наблюдения, % 18-month OS rate, %	85*	83*	92*	83*	61,6	76*	69*	84*	83*	80*	81,7	78*	90*
ОВ через 36 мес наблюдения, % 36-month OS rate, %	53*	69,8	61	71*	–	57*	51*	61	71*	–	–	–	–
ОВ через 60 мес наблюдения, % 60-month OS rate, %	27*	46*	52	52*	–	–	34*	52	52*	–	–	–	–

Окончание табл. 5
End of table 5

Показатель Parameter	Абемациклиб Abemaciclib					
	MONARCH-3	Капран et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AI)	Сежула et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Сабетас et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) ¹ (first-line, + HT) ¹	Вулл et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) ² (first-line, + HT) ²	Гангули et al. (2022) (все линии, + ИА) (all lines, + AI)
Медиана ОВ, мес Median OS, months	66,8	—	—	—	27,3 (22,5–32,1)	—
ОВ через 12 мес наблюдения, % 12-month OS rate, %	96*	—	92*	—	80*	—
ОВ через 18 мес наблюдения, % 18-month OS rate, %	90*	—	85*	—	73*	—
ОВ через 36 мес наблюдения, % 36-month OS rate, %	76*	—	67*	—	47*	—
ОВ через 60 мес наблюдения, % 60-month OS rate, %	60*	—	—	—	—	—

¹ Результаты исследования Сабетас et al. (2021) не могут быть использованы для оценки эффективности палбоциклиба и сравнения эффективности палбоциклиба и рибоциклиба, поскольку рассчитаны на основе неоднородных групп. В группе палбоциклиба лишь 18,2 % пациентов получили терапию в составе 1-й линии, тогда как в группе рибоциклиба — 67,9 % участников.

² В работе Вулл et al. (2023) пациенты группы абемациклиба получали терапию преимущественно в комбинации с фулвестрантом. **Примечание.** ОВ — общая выживаемость; ИА — ингибитор ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан); ГТ — гормонотерапия (ИА, фулвестрант, тамоксифен); н/д — медианное значение не достигнуто; прочерк (—) — показатель не оценивался. Знаком * отмечены данные, полученные путем оцифровки кривых Каплана—Мейера.

¹ The results obtained by Sabetas et al. (2021) cannot be used to evaluate the efficacy of palbociclib over ribociclib, since they the calculations were made in heterogeneous groups. In the palbociclib arm, only 18.2 % of patients received it as a first-line therapy, whereas in the ribociclib, 67.9 % of patients received it as a first-line therapy.

² In the work by Buller et al. (2023), patients in the abemaciclib arm received therapy primarily in combination with fulvestrant. **Note.** OS — overall survival; AI — aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole, exemestane); HT — hormone therapy (AI, fulvestrant, tamoxifen); n/r — median not reached; dash (—) — not evaluated. An asterisk (*) shows the data obtained by digitizing the Kaplan—Meier curves.

возникновение заболевания и его развитие на фоне сохранной функции яичников ассоциируются с большей вероятностью агрессивного течения.

Прочие исследования не проводили статистический анализ сопоставимости когорт, но опубликованные характеристики пациентов позволяют предположить наличие аналогичных различий в работе Cabetas et al. (2021) (25 % пациентов до менопаузы в группе рибоциклиба против 9,1 % в группе палбоциклиба). Указанные отклонения, по всей видимости, объясняются тем, что рибоциклиб первым был изучен у пациенток в пременопаузе в специализированном РКИ (MONALEESA-7) [35]. Сходные искажения распределения могут также присутствовать в работах, где доля пациенток в пре- и перименопаузе не указана (Buller et al. (2023)) или приведена для всей исследуемой популяции в целом (Ganguly et al. (2022), Miron et al. (2023)). В исследовании Queiroz et al. (2023) аномально высокая доля пациенток в пременопаузе зафиксирована в группе абемациклиба (57,1 %). В отдельных работах значимые различия между когортами наблюдаются также по иным характеристикам (число и локализация метастазов в работе Buller et al. (2023), доля пациентов с ранним рецидивом РМЖ в работе Queiroz et al. (2023)).

Малая численность участников одноцентровых исследований также не позволила большинству авторов выделить результаты применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА в составе 1-й линии терапии. Обособленные результаты применения данного режима терапии приведены только в работе Kahraman et al. (2023). Прочие исследования обобщают результаты применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА в составе 1-й и последующих линий терапии (Ganguly et al. (2022)), в комбинации с ИА или фулвестрантом (Queiroz et al. (2023), Buller et al. (2023)) или всех режимов терапии с использованием ингибиторов CDK4/6 независимо от линии (Sejuela et al. (2023), Cabetas et al. (2021), Miron et al. (2023)).

Участниками исследований на основе данных реальной клинической практики ожидаемо становились в среднем более гетерогенные группы пациентов, чем отобранные для участия в РКИ. Это может объяснять значительно более низкие показатели ОВ, полученные авторами исследований, основанных на данных реальной клинической практики, в сравнении с результатами регистрационных РКИ. Данные по ВБП менее однозначны. Все рассматриваемые ингибиторы CDK4/6 показали в исследованиях на основе данных реальной клинической практики значения ВБП как ниже, так и выше достигнутых в соответствующих РКИ. Наименьшее отклонение от результатов РКИ продемонстрировал палбоциклиб, что может объясняться как большим числом исследований, приводящих соответствующие оценки, так и включением в PALOMA-1/2

более гетерогенных групп пациентов в сравнении с MONALEESA-2 и MONARCH-3.

Реальные значения медианы ВБП пациентов групп, получавших палбоциклиб, находятся в диапазоне от 18,77 до 30,03 мес против 20,2 и 27,6 мес в PALOMA-1 и PALOMA-2 соответственно. Медиана ОВ для комбинации палбоциклиба + ИА в работах Ganguly et al. (2023) (39,9 мес) и Buller et al. (2023) (38,0 мес, 95 % ДИ 33,5–42,5) соответствует уровню таковой в PALOMA-1 (37,5 мес, 95 % ДИ 31,4–47,8), но заметно ниже данного показателя в протоколе PALOMA-2 (53,9 мес, 95 % ДИ 49,8–60,8). Оценка ОВ, полученная в работе Cabetas et al. (2021), не может напрямую сопоставляться с результатами PALOMA-2, поскольку рассчитана для группы, большинство пациентов которой получали палбоциклиб в составе 2-й линии терапии мр/м РМЖ (81,8 %).

Значения медианы ВБП для рибоциклиба в большинстве исследований укладываются в диапазон от 27,96 до 31,14 мес против 25,3 мес в MONALEESA-2, однако в 2 работах значения существенно меньше. В публикациях Ganguly et al. (2022) и Miron et al. (2023) значения медианы ВБП практически в 2 раза ниже, чем в регистрационном РКИ (12,2 и 12,06 мес соответственно). Низкая ВБП в работе Ganguly et al. (2022) может объясняться в среднем более тяжелым течением заболевания в исследуемой популяции. Работа Miron et al. (2023) связывает отклонения ВБП в группах рибоциклиба и абемациклиба от значений, полученных в ходе РКИ, с малой численностью обеих групп (34 и 15 пациентов соответственно). Единственная оценка медианы ОВ для рибоциклиба, полученная в работе Buller et al. (2023), — 33,9 мес (95 % ДИ 26,7–41,1), т. е. значительно ниже значения, достигнутого в ходе РКИ MONALEESA-2, — 63,9 мес (95 % ДИ 52,4–71,0).

В 2 работах, где исследовалось влияние на выживаемость абемациклиба в комбинации преимущественно с ИА, ВБП составила 14 (Queiroz et al. (2023)) и 11,7 мес соответственно (Miron et al. (2023)), что более чем в 2 раза ниже значения, полученного в рамках РКИ MONARCH-3 (29 мес). В то же время численность ветвей в обеих работах (9 и 15 пациентов соответственно) является очевидно недостаточной для получения достоверных результатов. В работе Sejuela et al. (2023) группа абемациклиба показала рекордную медиану ВБП (39,49 мес), однако почти половина участников группы (48,2 %) получали абемациклиб в комбинации с фулвестрантом. В работе Buller et al. (2023) большинство пациентов группы абемациклиба получали терапию в комбинации с фулвестрантом, что не позволяет использовать значения ВБП и ОВ, достигнутые в рамках данного исследования, для целей настоящего обзора.

Сетевые метаанализы позволяют повысить надежность данных за счет объединения результатов большого

числа исследований, однако 5 из 9 метаанализов, вошедших в настоящий обзор, ограничились регистрационными РКИ препаратов. В результате рассмотренные метаанализы в полной мере наследуют проблемы неполной сопоставимости результатов оригинальных РКИ, связанные с отличиями в базовых характеристиках участников, дизайне и методологии проведения исследования. Только 3 метаанализа включают дополнительные РКИ для специфических популяций (Xie et al. (2020), Liu et al. (2020), Liu et al. (2023)), и единственная работа дополняет материалы РКИ одним высококачественным исследованием на основе данных реальной клинической практики (Zeng et al. (2023)). Ни один из сетевых метаанализов не обнаружил статистически значимой разницы между исследуемыми ингибиторами CDK4/6 в комбинации с ИА по ВБП или ОВ. Статистический анализ сравнительной эффективности препаратов по ОВ проводился в 3 метаанализах, отличие результатов которых от данных PALOMA-2 и MONALEESA-2 могут объясняться тем, что 2 из них не учитывали итоговые значения ОВ PALOMA-2 (Liu et al. (2020), Liu et al. (2023)), а последний предположительно компенсировал низкие результаты PALOMA-2 включением результатов исследования палбоциклиба на основе данных реальной клинической практики (P-REALITYX, Zeng et al. (2023)).

Непрямые сравнения стремятся решить проблему несопоставимости данных отдельных РКИ за счет формирования гипотетических сопоставимых когорт (скорректированные непрямые сравнения Tremblay et al. (2018), Jhaveri et al. (2022)) или прямого объединения данных (наивное сравнение Zhao et al. (2023)). Оба скорректированных не прямых сравнения, рассмотренные в настоящем обзоре, использовали общую методику, предусматривавшую формирование гипотетической когорты из участников MONALEESA-2, аналогичной по характеристикам участникам PALOMA-2 (PALOMA-1 для ОВ в работе Tremblay et al. (2018)). Авторы более ранней публикации (Tremblay et al. (2018)) пришли к выводу о сопоставимости палбоциклиба и рибоциклиба по ВБП и ОВ, позднейшая работа Jhaveri et al. (2022), использовавшая данные по ОВ PALOMA-2, показала статистически значимое преимущество рибоциклиба по ОВ при сопоставимости показателей медианы ВБП. Тем не менее применение данной методики для анализа остается спорным в силу возможных скрытых различий между исследованиями (в частности, в тактике ведения пациентов после неудачи исследуемой терапии). Кроме того, оба исходных РКИ характеризуются низкой статистической мощностью (<70 % вероятности подтвердить преимущество по ОВ продолжительностью

до 12 мес). Единственное найденное наивное сравнение (Zhao et al. (2023)) опиралось на результаты восстановления индивидуальных событий (прогрессирования заболевания или смерти) участников PALOMA-2, MONALEESA-2 и MONARCH-3 на основе представленных кривых Каплана–Мейера и не выявило статистически значимых различий между всеми 3 ингибиторами CDK4/6 в отношении ВБП и ОВ.

Отличия в выводах не прямых сравнений объясняются преимущественно различными исходными данными по ОВ. В отсутствие полных результатов регистрационных РКИ III фазы работа Tremblay et al. (2018) задействовала для сравнения ОВ результаты PALOMA-1 и ограниченные данные о смертности пациентов в MONALEESA-2, что делает результаты данной работы в части ОВ менее надежными. Исследование Jhaveri et al. (2022) использовало итоговые данные PALOMA-2 и MONALEESA-2. Работа Zhao et al. (2023) также опирается на последние опубликованные данные об ОВ, зафиксированные в рамках PALOMA-2 и MONALEESA-2. Однако авторы используют упрощенный механизм сравнения, основанный на восстановлении и прямом сопоставлении индивидуальных точек прогрессирования заболевания и смерти пациентов в обоих исходных исследованиях. Данный подход не позволяет учесть различия в исследуемых популяциях участников, вовлеченных в РКИ, что снижает качество результатов.

Настоящий систематический обзор не подтвердил наличие устойчивого преимущества какого-либо ингибитора CDK4/6 над другими препаратами класса по критериям выживаемости. Ни одно из найденных исследований не обнаружило значимых различий между препаратами по критерию ВБП. Статистически значимое преимущество рибоциклиба над палбоциклибом по ОВ продемонстрировано 1 непрямым сравнением, тогда как 7 других работ различных типов (исследования на основе данных реальной клинической практики, скорректированные непрямые сравнения и метаанализы), проводившие сравнение препаратов по данному критерию, различий не выявили.

В итоге следует признать, что на сегодняшний день нет убедительных свидетельств о превосходстве одного из ингибиторов CDK4/6 над другими. В условиях наличия существенных различий в популяциях пациентов и дизайне клинических исследований окончательное решение о предпочтительности конкретного препарата класса может быть принято только после проведения сравнительных РКИ или накопления достаточного объема данных о применении палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Breast. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
- Breastcancer.org. Metastatic Breast Cancer. Available at: <https://www.breastcancer.org/types/metastatic>.
- National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.
- Food and Drug Administration. Palbociclib (IBRANCE). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib-ibrance>.
- Food and Drug Administration. Ribociclib (Kisqali). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/ribociclib-kisqali>.
- Food and Drug Administration. FDA approves abemaciclib for HR-positive, HER2-negative breast cancer. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-hr-positive-her2-negative-breast-cancer>.
- Food and Drug Administration. FDA approves abemaciclib as initial therapy for HR-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-initial-therapy-hr-positive-her2-negative-metastatic-breast-cancer>.
- Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709
- Johnston S., Martin M., Di Leo A. et al. MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019;17:5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386(10):942–50. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663
- Finn R.S., Boer K., Bondarenko I. et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2– advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast Cancer Res Treat* 2020;183(2):419–28. DOI: 10.1007/s10549-020-05755-7
- Finn R.S., Rugo H.S., Dieras V.C. 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. *J Clin Oncol* 2022;40(17 Suppl):LBA1003. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
- The ASCO Post. Abemaciclib Plus AI in Postmenopausal Patients With Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Analysis From MONARCH 3. Available at: <https://ascopost.com/news/december-2023/abemaciclib-plus-ai-in-postmenopausal-patients-with-advanced-breast-cancer-final-overall-survival-analysis-from-monarch-3/>.
- Kahraman S., Erul E., Seyyar M. et al. Treatment efficacy of ribociclib or palbociclib plus letrozole in hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *Future Oncol* 2023;19(10):727–36. DOI: 10.2217/fon-2022-1287
- Cejuela M., Gil-Torralvo A., Castilla M.A. et al. Abemaciclib, palbociclib, and ribociclib in real-world data: A direct comparison of first-line treatment for endocrine-receptor-positive metastatic breast cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24(10):8488. DOI: 10.3390/ijms24108488
- Queiroz M.M., Sacardo K.P., Ribeiro M.F. et al. Real-world treatment outcomes in HR+ HER2– metastatic breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors: Results from a reference center in Brazil. *Cancer Treat Res Commun* 2023;35:100683. DOI: 10.1016/j.ctarc.2023.100683
- Cabetas M.G.-T., Martinez P.L., Nacher I.J. et al. Real-world experience of palbociclib and ribociclib: Novel oral therapy in metastatic breast cancer. *Int J Clin Pharm* 2021;43(4):893–9. DOI: 10.1007/s11096-020-01193-z
- Buller W., Pallan L., Chu T., Khoja L. CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer, a comparison of toxicity and efficacy across agents in a real-world dataset. *J Oncol Pharm Pract* 2023;29(8):1825–35. DOI: 10.1177/10781552231163121
- Ganguly S., Mukherjee N., Mandal S. et al. Efficacy of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in patients with metastatic hormone positive breast cancer: A single institutional study from India. *Ecancermedicallscience* 2022;16:1450. DOI: 10.3332/ecancer.2022.1450
- Miron A.I., Anghel A.V., Barnonschi A.A. et al. Real-world outcomes of CDK4/6 inhibitors treatment in metastatic breast cancer in Romania. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(11):1938. DOI: 10.3390/diagnostics13111938
- Tremblay G., Chandiwana D., Dolph M. et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2– advanced breast cancer. *Cancer Manag Res* 2018;10:1319–27. DOI: 10.2147/CMAR.S163478
- Jhaveri K., O’Shaughnessy J., Fasching P. et al. Matching adjusted indirect comparison of PFS & OS comparing ribociclib + letrozole vs palbociclib + letrozole as first-line treatment of HR+/HER2– ABC: Analysis based on updated PFS & final OS results of MONALEESA-2 & PALOMA-2. *Eur J Cancer* 2022;175(Suppl 1):2–3. DOI: 10.1016/S0959-8049(22)01353-3
- Zhao J.J., Fong K.Y., Chan Y.H. et al. Indirect treatment comparison of first-line CDK4/6-inhibitors in post-menopausal patients with HR+/HER2– metastatic breast cancer. *Cancers (Basel)* 2023;15(18):45–58. DOI: 10.3390/cancers15184558
- Ayyagari R., Tang D., Patterson-Lomba O. et al. Progression-free survival with first-line endocrine-based therapies among postmenopausal women with HR+/HER2– metastatic breast cancer: A network meta-analysis. *Clin Ther* 2018;40(4):628–39. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.03.004
- Zhang T., Feng F., Zhao W. et al. Effect of first-line endocrine therapy in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Oncotargets Ther* 2018;11:2647–56. DOI: 10.2147/OTT.S165681
- Giuliano M., Schettini F., Rognoni C. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1360–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30420-6
- Petrelli F., Ghidini A., Pedersini R. et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: An adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):597–604. DOI: 10.1007/s10549-019-05133-y
- El Rassy E., Bakouny Z., Assi T., Kattan J. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: Is there any difference? *Future Oncol* 2018;14(9):891–5. DOI: 10.2217/fon-2017-0532
- Xie N., Qin T., Ren W. et al. Efficacy and safety of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in HR+/HER2– advanced breast cancer. *Cancer Manag Res* 2020;12:4241–50. DOI: 10.2147/CMAR.S254365
- Liu S., Sun X., Xu X., Lin F. Comparison of endocrine therapies in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor

- receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: A network meta-analysis. *J Breast Cancer* 2020;23(5):460–83. DOI: 10.4048/jbc.2020.23.e55
32. Liu Y., Wu J., Ji Z. et al. Comparative efficacy and safety of different combinations of three CDK4/6 inhibitors with endocrine therapies in HR+/HER2– metastatic or advanced breast cancer patients: A network meta-analysis. *BMC Cancer* 2023;23(1):816. DOI: 10.1186/s12885-023-11322-2
33. Zeng N., Han J., Liu Z. et al. CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2– advanced or metastatic breast cancer: An updated network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15(13):3386. DOI: 10.3390/cancers15133386
34. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3
35. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев, И.И. Андреяшкина, Е.В. Артамонова, Л.В. Болотина, Е.И. Коваленко, Н.Н. Сисигина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.

Authors' contributions

N.A. Avxentyev, I.I. Andreyashkina, E.V. Artamonova, L.V. Bolotina, E.I. Kovalenko, N.N. Sisigina: developing the research design, review of publications on the topic of the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

Н.Н. Сисигина / N.N. Sisigina: <https://orcid.org/0000-0001-9130-2343>

Е.В. Артамонова / E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

Конфликт интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Conflict of interest. The authors are responsible for the contents of the publication and editorial decisions. The authors declare no conflict of interest and confirm accuracy, independence and objectivity of the data presented in the publication.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.03.2024. **Принята к публикации:** 23.03.2024.

Article submitted: 04.03.2024. **Accepted for publication:** 23.03.2024.



Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как предписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

Мастерство терапии

для больших возможностей

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: Итулси. **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ:** Действующее вещество: палбоциклиб. Итулси, 75 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 75 мг палбоциклиба. Итулси, 100 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 100 мг палбоциклиба. Итулси, 125 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 125 мг палбоциклиба. **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Капсулы. **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.** Показания к применению: Препарат Итулси показан для лечения метастазировавшего или метастатического рака молочной железы, положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии или – фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии. Режим дозирования и способ применения: Лечение препаратом Итулси необходимо начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт в применении противоопухолевых лекарственных препаратов. Препарат Итулси следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя принимать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). Ингибитор ароматазы в сочетании с палбоциклибом следует применять в соответствии с режимом дозирования, указанным в инструкции по медицинскому применению конкретного препарата. Фулвестрант в сочетании с палбоциклибом следует применять в дозе 500 мг внутримышечно в 1, 15, 29-й день и далее 1 раз в месяц. Перед началом и во время комбинированной терапии препаратом Итулси и ингибитором ароматазы/фулвестрантом женщинам в пре- или перименопаузе необходимо назначать агонисты лютеинизирующего гормона-высвобождающего фактора (ЛГРГ) в соответствии с локальной клинической практикой (см. раздел 4.4 ОХЛП). Мужчинам, получающим комбинированную терапию препаратом Итулси и ингибитором ароматазы, рекомендуется назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой. Пропуск дозы: При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Модификация дозы: Модификация дозы препарата Итулси рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в ОХЛП (см. разделы 4.4 и 4.8 ОХЛП). **Особые группы пациентов:** Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата Итулси у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по схеме 3/1 (см. раздел 5.2 ОХЛП). Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (клиренс креатинина ≥ 15 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Доступных данных по применению препарата у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2 ОХЛП). Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2 ОХЛП). Безопасность и эффективность препарата Итулси у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены. Противопоказания: Гиперчувствительность к палбоциклибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 ОХЛП. Необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось). Беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось). Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Препарат Итулси следует применять с осторожностью: у пациентов с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени; у пациентов с тяжелым нарушением функции почек; у женщин в пре- или перименопаузе; при нейтропении (см. раздел 4.4 ОХЛП). Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия: Следует избегать совместного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел 4.5 ОХЛП). Фертильность, беременность и лактация: Палбоциклиб не рекомендуется применять у беременных женщин и у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции. Способность палбоциклиба проникать в женское грудное молоко не установлена. Пациентки, принимающие палбоциклиб, не должны кормить грудью. **Нежелательные реакции:** Самыми частыми нежелательными явлениями любой степени тяжести у пациентов, получающих палбоциклиб в клинических исследованиях, были нейтропения, лейкопения, инфекции, утомляемость, тошнота, анемия, стоматит, алоpecia, и диарея (полный перечень нежелательных реакций, отмеченных в ходе клинических исследований, представлен в разделе 4.8 ОХЛП). **Передозировка:** Антидот палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Итулси должна включать общую поддерживающую терапию. **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Фармакодинамические свойства: Фармакогеномная группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK). Код АТХ: L01EF01. **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Срок годности: 3 года Условия отпуска: Отпускают по рецепту. **Особые меры предосторожности при хранении:** Хранить при температуре ниже 30 °С. Регистрационный документ: ЕАЭС РУ ЛП-№(000570)-(РГ-РУ) от 14.02.2022 См. полную информацию о препарате в следующих утвержденных документах: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Итулси от 21.12.2023. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Итулси от 21.12.2023.

