

УДК 616.33-0006.04:616.13/.14



Рациональный подход к редукции дозы ингибиторов CDK4/6 при лечении пациентов с распространённым раком молочной железы: описательный обзор

И.Н. Дьяков^{1,2}, С.К. Зырянов^{3,4}

¹ Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»,
Россия, 109052, г. Москва, ул. Подъёмная, д. 12, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,
Россия, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»,
Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

E-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Получена 03.01.2024

После рецензирования 28.02.2024

Принята к печати 06.03.2024

Применение ингибиторов CDK4/6 при лечении HR⁺/HER2⁻ рака молочной железы (РМЖ) в последние годы получает все большее распространение. При оценке безопасности ингибиторов CDK4/6 было установлено, что в процессе терапии значительному числу пациентов требуется снижение первоначальной дозы препарата в связи с нежелательными явлениями (редукция дозы). Однако публикации, обобщающие такие данные отсутствуют. При этом время до редукции дозы, ее этапность, могут значительно влиять на процесс организации лекарственного обеспечения пациентов препаратами этой группы, оказывая экономический и административный эффект на систему здравоохранения. В связи с этим, проведение обзора представленных в литературе результатов применения ингибиторов CDK4/6, описывающих особенности снижения дозы, своевременно и актуально.

Цель. Провести обзор литературы с целью обобщения и систематизации результатов применения ингибиторов CDK4/6, описывающих особенности редукции дозы.

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в базах данных MedLine (PubMed) и Google Scholar с января 2016 по январь 2024 года. Литературный поиск был проведён по следующим поисковым запросам: «ribociclib OR palbociclib OR abemaciclib» AND «breast cancer and randomized clinical trial», «CDK4/6 inhibitors OR cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors» AND «metastatic breast cancer» AND «real-world» AND «dose intensity OR dose reduction». В результате поиска было найдено 384 публикации, в финальный анализ попали 15 публикаций. Систематизацию данных о редукции доз проводили по следующим критериям: доля пациентов, которым выполнена первая и, при наличии, вторая редукция, время до редукции дозы, интенсивность дозирования.

Результаты. Анализ данных рандомизированных клинических исследований показал, что снижение дозы потребовалось 31,8–57,4% пациентам при применении ингибиторов CDK4/6. При этом 17,4–40% пациентам было проведено второе снижение дозы. Медианное время до первого этапа редукции составило от 1,2 до 3,2 мес. Медиана относительной эффективности дозы находилась в интервале от 66,3 до 93,0%. По результатам анализа данных реальной клинической практики — 28,1–59,1% пациентам была проведена редукция дозы. При этом первый этап редукции осуществлялся на 1–3 мес. терапии, а второй — на 4–17 мес. с момента начала лечения.

Заключение. Проведён обзор литературы для систематизации результатов применения ингибиторов CDK4/6, описывающих особенности редукции дозы. Примерно до 60% пациентов нуждаются в проведении редукции дозы вне зависимости от выбранного ингибитора CDK4/6. Данные о частоте и времени до снижения дозы разнятся, следовательно, необходимость редукции у отдельного пациента может возникнуть в любой момент, что может затруднять процесс планирования обеспечения препаратами противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: HR⁺/HER2⁻; рак молочной железы; ингибитор CDK4/6; абемациклиб; палбоциклиб; рибоциклиб; редукция дозы

Список сокращений: РМЖ — рак молочной железы; HR — рецептор гормона; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста, тип 2; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; PKI — рандомизированное клиническое исследование; CDK — D-циклин-зависимая киназа; Rb — ретинобластома.

Для цитирования: И.Н. Дьяков, С.К. Зырянов. Рациональный подход к редукции дозы ингибиторов CDK4/6 при лечении пациентов с распространённым раком молочной железы: описательный обзор. *Фармация и фармакология*. 2025;13(1):20-30. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-20-30

© И.Н. Дьяков, С.К. Зырянов, 2025

For citation: I.N. Dyakov, S.K. Zyryanov. A rational approach to dose reduction of CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with advanced breast cancer: A narrative Review. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(1):20-30. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-20-30

A rational approach to dose reduction of CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with advanced breast cancer: A narrative Review

I.N. Dyakov^{1,2}, S.K. Zyryanov^{3,4}

¹ Scientific and Practical Center for the Study of Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics, 12 Podjomyonaya Str., bldg 1, Moscow, Russia, 109052

² Mechnikov Scientific Research Institute for Vaccines and Sera, 5A Maly Kazenniy Lane, Moscow, Russia, 105064

³ Peoples' Friendship University (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russia, 117198

⁴ City Clinical Hospital No. 24, 10 Pistsovaya Str., Moscow, Russia, 127015

E-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Received 03 Jan 2024

After peer review 28 Feb 2024

Accepted 03 March 2024

The use of CDK4/6 inhibitors in the treatment of HR⁺/HER2⁻ breast cancer (BC) has become increasingly widespread in recent years. When assessing the safety of CDK4/6 inhibitors, it was found that during therapy, a significant number of patients require a reduction in the initial dose of the drug due to adverse events (dose reduction), but publications summarizing such data are absent. At the same time, the time to dose reduction and its stages can significantly affect the organization of drug supply for patients with drugs of this group, having an economic and administrative effect on the healthcare system. In this regard, a review of the results of the use of CDK4/6 inhibitors presented in the literature, describing the features of dose reduction, is timely and relevant.

The aim. To conduct a literature review in order to summarize and systematize the results of the use of CDK4/6 inhibitors, describing the features of dose reduction.

Materials and methods. The literature search was carried out in the MedLine (PubMed) and Google Scholar databases from January 2016 to January 2024. The literature search was carried out using the following search queries: "ribociclib OR palbociclib OR abemaciclib" AND "breast cancer and randomized clinical trial", "CDK4/6 inhibitors OR cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors" AND "metastatic breast cancer" AND "real-world" AND "dose intensity OR dose reduction". As a result of the search, 384 publications were found, and 15 publications were included in the final analysis. Data on dose reduction were systematized according to the following criteria: the proportion of patients who underwent the first and, if available, the second reduction, the time to dose reduction, and the intensity of dosing.

Results. Analysis of data from randomized clinical trials showed that a dose reduction was required in 31.8–57.4% of patients using CDK4/6 inhibitors. At the same time, the second dose reduction was carried out in 17.4–40% of patients. The median time to the first stage of reduction ranged from 1.2 to 3.2 months. The median relative dose intensity ranged from 66.3 to 93.0%. According to the results of the analysis of real clinical practice data, dose reduction was carried out in 28.1–59.1% of patients. At the same time, the first stage of reduction was carried out at 1–3 months of therapy, and the second at 4–17 months from the start of treatment.

Conclusion. A literature review was conducted to systematize the results of the use of CDK4/6 inhibitors, describing the features of dose reduction. Approximately up to 60% of patients need a dose reduction, regardless of the selected CDK4/6 inhibitor. Data on the frequency and time to dose reduction vary; therefore, the need for reduction in an individual patient may arise at any time, which may complicate the process of planning the provision of anti-tumor therapy drugs.

Keywords: HR⁺/HER2⁻; breast cancer; CDK4/6 inhibitor; abemaciclib; palbociclib; ribociclib; dose reduction

Abbreviations: BC — breast cancer; HR — hormone receptor; HER2 — human epidermal growth factor receptor 2; EGFR — epidermal growth factor receptor; RCT — randomized clinical trial; CDK — D-cyclin-dependent kinase; Rb — retinoblastoma.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство случаев (порядка 70%) рака молочной железы (PMЖ) в мировой популяции положительны по экспрессии гормонального рецептора (HR) и не экспрессируют рецептор фактора эпидермального роста 2 типа (HER2), то есть имеют фенотип HR⁺/HER2⁻ [1]. Хотя блокада передачи сигналов от рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) является основой лечения PMЖ типа HR⁺/HER2⁻, тем не менее, у многих

пациентов развивается устойчивость к эндокринной терапии. Эту устойчивость сложно преодолеть и ее развитие связано с негативным прогнозом [2–4]. В формирование устойчивости к эндокринной терапии вовлечён целый ряд механизмов, в том числе изменения контрольных точек клеточного цикла. Например, регуляция цикл D-циклин-зависимой киназы (CDK) 4/6 с белками INK4 и ретинобластомного (Rb) пути (CDK4/6-INK4-Rb), влияющего на пролиферацию клеток, часто не реализуется при PMЖ типа HR⁺ и других видах рака [5–7]. Постоянная экспрессия циклина D1 и фосфорилирование Rb свидетельствуют в пользу

¹ National Cancer Institute. SEER. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.

применения ингибиторов CDK4/6 при РМЖ типа HR⁺ [8]. Ингибирование пути CDK4/6-INK4-Rb наряду с эндокринной терапией может быть эффективно у пациентов с типом HR⁺/HER2⁻ РМЖ по сравнению с одной лишь эндокринной терапией. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 3 селективных ингибитора CDK4/6 — рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб [9]. Различия между этими препаратами включают, помимо прочего, схемы дозирования (рибоциклиб и палбоциклиб применяют 1 р/сут в течение 3 нед. с перерывом 1 нед., абемациклиб — 2 р/сут) и различную селективность по отношению к CDK4 в сравнении с CDK6, что было показано в некоторых доклинических исследованиях [10–13].

При оценке безопасности ингибиторов CDK4/6 было установлено, что в процессе терапии значительному числу пациентов требуется снижение первоначальной дозы препарата (редукция, модификация дозы), в связи с возникновением различных нежелательных явлений [14, 15]. В отличие от уменьшения кратности приема необходимой дозы, редукция позволяет управлять токсичностью препарата, сохраняя эффективность терапии и приверженность к лечению [14, 16]. При этом время до редукции дозы, ее этапность, могут значительно влиять на процесс организации лекарственного обеспечения пациентов препаратами этого класса, оказывая экономическое и административное влияние на систему здравоохранения. В связи с этим актуальным является анализ имеющихся в литературе данных об особенностях снижения дозы при применении препаратов этой группы.

ЦЕЛЬ. Провести обзор литературы для систематизации результатов применения ингибиторов CDK4/6, описывающих особенности редукции дозы препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы был проведён в базах данных MedLine (PubMed) и Google Scholar с 2016 до января 2024 года. Поиск литературы осуществлялся по следующим поисковым запросам:

Для PubMed применяли фильтры: «с 2016 года», «английский язык», «препринты исключены».

- (ribociclib OR palbociclib OR abemaciclib) AND breast cancer AND randomized clinical trial;
- (CDK4/6 inhibitors OR cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors) AND (metastatic breast cancer) AND real-world AND (dose intensity OR dose reduction);

Для Google Scholar применяли фильтры «с 2016 года».

- (CDK4/6 inhibitors OR cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, metastatic breast cancer, real-world data, (dose intensity OR dose reduction).

Поиск исследований реальной клинической практики был дополнительно осуществлён в системе Google Scholar ввиду частого отсутствия их индексации в PubMed.

Поиск литературы и подготовку обзора проводили в соответствии с методологией PRISMA².

Стоит отметить, что рандомизированные клинические исследования (РКИ) в настоящее время являются «золотым стандартом» оценки клинической эффективности и безопасности лекарственных препаратов [17, 18]. Несмотря на ограничения, обусловленные дизайном РКИ, такие как строгие критерии включения и исключения пациентов в исследуемой популяции, невозможность оценить долгосрочные последствия исследуемой терапии и систематические ошибки, однородность получаемых в них данных, значительно выше, чем данных реальной клинической практики (данные электронных медицинских карт, регистров, данные рецептов и сообщений о нежелательных явлениях, данные, полученные от пациентов, данные мобильных приложений и носимых устройств и др.). В связи с этим в процессе отбора публикаций предпочтение отдавали именно РКИ. Однако РКИ, позволяющие одновременно сравнить все 3 ингибитора CDK4/6 по частоте, продолжительности и доле пациентов, требующих редукции дозы, отсутствуют. Поэтому данными реальной клинической практики невозможно пренебречь, ведь, безусловно, они должны учитываться как дополнение к РКИ [19].

Отбор статей и данных осуществляли два исследователя независимо. Разногласия разрешались путём обсуждения. Были исключены исследования, которые соответствовали следующим критериям:

- Терапия другой нозологии на фоне применения ингибиторов CDK4/6;
- Линия терапии после отмены ингибиторов CDK4/6;
- Применение ингибиторов CDK4/6 в составе неоадьювантной терапии;
- Применение ингибиторов CDK4/6 в комбинации с иммунобиологическими препаратами;
- Работы, не содержащие в себе количественной информации о редукции дозы (интенсивность, время до редукции, доля).

Критериями включения были:

- Клинические исследования и исследования реальной клинической практики, оценивающие применение ингибиторов CDK4/6 при лечении пациенток с метастатическим HR⁺/HER2⁻ распространённым РМЖ;
- Клинические исследования и исследования реальной клинической практики, оценивающие редукцию дозы или интенсивность дозы применяемых ингибиторов CDK4/6;

² The PRISMA2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>

- Исследования реальной клинической практики, включавшие все 3 ингибитора CDK4/6 (рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб).

Извлечение данных из подходящих исследований, соответствующих критериям включения, проводилось независимо двумя авторами. Извлекали следующую информацию: название, фамилия и инициалы первого автора, год публикации, журнал, тип исследования, состояние пациентов, возраст и число пациентов, схема лечения, ответ на терапию, дизайн исследования, а также данные о редукции дозы (доля пациентов, которым выполнена первая и, при наличии, вторая редукция, время до редукции дозы, интенсивность дозирования). Полученные данные объединяли без количественного синтеза результатов отдельных однородных исследований с помощью метаанализа [22].

Количественные данные о редукции дозы извлекались вместе с доверительными интервалами (ДИ), минимальными и максимальными значениями данных там, где эта информация присутствует, однако ДИ были неприменимы к долям пациентов, которым выполнена редукция ввиду того, что доля пациентов не является средним значением.

На рисунке 1 изображена диаграмма, отражающая стратегию поиска публикаций.

Работы, систематизирующие данные о редукции дозы для всех 3 ингибиторов CDK4/6 нами обнаружены не были. В связи с этим ниже представлено обобщение имеющихся в настоящий момент в литературе данных по этому вопросу, а также обсуждены потенциальные сопутствующие проблемы с приверженностью терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о модификации дозы, представленные в РКИ, суммированы в табл. 1.

В масштабных исследованиях PALOMA-2 и PALOMA-3 снижение дозы препарата палбоциклиба первоначально осуществляется с 125 до 100 мг, на втором этапе — с 100 мг до 75 мг. У пациентов в постменопаузе, по данным PALOMA-2, медиана относительной интенсивности дозы составила 93% в группе палбоциклиба, а редукция потребовалась для 39,4% пациентов. При этом медианное время до первого снижения дозы составило 3,2 мес. (1–28 мес.). Вторая редукция была необходима 36% пациентам [13, 20, 21]. Подробный анализ исследования PALOMA-3 [21, 23] показал, что медиана относительной интенсивности дозы сопоставима с данными в PALOMA-2 и составила 89,8%, для плацебо — 100%. В группе палбоциклиба 42,3% в пре- и 31,8% пациентам в постменопаузе потребовалось снижение дозы. Среди пациентов, у которых было только одно снижение дозы, медиана времени до снижения составила 57,0 дней (со 125 до 100 мг) и 36,0 дней (со 125 до 75 мг). У

пациентов, которым проводили два снижения дозы, среднее время до первого снижения составляло 33,5 дня (со 125 до 100 мг), а среднее время до второго составляло 119,5 дней (со 100 до 75 мг). Среди пациентов в группе палбоциклиба, которым было выполнено по крайней мере одно снижение дозы, только 31% получали лечение в дозе 100 мг и 9% — 75 мг [22]. Таким образом, по результатам клинических исследований препарата палбоциклиб, редукция дозы потребовалась в среднем 39,4–42,3% пациентам. Согласно данным объединённого анализа J. Ettl и соавт. [21], включавшего результаты исследований препарата палбоциклиб PALOMA-1, -2, -3, 413 пациентам из 875 (47,2%) потребовалась редукция дозы. При этом вторая редукция дозы потребовалась для 105 из 413 пациентов (24,4%). Медиана времени до первой редукции дозы в проведённом объединённом анализе составила 70 дней (интервал 15,0–1269,0 дней). Медиана времени до второй редукции дозы составила 106,0 дней (интервал 29,0–699,0 дней). [21] Широкий разброс времени до редукции может свидетельствовать о том, что возникновение такой потребности зависит от индивидуальных характеристик пациентов и не может быть предсказано заранее.

Редукция дозы абемациклиба описана в исследованиях MONARCH-2 и MONARCH-3 и потребовалась 42,9% и 43,6% пациентов, соответственно. Первое снижение проводили со 150 до 100 мг, а второе — со 100 до 50 мг [24, 25]. Медиана относительной интенсивности дозы составила 86% для абемациклиба и 98% для группы плацебо [25]. При медиане наблюдения 17,8 мес. медиана количества полученных циклов терапии в группе абемациклиба составила 16, в группе плацебо — 15 циклов [25]. Данные о времени до наступления первой и второй модификации дозы, а также распределении пациентов между ними — отсутствовали. Согласно данным объединённого анализа M.P. Goetz и соавт. [26], включающего результаты исследований препарата абемациклиб MONARCH 2 и -3, 42,7% пациентам (в возрасте до 65 лет), 55,4% пациентам (от 65 до 75 лет) и 55,4% пациентам (старше 75 лет) потребовалась редукция дозы.

В исследованиях MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7 описаны данные о редукции дозы при приёме рибоциклиба в общей сложности у 1153 пациентов. Первое снижение проводили с 600 до 400 мг/сут, а второе — с 400 до 200 мг/сут. Снижение дозы не зависело от возраста и статуса эффективности шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Исключение составляют пациенты азиатской популяции, среди которых доля пациентов, которым потребовалось снижение дозы, была выше, чем пациентов без редукции дозы в исследованиях MONALEESA-3 и -7 (MONALEESA-3 — 16,3 и 7,5%; MONALEESA-7 — 40,7 и 28,4% соответственно). В исследовании MONALEESA-2 медиана относительной

интенсивности дозы для группы рибоциклиба составила 65,6%, а для группы плацебо — 99,3% [14]. Редукция дозы потребовалась 57,4 % пациентов в группе рибоциклиба. При этом вторая редукция дозы потребовалась 40% пациентам. Медианное время до первой редукции дозы составило 3 мес. [14]. В исследовании MONALEESA-3 медиана относительной интенсивности дозы для группы рибоциклиба составила 67,8%, для группы плацебо — 99,7% [14]. Редукция дозы потребовалась 38,7% пациентов в группе рибоциклиба. При этом вторая редукция дозы потребовалась 17,4% пациентам. Медианное время до первой редукции дозы составило 2,8 мес. [14]. В исследовании MONALEESA-7 редукция дозы потребовалась 37% пациентов в группе рибоциклиба. При этом вторая редукция дозы потребовалась 27,5% пациентам. Медианное время до первой редукции дозы составило 2,2 мес. [14]. Таким образом, по результатам клинических исследований препарата рибоциклиб, редукция дозы потребовалась 38,7–57,4% пациентам, что в среднем составляет 45,8% [14]. Среди пациентов, которым потребовалось снижение дозы рибоциклиба, большинство составляют те пациенты, кому потребовалось однократное снижение (257 из 375 — 68,5%). Среднее время до первого снижения дозы рибоциклиба с начала исследования составляло от 2 до 3 мес. и в целом соответствовало во всех трех исследованиях (MONALEESA-2 — 3,0 мес., MONALEESA-3 — 2,8 мес., MONALEESA-7 — 2,2 мес.).

Приведённые выше данные РКИ и объединённых анализов подтверждаются результатами исследований рутинной практики. Следует отметить, что снижение дозы вследствие токсичности потребовалось значительному числу пациентов, получающих ингибиторы CDK4/6 (38,7–57,4%). Результаты анализа редукции дозы в исследованиях реальной клинической практики отражены в табл. 2. РКИ безусловно являются «золотым стандартом» с точки зрения однородности полученных данных, однако в указанных выше работах не проводилось прямого сравнения между разными препаратами этого класса. Помимо этого более детальные данные, связанные с редукцией дозы, не были опубликованы. Таким образом, в анализ исследований реальной клинической практики были включены только те исследования, в которых одновременно присутствуют данные для всех трех препаратов этого класса — абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, а также исследования, в которых приведены сведения о времени до второй редукции дозы.

Резюмируя результаты исследований реальной клинической практики, редукция дозы потребовалась 28,1–57,1% пациентам, получавшим ингибиторы CDK4/6. Время до первой редукции дозы составило от 1 до 3 мес., а время до второй редукции — от 4 до 17 мес. с момента начала терапии. Средняя

относительная интенсивность дозы (где ее принимали во внимание) составила от 0,8 до 0,83.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, потребность в редукции дозы является неотложным фактом у значительной части пациентов (28,1–57,4%), получавших препараты этого класса независимо от статуса менопаузы [14, 30]. Несмотря на то, что класс препаратов достаточно хорошо исследован, подробные данные о редукции дозы в публикациях встречаются редко. Немногочисленные сведения о времени до редукции дозы в РКИ и исследованиях реальной клинической практики имеют разброс значений в достаточно широком интервале (от 1 мес. до нескольких лет) [14, 30]. При этом невозможно предсказать, когда и в каком объёме потребуются редукция дозы конкретному пациенту. Начиная терапию пациентам препаратами этой группы, нужно быть готовым к необходимости редукции дозы на любом этапе терапии. Сложная система редукции дозы может создать дополнительные проблемы при коррекции терапии HR⁺/HER2⁻ РМЖ ингибиторами CDK4/6. Следует отметить, что только у рибоциклиба шаг редукции дозы 200 мг соответствует дозировке препарата, т.е. позволяет осуществлять ее путём уменьшения дозы на один приём [14] (Рис. 2).

Для двух других препаратов — абемациклиба и палбоциклиба — редукция дозы требует назначения препарата в другой дозировке, что может привести к снижению приверженности терапии и зависит от доступности конкретных дозировок препаратов в системе обеспечения лекарственными средствами [33]. Более того, фармакокинетические показатели препаратов могут дополнительно ограничивать подбор дозировок: процесс абсорбции абемациклиба, очевидно, является насыщаемым, в результате чего редукция суточной дозы за счёт приёма больших доз 1 р/сут, вместо двукратного применения сниженной дозы может привести к нарушению терапевтической концентрации препарата в крови. Вывод о нежелательности назначения абемациклиба 1 р/сут подтверждается результатами математического моделирования [34]. Актуальность этих вопросов обусловлена различиями в схемах дозирования препаратов. Например, редукция дозы абемациклиба осуществляется по следующей схеме: 150→100→50 мг. При этом препарат доступен во всех указанных дозировках. Для препарата палбоциклиб характерна сходная картина: редукция дозы 125→100→75 мг при тех же доступных дозировках³. Редукция дозы для препарата рибоциклиб проводится по схеме 600→400→200 мг при единственной дозировке 200 мг (см. Рис. 2).

³ Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Общая характеристика лекарственного препарата палбоциклиб. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC



Рисунок 1 – Стратегия поиска публикаций

Таблица 1 – Данные о редукции дозы, извлеченные из рандомизированных клинических исследований

РКИ [ссылка]	Препарат и контрольная группа, (абс.)	Эндокринный партнер	Статус менопаузы	Доля пациентов с редукцией дозы, % (число пациентов) ¹	Медианное время до первой редукции дозы, % (мин–макс)	Доля пациентов со второй редукцией дозы, % (число пациентов) ²	Медиана относительной интенсивности дозы, % (мин–макс), препарат / плацебо ⁵
PALOMA-2 [13, 20, 21]	Палбоциклиб (444) Плацебо (222)	Летрозол	Пост-	39,4% (175/444)	3,2 (1–28)	36 % (63/175)	93,0 (40–110) 99,6 (56–105)
PALOMA-3 [21–23]	Палбоциклиб (347) Плацебо (174)	Фулвестрант	Пре-	42,3% (30/71)	1,2	4,3	89,8 (22–107) 100 (80–100)
			Пост-	31,8% (87/274)			
MONARCH-2 [24]	Абемациклиб (446) Плацебо (223)	Фулвестрант	Пре- Пост-	42,9% (189/441) ³	нд	нд	нд
MONARCH-3 [25]	Абемациклиб (328) Плацебо (165)	Анастрозол или летрозол	Пре-	43,6% (142/326)	нд	нд	86% 98%
MONALEESA-2 [14]	Рибоциклиб (334) Палбоциклиб (334)	Летрозол	Пост-	57,4% (192/334)	3,0	40% (77/192)	65,6% (31,4–99,8%) 99,3% (50,0–111,9%)
MONALEESA-3 [15]	Рибоциклиб (484) Фулвестрант (242)	Фулвестрант	Пост-	38,7% (92/238)	2,8	17,4% (16/92)	67,8% (34,7–99,7%) 98,4% (65,9–131,8%)
MONALEESA-7 [14]	Рибоциклиб (335) Плацебо (337)	Тамоксифен или летрозол или анастрозол	Пре-	37% (91/246) ⁴	2,2	27,5% (25/91)	66,3% (27,9–98,6%) 98,0% (57,1–104,8%)

Примечание: РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ¹ — данные представлены в формате — число пациентов, которым проведена одна и более редукций доз и количество пациентов, которые приняли участие в итоговом анализе данных (может не совпадать с общим числом рандомизированных пациентов); ² — данные представлены в формате — число пациентов, которым проведена вторая редукция дозы и число пациентов, которым проведена одна и более редукций доз; ³ — в исследование включены пациенты как с пре-, так и с постменопаузой (однако в результатах нет данных по каждой из подгрупп); ⁴ — когорта тамоксифена была исключена из анализа, так как комбинация с тамоксифеном не зарегистрирована; ⁵ — медиана относительной интенсивности рассчитывали, как — доза, на одного пациента, деленная на количество дней приема и умноженная на рекомендованную дозировку препарата.

**Таблица 2 – Многоцентровые ретроспективные исследования
 реальной клинической практики**

Первый автор, год [ссылка]	Число пациентов, статус менопаузы	Данные о редукции дозы ¹		
		Палбоциклиб	Абемациклиб	Рибоциклиб
G. Gullick, 2024 [27]	666, пре- и постменопауза	289/537 (53,8%) • Медианный номер цикла первой редукции дозы, n (min–max) — 3 (1–63)	50/85 (58,8%) • Медианный номер цикла первой редукции дозы, n (min–max) — 3 (1–11)	26/44 (59,1%) • Медианный номер цикла первой редукции дозы, n (min–max) — 2 (1–37)
M. Cejuela, 2024 [28]	206, пре- и постменопауза	50/96 (52,1%)	30/56 (53,6%)	28/54 (51,9%)
M.M. Queiroz, 2023 [29]	142, статус менопаузы не уточнен	34/79 (43%) • Время до первой редукции (Me±SD) — 3±8 • Время до второй редукции (Me±SD) — 6±5,1 ⁴	12/21 (57,1%) • Время до первой редукции (Me±SD) — 1±2,8 • Время до первой редукции (Me±SD) — 17±1,4 ⁴	18/42 (42,9%) • Время до первой редукции (Me±SD) — 2±5,9 • Время до первой редукции (Me±SD) — 4±1,5 ⁴
P. Fedele, 2024 [30]	158, статус менопаузы не уточнен	16/57 (28,1%)	19/48 (39,6%)	15/53 (28,3%)
L. Siljander, 2022 ⁴	2572, статус менопаузы не уточнен	Всего 1811 Средняя относительная интенсивность дозы ² — 0,83	Всего 91 Средняя относительная интенсивность дозы — 0,82	Всего 670 Средняя относительная интенсивность дозы — 0,80
S. Palladino, 2023 [31]	3647, пост- и пременопауза	нд/2627 (35%)	нд/291 (44,7%)	нд/729 (22,1%)
K.B. Kristensen, 2021 [32]	128, пост- и пременопауза	нд	нд	60/128 (46,8%) • Пациенты со второй редукцией дозы — 17/60 (28,3 %)³ • Время до первой редукции, Me [min–max] — 2,2 [0,9–17,3] мес. • Время до второй редукции Me [min–max] — 6,5 [1,8–17,5]⁵

Примечание: ¹ — данные о редукции дозы представлены в формате — число пациентов, которым проводилась редукция дозы и общее число пациентов; ² — время до второй редукции отсчитывается от начала наблюдения за пациентом; ³ — средняя относительная интенсивность дозы рассчитывалась как частное от деления общей дозы, рассчитанной на всех пациентов, на количество дней приема препарат, умноженное на рекомендованную дозировку препарата; ⁴ — данные о второй редукции дозы представлены в формате — число пациентов, которым проводилась вторая редукция дозы и число пациентов, которым проводилась редукция дозы; ⁵ — время до второй редукции отсчитывается от начала наблюдения за пациентом.

Таким образом, если при применении препарата рибоциклиб редукция дозы кратная и подразумевает уменьшение числа таблеток с одинаковой дозировкой на один приём, то для препаратов абемациклиб и палбоциклиб редукция дозы требует применения новой упаковки препарата (с меньшей дозировкой)⁵. Следует отметить, что для препарата абемациклиб в случае отсутствия дозировки для первой редукции дозы (100 мг) она может быть

компенсирована разовым приёмом двух таблеток по 50 мг, что приведет к повышению затрат, но режим терапии не будет нарушен⁶. В случае же препарата палбоциклиб отсутствие в доступе необходимой дозировки приведет к отмене терапии.

Учитывая имеющиеся ограничения в обеспечении пациента препаратами для противоопухолевой терапии, их доступность в необходимых дозировках в каждый конкретный момент времени может быть затруднительна. Излишнее ожидание пациентом необходимой дозировки, либо вообще отказ от приёма препарата в исходной дозировке из-за нежелательных явлений,

⁴ Siljander L., Hornemann A.T., Möller A.H. Real-world relative dose intensity in patients with advanced or metastatic breast cancer treated with cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors in Sweden. Presented at the ISPOR Europe Congress 2022, Vienna, Austria and Virtual, 6–9 November 2022. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/isporeusiljander-pdf.pdf?sfvrsn=4e493646_0

⁵ Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Общая характеристика лекарственного препарата рибоциклиб. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

⁶ Государственный реестр лекарственных средств РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата абемациклиб. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ca56c862-7110-4a8f-ad46-ecb8008f14f0

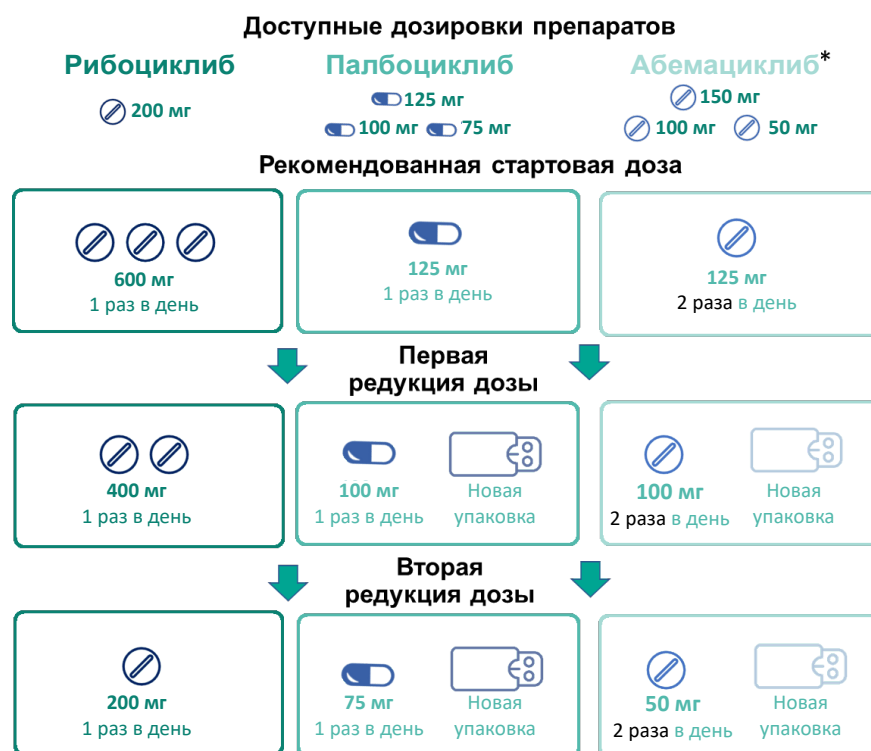


Рисунок 2 – Применение доступных дозировок ингибиторов CDK4/6 при редукции дозы.

Примечание: * для абемациклиба приведена схема дозирования при комбинированной терапии.

либо нарушение режима приёма (кратности, частоты и др.) снижает эффективность терапии. Учитывая это обстоятельство, наличие у такого препарата, как рибоциклиб только одной дозировки и редукция его дозы путём уменьшения числа таблеток на приём, даёт значимое преимущество по сравнению с другими ингибиторами CDK4/6 с точки зрения приверженности пациентов к терапии в рамках всего периода лечения.

Ограничения обзора

Среди исследований реальной клинической практики были отобраны только те работы, которые включали все 3 ингибитора CDK4/6 — рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб. Это ограничение было введено для обеспечения сопоставимости данных и фокусировки на современных стандартах лечения HR⁺/HER2⁻ PMЖ, где эти 3 препарата являются основными терапевтическими опциями. Важно отметить, что значительная часть исследований не содержит подробных количественных данных о редукции доз несмотря на то, что о факте редукции у части пациентов указано в нашей публикации. Вариативность в подходах к отчетности данных по редукции доз (например, способы расчёта относительной интенсивности дозирования или неоднородность временных интервалов для оценки времени до редукции) может затруднить стандартизацию и сравнение результатов между исследованиями. Эта вариативность может быть

обусловлена различиями в клинических протоколах и характеристиках пациентов, что ограничивает возможности для проведения количественного синтеза данных и повышает риск неоднозначности в интерпретации результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных о редукции дозы ингибиторов CDK4/6 при лечении PMЖ типа HR⁺/HER2⁻, опубликованных по результатам РКИ, а также исследований реальной клинической практики, показал, что редукция дозы является единственным способом управления нежелательными явлениями и зачастую требуется более чем половине пациентов, независимо от выбранного препарата. Малая доступность данных о времени возникновения первого и второго снижения дозы, а также широкий разброс значений, затрудняют возможность заранее предсказать его необходимость, а значит, усложняет процесс планирования и организации лекарственного обеспечения. Поэтому, с точки зрения рациональной фармакотерапии, обоснование выбора отдельного препарата этого класса требует всеобъемлющего анализа показателей клинической эффективности, фармакокинетических показателей, а также особенностей администрирования с учётом специфичности системы здравоохранения. Сложный процесс обеспечения лекарственными препаратами может привести к ограниченной

доступности отдельных дозировок препаратов, что в свою очередь, например, при необходимости редукции дозы ингибитора CDK4/6 может привести к значительному снижению приверженности к терапии пациентов и, соответственно, ее эффективности. В этом отношении наличие у препарата рибосиклиб единственной дозировки позволяет исключить потенциальные проблемы со сменой упаковки препарата в случае

необходимости редукции дозы. Исходя из этого, при принятии решения о назначении лекарственной терапии ингибиторами CDK4/6 необходимо руководствоваться принципами рациональной фармакотерапии и учитывать не только клиническую эффективность препаратов и их переносимость пациентами, но также доступность всего спектра дозировок препаратов с учётом предстоящей редукции дозы.

ФИНАСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ВКЛАД АВТОРОВ

Дьяков И.Н. — разработка концепции, сбор и анализ литературных источников, написание черновика рукописи; Зырянов С.К. — разработка концепции, научное руководство, написание рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Viale G., Basik M., Niikura N., Tokunaga E., Brucker S., Penault-Llorca F., Hayashi N., Sohn J., Teixeira de Sousa R., Brufsky A.M., O'Brien C.S., Schmitt F., Higgins G., Varghese D., James G.D., Moh A., Livingston A., de Giorgio-Miller V. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer // *ESMO Open*. – 2023. – Vol. 8, No. 4. – P. 101615. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101615
2. Szostakowska M., Trębińska-Stryjewska A., Grzybowska E.A., Fabisiewicz A. Resistance to endocrine therapy in breast cancer: molecular mechanisms and future goals // *Breast Cancer Res Treat*. – 2019. – Vol. 173, No. 3. – P. 489–497. DOI: 10.1007/s10549-018-5023-4
3. Murphy C.G., Dickler M.N. Endocrine resistance in hormone-responsive breast cancer: mechanisms and therapeutic strategies // *Endocr Relat Cancer*. – 2016. – Vol. 23, No. 8. – P. R337–352. DOI: 10.1530/ERC-16-0121
4. Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F., Harbeck N., Aguilar Lopez P., Barrios C.H., Bergh J., Biganzoli L., Boers-Doets C.B., Cardoso M.J., Carey L.A., Cortés J., Curigliano G., Diéras V., El Saghir N.S., Eniu A., Fallowfield L., Francis P.A., Gelmon K., Johnston S.R.D., Kaufman B., Koppikar S., Krop I.E., Mayer M., Nakigudde G., Offersen B.V., Ohno S., Pagani O., Paluch-Shimon S., Penault-Llorca F., Prat A., Rugo H.S., Sledge G.W., Spence D., Thomssen C., Vobiof D.A., Xu B., Norton L., Winer E.P. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) // *Ann Oncol*. – 2018. – Vol. 29, No. 8. – P. 1634–1657. DOI: 10.1093/annonc/mdy192
5. Lange C.A., Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer // *Endocr Relat Cancer*. – 2011. – Vol. 18, No. 4. – P. 19–24. DOI: 10.1530/ERC-11-0112
6. Hamilton E., Infante J.R. Targeting CDK4/6 in patients with cancer // *Cancer Treat Rev*. – 2016. – Vol. 45. – P. 129–138. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.03.002
7. Hosford S.R., Miller T.W. Clinical potential of novel therapeutic targets in breast cancer: CDK4/6, Src, JAK/STAT, PARP, HDAC, and PI3K/AKT/mTOR pathways // *Pharmgenomics Pers Med*. – 2014. – Vol. 7. – P. 203–215. DOI: 10.2147/PGPM.S52762
8. Thangavel C., Dean J.L., Ertel A., Knudsen K.E., Aldaz C.M., Witkiewicz A.K., Clarke R., Knudsen E.S. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer // *Endocr Relat Cancer*. – 2011. – Vol. 18, No. 3. – P. 333–345. DOI: 10.1530/ERC-10-0262
9. Fernandes M.T., Adashek J.J., Barreto C.M.N., Spinosa A.C.B., de Souza Gutierrez B., Lopes G., Del Giglio A., Aguiar P.N. Jr. A paradigm shifts for the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR⁺/HER2⁻) advanced breast cancer: a review of CDK inhibitors // *Drugs Context*. – 2018. – Vol. 7. – P. 212555. DOI: 10.7573/dic.212555
10. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N., Hurvitz S.A., Chow L., Sohn J., Lee K.S., Campos-Gomez S., Villanueva Vazquez R., Jung K.H., Babu K.G., Wheatley-Price P., De Laurentis M., Im Y.H., Kuemmel S., El-Saghir N., Liu M.C., Carlson G., Hughes G., Diaz-Padilla I., Germa C., Hirawat S., Lu Y.S. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol*. – 2018. – Vol. 19, No. 7. – P. 904–915. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
11. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., Campone M., Petrakova K., Blackwell K.L., Winer E.P., Janni W., Verma S., Conte P., Arteaga CL., Cameron D.A., Mondal S., Su F., Miller M., Elmeliegy M., Germa C., O'Shaughnessy J. 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 //

- Ann Oncol. – 2018. – Vol. 29, No. 7. – P. 1541–1547. DOI: 10.1093/annonc/mdy155. Erratum in: Ann Oncol. – 2019. – Vol. 30, No. 11. – P. 1842.
12. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Zhang K., Theall K.P., Jiang Y., Bartlett C.H., Koehler M., Slamon D. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, No. 4. – P. 425–439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. Erratum in: *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, No. 4. – P. e136. Erratum in: *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, No. 7. – P. e270.
 13. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walshe J.M., Moulder S., Gauthier E., Lu D.R., Randolph S., Diéras V., Slamon D.J. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17. – Vol. 375, No. 20. – P. 1925–1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
 14. Burris H.A., Chan A., Bardia A., Thaddeus Beck J., Sohn J., Neven P., Tripathy D., Im S.A., Chia S., Esteva F.J., Hart L., Zarate J.P., Ridolfi A., Lorenc K.R., Yardley D.A. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer // *Br J Cancer.* – 2021. – Vol. 125, No. 5. – P. 679–686. DOI: 10.1038/s41416-021-01415-9
 15. Müller C., Kiver V., Solomayer E.F., Wagenpfeil G., Neeb C., Blohmer J.U., Abramian A.V., Maass N., Schütz F., Kolberg-Liedtke C., Ralser D.J., Rambow A.C. CDK4/6 Inhibitors in Advanced HR+/HER2 – Breast Cancer: A Multicenter Real-World Data Analysis. *Breast Care (Basel).* – 2023. – Vol. 18, No. 1. – P. 31–41. DOI: 10.1159/000527917
 16. Low J.L., Lim E., Bharwani L., Wong A., Wong K., Ow S., Lim S.E., Lee M., Choo J., Lim J., Chan G., Walsh R.J., Muthu V., Ngoi N., Chong W., Tan S.H., Lee S.C. Real-world outcomes from use of CDK4/6 inhibitors in the management of advanced/metastatic breast cancer in Asia // *Ther Adv Med Oncol.* – 2022. – Vol. 14. – P. 17588359221139678. DOI: 10.1177/17588359221139678
 17. Lange S., Sauerland S., Lauterberg J., Windeler J. The Range and Scientific Value of Randomized Trials // *Dtsch Arztebl Int.* – 2017. – Vol. 114, No. 38. – P. 635–640. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0635
 18. Hariton E., Locascio J.J. Randomised controlled trials – the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials // *BJOG.* 2018. – Vol. 125, No. 13. – P. 1716. DOI: 10.1111/1471-0528.15199
 19. Dang A. Real-World Evidence: A Primer // *Pharmaceut Med.* – 2023. – Vol. 37, No. 1. – P. 25–36. DOI: 10.1007/s40290-022-00456-6
 20. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., Ettl J., Lipatov O., Joy A.A., Harbeck N., Castrellon A., Iyer S., Lu D.R., Mori A., Gauthier E.R., Bartlett C.H., Gelmon K.A., Slamon D.J. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up // *Breast Cancer Res Treat.* – 2019. – Vol. 174, No. 3. – P. 719–729. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4
 21. Ettl J., Im S.A., Ro J., Masuda N., Colleoni M., Schnell P., Bananis E., Lu D.R., Cristofanilli M., Rugo H.S., Finn R.S. Hematologic adverse events following palbociclib dose reduction in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies // *Breast Cancer Res.* – 2020. – Vol. 22, No. 1. – P. 27. DOI: 10.1186/s13058-020-01263-0
 22. Verma S., Bartlett C.H., Schnell P., DeMichele A.M., Loi S., Ro J., Colleoni M., Iwata H., Harbeck N., Cristofanilli M., Zhang K., Thiele A., Turner N.C., Rugo H.S. 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) // *Oncologist.* – 2016. – Vol. 21, No. 10. – P. 1165–1175. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0097
 23. Loibl S., Turner N.C., Ro J., Cristofanilli M., Iwata H., Im S.A., Masuda N., Loi S., André F., Harbeck N., Verma S., Folkert E., Puyana Theall K., Hoffman J., Zhang K., Bartlett C.H., Dowsett M. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results // *Oncologist.* – 2017. – Vol. 22, No. 9. – P. 1028–1038. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0072
 24. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Okera M., Masuda N., Kaufman P.A., Koh H., Grischke E.M., Frenzel M., Lin Y., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, No. 25. – P. 2875–2884. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585
 25. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J., Park I.H., Trédan O., Chen S.C., Manso L., Freedman O.C., Garnica Jaliffe G., Forrester T., Frenzel M., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, No. 32. – P. 3638–3646. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155
 26. Goetz M.P., Okera M., Wildiers H., Campone M., Grischke E.M., Manso L., André V.A.M., Chouaki N., San Antonio B., Toi M., Sledge G.W. Jr. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials // *Breast Cancer Res Treat.* – 2021. – Vol. 186, No. 2. – P. 417–428. DOI: 10.1007/s10549-020-06029-y
 27. Gullick G., Owen C.N., Watkins W.J., Cook S., Helbrow J., Reed H., Squires R., Park S., Weir E., Aquilina F., Webber N., Nye E., Atkinson C., Blair C., Halstead A., Daniels E., Alves A., Chew S., Thomas W., Spensley S., Beresford M., Bowen R., Robinson T. UK multicentre real-world data of the use of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer // *ESMO Real World Data and Digital Oncology.* – 2024. – Vol. 5. – P. 100064. DOI: 10.1016/j.esmorw.2024.100064
 28. Cejuela M., Gil-Torralvo A., Castilla M.Á., Domínguez-Cejudo M.Á., Falcón A., Benavent M., Molina-Pinelo S., Ruiz-Borrego M., Salvador Bofill J. 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. – Vol. 24, No. 10. – P. 8488. DOI: 10.3390/ijms24108488
29. Queiroz M.M., Sacardo K.P., Ribeiro M.F., Gadotti L.L., Saddi R., Oliveira L.J.C., Linck R.D.M., Cruz M.R.S., Barroso-Sousa R., Sahade M., Correa T.S., Mano M.S., Suzuki D.A., Shimada A.K., Katz A. 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. – Vol. 35. – P. 100683. DOI: 10.1016/j.ctarc.2023.100683
30. Fedele P., Landriscina M., Moraca L., Gadaleta-Caldarola A., Cusmai A., Giuliani F., Chiuri V., Giotta F., Pinto A., Mirisola V., Gadaleta-Caldarola G. Standard Versus Reduced CDK4/6 Inhibitor Therapy in Elderly Patients with Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER2⁻Negative Breast Cancer: An Observational Multicenter Study // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13, No. 23. – P. 7441. DOI: 10.3390/jcm13237441
31. Palladino S., Perrone V., Giacomini E., Sangiorgi D., Premoli E., Valsecchi D., Degli Esposti L., Suter M.B. Real-world analysis of the economic and therapeutic burden in advanced breast cancer patients in Italy // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* – 2023. – Vol. 23, No. 9. – P. 1041–1048. DOI: 10.1080/14737167.2023.2234637
32. Kristensen K.B., Thomsen I.M.N., Berg T., Kodahl A.R., Jensen A.B. Dose modifications of ribociclib and endocrine therapy for treatment of ER⁺ HER2⁻ metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* – 2021. – Vol. 188, No. 3. – P. 799–809. DOI: 10.1007/s10549-021-06215-6
33. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Снеговой А.В., Копейка К.А. Анализ особенностей планирования бюджета при обеспечении таргетной терапией пациентов, страдающих раком молочной железы // *Фармакоэкономика: теория и практика.* – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 5–12 DOI: 10.30809/phe.3.2024.1
34. Tate S.C., Sykes A.K., Kulanthaivel P., Chan E.M., Turner P.K., Cronier D.M. A Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Abemaciclib in a Phase I Clinical Trial in Cancer Patients // *Clin Pharmacokinet.* – 2018. – Vol. 57, No. 3. – P. 335–344. DOI: 10.1007/s40262-017-0559-8

АВТОРЫ

Дьяков Илья Николаевич — кандидат биологических наук, генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». ORCID ID: 0000-0001-5384-9866. E-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Зырянов Сергей Кенсаринович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН; заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ». ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: zyryanov_sk@rudn.university