|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-RBC (L011257) |
| **МНН:** | Рибоциклиб |
| **Торговое название** | РИБОЦИКЛИБ |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Лечение положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фульвестрантом |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL011257362 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 13 сентября 2024 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 05 июня 2024 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (964) 791-95-89.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc169515996)

[СПИСОК ТАБЛИЦ 4](#_Toc169515997)

[СПИСОК РИСУНКОВ 5](#_Toc169515998)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 6](#_Toc169515999)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 7](#_Toc169516000)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc169516001)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc169516002)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc169516003)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc169516004)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc169516005)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc169516006)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc169516007)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc169516008)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc169516009)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc169516010)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc169516011)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc169516012)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 14](#_Toc169516013)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 15](#_Toc169516014)

[1.9. Список литературы 15](#_Toc169516015)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 16](#_Toc169516016)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 16](#_Toc169516017)

[2.1.1. Химическая формула 16](#_Toc169516018)

[2.1.2. Структурная формула 16](#_Toc169516019)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 16](#_Toc169516020)

[2.2. Лекарственная форма 17](#_Toc169516021)

[2.2.1. Название лекарственной формы 17](#_Toc169516022)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 17](#_Toc169516023)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 17](#_Toc169516024)

[2.2.4. Форма выпуска 22](#_Toc169516025)

[2.3. Правила хранения и обращения 22](#_Toc169516026)

[2.3.1. Условия хранения и транспортировки 22](#_Toc169516027)

[2.3.2. Срок годности 22](#_Toc169516028)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 22](#_Toc169516029)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 23](#_Toc169516030)

[Введение и резюме 23](#_Toc169516031)

[3.1. Доклиническая фармакология 25](#_Toc169516032)

[3.1.1. Механизм действия 25](#_Toc169516033)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 25](#_Toc169516034)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 27](#_Toc169516035)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 27](#_Toc169516036)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 28](#_Toc169516037)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 28](#_Toc169516038)

[3.2.1. Всасывание 28](#_Toc169516039)

[3.2.2. Распределение 29](#_Toc169516041)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 29](#_Toc169516042)

[3.2.4. Метаболизм 29](#_Toc169516043)

[3.2.5. Выведение 31](#_Toc169516044)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 31](#_Toc169516045)

[3.3. Токсикологические исследования 32](#_Toc169516046)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 32](#_Toc169516047)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 33](#_Toc169516048)

[3.3.3. Генотоксичность 37](#_Toc169516049)

[3.3.4. Канцерогенность 37](#_Toc169516050)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 38](#_Toc169516051)

[3.3.6. Токсикокинетика 38](#_Toc169516052)

[3.3.7. Прочие исследования 39](#_Toc169516053)

[3.3.7.1. Фототоксичность 39](#_Toc169516054)

[3.3.7.2. Местная переносимость 39](#_Toc169516055)

[Список литературы 39](#_Toc169516056)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 40](#_Toc169516057)

[Введение и резюме 40](#_Toc169516058)

[4.1. Фармакокинетика у человека 42](#_Toc169516059)

[4.1.1. Всасывание 44](#_Toc169516060)

[4.1.2. Распределение 44](#_Toc169516061)

[4.1.3. Метаболизм 45](#_Toc169516062)

[4.1.4. Выведение 46](#_Toc169516063)

[4.1.5. Пропорциональность дозе и временная зависимость 46](#_Toc169516064)

[4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 47](#_Toc169516065)

[4.1.6.1. Почечная недостаточность 47](#_Toc169516066)

[4.1.6.2. Печеночная недостаточность 48](#_Toc169516067)

[4.1.6.3. Пол, масса тела и возраст 48](#_Toc169516068)

[4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 48](#_Toc169516069)

[4.2. Фармакодинамика у человека 51](#_Toc169516070)

[4.2.1. Фармакодинамика и механизм действия 51](#_Toc169516071)

[4.2.2. Генетические различия в фармакодинамическом ответе 52](#_Toc169516072)

[4.3. Безопасность и эффективность 53](#_Toc169516073)

[4.3.1. Клиническая эффективность 53](#_Toc169516074)

[4.3.2. Клиническая безопасность 67](#_Toc169516075)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 67](#_Toc169516076)

[Список литературы 68](#_Toc169516077)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 68](#_Toc169516078)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 68](#_Toc169516079)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 70](#_Toc169516080)

[5.3. Инструкции для исследователя 76](#_Toc169516081)

[5.3.1. Показания к применению 76](#_Toc169516082)

[5.3.2. Противопоказания 76](#_Toc169516083)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 77](#_Toc169516084)

[5.3.4. Способ применения и дозы 78](#_Toc169516085)

[5.3.5. Побочное действие 83](#_Toc169516086)

[5.3.6. Передозировка 87](#_Toc169516087)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 87](#_Toc169516088)

[5.3.8. Особые указания 90](#_Toc169516089)

[5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 93](#_Toc169516090)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 94](#_Toc169516091)

# СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 2‑1. Состав лекарственного препарата DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Р-Фарм»). 17

Таблица 2‑2. Сопоставление составов препарата DT-RBC (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Рисарг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария.) в дозировке 200 мг. 18

Таблица 2-3. Результаты ТСКР препарата DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТППО), 200 мг в сравнении с препаратом Рисарг, ТППО, 200 мг. 20

Таблица 3-1. Краткий обзор исследований токсичности рибоциклиба при однократном введении на собаках. 32

Таблица 3-2. Краткий обзор исследования токсичности при многократном введении рибоциклиба. 33

Таблица 4-1. Клинические исследования с оценкой фармакокинетики рибоциклиба 42

Таблица 4-2. Ингибирование ферментов рибоциклибом *in vitro.* 50

Таблица 4-3. Ингибирование транспортера рибоциклибом и метаболитами *in vitro* 50

Таблица 4-4. MONALEESA-2. Результаты оценки эффективности (ВБП), основанные на рентгенологической оценке исследователем (дата окончания сбора данных 02 января 2017 г.) 54

Таблица 4-5. MONALEESA-2. Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКЭ), основанные на оценке исследователем (дата окончания сбора данных 02 января 2017 г.) 55

Таблица 4-6. MONALEESA-2. Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 10 июня 2021 г.) 55

Таблица 4-7. MONALEESA-7 - Результаты оценки эффективности (ВБП) у пациентов, получавших НСИА. 58

Таблица 4-8. MONALEESA-7. Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКЭ), основанные на оценке исследователем, у пациентов, получавших НСИА 59

Таблица 4-9. MONALEESA-7 – Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г. 60

Таблица 4-10. MONALEESA-3 (F2301) - Обновленные результаты оценки ВБП на основе оценки исследователем (дата окончания сбора данных 03 июня 2019 г.) 63

Таблица 4-11. MONALEESA-3 - Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКЭ), основанные на оценке исследователем (дата окончания сбора данных 03 ноября 2017 г.) 64

Таблица 4-12. MONALEESA-3 (F2301) – Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 03 июня 2019 г.) 65

Таблица 5‑1. НЛР, наблюдавшиеся в клиническом исследовании III фазы . 73

Таблица 5-2. Указания по изменению рекомендуемой дозы при НЛР. 78

Таблица 5-3. Изменение дозы и применение при гематологической токсичности. 79

Таблица 5-4. Изменение дозы и применение при гепатобилиарной токсичности. 80

Таблица 5-5. Изменение дозы и применение при удлинении интервала QT 80

Таблица 5-6. Изменение дозы и применение при других проявлениях токсичности\* 81

Таблица 5‑8. НЛР, наблюдавшиеся в клиническом исследовании III фазы. 84

Таблица 5‑9. НЛР, полученные через спонтанные сообщения и литературные источники (частота возникновения неизвестна) 86

**СПИСОК РИСУНКОВ**

Рисунок 2‑1. Структурная формула рибоциклиба сукцината. 16

Рисунок 2-2. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-RBC и Рисаргв дозировке 200 мг в 0,01 М раствора хлороводородной кислоты (раствор по НД). 21

Рисунок 2-3. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-RBC и Рисаргв дозировке 200 мг в буферном растворе с pH 1,2. 21

Рисунок 2-4. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-RBC и Рисарг в дозировке 200 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5 21

Рисунок 2-5. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-RBC и Рисаргв дозировке 200 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8. 22

Рисунок 4-1. График ВБП MONALEESA-2 - График Каплана-Мейера, основанный на оценке исследователем (дата окончания сбора данных 02 января 2017 г.) 54

Рисунок 4-2. График MONALEESA-2. График Каплана-Мейера для ОВИ в общей популяции (дата окончания сбора данных 10 июня 2021 г.) 56

Рисунок 4-3. MONALEESA-7 - График Каплана-Мейера для ВБП в общей популяции на основе оценки исследователем. 58

Рисунок 4-4. MONALEESA-7 - График Каплана-Мейера для ВБП на основе оценки исследователем у пациентов, получавших НСИА 59

Рисунок 4-5. MONALEESA-7 – График Каплана-Мейера для итогового анализа ОВ (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.) 61

Рисунок 4-6. График MONALEESA-7 – График Каплана-Майера для итогового анализа ОВ у пациентов, получавших НСИА (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.) 61

Рисунок 4-7. MONALEESA-3 (F2301) – график Каплана-Мейера для ВБП на основании оценки исследователем (FAS) (дата окончания сбора данных 03 июня 2019 г.) 64

Рисунок 4-8. MONALEESA-3 (F2301) – график Каплана-Мейера для ОВ (популяция полного анализов [FAS]) (дата окончания сбора данных 03 июня 2019 г.) 66

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 13 сентября 2024 г. Брошюры исследователя по препарату DT-RBC (МНН: рибоциклиб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Рисарг (МНН: рибоциклиб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, (производитель: Новартис Сингапур Фармасьютикал Мэньюфекчуринг Пте. Лтд, Сингапур; владелец РУ: Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария).

**Заявляемые показания:**

* для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фульвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор по науке и исследованиям  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| Cmin | Минимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CTCAE | общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений |
| CYP | Цитохром |
| ECOG | Восточная объединенная группа онкологов |
| EMA | European Medicines Agency Европейское агентство лекарственных средств |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика |
| hERG | Human Ether-à-go-go-Related Gene, ген специфических калиевых каналов сердца |
| IC50 | Полуингибирующая концентрация |
| ICH | Международный совет по гармонизации |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| NOEL | No observed effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых эффектов |
| PBPK | Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование |
| QWBA | количественная авторадиография всего тела |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| FDA | Food and Drug Administration / Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| VSS | Кажущийся объем распределения |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АТХ | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| ВБП | Выживаемость без прогрессирования |
| ГнРГ | гонадотропин-рилизинг гормон |
| ДИ | Доверительный интервал |
| МПД | Максимальная переносимая доза |
| НЛР | нежелательные лекарственные реакции |
| НР | Нежелательная реакция |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ОВ | Общая выживаемость |
| РМЖ | Рак молочной железы |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТППО | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ФТП | Функциональные тесты печени |
| ЦНС | Центральная нервная система |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 13-сен-2024 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Местнораспространенный рак молочной железы (МРРМЖ) является весьма гетерогенным понятием и подразумевает под собой опухолевое поражение молочной железы различных размеров с вовлечением и без кожи или стенки грудной клетки, а также с наличием метастазов в подмышечных лимфатических узлах, или ипсилатеральной надключичной, подключичной областях, а также во внутригрудных лимфатических узлах.

Метастатический РМЖ (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие.

Рибоциклиб является селективным ингибитором циклинзависимой киназы (CDK) 4 и 6, что приводит к значениям 50 % ингибирования (IC50) 0,01 (4,3 нг/мл) и 0,039 мкМ (16,9 нг/мл) в биохимических анализах, соответственно. Эти киназы активируются при связывании с D-циклинами и играют решающую роль в сигнальных путях, что приводит к прогрессированию клеточного цикла и клеточной пролиферации. Комплекс циклин D-CDK4/6 регулирует прогрессирование клеточного цикла посредством фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb). В России рибоциклиб зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2018 г.

Для изучения рибоциклиба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства рибоциклиба.

Эффективность и безопасность рибоциклиба были установлены в крупных ориентировочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях MONALEESA-2 (CLEE011A2301) и CLEE011E2301 MONALEESA-7 (CLEE011E2301) на пациентах с гормон-рецептор-положительным HER2-негативным распространенным раком молочной железы. Результаты оценки эффективности показали статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования у пациентов.

*In vitro* было установлено, что кажущаяся пассивная проницаемость рибоциклиба является умеренной в монослоях клеток Caco-2 и высокой в гепатоцитах человека. Абсолютная биодоступность рибоциклиба у человека неизвестна. Основываясь на исследовании взаимодействия *in vivo* с сильным ингибитором CYP3A4, можно предположить некоторую степень метаболизма при первом прохождении. Время достижения Cmax (Tmax) после приема внутрь рибоциклиба составляло от 1 до 4 часов. На основании анализа популяционной фармакокинетики кажущийся объем распределения рибоциклиба в равновесном состоянии (Vss/F) составил 1090 л.

Метаболизм рибоциклиба *in vitro* оценивали в гепатоцитах мышей, крыс, собак, обезьян и человека. Рибоциклиб являлся субстратом для метаболизма в печени у всех изученных видов. CYP3A4 и в меньшей степени FMO3 были идентифицированы как ферменты, отвечающие за большую часть метаболического клиренса). Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что рибоциклиб выводится у человека главным образом путем печеночного метаболизма. Рибоциклиб и его метаболиты в основном выводятся с калом, с незначительным выведением с мочой.

Общая оценка профиля безопасности препарата основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с положительным по гормонам НЕR2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы, в котором 582 пациента получали препарат в сочетании с ингибитором ароматазы, 483 пациента получали препарат в комбинации с фулвестрантом. Медиана продолжительности терапии в рамках объединенного анализа данных клинических исследований Ш фазы препаратом составляла 16,53 месяцев, при этом 61 ,7% пациентов получали данное лечение >12 месяцев.

В рамках исследований III фазы уменьшение дозы в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ), независимо от причины их возникновения, имело место у 37,3% пациентов, получавших препарат безотносительно от типа препарата(ов) в комбинации и у 3,4% пациентов, получавших плацебо. Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НЯ, сообщалось у 7,0% пациентов, получавших препарат в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, и у 2,9% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НЯ, которые привели к досрочному прекращению лечения препаратом в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (2,0%), повышение активности АСТ (1,4%) и рвота (0,8%). В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 21 случаях (2,0%) у пациентов, получавших лечение препаратом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, по сравнению с 16 случаями (2,0 %) у пациентов, получавших лечение плацебо в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций. Исключая наиболее частую причину летального исхода – прогрессирование заболевания, были репортированы З фатальных исхода при лечении препаратом в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого респираторного дистресс-синдрома, развитие острой дыхательной недостаточности и внезапная смерть (при развитии гипокалиемии III степени и удлинения интервала (QT П степени). Несмотря на то, что было два случая нарушения дыхания, только один был подтвержден, как связанный с проводимой терапией.

Наиболее частыми НЛР в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой >20% и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, головная боль, кашель, тошнота, утомляемость, диарея, рвота, запор, алопеция и кожная сыпь.

Наиболее частыми НЛР 3/4 степени в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой >2% и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, отклонения от нормы функциональных тестов печени, лимфопения, гипофосфатемия и рвота.

DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, – воспроизведенный препарат рибоциклиба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату рибоциклиба Рисарг (владелец РУ: ООО «Новартис Оверсиз Инвестментс АГ», Швейцария), имея незначительные в составе пленочной оболочки. Для доказательства эквивалентности препарата DT-RBC были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Рисарг (владелец РУ: Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария.) в дозировке 200 мг (в четырех модельных средах: ацетатном буферном растворе с рН 4,5, фосфатном буферном растворе с рН 6,8, буферном растворе с pH 1,2, а также в среде по НД (0,01 М хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Рисарг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата рибоциклиба позволит снизить цену современной терапии местнораспространенного и метастатического рака молочной железы и повысить её доступность.

# ВВЕДЕНИЕ

## Химическое название

7-циклопентил-N,N-диметил-2-{[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино}-7H-пирроло [2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид

## Международное непатентованное название

Рибоциклиб.

## Торговое название

Торговое наименование – РИБОЦИКЛИБ

Внутреннее название продукта – DT-RBC

Внутренний код продукта – L011257

## Активные ингредиенты

Действующее вещество – рибоциклиб.

## Фармакологическая группа

Противоопухолевые средства. Протеинкиназы ингибитор.

## Код по АТХ

L01XE42

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### Общие сведения о заболевании

В структуре онкологической заболеваемости во всём мире рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место по смертности от рака всех локализаций у женщин [1]. Распространённость местнораспространённого рака молочной железы (МРРМЖ) в различных странах мира варьирует, составляя 5-15%, а в ряде случаев достигая 27% среди всех форм опухолевого поражения молочной железы у женщин [2]. Как показывает анализ O.D. Balogun [3], возраст женщин, у которых впервые устанавливается диагноз рака молочной железы, значительно варьирует. Так, в США средний возраст, при котором устанавливается диагноз, составляет 61 год, при этом в развивающихся странах – 46-55 лет, поражая женщин работоспособного возраста, что влияет на экономическую нагрузку здравоохранения. В развивающихся странах в 20-40% случаев РМЖ диагностируется во второй стадии заболевания [4]. В Российской Федерации РМЖ имеет низкую выявляемость и сопровождается высокими показателями смертности равной 17,1-17,5 на 100 000 населения [5].

Метастатический РМЖ (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие. По данным метаанализа 75 рандомизированных клинических исследований III фазы, опубликованных в 1998–2007 гг., медиана общей выживаемости больных мРМЖ от начала химиотерапии (ХТ) 1-й линии составляет 20,7 мес, от начала гормонотерапии (ГТ) 1-й линии — 31,1 мес [6], а в общей популяции только около 20 % пациенток живут более 5 лет [7]. Кроме увеличения продолжительности жизни, важнейшей целью лечения мРМЖ является улучшение ее качества.

### Существующие варианты терапии

Выбор метода лечения РМЖ зависит от многих факторов, в числе которых основное значение имеет стадия заболевания, а также уровень развитости медицины в различных странах. Своеобразное течение рака молочной железы и биологические особенности обусловливают использование на определённых этапах заболевания хирургического, лучевого и лекарственного методов лечения. Схемы химиотерапии используют самые разнообразные. Традиционная схема лечения таких больных включает проведение неоадъювантной химиотерапии, местного лечения (облучение, операция) и адъювантной терапии [8]. Начинать лечение местнораспространённого РМЖ рекомендуют с неоадъювантной (предоперационной) химиотерапии.

Основные принципы лекарственной терапии диссеминированного РМЖ заключаются в следующем:

• при наличии 2 методов с одинаковой предполагаемой эффективностью предпочтителен менее токсичный из них;

• при отсутствии убедительных признаков прогрессирования не следует менять терапию за исключением случаев неприемлемой токсичности;

• при планировании терапии следует учитывать результаты предшествующего лечения, а также последующие мероприятия;

• оценку эффекта следует проводить одними и теми же методами, выбранными в начале лечения.

Новейшими маркерами чувствительности к современной терапии относятся PD-L1, TILs, MSI. Так, при выявлении MSI возможно назначение пембролизумаба вне зависимости от локализации опухоли, а высокая экспрессия PD-L1 дает возможность использовать атезолизумаб в лечении метастатического трижды негативного рака молочной железы. Таким образом, мы пришли к пониманию, что рак молочной железы представляет собой гетерогенную группу заболеваний, имеющих разный прогноз и требующих различных подходов в лечении.

Следует отметить, что среди всех фенотипов рака молочной железы подавляющее большинство относится к люминальным HER2-отрицательным подтипам (определяется экспрессия рецепторов эстрогенов и/или прогестерона) и составляет примерно 70% [9]. Наличие рецепторов эстрогена и/или прогестерона в опухоли, с одной стороны, определяет чувствительность опухоли к эндокринотерапии, с другой – более благоприятный прогноз.

При одинаковой эффективности гормонотерапия имеет благоприятный профиль токсичности и тем самым позволяет сохранить качество жизни больных, что и определило стандарт первой линии лечения люминального HER2-отрицательного подтипа мРМЖ при отсутствии висцерального криза.

Стандартная 1-я линия лечения ингибиторами ароматазы позволяет достичь медианы ВБП 10–13 месяцев, что несколько улучшило результаты лечения тамоксифеном (ВБП составляла от 6 до 9 мес.). В исследовании FALCON применение фулвестранта в качестве I линии лечения увеличило медиану времени до прогрессирования до 16,6 мес. против 13,8 мес. для анастрозола. Кроме того, при проведении подгруппового анализа было показано, что для больных без висцеральных метастазов медиана ВБП составила 22,3 мес. по сравнению с 13,8 мес. для больных с висцеральными метастазами [10].

### Вводная информация по исследуемой терапии

Рибоциклиб является селективным ингибитором циклинзависимой киназы (CDK) 4 и 6, что приводит к значениям 50 % ингибирования (IC50) 0,01 (4,3 нг/мл) и 0,039 мкМ (16,9 нг/мл) в биохимических анализах, соответственно. Эти киназы активируются при связывании с D-циклинами и играют решающую роль в сигнальных путях, что приводит к прогрессированию клеточного цикла и клеточной пролиферации. Комплекс циклин D-CDK4/6 регулирует прогрессирование клеточного цикла посредством фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb).

На сегодняшний день стандартом первой линии лечения женщин HR+-HER2- распространённым РМЖ являются ингибиторы ароматазы, к которым через некоторое время у пациентов развивается [резистентность.](http://www.bionco.ru/dict/r/resistance/) Поэтому разработка препаратов, повышающих чувствительность опухоли к гормональным препаратам, является актуальной задачей для клиники.

Рибоциклиб - селективный ингибитор циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK), которые регулируют смену фаз G1-S клеточного цикла. Во многих видах опухолей в результате генетических мутаций активность циклинзависимых киназ повышается, что приводит к бесконтрольному росту и делению раковых клеток. Основанием для одобрения препарата послужили результаты III фазы клинического исследования MONALESSA-2 (NCT01958021), включившего 668 пациентов в 223 исследовательских центрах. Цель исследования заключалась в сравнительной оценке эффективности комбинации рибоциклиба с летрозолом (гормональный препарат – ингибитор ароматазы) и комбинации плацебо с летрозолом в качестве первой линии системной химиотерапии.

Рибоциклиб – это второй противоопухолевый препарат из класса ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6, разрешенных для терапии онкологических больных после палбоциклиба. FDA одобрило рибоциклиб для лечения рака молочной железы в сочетании с ингибитором ароматазы в 2017 году. В России препарат зарегистрирован и используется с 2018 г.

Наиболее частыми НЛР в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой >20% и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, головная боль, кашель, тошнота, утомляемость, диарея, рвота, запор, алопеция и кожная сыпь.

Наиболее частыми НЛР 3/4 степени в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой >2% и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, отклонения от нормы функциональных тестов печени, лимфопения, гипофосфатемия и рвота.

DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, – воспроизведенный препарат рибоциклиба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату рибоциклиба Рисарг (владелец РУ – Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария.), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Рисарг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата рибоциклиба позволит снизить цену современной терапии местнораспространенного и метастатического рака молочной железы и повысить её доступность.

## Ожидаемые показания к применению

Для лечения:

* Положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фульвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее.

## Список литературы

1. Выявление рака молочной железы: состояние проблемы, пути решения / Л.М. Александрова [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016.– Том 5, №2. – С 34-39.
2. Attasara P. Hospital-Based Cancer Registry 2010-2011 / P. Attasara // Bangkok: National Cancer Institute, Department of Medical Services Ministry of Public Health Thailand; – 2011.
3. Balogun O.D. Locally advanced breast cancer -strategies for developing nations / O.D. Balogun, S.C. Formenti // Front Oncol. – 2015. – V. 27, № 5. – P. 89.
4. Unger-Saldana K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries / K. Unger-Saldana // World J Clin Oncol. –2014. – V. 5, № 3. – P. 465-477.
5. Максимова Т.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и некоторых зарубежных странах / Т.М. Максимова, В.Б. Белов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.– 2012. – № 1. – С. 9-12
6. Saad E., Katz A., Machado K., Buyse M.Post-progression survival (PPS) and overall survival (OS) according to treatment type in contemporary phase III trials in advanced breast cancer (ABC). SABCS 2009; abstr 5116.
7. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:4891–8
8. Султансеитов Ш.С. Неоадъювантная химиотерапия местно-прогрессирующего рака молочной железы / Султансеитов Ш.С. // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 4-2. С. 109-112
9. Anderson W.F., Chatterjeen N., Ershler W. et al. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Nov;76(1):27-36
10. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E. etal. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mgfor hormone receptor-positive advanced breastcancer (FALCON): an international, randomised,double-blind, phase 3 trial. *Lancet*.2016;388(10063):2997

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

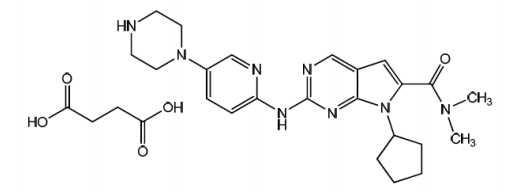
## Описание свойств исследуемого препарата

### Химическая формула

C23H30N8O

### Структурная формула

Рисунок 2‑1. Структурная формула рибоциклиба сукцината.



**Молекулярная масса:** 434,55 г/моль

### Физико-химические и фармацевтические свойства

Рибоциклиб представляет собой гигроскопичный кристаллический порошок от желтого до коричневого цвета, растворимый в кислой водной среде, становящийся менее растворимым по мере повышения pH.

## Лекарственная форма

### Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-RBC планируется выпускать в единственной дозировке - 200 мг.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, розовошо с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого с желтоватым оттенком цвета.

В таблице 2-1 приведен состав лекарственного препарата рибоциклиб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Р-Фарм»).

### Состав лекарственной формы

Таблица ‑. Состав лекарственного препарата DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Р-Фарм»).

| **Для дозировки** | | **200 мг** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Рибоциклиб  в виде рибоциклиба сукцината | 200,00 мг  254,40 мг | |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 101 | 67,44 мг | |
| Гипролоза с низкой степенью замещения | 48,12 мг | |
| Кросповидон | 42,04 мг | |
| Магния стеарат | 14,82 мг | |
| Кремния диоксид коллоидный | 3,18 мг | |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **430,00 мг** | |
| *Пленочная оболочка:* | 21,50 мг | |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид (Е171) – 21,8 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; железа оксид желтый (Е172) – 2,0 %; железа оксид красный (Е172) – 1,2 %. |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **451,50 мг** | |
| **Примечание:**  \*макрогол с молекулярной массой 3350 (USP, Ph. Eur. - макрогол 3350, JP – макрогол 4000) |  | |

Препарат DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200мг, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ референтному препарату рибоциклиба Рисарг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), имея различия в составе пленочной оболочки (табл. 2-2).

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 200 мг. Сопоставление составов DT-RBC (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Рисарг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), представлено в табл. 2-2. ниже.

Таблица ‑. Сопоставление составов препарата DT-RBC (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Рисарг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария.) в дозировке 200 мг.

| **Компонент** | **DT-RBC** | **Рисарг** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Рибоциклиб  В виде рибоциклиба сукцината | 200,00 мг  254,40 мг | 200,00 мг  254,40 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 67,44 мг | 67,44 мг |
| Гипролоза низкозампещенная | 48,12 мг | 48,12 мг |
| Кросповидон (тип А) | 42,04 мг | 42,04 мг |
| Магния стеарат | 14,82 мг | 14,82 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 3,18 мг | 3,18 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **430,00 мг** |  |
| *Пленочная оболочка:* | | |
| (поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид (Е171) – 21,8 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; железа оксид желтый (Е172) – 2,0 %; железа оксид красный (Е172)– 1,2 %) | 21,50 мг | **-** |
| Премикс оболочки белый, премикс оболочки черный, премикс оболочки красный.  Премикс оболочки белый: поливиниловый спирт (частично гидролизованный), титана диоксид (Е171), тальк, лецитин соевый, камедь ксантановая;  Премикс оболочки черный: поливиниловый спирт (частично гидролизованный), краситель железа оксид черный (Е172), тальк, лецитин соевый, камедь ксантановая;  Премикс оболочки красный: поливиниловый спирт (частично гидролизованный), краситель железа оксид красный (Е172), тальк, лецитин соевый, камедь ксантановая. | **-** | 17,20 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **451,50 мг** | **447,20** **мг** |

Рибоциклиба сукцинат классифицируется как соединение IV класса по системе классификации биофармацевтических препаратов (BCS). Рибоциклиба сукцинат имел высокую растворимость в водном буфере при pH 4,5 или ниже и в биологически значимых средах при pH 5,0 и pH 6,5, а также более низкую растворимость в водном буфере при pH 6,8 и pH 7,5.

Для доказательства эквивалентности препарата DT-RBC был проведен тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) в сравнении с референтным препаратом Рисарг (владелец РУ - Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария) в дозировке 200 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл. Для испытания использовали четыре среды растворения: 0,01 М раствор хлороводородной кислоты (среда по НД), буферный раствор pH 1,2, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин выполняли методом УФ-спектрофотометрии.

Кинетика растворения лекарственных средств считается эквивалентной, если значение фактора подобия (f2) лежит в пределах от 50 до 100. В том случае, если более 85 % лекарственного средства переходит в раствор в течение 15 мин, кинетика растворения считается эквивалентной без математической оценки. Оценка фактора подобия (сходимости) основана на следующих условиях:

а) минимальное количество временных точек – 3 (не считая нулевой точки отбора);

б) для обоих сравниваемых лекарственных препаратов выбираются одинаковые временные точки;

в) для каждой временной точки необходимо минимум 12 значений степени высвобождения действующего вещества для обоих лекарственных препаратов;

г) для каждого из составов допускается не более одного случая превышения среднего значения степени высвобождения 85 %;

д) относительное стандартное отклонение (ОСО) для степени высвобождения действующего вещества в первой временной точке любого из лекарственных препаратов не должно превышать 20 %, а во всех последующих - не более 10 %.

Для сред растворения с низким высвобождением и высокой вариабельностью лекарственных препаратов расчет фактора подобия *f2* не применим.

Согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г № 85) в случае несоответствия критерию приемлемости по *f*2 профили растворения можно сравнивать, используя альтернативные методы. Для сред растворения, в которых высвобождение не достигло 85 % у обоих препаратов, следует использовать сравнение профилей растворения с использованием фактора различия *f1*.

Критерий приемлемости для фактора подобия (*f2*) составляет от 50 до 100, что подтверждает сопоставимость профилей растворения.

Если в течение 15 мин растворилось более 85 % действующего вещества (от номинального количества), профили растворения признаются сопоставимыми без дальнейшей математической обработки данных.

Критерий приемлемости для фактора различия (*f1*) составляет от 0 до 15, что подтверждает сопоставимость профилей растворения.

В средах 0,01 М раствор хлороводородной кислоты, буферном растворе с pH 1,2 и ацетатный буферный раствор pH 4,5 наблюдалось высвобождение менее 85 % рибоциклиба в течение 15 минут, в связи с чем выполнена математическая оценка определения фактора подобия и установлено, что кинетика растворения рибоциклиба эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата

Также, после математической оценки определения фактора различия *f1*, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в среде фосфатный буферный раствор pH 6,8. Результаты ТСКР приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

Таблица 2-3. Результаты ТСКР препарата DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТППО), 200 мг в сравнении с препаратом Рисарг, ТППО, 200 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество рибоциклиба, высвободившееся в среду растворения, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **РИБОЦИКЛИБ** | **РИСАРГ** |
| **таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг** | **таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг** |
| **серия 010824Х** | **серия**  **SJYC2** |
| 0,01 М хлороводородная кислота (среда по НД) | 5  10  15  20  30  45  60 | 6,53  17,59  29,78  42,63  69,12  101,89  102,97 | 7,75  21,34  36,60  49,01  78,27  96,06  98,8878,27 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***60,6*** | |
| Буферный раствор рН 1,2 | 5  10  15  20  30  45  60 | 4,28  13,17  25,39  34,60  55,90  93,77  98,54 | 5,33  18,71  33,46  45,65  72,49  95,43  96,24 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***54,1*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 5  10  15  20  30  45  60 | 7,05  17,74  31,82  43,91  65,58  98,42  99,44 | 5,18  17,84  31,21  43,99  71,25  95,60  97,14 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***76,9*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 5  10  15  20  30  45  60 | 4,63  11,50  22,32  32,85  48,45  76,98  80,42 | 4,31  12,12  23,07  31,82  56,94  72,93  80,32 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Не применимо*** | |
| ***фактор различия f1*** | | ***5,44*** | |

Рисунок 2-2. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-RBC и Рисаргв дозировке 200 мг в 0,01 М раствора хлороводородной кислоты (раствор по НД).

Рисунок 2-3. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-RBC и Рисаргв дозировке 200 мг в буферном растворе с pH 1,2.

Рисунок 2-4. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-RBC и Рисарг в дозировке 200 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

Рисунок 2-5. Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-RBC и Рисаргв дозировке 200 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

По результатам исследования кинетика растворения лекарственного препарата «РИБОЦИКЛИБ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг» производства ООО «Р-Опра», Российская Федерация и «РИСАРГ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг» производства (выпускающий контроль качества) ООО «СКОПИНФАРМ», Российская Федерация признана эквивалентной во всех средах растворения. Для сравнения профилей растворения в среде фосфатный буферный раствор рН 6,8 применяли альтернативные методы статистической обработки с использованием *f1*.

### Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

По 63 таблетки в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку помещают в пачку из картона коробочного.

## Правила хранения и обращения

### Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25°C.

### Срок годности

2 года.

### Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-RBC (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат рибоциклиба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату рибоциклиба Рисарг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-RBC были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата рибоциклиба. Поскольку лекарственный препарат DT-RBC является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения рибоциклиба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства рибоциклиба.

Рибоциклиб является селективным ингибитором циклинзависимой киназы (CDK) 4 и 6, что приводит к значениям 50 % ингибирования (IC50) 0,01 (4,3 нг/мл) и 0,039 мкМ (16,9 нг/мл) в биохимических анализах, соответственно. Эти киназы активируются при связывании с D-циклинами и играют решающую роль в сигнальных путях, что приводит к прогрессированию клеточного цикла и клеточной пролиферации. Комплекс циклин D-CDK4/6 регулирует прогрессирование клеточного цикла посредством фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb).

Рибоциклиб быстро всасывался после однократного применения внутрь, при этом Tmax в плазме крови мышей, крыс, собак и обезьян составляло от 0,25 до 4 ч, что сопоставимо Tmax у человека (2-4 ч). Биодоступность после перорального введения была умеренной у мышей, крыс и собак (65 %, 37,1-55 % и 63,8-85,6 %, соответственно) и низкой (16,6 %) у обезьян.

У мышей, крыс, собак и обезьян после в/в введения рибоциклиба наблюдался клиренс от умеренного до высокого. Период полувыведения из плазмы крови был умеренным (1,91-5,0 ч) у мышей, крыс и обезьян и длительным у собак и человека (12-38,8 ч и 49,4 ч, соответственно). Объем распределения был высоким (от 7,88 до 27,9 л/кг) у разных видов. Распределение в тканях у белых и пигментированных крыс оценивали с помощью количественной авторадиографии всего тела (QWBA). Рибоциклиб активно распределялся в тканях, за исключением головного мозга, и быстро выводился из большинства тканей. Самые высокие концентрации радиоактивности у белых крыс после в/в введения были обнаружены в щитовидной железе, почках, шишковидном теле, гипофизе, мозговом веществе надпочечников и селезенке. После перорального введения самые высокие концентрации в тканях были обнаружены в гипофизе, препуциальной железе, щитовидной железе и селезенке. Метаболизм рибоциклиба *in vitro* оценивали в гепатоцитах мышей, крыс, собак, обезьян и человека. Рибоциклиб являлся субстратом для метаболизма в печени у всех изученных видов. CYP3A4 и в меньшей степени FMO3 были идентифицированы как ферменты, отвечающие за большую часть метаболического клиренса. Скорость метаболизма была самой высокой в гепатоцитах обезьян, крыс и человека. Все метаболиты человека, идентифицированные *in vitro*, впоследствии были обнаружены *in vivo*, за исключением конъюгатов глутатиона М2 и М5. Рибоциклиб подвергался интенсивному метаболизму *in vivo* у крыс, собак и человека. У крыс в метаболизме преобладало прямое сульфатирование II фазы, тогда как у собак и человека пути метаболизма были преимущественно окислительными. Самки крыс имели более низкую экспозицию рибоциклиба по сравнению с самцами из-за более выраженной II фазы метаболизма сульфатного метаболита М8. Большая часть поглощенной радиоактивности, связанной с лекарственным препаратом, выводится путем метаболизма с желчью, а незначительная фракция – посредством прямой секреции с мочой и калом. После перорального введения крысам большая часть радиоактивно меченного вещества выводилась из организма в течение первых 24 часов. Напротив, выведение у собак было медленным, с периодом отбора образцов 336 ч, необходимым для надлежащего восстановления

Токсикологическая программа исследования рибоциклиба включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности и другие специфические токсикологические тесты.

Токсичность при однократном введении оценивалась на собаках. Все дозы были переносимыми, но МПД считалась равной 100 мг/кг при введении 25, 50, 100, 150 мг/кг через желудочный зонд и 5 мг/кг при введении 2, 5, 10 мг/кг внутривенно.

В исследованиях токсичности при многократном введении на крысах и собаках наблюдалось воздействие на костный мозг (гипоцеллюлярность), лимфоидную ткань (истощение лимфоидной ткани), гепатобилиарную систему (пролиферативные изменения, холестаз, песчаные камни в желчном пузыре и скопившаяся желчь) и семенники (атрофия). В исследованиях токсичности для собак, проводившихся в течение 4 недель лечения, также сообщалось об увеличении интервала QT и воздействии на слизистую оболочку кишечника (атрофия), кожу (атрофия) и кости/ребра (снижение образования костной ткани). Только в исследованиях токсичности на крысах наблюдались изменения в легких (увеличение числа альвеолярных макрофагов) и почках (одновременная дегенерация и регенерация эпителиальных клеток канальцев).

В исследованиях продолжительностью до 15 недель у крыс не наблюдалось смертности, обусловленной рибоциклибом. В 27‑недельном исследовании двое самцов, получавших 150 мг/кг/сут, были подвергнуты эвтаназии в предсмертном состоянии на 120‑й и 149‑й дни, соответственно. Считалось, что их гибель, возможно, произошла из-за инфильтрата альвеолярных макрофагов, обусловленного рибоциклибом, что привело к нарушению дыхания. Среднее значение AUC в группе самцов в дозе 150 мг/кг/сут соответствует примерно вдвое большей клинической AUC. В 4‑недельном исследовании на крысах наблюдалось связанное с дозой увеличение слюноотделения и хрипов при дозе ≥ 75 мг/кг/сут и незначительное снижение прироста массы тела у самцов при дозе 150 мг/кг/сут. Снижение прироста массы тела также наблюдалось у самцов, получавших ≥ 75 мг/кг/сут в 15- и 27‑недельных исследованиях. Однако в течение нескольких недель без введения препарата изменения массы тела вернулись, и показатели были несколько выше, чем в контрольной группе. У собак летальных исходов не наблюдалось.

## Доклиническая фармакология

### Механизм действия

Рибоциклиб является селективным ингибитором циклинзависимой киназы (CDK) 4 и 6, что приводит к значениям 50 % ингибирования (IC50) 0,01 (4,3 нг/мл) и 0,039 мкМ (16,9 нг/мл) в биохимических анализах, соответственно. Эти киназы активируются при связывании с D-циклинами и играют решающую роль в сигнальных путях, что приводит к прогрессированию клеточного цикла и клеточной пролиферации. Комплекс циклин D-CDK4/6 регулирует прогрессирование клеточного цикла посредством фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb).

*In vitro* рибоциклиб снижал фосфорилирование pRb, приводя к остановке в фазе G1 клеточного цикла, и уменьшал пролиферацию клеток в клеточных линиях рака молочной железы. *In vivo* монотерапия рибоциклибом приводила к регрессии опухоли, которая коррелировала с ингибированием фосфорилирования pRb.

Исследования *in vivo* с использованием модели полученного от пациента ксенотрансплантата рака молочной железы с положительным рецептором эстрогена по изучению комбинаций рибоциклиба и антиэстрогенов (например, летрозол) привели к превосходному ингибированию роста опухоли с устойчивой регрессией опухоли и замедленным повторным ростом опухоли после прекращения терапии по сравнению с каждым из препаратов по отдельности. Кроме того, противоопухолевую активность рибоциклиба в комбинации с фулвестрантом оценивали *in vivo* у мышей с иммунодефицитом, несущих ксенотрансплантаты рака молочной железы человека ZR751 ER+, и комбинация с фулвестрантом приводила к полному подавлению роста опухоли.

При тестировании на группе линий клеток рака молочной железы с известным ER-статусом рибоциклиб продемонстрировал большую эффективность в ER+ клеточных линиях рака молочной железы по сравнению с линиями ER-. В доклинических моделях, изученных до настоящего времени, для активности рибоциклиба требовался интактный pRb [1].

### Первичная фармакодинамика

***In vitro***

Эффективность и селективность рибоциклиба в качестве ингибитора CDK4/6 определяли с помощью биохимических анализов с использованием отдельных ферментных комплексов. Рибоциклиб ингибировал комплексы CDK4/циклин D1 и CDK6/циклин D3 с IC50 0,008 мкМ и 0,039 мкМ, соответственно, проявляя при этом менее заметную активность в отношении других членов семейства CDK. IC50 для связывания с CDK9 составляла 1,52 мкМ. Эта концентрация аналогична клинической Cmax свободного препарата при терапевтической дозе (600 мг) рибоциклиба (1,2 мкМ).

Ингибирование мишени и влияние на пролиферацию и клеточный цикл были изучены в ряде различных линий раковых клеток, включая клеточные линии рака молочной железы. В клетках Jeko-1 (положительные по белку ретинобластомы (pRb) линия клеток лимфомы из клеток мантийной зоны, содержащая транслоцированный циклин D1) рибоциклиб ингибировал специфическое для CDK4/6 фосфорилирование pRb с IC50 0,18 мкМ. Рибоциклиб также ингибировал поглощение BrdU и индуцировал селективную остановку клеточного цикла G1 в клетках Jeko-1 с IC50 0,08 мкМ и 0,11 мкМ, соответственно.

В других линиях раковых клеток значения IC50 между анализами демонстрировали большую вариабельность, например, в двух HER2-позитивных клеточных линиях рака молочной железы (BT474, HCC1954), где IC50 для пролиферации была значительно выше (1,8-3,3 мкМ), чем IC50 для остановки клеточного цикла (0,07-0,46 мкМ).

Основными метаболитами рибоциклиба, наблюдаемыми в гепатоцитах человека, являются LEQ803 и вторичный метаболит CCI284. Оба были протестированы в клетках Jeko-1, с G1-IC50 0,240 мкМ (LEQ803) и 1,137 мкМ (CCI284). Таким образом, оба метаболита были менее мощными ингибиторами CDK4/6, чем рибоциклиб [2].

***In vivo***

Противоопухолевую активность рибоциклиба *in vivo* оценивали на моделях ксенотрансплантатов мышей и крыс, включая клетки Jeko-1, клеточные линии рака молочной железы человека и ксенотрансплантаты рака молочной железы, полученные от пациентов. В клеточной модели Jeko-1 у мышей SCID рибоциклиб в дозе 150 мг/кг/сут перорально в течение 21 дня вызывал полную регрессию опухоли, что коррелировало с 90 % ингибированием фосфорилирования pRb. После прекращения лечения опухоли вновь быстро росли. Несмотря на увеличение дозы до 300 мг/кг/сут в течение 2‑недельного расширенного периода, противоопухолевая активность была субоптимальной, и в конце периода введения объем опухоли увеличивался.

В модели клеток Jeko-1 у самцов бестимусных крыс максимально переносимой дозой (МПД) был рибоциклиб в дозе 300 мг/кг/сут перорально. Рибоциклиб в дозах 10, 75 и 150 мг/кг/сут снижал фосфорилирование pRB на 35, 80 и 100 %, соответственно. При самом высоком уровне дозы этот эффект сохранялся в течение 24 ч. Полная регрессия опухоли наблюдалась в группах, получавших дозы 75 и 150 мг/кг после 28 дней применения препарата. В группе, получавшей дозу 30 мг/кг, наблюдалось уменьшение объема опухоли на 44 % по сравнению с контрольной группой, получавшей основу. Объединение данных по ФК/ФД предполагает, что для достижения полного эффекта необходимо поддерживать длительную экспозицию в плазме крови, соответствующую приблизительно ≥ 10 мкМ, в течение всего интервала между дозами [2].

На трех моделях ксенотрансплантата линии клеток рака молочной железы, положительных по эстрогеновым рецепторам (ER)+ (KPL-1, ZR751, MCF7) у бестимусных мышей рибоциклиб, вводимый в дозе 75 мг/кг/сут перорально в течение 28 дней, вызывал значительное ингибирование роста опухоли. Экспозиция в плазме крови на модели ксенотрансплантата MCF7 составила AUC 12513 нг.ч/мл и Cmax 2683 нг/мл, что находится в том же диапазоне, что и экспозиция, достигаемая при дозе 600 мг один раз в сутки у человека. При комбинировании рибоциклиба с антагонистом ER фулвестрантом в дозе 5 мг/неделя (подкожная инъекция) противоопухолевый эффект усиливался.

Противоопухолевая активность рибоциклиба была дополнительно изучена на моделях ксенотрансплантата ER+ рака молочной железы, полученных от пациентов (PDX191, HBCx-34), у бестимусных мышей. Введение рибоциклиба в дозе 75 мг/кг/сут 6 дней в неделю в течение 40 дней приводило к значительному снижению роста опухоли в модели PDX191. В модели HBCx-34 рибоциклиб, вводимый отдельно в дозе 75 мг/кг/сут в течение 56 дней, не вызывал значительного ингибирования роста опухоли. Напротив, комбинированное лечение рибоциклибом в дозе 75 мг/кг/сут и нестероидным ингибитором ароматазы летрозолом в дозе 2,5 мг/кг/сут вызывало заметное подавление роста опухоли, при этом в течение 1-месячного периода последующего наблюдения повторного роста опухоли не отмечалось. Рибоциклиб (75 мг/кг/сут) также вводили в комбинации с модулятором ER тамоксифеном (1 мг/кг/сут) перорально в течение 56 дней на модели ксенотрансплантата HBCx-34. Эта схема лечения приводила к значительному ингибированию роста опухоли и усилению противоопухолевой активности по сравнению с монотерапией [2].

### Вторичная фармакодинамика

Влияние рибоциклиба на миелопоэз и отдельные биохимические показатели оценивали в рамках исследования эффективности на самцах бестимусных крыс. Рибоциклиб при всех уровнях доз (30, 75 и 150 мг/кг/сут) вызывал значительное снижение числа лейкоцитов (Л) и абсолютного числа нейтрофилов (АЧН).

Рибоциклиб оценивали на предмет нецелевой активности в отношении 147 связанных с G-белком рецепторов (GPCR), транспортеров, ионных каналов, ядерных рецепторов и ферментов. Активность ингибирования > 50 % при 10 мкМ была обнаружена в отношении 4 мишеней. Из них связывание с PDE4d (IC50 = 0,59 мкМ) происходило в концентрации, соответствующей клинической ситуации (Cmax свободного препарата 1,2 мкМ). Значения IC50 для рецепторов апелина и орексина-2 определены не были.

LEQ803 оценивали на предмет нецелевой активности в отношении 144 GPCR, транспортеров, ионных каналов, ядерных рецепторов и ферментов. Активность ингибирования > 50 % при 10 мкМ была обнаружена в отношении 7 мишеней; однако концентрации IC50 были в 20-900 раз выше клинической Cmax свободного препарата [2].

### Фармакологическая безопасность

Исследования на крысах не выявили какого-либо влияния на дыхательные функции (дыхательный объем, частота дыхания и минутный объем) после однократного перорального введения рибоциклиба в дозе 200 мг/кг. Серия функциональный наблюдений выявила незначительное снижение ректальной температуры через 7 часов после введения препарата, а также снижение активности и вертикальных стоек через 7 и 24 часа после однократной пероральной дозы рибоциклиба 200 мг/кг.

Рибоциклиб снижал зависимую от концентрации активность hERG-каналов в стабильно трансфицированных клетках HEK293 со значительным ингибированием при концентрациях ≥ 30 мкМ (13,0 мкг/мл). Расчетные значения IC25-, IC50- и IC75 для индуцированной рибоциклибом блокады хвостового тока hERG составили 26,0 мкМ (11,3 мкг/мл), 53,0 мкМ (23,0 мкг/мл) и 111,0 мкМ (48,1 мкг/мл), соответственно [2].

Фармакологические исследования безопасности сердца *in vivo* (телеметрия) на собаках продемонстрировали четкий сигнал об удлинении интервала QT при дозах рибоциклиба ≥ 20 мг/кг. Средние значения QTc при 20, 50 и 100 мг/кг по сравнению с основой за период времени 1,75 ч после введения препарата до конца периода регистрации составили +12,1 мс (+5,3 %), +23,4 мс (+10,2 %), +37,9 мс (+16,5 %), соответственно. Не было отмечено влияния на частоту сердечных сокращений, артериальное давление, морфологию ЭКГ, ритм или продолжительность других интервалов. Самый низкий уровень Cmax, при котором наблюдалось удлинение QTc, составил 929 нг/мл (для сравнения, Cmax в равновесном состоянии у пациентов после дозы 600 мг составляет 1820 нг/мл) [2].

В ходе последующего телеметрического исследования однократная доза рибоциклиба 100 мг/кг приводила к удлинению интервала QTc (до 12 %), а также удлинению интервала QRS, увеличению частоты сердечных сокращений и желудочковой экстрасистолии (PVC) у одной собаки. Cmax у данной собаки была равна 9720 нг/мл.

Метаболит LEQ803 ингибировал ток hERG со значениями IC50 4,8 мкМ и 15,8 мкМ в двух экспериментах. Он обеспечивал 76 % ингибирование при 30 мкМ, что является самой высокой изученной концентрацией. В телеметрическом исследовании на собаках, проведенном не в соответствии с принципами GLP, LEQ803 вызывал увеличение среднего интервала QT и QTc в дозе 5 мг/кг на 16 %, что соответствует средней Cmax 50 нг/мл. Средняя Cmax у человека в равновесном состоянии для LEQ803 после применения рибоциклиба в дозе 600 мг составила 116 нг/мл [2].

### Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий у животных, которое считалось приемлемым, не проводили [2].

## Доклиническая фармакокинетика

Доклинические данные включали фармакологические исследования *in vitro* и *in vivo*, исследования фармакологической безопасности, исследования токсичности при однократном введении у собак и токсичности при многократном введении в течение 27 недель у крыс и 39 недель у собак, генотоксичности *in vitro* и *in vivo*, эмбриофетотоксичности у крыс и кроликов, фототоксичности *in vitro.* Кроме того, были устранены потенциальные примеси. Доклиническая фармакокинетика рибоциклиба была оценена в серии исследований *in vitro* и *in vivo*, проведенных на мышах, крысах, собаках и яванских макаках [2].

### Всасывание

Рибоциклиб быстро всасывался после однократного применения внутрь, при этом Tmax в плазме крови мышей, крыс, собак и обезьян составляло от 0,25 до 4 ч, что сопоставимо Tmax у человека (2-4 ч). Биодоступность после перорального введения была умеренной у мышей, крыс и собак (65 %, 37,1-55 % и 63,8-85,6 %, соответственно) и низкой (16,6 %) у обезьян.

У мышей, крыс, собак и обезьян после в/в введения рибоциклиба наблюдался клиренс от умеренного до высокого. Период полувыведения из плазмы крови был умеренным (1,91-5,0 ч) у мышей, крыс и обезьян и длительным у собак и человека (12-38,8 ч и 49,4 ч, соответственно). Объем распределения был высоким (от 7,88 до 27,9 л/кг) у разных видов. У крыс наблюдалось гендерное различие. У самок клиренс был быстрее по сравнению с самцами из-за более выраженного пути сульфоконъюгирования у самок. У самок крыс клиренс крови был выше, чем печеночный кровоток, что указывало на внепеченочную сульфатацию [2].

У всех видов, у которых измеряли LEQ803 (крысы, собаки, обезьяны и человек), экспозиция LEQ803 была ниже по сравнению с таковой рибоциклиба. AUC LEQ803 составляла от 1 до 73 % от AUC рибоциклиба у крыс, собак и обезьян и 27 % у человека. Соотношение AUC LEQ803/рибоциклиба было выше у самцов крыс по сравнению с самками, поскольку у самцов окислительные метаболические пути, приводящие к образованию LEQ803, были более активными. У крыс и собак относительная экспозиция LEQ803 после перорального введения была выше по сравнению с внутривенным, что указывает на эффект первого прохождения при образовании этого метаболита [2].

### Распределение

Распределение в тканях у белых и пигментированных крыс оценивали с помощью количественной авторадиографии всего тела (QWBA). Рибоциклиб активно распределялся в тканях, за исключением головного мозга, и быстро выводился из большинства тканей. Самые высокие концентрации радиоактивности у белых крыс после в/в введения были обнаружены в щитовидной железе, почках, шишковидном теле, гипофизе, мозговом веществе надпочечников и селезенке. После перорального введения самые высокие концентрации в тканях были обнаружены в гипофизе, препуциальной железе, щитовидной железе и селезенке [2].

У пигментированных крыс распределение тканей было таким же, как у крыс-альбиносов, за исключением того, что меланинсодержащие структуры, например, глаза (сосудистая оболочка, цилиарное тело), мозговые оболочки и волосяные фолликулы, подвергались значительному воздействию меченного радиоактивным изотопом материала и медленному выведению. В сосудистой оболочке и цилиарном теле глаза радиоактивность все еще поддавалась измерению через 840 ч (последний проанализированный момент времени).

Незначительное проникновение в головной мозг или его отсутствие у крыс было показано после внутрисуставной инъекции; однако после внутривенной инъекции наблюдалось значительное проникновение в головной мозг. Связывание рибоциклиба с белками плазмы крови было умеренным у всех видов. Фракция несвязанного препарата в плазме крови (fu) варьировала от 0,20 у крыс до 0,34 у собак (у человека: 0,30). Соотношение концентраций в крови и плазме составляло от 0,90 у крыс до 1,30 у собак (1,01 у человека).

У крыс и кроликов рибоциклиб проникает через плацентарный барьер. Концентрация в плазме крови плода составляла 4-29 % от концентрации в плазме крови матери [2].

### Связывание с белками плазмы

Связывание с белками плазмы было одинаковым у разных видов и не зависело от концентрации рибоциклиба. Средняя доля несвязавшегося в плазме колебалась от 0,20 до 0,34 в плазме мышей, крыс, собак и обезьян (человек: 0,30). Эффекты смещения связывания с белками плазмы, имеющие токсикологическое значение, были маловероятны. Соотношение кровь:плазма было одинаковым у разных видов (от 0,9 до 1,30; 1,01 у людей) без каких-либо признаков избирательного разделения эритроцитов.

### Метаболизм

***In vitro***

Метаболизм рибоциклиба *in vitro* оценивали в гепатоцитах мышей, крыс, собак, обезьян и человека. Рибоциклиб являлся субстратом для метаболизма в печени у всех изученных видов. CYP3A4 и в меньшей степени FMO3 были идентифицированы как ферменты, отвечающие за большую часть метаболического клиренса. Скорость метаболизма была самой высокой в гепатоцитах обезьян, крыс и человека. Все метаболиты человека, идентифицированные *in vitro*, впоследствии были обнаружены *in vivo*, за исключением конъюгатов глутатиона М2 и М5. В микросомах кишечника собак рибоциклиб был метаболически стабилен [2].

***In vivo***

Рибоциклиб подвергался интенсивному метаболизму *in vivo* у крыс, собак и человека. У крыс в метаболизме преобладало прямое сульфатирование II фазы, тогда как у собак и человека пути метаболизма были преимущественно окислительными. Самки крыс имели более низкую экспозицию рибоциклиба по сравнению с самцами из-за более выраженной II фазы метаболизма сульфатного метаболита М8. Этот путь был второстепенным у собак и человека. Основным компонентом в плазме крови крыс, собак и человека был неизмененный рибоциклиб. Наиболее значимыми метаболитами плазмы крови человека были M4 (LEQ803) и M13 (CCI284). Экспозиция этих метаболитов описана в токсикологических исследованиях на крысах [2].

***Метаболиты в молоке***

Метаболиты в молоке крыс оценивали после однократного перорального введения 14С-рибоциклиба в дозе 50 мг/кг. Основным компонентом в молоке и материнской плазме крови был рибоциклиб. Основными метаболитами в молоке были М12, М18 (5,0 %), М11 и М15. Экспозиция общего радиоактивно меченного вещества и рибоциклиба в молоке была выше по сравнению с плазмой. Соотношение молоко/плазма крови (AUCinf) составило 4,87 для общего количества радиоактивно меченных компонентов и 3,56 для рибоциклиба. Исходя из средних концентраций в материнском молоке и ежедневного потребления молока новорожденными крысами, суточная доза рибоциклиба для вскармливаемых крысят составляла 0,08 мг/кг массы тела [2].

***Активные промежуточные продукты в печени***

Способность рибоциклиба образовывать активные промежуточные продукты и, как следствие, ковалентные аддукты препарат-белок была изучена в микросомах печени человека, а также в гепатоцитах человека, крыс и собак, инкубированных с 3H-рибоциклибом. В микросомах печени человека наблюдались низкие уровни (ниже предварительно определенного порога) ковалентных аддуктов препарат-белок. Напротив, инкубация гепатоцитов человека, крыс и собак с 3Н-рибоциклибом приводила к образованию большого количества ковалентных аддуктов препарат-белок. Предварительная инкубация с неселективным ингибитором CYP450 AXR642, а также азамулином (специфическим для CYP3A4) эффективно блокировала образование белковых аддуктов, что приводило к снижению на 72 % и 83 %, соответственно. Менадион (неселективный ингибитор CYP) и метимазол (специфический к FMO‑3) в концентрации 10 мкМ приводили к снижению образования белковых аддуктов на 91 % и 58 %, соответственно [2].

Анализ белковых аддуктов в гепатоцитах человека выявил 20 белков-мишеней при различных диапазонах массы (20-150 кДа). Белки не были идентифицированы с помощью ЖХ-МС/МС.

Анализ белковых аддуктов в гепатоцитах крыс выявил структуру мишени, которая была менее сложной по сравнению с гепатоцитами человека. Были идентифицированы пять основных белков в диапазоне 25-150 кДа. В гепатоцитах собак было обнаружено 10 белков-мишеней в диапазоне 20-75 кДа. У всех трех видов (человек, крысы, собаки), по-видимому, наблюдалась идентичная интенсивная белковая полоса около 25 кДа [2].

### Выведение

Данные о балансе масс были получены от крыс и самцов собак породы бигль.

Большая часть поглощенной радиоактивности, связанной с лекарственным препаратом, выводится путем метаболизма с желчью, а незначительная фракция - посредством прямой секреции с мочой и калом. После перорального введения крысам большая часть радиоактивно меченного вещества выводилась из организма в течение первых 24 часов. Напротив, выведение у собак было медленным, с периодом отбора образцов 336 ч, необходимым для надлежащего восстановления [2].

### Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Рибоциклиб в первую очередь метаболизируется CYP3A4 и является зависимым от времени ингибитором CYP3A4 *in vitro*. Ожидается, что клинически значимое взаимодействие произойдет с умеренными и мощными ингибиторами и индукторами CYP3A4. Рибоциклиб является субстратом P-gp (MDR1). Он активно секретируется в кишечный тракт, вероятно, с помощью P-gp и выводится с калом у крыс (от 9 до 18% внутривенной дозы обнаруживается в виде неизмененного рибоциклиба с фекалиями крыс). Поскольку рибоциклиб обладает умеренной пассивной проницаемостью, как показано в исследовании клеточной мембраны Caco-2 кишечника, не ожидается, что ингибиторы P-gp окажут существенное влияние на пероральную абсорбцию. Однако, учитывая, что кишечная секреция рибоциклиба является важным путем выведения рибоциклиба (17,3% дозы выводится в виде неизмененного рибоциклиба с фекалиями человека), мощные ингибиторы P-gp могут повышать концентрацию рибоциклиба в плазме у пациентов. Было показано, что рибоциклиб является субстратом ОАТ, но не ОАТР, ОКТ или NCTP. Однако, поскольку он имеет пассивное проникновение в гепатоциты человека *in vitro* от умеренного до высокого, ожидается, что ингибиторы ОАТ не окажут существенного влияния на поглощение рибоциклиба печенью [3].

Рибоциклиб является необратимым ингибитором CYP3A4 от умеренной до сильной степени. Основные метаболиты LEQ803 и CCI284 также являются временными ингибиторами CYP3A4 (KI около 10 мкМ и Kinact 0,02 мин-1). Клинически значимые взаимодействия с субстратами CYP3A4 могут быть вероятны). Рибоциклиб и метаболит CCI284 являются обратимыми ингибиторами CYP1A2 со значениями Ki 13 мкМ (несвязанный) и 14 мкМ (общий) соответственно. CYP1A2 не ингибировался LEQ803. Ожидается, что рибоциклиб не окажет существенного влияния на клиренс субстратов CYP1A2. Рибоциклиб и два метаболита не оказали значительного или оказали слабого ингибирования CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1 и не показали фермент-индуцирующей активности протестированных CYP (CYP1A2, 2B6, 2C9 и 3A4) в гепатоцитах человека *in vitro*. Рибоциклиб и LEQ803 не продемонстрировали ингибирующей активности в отношении UGT2B7 (CCI284 не тестировался). Исследования *in vitro* с использованием клеток млекопитающих, экспрессирующих человеческие транспортеры, показали, что рибоциклиб и два основных метаболита не ингибировали или оказывали лишь слабое ингибирование P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 и MATE2K [3].

## Токсикологические исследования

### Токсичность при однократном введении

***Токсичность при однократном введении***

Таблица 3-1. Краткий обзор исследований токсичности рибоциклиба при однократном введении на собаках.

| **Идентификационный номер исследования/ соответствие GLP** | **Вид/пол/ число/группа** | **Доза (мг/кг)/ способ применения** | **Наблюдаемая максимальная нелетальная доза** | **Приблизительная летальная доза** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| rd0870611  Не соответствует GLP | Бигль  1 пол/группа | 25, 50, 100, 150  Через желудочный зонд  Основа: 0,5 % метилцеллюлоза | Все дозы были переносимыми, но МПД считалась равной 100 мг/кг | Не установлено |
| **Результаты, заслуживающие внимания**  ≥ 50 мг/кг у самцов и ≥ 100 мг/кг у самок: рвота препаратом и слизью  100 мг/кг: слюнотечение  ≥ 25 мг/кг: незначительное или значительное снижение потребления пищи | | | | |
| rd0870721  Не соответствует GLP | Бигль 1 пол/группа | 2, 5, 10  Основа для внутривенного введения: цитратный буфер/HCl | Все дозы были переносимыми, но МПД считалась равной 5 мг/кг | Не установлено |
| **Примечание:**  Результаты, заслуживающие внимания:  2 мг/кг: гиперемия кожи живота, семенников, слизистой оболочке полости рта и десен у самцов; неправильная поза, слюноотделение, чрезмерное облизывание и гиперемия десен у самок. Самцы и самки: незначительное сокращение потребления пищи  ≥ 5 мг/кг: частично закрытые веки и снижение двигательной активности (у самцов: выраженное; у самок: незначительное)  10 мг/кг: тряска головой, затрудненное дыхание, чрезмерное облизывание, гиперемия ушей и частично закрытые веки. Самцы: затрудненное дыхание, выделение слюны и гиперемия глаз. Самки: лежачее положение, дрожь, рвота, позывы на рвоту, гиперемия туловища и мягкий кал. Самки: незначительная потеря массы тела; самцы и самки: сокращение потребления пищи | | | | |

### Токсичность при многократном введении

Таблица 3-2. Краткий обзор исследования токсичности при многократном введении рибоциклиба.

| **Идентификационный номер исследования/ соответствие GLP/ Продолжительность** | **Вид/пол/ число/группа** | **Доза (мг/кг (день)/Путь** | **Максимальная переносимая доза** |
| --- | --- | --- | --- |
| 0870010  Не соответствует GLP  2 недели | 5 самцов крыс Вистар/группа | 0 (основа), 37,5x2, 100x2  Перорально через зонд, с интервалом ок. 7 часов  Основа: 0,5 %  водный раствор метилцеллюлозы м/о | Не установлено |
| 0870393 (базовое)  GLP  4 недели + 4‑недельный период восстановления | Крысы Хан Вистар 10/пол/группа (5/пол/группа для восстановления в группе контроле и группе высокой дозы) + дополнительные животные для TK анализа | 0 (основа), 25, 75, 150  Через желудочный зонд  Основа: 0,5 %  водный раствор метилцеллюлозы м/о | 75 мг/кг/сут у самцов  150 мг/кг/сут у самок |
| 1370292 (базовое)  GLP  15 недель (3‑недельное применение, 1 неделя перерыва) + 4 недели восстановления | Крысы Хан Вистар 20/пол/группа (10/пол/группа для восстановления в группе контроле и группе высокой дозы) + дополнительные животные для TK анализа | 0 (основа), 25, 75, 150 у самцов и 0 (основа), 50, 150, 300 у самок  Через желудочный зонд  Основа: 0,5 %  водный раствор метилцеллюлозы м/о | 25 мг/кг/сут у самцов  300 мг/кг/сут у самок |
| 1470078 (базовое)  GLP  27 недель (3 недели введения, 1 неделя перерыва) | Крысы Вистар Хан  20 особи каждого пола на группу  + дополнительные животные для ТК анализа | 0 (основа), 25, 75, 150 у самцов и 0 (основа), 50, 150, 300 у самок  Через желудочный зонд  Основа: 0,5 %  водный раствор метилцеллюлозы м/о | 25 мг/кг/сут у самцов  150 мг/кг/сут у самок |
| 0870165-01  Не соответствует GLP  2 недели | Бигль  1 или 2/пол/группа | 0 (основа), 5, 15, 25  Через желудочный зонд  Основа: 0,5 %  водный раствор метилцеллюлозы м/о | 25 мг/кг/сут |
| 0870399 (базовое)  GLP  4 недели + 4‑недельный период восстановления | Бигль  3/пол/группа (2/пол/группа для восстановления в контрольной группе и группе высокой дозы) | 0 (основа), 5, 10, 20  Через желудочный зонд  Основа: 0,5 %  водный раствор метилцеллюлозы м/о | МПД 20 мг/кг/сут |
| 1370291 (базовое)  GLP  15 недель (3‑недельное применение, 1 неделя перерыва) + 4 недели восстановления | Бигль  4/пол/группа + 2/пол для восстановления в контрольной группе и группе высокой дозы) | 0 (основа), 1, 3, 10  Через желудочный зонд  Основа: 0,5 %  водный раствор метилцеллюлозы м/о | Отсутствие NOAEL для самцов  10 мг/кг/сут у самок |
| 1470079 (базовое)  GLP  39 недель (3 недели введения, 1 неделя перерыва) | Бигль  4 особи каждого пола на группу | 0 (основа), 1, 3, 10  Через желудочный зонд  Основа: 0,5 %  водный раствор метилцеллюлозы м/о | Отсутствие NOAEL для самцов  10 мг/кг/сут у самок |

В исследованиях токсичности на крысах и собаках наблюдалось воздействие на костный мозг (гипоцеллюлярность), лимфоидную ткань (истощение лимфоидной ткани), гепатобилиарную систему (пролиферативные изменения, холестаз, песчаные камни в желчном пузыре и скопившаяся желчь) и семенники (атрофия). В исследованиях токсичности для собак, проводившихся в течение 4 недель лечения, также сообщалось об увеличении интервала QT и воздействии на слизистую оболочку кишечника (атрофия), кожу (атрофия) и кости/ребра (снижение образования костной ткани). Только в исследованиях токсичности на крысах наблюдались изменения в легких (увеличение числа альвеолярных макрофагов) и почках (одновременная дегенерация и регенерация эпителиальных клеток канальцев).

**Смертность/клинические признаки**

В исследованиях продолжительностью до 15 недель у крыс не наблюдалось смертности, обусловленной рибоциклибом. В 27‑недельном исследовании двое самцов, получавших 150 мг/кг/сут, были подвергнуты эвтаназии в предсмертном состоянии на 120‑й и 149‑й дни, соответственно. Считалось, что их гибель, возможно, произошла из-за инфильтрата альвеолярных макрофагов, обусловленного рибоциклибом, что привело к нарушению дыхания. Среднее значение AUC в группе самцов в дозе 150 мг/кг/сут соответствует примерно вдвое большей клинической AUC. В 4‑недельном исследовании на крысах наблюдалось связанное с дозой увеличение слюноотделения и хрипов при дозе ≥ 75 мг/кг/сут и незначительное снижение прироста массы тела у самцов при дозе 150 мг/кг/сут. Снижение прироста массы тела также наблюдалось у самцов, получавших ≥ 75 мг/кг/сут в 15- и 27‑недельных исследованиях. Однако в течение нескольких недель без введения препарата изменения массы тела вернулись, и показатели были несколько выше, чем в контрольной группе.

У собак летальных исходов не наблюдалось. В предварительном 2‑недельном исследовании не в соответствии с принципами GLP при дозе 25 мг/кг/сут наблюдались рвота, повышенное слюноотделение и значительное снижение массы тела, что соответствует значению AUC, примерно вдвое выше клинической экспозиции. Заметное снижение массы тела (до -17 %) также наблюдалось при дозе 20 мг/кг/сут в 4‑недельном исследовании GLP. В 15- и 27‑недельных исследованиях при несколько более низких уровнях доз не наблюдалось клинических признаков или влияния на массу тела, связанных с рибоциклибом.

**Воздействие на гепатобилиарную систему**

Дозозависимая гепатобилиарная токсичность наблюдалась как у крыс, так и у собак. Обратимость была показана у крыс, в то время как у собак была показана частичная обратимость. У крыс изменения характеризовались вакуолизацией и/или гипертрофией эпителия желчных протоков с соответствующим повышением уровня общего билирубина в плазме крови. В 27‑недельном исследовании токсичности на крысах иммуногистохимический анализ на ассоциированный с лизосомальной мембраной белок-2 (LAMP-2) проводили на печени отобранных животных. Повышенный уровень LAMP-2 указывал на связанное с рибоциклибом увеличение числа лизосом (фосфолипидоз) у крыс.

У собак, которые получали препарат в течение 4 недель, изменения включали гиперплазию/гипертрофию/пролиферацию внутри- и внепеченочных желчных протоков с перидуктальным фиброзом, воспалительными клетками и одноклеточной дегенерацией, гиперплазию/гипертрофию желчного пузыря с некрозом стенок и артерий, холестаз; скопление желчи с камнями в желчном пузыре, артериопатию с очаговой дегенерацией стенок, кровоизлияние и фибрин в артериях вблизи ворот печени. Также наблюдался лизис перипортальных гепатоцитов и вакуолизированных макрофагов в стенке общих желчных протоков. Наблюдались биохимические изменения, свидетельствующие о гепатобилиарной токсичности, которые включали повышение уровня АЛП, АЛТ, АСТ и общего билирубина, а также повышение уровня холестерина и снижение уровня триглицеридов, глюкозы и/или альбумина и глобулина. В 15- или 39‑недельных исследованиях на собаках при меньших дозах не наблюдалось гистопатологических изменений в печени или повышения уровня печеночных ферментов.

**Воздействие на костный мозг и лимфоидную систему**

В исследованиях на крысах и собаках наблюдались гипоцеллюлярность костного мозга, снижение экстрамедуллярного кроветворения в селезенке, истощение лимфоидной ткани в тимусе, селезенке, лимфоидных тканях, ассоциированных с кишечником, и лимфатических узлах со сниженным развитием зародышевого центра. В мазках костного мозга и общем анализе крови также наблюдалось снижение соотношения миелоидных и эритроидных клеток, числа ретикулоцитов, эритроцитов в крови, гемоглобина и гематокрита, а также уменьшение числа лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов. Эти изменения были обратимыми или демонстрировали тенденцию к обратимости.

**Влияние на почки**

В 15- и 27‑недельных исследованиях токсичности на крысах наблюдалось увеличение массы почек и одновременная дегенерация и регенерация эпителиальных клеток почечных канальцев. У собак эффекты не отмечались.

**Воздействие на легкие и брыжеечные лимфатические узлы**

В 4‑недельном исследовании на собаках у нескольких собак всех дозовых групп наблюдалось воспаление легких от минимального до умеренного (не зависимое от дозы) с накоплением альвеолярных макрофагов. В период восстановления наблюдалась тенденция к обратимости. У крыс во всех исследованиях наблюдалось увеличение количества альвеолярных макрофагов в легких и гистиоцитоз в лимфатических узлах с частичной обратимостью в течение периода восстановления. В 27‑недельном исследовании на крысах у отобранных животных был проведен дополнительный иммуногистохимический анализ на LAMP-2 в легких и брыжеечном лимфатическом узле. Повышенный уровень LAMP-2 указывал на связанное с рибоциклибом увеличение числа лизосом, т. е. фосфолипидоз. Это было дополнительно подтверждено электронной микроскопией, показавшей наличие лизосом различного размера и формы, содержащих электронно-плотные пластинчатые включения.

**Воздействие на кожу, слизистую оболочку кишечника, кости/ребра и яичники**

У собак, получавших лечение в течение 4 недель, наблюдалась эпидермальная атрофия кожи, атрофия слизистой оболочки, главным образом в тощей кишке, сокращение образования костной ткани в реберно-хрящевом соединении и увеличение количества желтых тел яичников (только у одной собаки). Все изменения были полностью обратимы после 4‑недельного периода без лечения. Воздействие на кожу, слизистую оболочку кишечника, кости/ребра и яичники в 15- или 39‑недельных исследованиях на собаках отсутствовало, где использовались несколько более низкие уровни доз.

**Влияние на семенники**

У крыс и собак (до 26 и 39 недель введения, соответственно) были обнаружены очаговая/мультифокальная вакуолизация канальцев гигантскими клетками семенников, аномальные сперматиды и истощение половых клеток, с преимущественным поражением сперматогоний и сперматоцитов. В конце периодов восстановления были отмечены признаки восстановления сперматогенеза в семенниках (регенерация канальцев) с повторным появлением сперматогоний и пахитенных сперматоцитов у обоих видов. Однако полная обратимость не была показана.

**Электрокардиография (ЭКГ)**

В ходе 4‑недельного исследования токсичности на собаках ЭКГ не выявила явного влияния препарата на морфологию и частоту сердечных сокращений. Увеличение интервалов QT и QTc по сравнению со значениями до анализа наблюдалось у отдельных собак. В телеметрическом исследовании однократной дозы у собак наблюдалось увеличение интервалов QT и QTc, зависимое от дозы и концентрации (до 16 %). В более длительных исследованиях токсичности не было отмечено влияния на интервал QT.

### Генотоксичность

Исследования мутагенности *in vitro*, микроядерный тест и анализ на хромосомные аберрации, в которых использовались цитотоксические концентрации (анализы клетках млекопитающих) либо максимальная рекомендуемая концентрация (5000 мкг/планшет; тест Эймса), были отрицательными и не выявили доказательств генотоксического потенциала рибоциклиба. В микроядерном тесте у крыс *in vivo* рибоциклиб не индуцировал образование микроядер в полихроматических эритроцитах костного мозга самцов крыс, получавших расчетную МПД 350 мг/кг/сут. Небольшое, но статистически значимое увеличение количества микроядер в полихроматических эритроцитах наблюдалось у самок крыс при дозах ≥ 350 мг/кг/сут. Однако, за исключением одного животного, получавшего промежуточную дозу (350 мг/кг/сут), все микроядра отдельных животных в полихроматических эритроцитах находились в пределах исторического контроля.

### Канцерогенность

Канцерогенность рибоциклиба оценивалась в ходе двухлетнего исследования на крысах. Пероральное введение рибоциклиба в течение 2 лет приводило к увеличению частоты возникновения эпителиальных опухолей эндометрия, железистой и плоскоклеточной гиперплазии в матке/шейке самок крыс в дозах ≥300 мг/кг/день, а также к увеличению частоты фолликулярных опухолей щитовидной железы самцов крыс в дозе 50 мг/кг/сут. Средняя экспозиция в равновесном состоянии (AUC0-24 ч) у самок и самцов крыс, у которых наблюдались неопластические изменения, была в 1,2 и 1,4 раза выше, чем у пациентов, принимавших рекомендованную дозу 600 мг/сут соответственно. Средняя экспозиция в равновесном состоянии (AUC0-24 ч) у самок и самцов крыс, у которых наблюдались неопластические изменения, в 2,2 и 2,5 раза превышала дозу у пациентов при дозе 400 мг/сут соответственно. Дополнительные неопухолевые пролиферативные изменения включали увеличение очагов изменений в печени (базофильных и светлых клеток) и гиперплазию интерстициальных клеток яичек (Лейдига) у самцов крыс при дозах ≥5 мг/кг/день и 50 мг/кг/день соответственно. Механизм изменений в работе щитовидной железы у самцов крыс, вероятно, связан с индукцией специфичных для грызунов микросомальных ферментов в печени. Воздействие на матку/шейку матки и интерстициальные клетки яичка (Лейдига) связано с длительной гипопролактинемией, вторичной по отношению к ингибированию CDK4 функции лактотрофных клеток в гипофизе, изменяя гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Любое потенциальное увеличение соотношения эстроген/прогестерон у людей по этому механизму будет компенсироваться ингибирующим действием сопутствующей антиэстрогенной терапии на синтез эстрогена, поскольку у людей рибоциклиб показан в сочетании с препаратами, снижающими уровень эстрогена. Учитывая важные различия между грызунами и людьми в отношении синтеза и роли пролактина, ожидается, что этот способ действия не будет иметь последствий для человека.

### Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследования эмбриофетотоксичности проводились на беременных крысах и кроликах. Клинические наблюдения показали, что у крыс наблюдалась выраженная материнская токсичность, заметно снижалась масса тела и потребление пищи, а также наблюдалась смертность при дозе 1000 мг/кг/сут, поэтому группа с высокой дозой была исключена, и ее дальнейшая оценка не проводилась. При дозе 300 мг/кг/сут не наблюдалось значительной материнской токсичности, но была отмечена токсичность для плода, о которой свидетельствовало снижение массы тела плода, сопровождающееся изменениями скелета, которые считались временными и/или связанными с более низкой массой тела плода. При дозах 50 или 300 мг/кг/сут не наблюдалось влияния на эмбриофетальную гибель или неблагоприятного воздействия на морфологию плода. NOAEL для материнской токсичности составляла 300 мг/кг/сут, что соответствует 0,5‑кратной клинической экспозиции AUC, а NOAEL для развития эмбриона и плода составляла 50 мг/кг/сут, что соответствует < 0,1‑кратной клинической экспозиции AUC (воздействие на организм матери) [2].

В ходе базового исследования на кроликах токсичности для матери не наблюдалось. При дозах ≥ 30 мг/кг наблюдалось значительное неблагоприятное воздействие на развитие эмбриона и плода, о чем свидетельствует увеличение частоты пороков развития плода (пороки развития и варианты внешнего развития, развития внутренних органов и скелета) и снижение массы тела плода. Эти данные включали уменьшение/небольшие размеры доли легкого и дополнительный сосуд на дуге аорты и диафрагмальную грыжу, отсутствие добавочной доли или (частично) сросшиеся доли легкого и уменьшение/небольшие размеры добавочной доли легкого (30 и 60 мг/кг), дополнительные/рудиментарные 13‑е ребра и деформацию подъязычной кости, а также сокращение количество фаланг в большом пальце. Свидетельств эмбриофетальной гибели получено не было. NOAEL для материнской токсичности составляла 30 мг/кг/сут, что соответствует 1,5‑кратной клинической экспозиции AUC, а NOAEL для развития эмбриона и плода составляла 10 мг/кг/сут, что соответствует 0,3‑кратной клинической экспозиции AUC (воздействие на организм матери) [2].

### Токсикокинетика

Токсикокинетическая оценка рибоциклиба была включена во все токсикологические исследования, проведенные на крысах, собаках и кроликах. Кроме того, экспозиция метаболита LEQ803 также была включена во все исследования, в то время как экспозиция метаболита CCI284 была измерена в образцах плазмы крови самцов, получавших высокие дозы, в ходе 27‑недельного исследования на крысах с использованием невалидированного метода, проведенного не в соответствии с принципами GLP.

В 4‑недельном исследовании на крысах все животные подвергались воздействию рибоциклиба и LEQ803. В целом экспозиция рибоциклиба и LEQ803 в пересчете на AUC повышалась с увеличением дозы примерно пропорционально режиму дозирования и независимо от пола.

В 27‑недельном исследовании на крысах все животные подвергались воздействию рибоциклиба и LEQ803, за некоторыми исключениями, где значения были ниже НПКО. В целом экспозиция рибоциклиба и LEQ803 в пересчете на AUC повышалась с увеличением дозы примерно пропорционально независимо от дозы, пола или дня исследования.

Анализ метаболита CCI284, не связанного с GLP, из образцов самцов в группе высокой дозы показал, что все самцы крыс подвергались воздействию CCI284. Самцы крыс имели экспозицию рибоциклиба примерно в 10 раз выше таковой LEQ803 и примерно в 2 раза выше таковой CCI284.

В 4‑недельном исследовании на собаках все животные подвергались воздействию рибоциклиба и LEQ803. В целом экспозиция рибоциклиба и LEQ803 в пересчете на AUC повышалась с увеличением дозы примерно пропорционально независимо от дозы, пола или дня исследования.

В 39‑недельном исследовании на собаках все животные подвергались воздействию рибоциклиба и LEQ803, за исключением LEQ803 в самой низкой дозе, где значения обычно были ниже НПКО. По этой причине не удалось рассчитать токсикокинетический профиль для LEQ803 при самой низкой дозе. В целом экспозиция рибоциклиба и LEQ803 в пересчете на AUC повышалась с увеличением дозы примерно пропорционально независимо от дозы, пола или дня исследования. После многократного введения кумуляции рибоциклиба или LEQ803 отмечено не было. Различий между полами в зависимости от AUC рибоциклиба и LEQ803 независимо от дозы или дня исследования отмечено не было. Согласно нормализованной дозе AUC, собаки обоего пола имели гораздо более высокую экспозицию рибоциклиба по сравнению с таковой LEQ803, от 23 до 33 раз.

### Прочие исследования

#### Фототоксичность

Рибоциклиб продемонстрировал поглощение света в диапазоне УФВ и УФА приблизительно до 400 нм со значениями MEC выше порогового значения. У пигментированных крыс наблюдалось специфическое распределение и удержание радиоактивности, полученной из рибоциклиба, в структурах, содержащих меланин (сосудистая оболочка и цилиарное тело глаза, мозговые оболочки и волосяные фолликулы). Тест на фототоксичность с поглощением нейтрального красного 3T3 *in vitro* не выявил соответствующего потенциала фототоксичности рибоциклиба, поскольку ни при облучении имитируемым солнечным светом, ни без облучения какой-либо цитотоксичности вплоть до 1000 мкМ не наблюдалось.

#### Местная переносимость

Рибоциклиб не проявлял способности к раздражению кожи у кроликов, а также сенсибилизирующего или раздражающего действия (после 3‑дневного местного применения) в анализе регионарных лимфатических узлов у мышей.

## Список литературы

1. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Kisqali 200 mg film-coated tablets. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information\_en.pdf
2. EMA. Assesment report: Kisqali 22 June 2017. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisqali-epar-public-assessment-report\_en.pdf
3. Australian Public Assessment Report for Ribociclib succinate Proprietary Product Name: Kisqali. June 2020 Доступно на: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ribociclib-succinate-200630.pdf

# ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-RBC, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств» представляет собой воспроизведенный препарат рибоциклиба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Рисарг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), которому DT-RBC полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке, имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата рибоциклиба. Клинических исследований лекарственного препарата DT-RBC пока не проводилось.

Эффективность и безопасность рибоциклиба были установлены в крупных ориентировочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях MONALEESA-2 (CLEE011A2301) и CLEE011E2301 MONALEESA-7 (CLEE011E2301) на пациентах с гормон-рецептор-положительным HER2-негативным распространенным раком молочной железы. Результаты оценки эффективности показали статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования у пациентов.

Рибоциклиба сукцинат классифицируется как соединение IV класса по системе классификации биофармацевтических препаратов (BCS). Рибоциклиба сукцинат имел высокую растворимость в водном буфере при pH 4,5 или ниже и в биологически значимых средах при pH 5,0 и pH 6,5, а также более низкую растворимость в водном буфере при pH 6,8 и pH 7,5.

*In vitro* было установлено, что кажущаяся пассивная проницаемость рибоциклиба является умеренной в монослоях клеток Caco-2 и высокой в гепатоцитах человека. Абсолютная биодоступность рибоциклиба у человека неизвестна. Основываясь на исследовании взаимодействия *in vivo* с сильным ингибитором CYP3A4, можно предположить некоторую степень метаболизма при первом прохождении.

Время достижения Cmax (Tmax) после приема внутрь рибоциклиба составляло от 1 до 4 часов. У рибоциклиба наблюдалось несколько непропорциональное увеличение экспозиции (Cmax и AUC) во всем тестируемом диапазоне доз (от 50 до 1200 мг). После многократного применения препарата один раз в сутки равновесное состояние, как правило, достигалось через 8 дней, и рибоциклиб накапливался со средним геометрическим коэффициентом накопления 2,51 (диапазон: от 0,97 до 6,40). На основании анализа популяционной фармакокинетики кажущийся объем распределения рибоциклиба в равновесном состоянии (Vss/F) составил 1090 л. Рибоциклиб является субстратом P‑gp *in vitro*, но, исходя из данных о балансе масс, ингибирование P‑gp или BCRP едва ли повлияет на экспозицию рибоциклиба в терапевтических дозах. Метаболизм рибоциклиба, по-видимому, опосредуется главным образом CYP3A4 (включая образование основного метаболита LEQ803) и в незначительной степени FMO3 и (внепеченочным) FMO1 (включая образование основного метаболита CCI284), но, согласно данным *in vitro*, в нем участвуют и другие ферменты, такие как CYP1A2, CYP2J2 и ферменты II фазы UGT2B7 и UGT1A1. Предполагаемый средний период полувыведения рибоциклиба в исследованиях с участием здоровых добровольцев составлял 30-55 часов. Самое высокое значение наблюдалось в исследовании баланса масс, которое имело самый длительный период отбора образцов (504 часа). Средний геометрический кажущийся конечный период полувыведения рибоциклиба из плазмы крови (T1/2) составлял от 29,7 до 54,7 часов, а средний геометрический CL/F рибоциклиба – от 39,9 до 77,5 л/ч при дозе 600 мг во всех исследованиях. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что рибоциклиб выводится у человека главным образом путем печеночного метаболизма. Рибоциклиб и его метаболиты в основном выводятся с калом, с незначительным выведением с мочой.

Пострегистрационное исследование III фазы CompLEEment-1, в котором более 3 тыс. пациенток получали терапию летрозолом в комбинации с рибоциклибом в 1-й линии терапии. Это достаточно большая когорта пациентов с характеристиками, максимально приближенными к клинической практике. В исследовании принимали участие пациентки как в менопаузе, так и в пременопаузе, также мужчины, были пациенты с поражениями центральной нервной системы и пациентки со статусом ECOG PS 2. Профиль безопасности рибоциклиба в исследовании CompLEEment-1 являлся предсказуемым и управляемым. Когорта пациенток с метастазами в головной мозг не изучалась в рандомизированных исследованиях, но была представлена в исследовании CompLEEment-1 (51 пациентка). В этой когорте, несмотря на коморбидность, на наличие метастазов в головной мозг, НЯ специального интереса были отмечены даже в меньшей степени, чем в общей группе. Так, например, частота развития нейтропении всех степеней в этой когорте составила 66,7% (в общей группе – 74,5%), а нейтропении 3–4-й степени – 51% (в общей группе – 57,2%). Частота повышения АЛТ и АСТ была схожа в когорте пациенток с метастазами в головной мозг и общей группе. Удлинение QT*-*интервала было редким в обеих группах. Таким образом, профиль безопасности терапии рибоциклибом при наличии метастазов в головной мозг идентичен таковому в общей группе пациенток; частота развития НЯ (включая серьезные и фатальные) была схожа в обеих группах [3]. НЯ специального интереса развиваются в разные сроки после начала терапии, поэтому в первые 3 мес терапии рибоциклибом необходимо осуществлять мониторинг состояния здоровья пациентки: 1 раз в 2 недели в течение 1-го месяца терапии необходим анализ крови для определения уровня нейтрофилов; электрокардиография и контроль за удлинением QT*-*интервала необходимы в первые 2 мес от начала терапии; контроль уровня АЛТ и АСТ – на 3-м месяце от начала терапии [4]. Резюмируя данные по НЯ при терапии рибоциклибом, можно заключить, что мониторинг развития НЯ позволяет сохранять эффективную терапию. Общая оценка профиля безопасности препарата основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с положительным по гормонам НЕR2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы, в котором 582 пациента получали препарат в сочетании с ингибитором ароматазы, 483 пациента получали препарат в комбинации с фулвестрантом. Медиана продолжительности терапии в рамках объединенного анализа данных клинических исследований Ш фазы препаратом составляла 16,53 месяцев, при этом 61 ,7% пациентов получали данное лечение >12 месяцев.

В рамках исследований III фазы уменьшение дозы в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ), независимо от причины их возникновения, имело место у 37,3% пациентов, получавших препарат безотносительно от типа препарата(ов) в комбинации и у 3,4% пациентов, получавших плацебо. Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НЯ, сообщалось у 7,0% пациентов, получавших препарат в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, и у 2,9% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НЯ, которые привели к досрочному прекращению лечения препаратом в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (2,0%), повышение активности АСТ (1,4%) и рвота (0,8%). В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 21 случаях (2,094) у пациентов, получавших лечение препаратом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, по сравнению с 16 случаями (2,0 %) у пациентов, получавших лечение плацебо в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций. Исключая наиболее частую причину летального исхода - прогрессирование заболевания, были репортированы З фатальных исхода при лечении препаратом в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого респираторного дистресс-синдрома, развитие острой дыхательной недостаточности и внезапная смерть (при развитии гипокалиемии III степени и удлинения интервала (QT П степени). Несмотря на то, что было два случая нарушения дыхания, только один был подтвержден, как связанный с проводимой терапией.

Наиболее частыми НЛР в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой >20% и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, головная боль, кашель, тошнота, утомляемость, диарея, рвота, запор, алопеция и кожная сыпь.

Наиболее частыми НЛР 3/4 степени в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой >2% и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, отклонения от нормы функциональных тестов печени, лимфопения, гипофосфатемия и рвота [1].

## Фармакокинетика у человека

Фармакокинетика рибоциклиба была изучена у пациентов с распространенным раком после приема внутрь в суточных дозах от 50 мг до 1200 мг. Здоровые участники получали однократные дозы для приема внутрь в диапазоне от 400 мг до 600 мг или повторные суточные дозы (8 дней) в дозе 400 мг (см. [Таблицу](#bookmark11) 4-1).

Таблица 4-1. Клинические исследования с оценкой фармакокинетики рибоциклиба

| **Код исследования** | **Описание исследования** | **Исследуемая популяция** | | **Суточная доза рибоциклиба** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| [Исследование A2101] | Открытое исследование ЛВ I фазы / ингибитор CYP3A, индуктор CYP3A  Однократная пероральная доза рибоциклиба / ФК и безопасность | Здоровые участники  (N=24) | | 400 мг,  600 мг |
| [Исследование A2102] | Открытое исследование ВРМВ, I фаза / Однократная пероральная доза рибоциклиба / Эффективность и безопасность | Здоровые участники  (N=6) | | 600 мг |
| [Исследование A2103] | Открытое исследование биоэквивалентности и влияния приема пищи, I фаза / Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Однократная пероральная доза рибоциклиба / Эффективность и безопасность | Здоровые участники  (N=56) | | 600 мг |
| [Исследование A2106] | Открытое исследование ЛВ, I фаза / CYP3A4/5, субстрат CYP1A2, многократное пероральное применение рибоциклиба / ФК и безопасность | Здоровые участники  (N=25) | | 400 мг |
| [Исследование A2109] | Открытое исследование нарушение функции печени, I фаза / Однократная пероральная доза рибоциклиба / Эффективность и безопасность | Здоровые участники с нормальной функцией печени и пациенты с нарушением функции печени 1  (N=28) | | 400 мг |
| [Исследование A2111] | Открытое исследование влияния приема пищи, I фаза / ФК Однократная пероральная доза рибоциклиба / Эффективность и безопасность | Здоровые участники  (N=24) | | 600 мг |
| ВРМВ: всасывание, распределение, метаболизм и выведение; CYP: цитохром Р450; ЛВ: лекарственные взаимодействия; FCT: таблетка, покрытая пленочной оболочкой; ФК: фармакокинетика.  1 Исследование продолжается, и был подготовлен промежуточный отчет о клиническом исследовании | | | | |
| **Код исследования** | **Описание исследования** | **Исследуемая популяция** | **Суточная доза рибоциклиба (IS**d**)** | |
| [Исследование X1101] | Открытое исследование I фазы / Исследование с повышением пероральных доз рибоциклиба, монотерапия / МПД, ФК, ФК/ФД, эффективность и безопасность | Пациенты монголоидной расы с распространенными солидными опухолями  (N=17) | 400b, 600 мг | |
| [Исследование X2101] | Открытое исследование I фазы / Исследование с повышением пероральных доз рибоциклиба, монотерапия / МПД, ФК, ФК/ФД, эффективность и безопасность | Взрослые пациенты с распространенными солидными опухолями или лимфомами (N=134) | 50b, 70, 140, 260, 280, 300e, 350, 400e, 600c,e, 750, 900, 1200 мг | |
| [Исследование X2107] | Открытое исследование по увеличению дозы рибоциклиба для приема внутрь, комбинация с летрозолом / МПД, ФК, эффективность и безопасность | Взрослые пациенты с распространенным раком молочной железы ER+  (N=47) | 600 мгa | |
| [Исследование A2301] (редко собираемые данные) | Рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, III фаза, комбинация с летрозолом / Пероральная фиксированная доза рибоциклиба / ФК, эффективность и безопасность | Женщины в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным HER2-негативным раком молочной железы на поздней стадии, которые ранее не получали терапии по поводу распространенного заболевания  (N=334) | 600 мг | |
| **Примечание:**  ER+: положительный по эстрогеновым рецепторам; HER2: рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2; IS: прерывистый график; МПД: максимально переносимая доза; ФД: фармакодинамика; ФК: фармакокинетика.  a В этот документ включены только данные по группе лечения 1 (т. е. рибоциклиб 600 мг + летрозол).  b Начальная доза  c Также изучена лекарственная форма раствора для приема внутрь  d Один раз в сутки 3 недели/1 неделя перерыв  e Также оценивали непрерывное ежедневное применение рибоциклиба в дозах 300, 400 и 600 мг. | | | | |

Во всех исследованиях с участием пациентов, за исключением исследования X2107, фармакокинетику рибоциклиба определяли только в течение первого цикла. Предварительные ФК данные, полученные в исследовании Ib фазы, с применением рибоциклиба в комбинации с эверолимусом у пациентов с раком молочной железы (исследование X2106). Исследований однократного применения препарата у пациентов не проводили.

Кроме того, исследования *in vitro* включали изучение рибоциклиба в качестве субстрата для ферментов CYP450, UGT, FMO и клинически важных транспортеров. Способность рибоциклиба и метаболитов LEQ803 и CCI284 ингибировать или индуцировать CYP450 и ингибировать важные транспортеры также была изучена *in vitro* [1].

### Всасывание

Абсолютная биодоступность рибоциклиба у человека неизвестна. Основываясь на исследовании взаимодействия *in vivo* с сильным ингибитором CYP3A4, можно предположить некоторую степень метаболизма при первом прохождении.

Время достижения Cmax (Tmax) после приема внутрь рибоциклиба составляло от 1 до 4 часов. У рибоциклиба наблюдалось несколько непропорциональное увеличение экспозиции (Cmax и AUC) во всем тестируемом диапазоне доз (от 50 до 1200 мг). После многократного применения препарата один раз в сутки равновесное состояние, как правило, достигалось через 8 дней, и рибоциклиб накапливался со средним геометрическим коэффициентом накопления 2,51 (диапазон: от 0,97 до 6,40) [1].

По сравнению с приемом натощак пероральная однократная доза 600 мг рибоциклиба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой (таблетки, предназначенные для продажи), с калорийной пищей с высоким содержанием жира не оказывала влияния на скорость и степень всасывания рибоциклиба. Когда рибоциклиб вводили в виде капсул для клинических исследований, среднее геометрическое значение Cmax было ниже (23 % и 32 % для рибоциклиба и LEQ803, соответственно) после приема пищи по сравнению с приемом натощак, а медиана Tmax достигалась позднее, тогда как прием пищи не оказывал влияния на AUC [1].

**Биоэквивалентность**

Первоначально рибоциклиб был разработан в виде твердых желатиновых капсул. В большинстве клинических исследований, включая регистрационное исследование (исследование A2301), использовалась лекарственная форма в виде капсул 200 мг. Параллельно была разработана таблетка меньшего размера для продажи. В исследовании A2103 была показана биоэквивалентность между капсулой и таблеткой для продажи с 90 % доверительными интервалами в пределах 0,80-1,25 для среднего геометрического отношения Cmax и AUC таблетки в сравнении с капсулой.

### Распределение

На основании анализа популяционной фармакокинетики кажущийся объем распределения рибоциклиба в равновесном состоянии (Vss/F) составил 1090 л.

Рибоциклиб является субстратом P‑gp *in vitro*, но, исходя из данных о балансе масс, ингибирование P‑gp или BCRP едва ли повлияет на экспозицию рибоциклиба в терапевтических дозах. Рибоциклиб не является субстратом для печеночных транспортеров захвата OATP1B1, OATP1B3 или OCT-1 *in vitro.*

*In vitro* связывание рибоциклиба с белками плазмы крови человека было умеренным, около 70 %, без видимой зависимости от концентрации (от 10 до 10000 нг/мл). Связывание метаболитов LEQ803 и CCI284 с белками было несколько выше - 88 % и 92 %, соответственно.

Рибоциклиб был равномерно распределен между эритроцитами и плазмой крови со средним соотношением в крови/плазме *in vivo* 1,04 [1].

### Метаболизм

Метаболизм рибоциклиба, по-видимому, опосредуется главным образом CYP3A4 (включая образование основного метаболита LEQ803) и в незначительной степени FMO3 и (внепеченочным) FMO1 (включая образование основного метаболита CCI284), но, согласно данным *in vitro*, в нем участвуют и другие ферменты, такие как CYP1A2, CYP2J2 и ферменты II фазы UGT2B7 и UGT1A1.

После приема внутрь однократной дозы [14C] рибоциклиба в дозе 600 мг человеком первичные пути метаболизма рибоциклиба включали окисление (деалкилирование, C и/или N‑оксигенацию, окисление (-2H)) и их комбинации. Конъюгаты II фазы метаболитов рибоциклиба I фазы включали N‑ацетилирование, сульфатирование, конъюгирование цистеина, гликозилирование и глюкуронидацию.

Активные метаболиты образуются в результате метаболизма, катализируемого CYP3A и FMO, с признаками образования ковалентного аддукта в гепатоцитах. Данные о метаболитах, полученные в ходе исследования баланса масс человека, указывают на то, что активные промежуточные продукты быстро превращаются путем детоксикации в аддукты глутатиона. Вероятно, они выводятся с желчью в кал, где разлагаются до метаболитов цистеина [1].

***Баланс масс***

Исследование баланса масс было проведено у шести здоровых участников мужского пола, которые принимали внутрь однократную дозу [14С]-рибоциклиба 600 мг в виде капсул по 200 мг. Исследование проводили натощак.

Исходя из выделения с мочой и радиоактивно меченных метаболитов с калом, абсорбция рибоциклиба, согласно оценкам, составила как минимум около 60 %. Абсолютная биодоступность может быть ниже из-за метаболизма при первом прохождении.

От общей введенной радиоактивной дозы 91,7 % было выведено в течение 22 дней; основным путем выведения был кал (69,1 %), при этом 22,6 % дозы выводилось с мочой. Рибоциклиб активно метаболизировался, при этом неизмененный препарат выводился с калом и мочой в количестве 17,3 % и 12,1 % от дозы, соответственно. Метаболит LEQ803 был значимым метаболитом в выделениях организма и составлял приблизительно 13,9 % и 3,74 % от введенной дозы в кале и моче, соответственно. Многочисленные другие метаболиты были обнаружены как в кале, так и в моче в незначительных количествах (≤ 2,78 % от введенной дозы). CCI284 не обнаруживался в телесных жидкостях.

Прямыми конъюгатами II фазы исходного соединения были сульфатные конъюгаты и цистеиновые конъюгаты, но они были незначительными, каждый составлял ≤ 2,2 % от дозы [1].

***Метаболиты в плазме крови***

В исследовании баланса масс исходный рибоциклиб был основным производным лекарственного препарата, циркулирующим в плазме крови, на долю которого приходилось 23 % общей радиоактивности в плазме крови в течение 508 часов. Основными циркулирующими метаболитами были M13 (CCI284, N‑гидроксилирование), M4 (LEQ803, N‑деметилирование) и M1 (вторичный глюкуронид). Согласно результатам профилирования метаболитов в течение 48 часов после применения препарата, каждый из этих метаболитов составлял, согласно оценкам, 9,39 %, 8,60 % и 7,78 % от общей радиоактивности и 21,6 %, 19,8 % и 17,9 % от экспозиции рибоциклиба. Пики других метаболитов были лишь незначительными. В других исследованиях с применением однократной дозы у здоровых добровольцев на долю LEQ803 приходилось около 23-31 % AUC исходного рибоциклиба.

В равновесном состоянии у онкологических больных при применении дозы 600 мг LEQ803 обычно составлял < 10 % от исходной AUC. CCI284 составлял 27 % от исходной AUC в равновесном состоянии. Метаболит M1 не был проанализирован в исследованиях в равновесном состоянии.

Метаболиты LEQ803 и CCI284 являются метаболитами I фазы и были оценены на предмет ингибирования основных CYP. M1 является метаболитом II фазы, и его способность ингибировать CYP не оценивали [1].

### Выведение

Предполагаемый средний период полувыведения рибоциклиба в исследованиях с участием здоровых добровольцев составлял 30-55 часов. Самое высокое значение наблюдалось в исследовании баланса масс, которое имело самый длительный период отбора образцов (504 часа). Средний геометрический кажущийся конечный период полувыведения рибоциклиба из плазмы крови (T1/2) составлял от 29,7 до 54,7 часов, а средний геометрический CL/F рибоциклиба – от 39,9 до 77,5 л/ч при дозе 600 мг во всех исследованиях [1].

Средний геометрический эффективный период полувыведения из плазмы крови (основанный на коэффициенте накопления) составил 32,0 часа (63 % CV), а средний геометрический кажущийся клиренс после приема внутрь (CL/F) составил 25,5 л/ч (66 % CV) в равновесном состоянии при применении 600 мг у пациентов с распространенным раком.

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что рибоциклиб выводится у человека главным образом путем печеночного метаболизма. Рибоциклиб и его метаболиты в основном выводятся с калом, с незначительным выведением с мочой [1].

### Пропорциональность дозе и временная зависимость

Рибоциклиб проявляет фармакокинетику, зависимую от дозы и времени, вследствие зависимого от времени аутоингибирования метаболизма, опосредованного CYP3A4.

Для оценки пропорциональности дозе в диапазоне доз от 50 мг до 1200 мг использовалась модель мощности. После однократного применения наклон ln (Cmax) или ln (AUC) в зависимости от ln (дозы) составил 1,19 и 1,26, соответственно, что указывает на отсутствие пропорциональности дозе. В равновесном состоянии наклон составлял 1,37 и 1,42 для Cmax и AUC, соответственно, что указывает на более заметную нелинейность после многократного применения.

Основываясь на популяционной фармакокинетической модели, клиренс рибоциклиба был бы на 19 % ниже при применении 1200 мг и на 24 % выше при применении 300 мг, чем при эталонной дозе (600 мг). При более низких дозах эффект был более выраженным; CL был бы на 116 % выше при 50 мг, чем при 600 мг.

Оценка минимальных концентраций рибоциклиба и LEQ803 показала, что равновесное состояние рибоциклиба, как правило, достигается примерно через 7 дней. Рассчитанный геометрический средний коэффициент накопления (Racc) на основе AUC0-24ч варьировал от 1,35 до 2,75 в группах доз от 50 до 1200 мг. Данные о метаболическом соотношении показали, что опосредованное CYP3A4 образование LEQ803 в равновесном состоянии меньше, чем после однократного применении [1].

Являясь субстратом CYP3A4 и будучи подверженным некоторому метаболизму при первом прохождении, рибоциклиб проявляет относительно высокую фармакокинетическую вариабельность. Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики, межиндивидуальная вариабельность CL/F составляет 51 %. Внутрииндивидуальная вариабельность (между событиями) не оценивалась.

Экспозиция рибоциклиба у здоровых участников в исследованиях с однократным применением была несколько ниже по сравнению с онкологическими пациентами, но в пределах значений, наблюдавшихся в исследованиях с участием онкологических пациентов. После однократного применения 600 мг средние геометрические значения Cmax и AUC0-24ч у здоровых участников (различные исследования) варьировали от 507 до 792 нг/мл и от 5910 до 9350 ч×нг/мл, соответственно. Для сравнения, среднее геометрическое значение Cmax и AUC0-24ч у онкологических пациентов составило 992 нг/мл и 9700 ч×нг/мл, соответственно.

В равновесном состоянии при дозе 400 мг экспозиция рибоциклиба была относительно одинаковой у пациентов с распространенным раком и у здоровых добровольцев, при этом значения AUC в равновесном состоянии составляли 12800 и 11100 нг\*ч/мл, соответственно [1].

### Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### Почечная недостаточность

Специального фармакокинетического исследования с участием пациентов с нарушением функции почек представлено не было.

На основании анализа популяционной фармакокинетики, который включал 77 пациентов с нормальной функцией почек (рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м2), 76 пациентов с легким нарушением функции почек (рСКФ от 60 до < 90 мл/мин/1,73 м2) и 35 пациентов с умеренным нарушением функции почек (рСКФ от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м2), нарушение функции почек легкой и умеренной степени не оказывали влияния на экспозицию рибоциклиба. Влияние рСКФ на CL/F было оценено в 0,987 (95 % ДИ: 0,845, 1,135). Фармакокинетика рибоциклиба у пациентов с тяжелым нарушением функции почек не изучалась [1].

#### Печеночная недостаточность

На основании фармакокинетического исследования у пациентов с нарушением функции печени, нарушение функции печени легкой степени тяжести не оказывало влияния на экспозицию рибоциклиба. Средняя экспозиция рибоциклиба была увеличена менее чем вдвое у пациентов с умеренным (среднее геометрическое отношение [GMR]: 1,50 для Cmax; 1,32 для AUCinf) и тяжелым (GMR: 1,34 для Cmax; 1,29 для AUCinf) нарушением функции печени. На основании анализа популяционной фармакокинетики, в который были включены 160 пациентов с раком молочной железы с нормальной функцией печени и 47 пациентов с легким нарушением функции печени, было установлено, что легкое нарушение функции печени не оказывало влияния на экспозицию рибоциклиба, что дополнительно подтверждает результаты специального исследования нарушения функции печени [1].

#### Пол, масса тела и возраст

Анализ популяционной фармакокинетики не выявил существенного влияния пола или возраста на фармакокинетику рибоциклиба.

Масса тела оказывала статистически значимое влияние на CL, объем распределения периферического компартмента (V2) и межкомпартментный клиренс (Q). Моделирование показало, что изменение массы тела с контрольного значения 70 кг до 50 кг или 100 кг приведет к изменению фармакокинетических параметров в равновесном состоянии на 22%. Основываясь на сравнении перекрестных исследований, экспозиция рибоциклиба у японских пациентов в исследовании X1101 в среднем была выше, при этом индивидуальные значения находились в пределах диапазона, наблюдаемого у пациентов европеоидной расы в исследовании X2101. После многократного применения рибоциклиба в дозе 600 мг среднее геометрическое значение AUC0-24ч для рибоциклиба составило 51600 ч\*нг/мл у японских пациентов и 23800 ч\*нг/мл в исследовании X2101.

Данных по фармакокинетике у детей представлено не было. В анализ популяционной фармакокинетики вошли пациенты в возрасте от 23 до 82 лет. Возраст не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику рибоциклиба. Смоделированное влияние возраста на CL/F составило 1,018 (95 % ДИ: 0,875, 1,324) [1].

### Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

***Рибоциклиб как препарат, являющийся объектом воздействия***

Одновременное применение сильного ингибитора CYP3A4 ритонавира (100 мг два раза в сутки в течение 14 дней) с однократной дозой рибоциклиба в дозе 400 мг увеличивало экспозицию рибоциклиба (AUCinf) и пиковую концентрацию (Cmax) у здоровых участников в 3,2 и 1,7 раза, соответственно, по сравнению с однократным применением рибоциклиба в дозе 400 мг. Cmax и AUClast для LEQ803 (основного метаболита рибоциклиба, на долю которого приходится менее 10 % исходной экспозиции) снизились на 96 % и 98 %, соответственно [1].

Было проведено физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (PBPK) для моделирования эффекта сильного ингибитора CYP3A4 при постоянном применении рибоциклиба и эффекта умеренных ингибиторов CYP3A4. Ключевым параметром в этих имитационных исследованиях был fmCYP3A4 в условиях многократного применения. Этот параметр зависит от fm в условиях однократного применения, а также от зависимой от времени эффективности ингибирования (KI) и скорости инактивации (kinact). Параметры коррелируют между собой.

Моделирование PBPK показало, что в равновесном состоянии снижение дозы рибоциклиба до 400 мг вместе с сильным ингибитором CYP3A4 приведет к увеличению диапазона экспозиции рибоциклиба, который совпадает с диапазоном экспозиции при дозе 600 мг без ингибитора [1].

Моделирование PBPK показало, что при применении рибоциклиба в дозе 600 мг умеренный ингибитор CYP3A4 (эритромицин) может повышать Cmax и AUC рибоциклиба в равновесном состоянии в 1,2 и 1,3 раза, соответственно. У пациентов, которым снизили дозу рибоциклиба до 400 мг один раз в сутки, увеличение Cmax и AUC в равновесном состоянии составило 1,4 и 2,1 раза, соответственно. Было спрогнозировано, что эффект при дозе 200 мг 1 р/сут увеличится в 1,7 и 2,8 раза, соответственно.

Одновременное применение сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг ежедневно в течение 14 дней) с однократной дозой рибоциклиба 600 мг снижало AUCinf и Cmax рибоциклиба на 89 % и 81 %, соответственно, по сравнению с однократной дозой рибоциклиба 600 мг у здоровых участников. Cmax LEQ803 увеличилась в 1,7 раза, а AUCinf снизилась на 27 %, соответственно.

Некомпартментный анализ ФК данных, полученных в ходе базового исследования эффективности/безопасности, не выявил влияния сопутствующей терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) на экспозицию рибоциклиба. Также анализ популяционной фармакокинетики не показал влияния ИПП на биодоступность рибоциклиба [1].

***Рибоциклиб как инициатор лекарственного взаимодействия***

***In vitro***

*In vitro* рибоциклиб является обратимым ингибитором CYP1A2, CYP2E1 и CYP3A4/5 и зависимым от времени ингибитором CYP3A4/5 в клинически значимых концентрациях. *In vitro* оценки показали, что препарат Кискали не обладает потенциалом ингибирования активности CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 в клинически значимых концентрациях. Он не обладает потенциалом зависимого от времени ингибирования CYP1A2, CYP2C9 и CYP2D6.

Оценки *in vitro* показали, что препарат Кискали обладает способностью ингибировать активность переносчиков лекарственных препаратов P‑gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 и BSEP. Рибоциклиб не ингибировал OAT1, OAT3 или MRP2 в клинически значимых концентрациях *in vitro.*

Данные по индукции гепатоцитов *in vitro* были неубедительными, поскольку достаточно высокие концентрации рибоциклиба не могли быть изучены из-за влияния на жизнеспособность клеток. Индукция CYP1A2 может быть исключена на основании данных *in vivo.* Вбесклеточном индукционном исследовании не наблюдалось агонистической активности рибоциклиба в отношении PXR в концентрациях до 100 мкМ (т. е. охватывающих 50\*Cmax, предельное значение 74 мкМ). Данные CAR расценивались как неубедительные [1].

Таблица 4-2. Ингибирование ферментов рибоциклибом *in vitro.*

| **Конкурентное ингибирование** | | **TDI** | **Исходная модель: релевантность *in vivo*?** | **Данные *in vivo*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Фермент** | **Ki¤/IC50 (мкМ)** | **KI (мкМ) и Kinact (мин-1)** |
| CYP1A2 | 12¤ | Да | Да | Слабое ингибирование |
| CYP2B6 | >> 50 | Нет | Нет\*) | **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .** |
| CYP2C8 | > 100 | Нет | Нет | **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .** |
| CYP2C9 | > 100 | Нет | Нет | **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .** |
| CYP2C19 | > 100 | Нет | Нет |  |
| CYP2D6 | >> 50 | Нет | Нет\*) |  |
| CYP2E1 | 49¤ | Нет | Да | Не изучали\*\*) |
| CYP3A4 | 35¤ | Да  KI = 5,06 мкМ  kinact = 0,0245  мин-1  ¤ | Кишечник и печень:  Конкурентный  Да  TDI Да | Умеренное или сильное ингибирование |
| **Примечание:**  \*) хотя самая высокая изученная концентрация не охватывала 50\*Cmax, u 74 мкМ, при 50 мкМ ингибирования практически не наблюдалось, и маловероятно, чтобы IC50 составляла < 74 мкМ.  \*\*) мало известных клинически значимых взаимодействий | | | | |

Таблица 4-3. Ингибирование транспортера рибоциклибом и метаболитами *in vitro.*

|  | **Рибоциклиб** | | | **LEQ803** | | | **CII284** | | | **Σ** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Перенос-**  **чик** | **Ki\* (мкМ)** | **IC50 (мкМ)** | **Релевантность in vivo** | **Ki\***  **(мкМ)** | **IC50**  **(мкМ)** | **Релевантность *in vivo*** | **Ki\* (мкМ)** | **IC50 (мкМ)** | **Релевантность *in vivo*** | **Исход** |
| P‑gp | Ca 72 | 143 | Да, кишечник  Пограничная системная |  | 37 | Нет |  | < 50 | - | Да, кишечник  Пограничная системная |
| BCRP | Ca 12 | 24 | Да, кишечник  Да, системная |  | < 50 | - |  | < 50 | - | Да, кишечник и системная |
| 0ATP1B1 |  | 43 | Да | 24 |  | Нет | 4 |  | Да | Да |
| 0ATP1B3 |  | > 300 | ? | 46 |  | Нет | 22 |  | Нет | ? |
| 0AT1 |  | > 400 | Нет | > 5 0 |  | - | > 50 |  | - | Нет |
| 0AT3 |  | > 400 | Нет | 38 |  | Нет | > 50 |  | - | Нет |
| 0CT2 |  | 1,9 | Да | 2,2 |  | Нет | 1,0 |  | Да | Да |
| MRP2 |  | > 300 | - | > 5 0 |  | - |  | > 50 | - | Нет |
| 0CT1 |  | 17 | Да | 6,4 |  | Нет | 3,5 |  | Да | Да |
| MATE1 |  | 1,7 | Да |  | 0,3 | Да |  | 0,6 | Да | Да |
| MATE2K |  | 31 | Да | Ca 1.05 | 2,1 | Да |  | 6,2 | Нет | Да |
| BSEP |  | 4,7 | Да |  | > 4 7 | - |  | 3,9 | Да | Да |
| **Примечание:**  \*Когда используется «Ca», это означает, что Ki оценивался экспертом приблизительно как IC50/2. Это представляется не совсем точным для переносчиков, однако основные условия для такой оценки были выполнены. | | | | | | | | | | |

***In vivo***

В клиническом исследовании с мидазоламом, чувствительным субстратом CYP3A4, 8‑дневное применение рибоциклиба 400 мг здоровыми добровольцами приводило к увеличению AUC мидазолама в 3,8 раза (на 280 %), то есть суммарный эффект (ингибирование + возможная индукция) рибоциклиба в равновесном состоянии на CYP3A4 равнозначен ингибированию, и рибоциклиб в дозе 400 мг является умеренным ингибитором CYP3A4. Результаты моделирования PBPK показали, что рибоциклиб является сильным ингибитором CYP3A4 в терапевтической дозе 600 мг (согласно оценкам, AUC мидазолама увеличивается в 5,2 раза).

Исследование влияния 8 ежедневных доз рибоциклиба 400 мг на кофеин, субстрат CYP1A2, показало, что рибоциклиб увеличивал экспозицию кофеина на 20 % (в 1,20 раза) у здоровых участников по сравнению с приемом только кофеина. При клинически значимой дозе 600 мг моделирование с использованием PBPK моделей позволяло спрогнозировать лишь слабые ингибирующие эффекты рибоциклиба на субстраты CYP1A2 (увеличение AUC в <2 раза) [1].

Потенциальное влияние рибоциклиба на фармакокинетику летрозола оценивали путем сравнения данных о ФК летрозола (только через 2 часа и минимальные значения) между группами лечения в исследовании A2301 III фазы. Значения летрозола С2ч и Ctrough на 15‑й день были одинаковыми в разных группах лечения. Кроме того, было проведено перекрестное сравнение данных о ФК летрозола из исследования X2107 (увеличение дозы в комбинации с летрозолом) и исторических данных. Экспозиция летрозола на 21‑й день после многократного применения рибоциклиба (600 мг) и летрозола (2,5 мг) соответствовала данным предыдущих исследований с летрозолом или была численно ниже.

Потенциальное взаимодействие между рибоциклибом и экземестаном оценивали путем сравнения данных исследования I фазы по определению дозы рибоциклиба+экземестан с историческими ФК данными при монотерапии рибоциклибом и экземестаном, соответственно. Взаимодействия не наблюдались.

Данных о фармакокинетике рибоциклиба и анастрозола в комбинации представлено не было [1].

## Фармакодинамика у человека

### Фармакодинамика и механизм действия

Рибоциклиб является селективным ингибитором циклинзависимой киназы (CDK) 4 и 6, что приводит к значениям 50 % ингибирования (IC50) 0,01 (4,3 нг/мл) и 0,039 мкМ (16,9 нг/мл) в биохимических анализах, соответственно. Эти киназы активируются при связывании с D-циклинами и играют решающую роль в сигнальных путях, что приводит к прогрессированию клеточного цикла и клеточной пролиферации. Комплекс циклин D-CDK4/6 регулирует прогрессирование клеточного цикла посредством фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb) [2].

*In vitro* рибоциклиб снижал фосфорилирование pRb, приводя к остановке в фазе G1 клеточного цикла, и уменьшал пролиферацию клеток в клеточных линиях рака молочной железы. *In vivo* монотерапия рибоциклибом приводила к регрессии опухоли, которая коррелировала с ингибированием фосфорилирования pRb.

Исследования *in vivo* с использованием модели полученного от пациента ксенотрансплантата рака молочной железы с положительным рецептором эстрогена по изучению комбинаций рибоциклиба и антиэстрогенов (например, летрозол) привели к превосходному ингибированию роста опухоли с устойчивой регрессией опухоли и замедленным повторным ростом опухоли после прекращения терапии по сравнению с каждым из препаратов по отдельности. Кроме того, противоопухолевую активность рибоциклиба в комбинации с фулвестрантом оценивали *in vivo* у мышей с иммунодефицитом, несущих ксенотрансплантаты рака молочной железы человека ZR751 ER+, и комбинация с фулвестрантом приводила к полному подавлению роста опухоли [2].

### Генетические различия в фармакодинамическом ответе

Молекулярный коррелят переменной чувствительности клинически не установлен, и нет убедительных доказательств дифференциальных эффектов в подгруппах, определяемых по мРНК циклина D1, RB или P16 или экспрессии белка в CLEE011A2301/MONALEESA-2.

Заявитель исследовал уровни экспрессии мРНК для CCNA2, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CDK2, CDK4, CDK6, CDKN1A, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, E2F1, E2F3, RB1, TFDP1, BCL6, FGF2, FGFR1, LMO2, MCL1, MET, PDGFA, PDGFRA, YY1 в отношении ВБП без определения потенциальных биомаркеров для дифференциальной эффективности (данные не приведены) [2].

***Взаимосвязь между концентрацией в плазме крови и эффектом***

Наблюдалась заметная связь между ΔQTcF и концентрацией рибоциклиба в плазме крови. Следует избегать одновременного применения препарата Кискали с препаратами, которые известны своей способностью увеличивать интервал QT, например, антиаритмическими препаратами (включая, помимо прочего, амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол), и другими препаратами, способными увеличивать интервал QT (включая, помимо прочего, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и внутривенный ондансетрон).

Взаимосвязи между параметрами экспозиции рибоциклиба и эффективностью не наблюдалось, что может быть связано с ограничениями в оценке, такими как отсутствие соответствующих данных об экспозиции.

В целом повышение экспозиции на 50 %, например, вследствие взаимодействия, считается управляемым путем мониторинга токсичности (за исключением пациентов с ранее диагностированным нарушением функции печени) [2].

## Безопасность и эффективность

### Клиническая эффективность

***Исследование CLEE011A2301 (MONALEESA-2)***

Рибоциклиб оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы при лечении женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным HER2-негативным распространенным раком молочной железы, которые ранее не получали терапию по поводу прогрессирующего заболевания, в комбинации с летрозолом по сравнению с монотерапией летрозолом [2].

В общей сложности 668 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения рибоциклиба 600 мг и летрозола (n=334) либо плацебо и летрозола (n=334), со стратификацией в зависимости от наличия метастазов в печень и/или легкие («да» [n=292 (44 %)] или «нет» [n=376 (56 %)])*.* Демографические и исходные характеристики заболевания были сбалансированы и сопоставимы между группами исследования. Рибоциклиб назначали для приема внутрь в дозе 600 мг в сутки в течение 21 дня подряд с последующим 7‑дневным перерывом в лечении в комбинации с летрозолом 2,5 мг один раз в сутки в течение 28 дней. Пациентам не разрешалось переходить с плацебо на Рибоциклиб во время исследования или после прогрессирования заболевания.

Медиана возраста пациентов, включенных в это исследование, составляла 62 года (диапазон от 23 до 91 года). 44,2 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, в том числе 69 пациентов старше 75 лет. Включенные пациенты были европеоидной (82,2 %), монголоидной (7,6 %) и негроидной расы (2,5 %). Все пациенты имели общесоматический статус по шкале ECOG, равный 0 или 1. В группе рибоциклиба 46,6 % пациентов получали химиотерапию в неоадъювантном или адъювантном режиме, 51,3 % получали антигормональную терапию в неоадъювантном или адъювантном режиме до начала исследования. 34,1 % пациентов имели диагноз *de novo*. У 22,0 % пациентов было заболевания только костей, у 58,8 % – заболевание внутренних органов. Пациенты, получавшие предшествующую (нео)адъювантную терапию анастрозолом или летрозолом, должны были завершить эту терапию по крайней мере за 12 месяцев до рандомизации в исследовании [2].

***Первичный анализ***

Первичная конечная точка исследования была достигнута в ходе запланированного промежуточного анализа, проведенного после наблюдения 80 % случаев целевой выживаемости без прогрессирования (ВБП) с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST в. 1.1), основанных на оценке исследователя во всей популяции (все рандомизированные пациенты) и подтвержденных слепой независимой центральной рентгенологической оценкой.

Результаты оценки эффективности показали статистически значимое увеличение ВБП у пациентов, получавших рибоциклиб + летрозол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + летрозол, в популяции полного анализа (отношение рисков 0,556, 95 % ДИ: 0,429, 0,720, односторонний стратифицированный логранговый критерий, значение p 0,00000329) с клинически значимым терапевтическим эффектом.

Глобальные данные о состоянии здоровья/качестве жизни не выявили значимой разницы между группой рибоциклиб + летрозол и группой плацебо + летрозол [2].

Более подробная информация об эффективности (на 02 января 2017 г.) представлена в таблицах 4-4 и 4-5.

Медиана ВБП составила 25,3 месяца (95 % ДИ: 23,0, 30,3) у пациентов, получавших рибоциклиб + летрозол, и 16,0 месяцев (95 % ДИ: 13,4, 18,2) у пациентов, получавших плацебо + летрозол. Согласно оценкам, у 54,7 % пациентов, получавших рибоциклиб плюс летрозол, через 24 месяца не наблюдалось прогрессирования заболевания по сравнению с 35,9 % в группе плацебо + летрозол.

Таблица 4-4. MONALEESA-2. Результаты оценки эффективности (ВБП), основанные на рентгенологической оценке исследователем (дата окончания сбора данных 02 января 2017 г.)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Обновленный анализ** | |
| **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .** | **Рибоциклиб + летрозол**  **N=334** | **Плацебо + летрозол**  **N=334** |
| **Выживаемость без прогрессирования заболевания** | | |
| Медиана ВБП [месяцы] (95 % ДИ) | 25,3 (23,0-30,3) | 16,0 (13,4-18,2) |
| Отношение рисков (95 % ДИ) | 0,568 (0,457-0,704) | |
| Значение pa | 9,63×10-8 | |
| **Примечание:**  ДИ = доверительный интервал; N = число пациентов  а Значение p получено из одностороннего стратифицированного логрангового критерия. | | |

Рисунок 4-1. График ВБП MONALEESA-2 - График Каплана-Мейера, основанный на оценке исследователем (дата окончания сбора данных 02 января 2017 г.)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бессобытийная выживаемость (%) | Время цензурирования  Рибоциклиб (N=334)  Плацебо (N=334)  График Каплана-Мейера, медиана - рибоциклиб: 25,3 месяца; плацебо: 16,0 месяцев  Логранговое значение p = 9,63\*10^(-8)  Количество случаев - рибоциклиб: 140, плацебо: 205  Отношение рисков = 0,568; 95 % ДИ [0,457, 0,704] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Время (месяцы) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | Число пациентов, все еще находящихся в группе риска | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Время | | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 |
| Рибоциклиб | | 334 | 294 | 277 | 257 | 240 | 227 | 207 | 196 | 188 | 176 | 164 | 132 | 97 | 46 | 17 | 11 | 1 | 0 |
| Плацебо | | 334 | 279 | 265 | 239 | 219 | 196 | 179 | 156 | 138 | 124 | 110 | 93 | 63 | 34 | 10 | 7 | 2 | 0 |

Проведена серия предварительно определенных анализов ВБП в подгруппах на основе прогностических факторов и исходных характеристик для изучения внутренней согласованности эффекта лечения. Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти в пользу комбинации рибоциклиб + летрозол наблюдалось во всех отдельных подгруппах пациентов независимо от возраста, расы, предшествующей адъювантной или неоадъювантной химиотерапии или гормональной терапии, поражения печени и/или легких и метастатического поражения только костей. Это было очевидно у пациентов с метастазами в печень и/или легкие (ОР 0,561 [95 % ДИ: 0,424, 0,743], медиана выживаемости без прогрессирования [мВБП] 24,8 месяца при применении рибоциклиба + летрозола и 13,4 месяцев при применении только летрозола) или без метастазов в печень и/или легкие (ОР 0,597 [95 % ДИ: 0,426, 0,837], мВБП 27,6 месяцев и 18,2 месяцев) [2].

Обновленные результаты по общему ответу и показателям клинической пользы приведены в Таблице 4-5.

Таблица 4-5. MONALEESA-2. Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКЭ), основанные на оценке исследователем (дата окончания сбора данных 02 января 2017 г.)

| **Анализ** | **Рибоциклиб + летрозол**  **(%, 95 % ДИ)** | **Плацебо + летрозол**  **(%, 95 % ДИ)** | **Значение pc** |
| --- | --- | --- | --- |
| Полный набор данных для анализа | **N = 334** | **N = 334** |  |
| Уровень общего ответаа | 42,5 (37,2, 47,8) | 28,7 (23,9, 33,6) | 9,18 × 10-5 |
| Частота клинической эффективностиb | 79,9 (75,6, 84,2) | 73,1 (68,3, 77,8) | 0,018 |
| Пациенты с измеримыми проявлениями заболевания | n=257 | n=245 |  |
| Уровень общего ответаа | 54,5 (48,4, 60,6) | 38,8 (32,7, 44,9) | 2,54 × 10-4 |
| Частота клинической эффективностиb | 80,2 (75,3, 85,0) | 71,8 (66,2, 77,5) | 0,018 |
| **Примечание:**  a ЧОО: Частота общего ответа = доля пациентов с полным ответом + частичным ответом  b ЧКЭ: Частота клинической эффективности = доля пациентов с полным ответом + частичным ответом (+ стабильное заболевание или неполный ответ/непрогрессирующее заболевание ≥ 24 недель)  c Значения p получены с помощью одностороннего критерия хи-квадрат Кохрана-Мантеля-Хензеля | | | |

***Итоговый анализ ОВ***

Результаты этого итогового анализа ОВ для всей исследуемой популяции представлены в Таблице 4-6 и на рисунке 4-2.

Таблица 4-6. MONALEESA-2. Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 10 июня 2021 г.)

| **Общая выживаемость, общая исследуемая популяция** | **Рибоциклиб + летрозол**  **N = 334** | **Плацебо + летрозол**  **N = 334** |
| --- | --- | --- |
| **Количество явлений – n [%]** | 181 (54,2) | 219 (65,6) |
| Медиана ОВ [месяцы] (95 % ДИ) | 63,9 (52,4, 71,0) | 51,4 (47,2, 59,7) |
| Отношение рисковa (95 % ДИ) | 0,765 (0,628, 0,932) | |
| Значение pb | 0,004 | |
| Частота бессобытийной ОВ, (%) (95 % ДИ) |  | |
| 24 месяца | 86,6 (82,3, 89,9) | 85,0 (80,5, 88,4) |
| 60 месяцев | 52,3 (46,5, 57,7) | 43,9 (38,3, 49,4) |
| 72 месяца | 44,2 (38,5, 49,8) | 32,0 (26,8, 37,3) |
| **Примечание:**  ДИ = доверительный интервал.  a Отношение рисков получено на основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса  b Значение p получено с помощью одностороннего логрангового критерия (p< 0,0219 для утверждения о превосходящей эффективности).  Стратификация проводится по статусу метастазов в легких и/или печени согласно IRT | | |

Рисунок 4-2. График MONALEESA-2. График Каплана-Мейера для ОВИ в общей популяции (дата окончания сбора данных 10 июня 2021 г.)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бессобытийная выживаемость (%) | Количество явлений  Рибоциклиб: 181, плацебо: 219  Отношение рисков = 0,765  95 % ДИ [0,628, 0,932]  Медиана по методу Каплана-Мейера  Рибоциклиб: 63,9 месяцев  Плацебо: 51,4 месяца  Логранговое значение p = 0,004  Время цензурирования  Рибоциклиб (N=334)  Плацебо (N=334) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Время (месяцы) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  |  | Число пациентов, все еще находящихся в группе риска | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Время | | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 56 | 60 | 64 | 68 | 72 | 76 | 80 | 84 | 88 |
| Рибоциклиб | | 334 | 323 | 315 | 305 | 300 | 284 | 270 | 253 | 237 | 220 | 202 | 191 | 1S0 | 165 | 158 | 150 | 142 | 135 | 125 | 101 | 48 | S | 0 |
| Плацебо | | 334 | 326 | 316 | 306 | 293 | 2S3 | 265 | 244 | 222 | 209 | 195 | 133 | 167 | 149 | 139 | 131 | 114 | 104 | 94 | 73 | 38 | 6 | 0 |

**Примечание:**

Логранговый критерий и модель пропорциональных рисков Кокса со стратификацией по метастазам в печени и/или легких согласно IRT.

Одностороннее значение p получено с помощью стратифицированного логрангового критерия*.*

***Исследование CLEE011E2301 (MONALEESA-7)***

Рибоциклиб оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы при лечении женщин в период пред- и перименопаузы с гормон-рецептор-положительным HER2-негативным распространенным раком молочной железы в комбинации с НСИА или тамоксифеном + гозерелин по сравнению с плацебо в комбинации с НСИА или тамоксифеном + гозерелин. Пациенты в MONALEESA-7 ранее не получали эндокринной терапии в условиях распространенного рака молочной железы.

В общей сложности 672 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения рибоциклиба 600 мг + НСИА/тамоксифен + гозерелин (n=335) либо плацебо + НСИА/тамоксифен + гозерелин (n=337), со стратификацией в соответствии с: наличие метастазов в печень и/или легкие («да» [n=344 (51,2 %)] или «нет» [n=328 (48,8 %)]), предшествующая химиотерапия по поводу распространенного заболевания («да» [n=120 (17,9 %)] или «нет» [n=552 (82,1 %)]) и препарат-партнер в комбинации эндокринной терапии (НСИА и гозерелин [n=493 (73,4 %)] по сравнению с тамоксифеном и гозерелином [n=179 (26,6 %)]). Демографические и исходные характеристики заболевания были сбалансированы и сопоставимы между группами исследования. Рибоциклиб назначали для приема внутрь в дозе 600 мг ежедневно в течение 21 дня подряд с последующим 7‑дневным перерывом в лечении в комбинации с НСИА (летрозол 2,5 мг или анастрозол 1 мг) или тамоксифеном (20 мг) внутрь один раз в сутки в течение 28 дней и гозерелином (3,6 мг) подкожно каждые 28 дней, до начала прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Пациентам не разрешалось переходить с плацебо на рибоциклиб во время исследования или после прогрессирования заболевания. Смена препарата-партнера в комбинации эндокринной терапии также не разрешалась [2].

Пациенты, включенные в это исследование, имели медиану возраста 44 года (диапазон от 25 до 58), 27,7 % пациентов были моложе 40 лет. Большинство включенных в исследование пациентов были европеоидной (57,7 %), монголоидной (29,5 %) или негроидной расы (2,8 %), и почти у всех пациентов (99,0 %) исходный балл по шкале ECOG был равен 0 или 1. До начала исследования из этих 672 пациентов 14 % пациентов ранее получали химиотерапию по поводу метастатического заболевания, 32,6 % пациентов получали химиотерапию в адъювантном режиме и 18,0 % – в неоадъювантном режиме; 39,6 % получали эндокринную терапию в адъювантном режиме и 0,7 % - в неоадъювантном режиме. В исследовании E2301 у 40,2 % пациентов было метастатическое заболевание *de novo*, у 23,7 % – заболевание только костей и у 56,7 % – заболевание внутренних органов.

Исследование достигло первичной конечной точке при первичном анализе, проведенном после регистрации 318 случаев выживаемости без прогрессирования (ВБП) на основе оценки исследователем с использованием критериев RECIST в. 1.1 в популяции полного анализа (все рандомизированные пациенты). Первичные результаты эффективности были подтверждены результатами ВБП, основанными на слепой независимой центральной рентгенологической оценке. Медиана периода последующего наблюдения на момент первичного анализа ВБП составила 19,2 месяца [2].

В общей популяции исследования результаты эффективности продемонстрировали статистически значимое увеличение ВБП у пациентов, получавших рибоциклиб + НСИА/тамоксифен плюс гозерелин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + НСИА/тамоксифен + гозерелин (отношение рисков 0,553, 95 % ДИ: 0,441, 0,694, односторонний стратифицированный логранговый критерий, значение р 9,83x10-8) с клинически значимым терапевтическим эффектом. Медиана ВБП составила 23,8 месяца (95 % ДИ: 19,2, НПО) у пациентов, получавших рибоциклиб + НСИА/тамоксифен + гозерелин, и 13,0 месяцев (95 % ДИ: 11,0, 16,4) у пациентов, получавших плацебо + НСИА/тамоксифен + гозерелин [2].

Распределение ВБП показано в виде кривой Каплана-Мейера для ВБП на рисунке 4-3.

Рисунок 4-3. MONALEESA-7 - График Каплана-Мейера для ВБП в общей популяции на основе оценки исследователем.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бессобытийная выживаемость (%) | Время цензурирования  Рибоциклиб (N=335)  Плацебо (N=337)  Число событий  Рибоциклиб: 131, плацебо: 187  Отношение рисков = 0,553  95 % ДИ [0,441, 0,694]  Медиана по методу Каплана-Мейера  Рибоциклиб: 23,8 месяцев  Плацебо: 13,0 месяцев  Логранговое значение p = 9,83\*10^(-8) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Время (месяцы) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Число пациентов, все еще находящихся в группе риска | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Время (месяцы) | | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 |
| Рибоциклиб | | 335 | 301 | 284 | 264 | 245 | 235 | 219 | 178 | 136 | 90 | 54 | 40 | 20 | 3 | 1 | 0 |
| Плацебо | | 337 | 273 | 248 | 230 | 207 | 183 | 165 | 124 | 94 | 62 | 31 | 24 | 13 | 3 | 1 | 0 |

Результаты ВБП, основанные на слепой независимой центральной рентгенологической оценке случайно выбранной подгруппы примерно из 40 % рандомизированных пациентов, подтвердили результаты первичной оценки эффективности, основанные на оценке исследователем (отношение рисков 0,427; 95 % ДИ: 0,288, 0,633).

На момент первичного анализа ВБП данные об общей выживаемости не были полными: 89 (13 %) случаев смерти (ОР 0,916 [95 % ДИ: 0,601, 1,396]).

Частота общего ответа (ЧОО) согласно оценке исследователем, основанной на критериях RECIST в. 1.1, в группе рибоциклиба (40,9 %; 95 % ДИ: 35,6, 46,2) была выше по сравнению с группой плацебо (29,7 %; 95 % ДИ: 24,8, 34,6, р=0,00098). Наблюдаемая частота клинической эффективности (ЧКЭ) в группе рибоциклиба (79,1 %; 95 % ДИ: 74,8:83,5) была выше по сравнению с группой плацебо (69,7 %; 95 % ДИ: 64,8:74,6, р=0,002).

В предварительно определенном анализе в подгруппах с участием 495 пациентов, которые получали рибоциклиб или плацебо в комбинации с НСИА + гозерелин, медиана ВБП составила 27,5 месяцев (95 % ДИ: 19,1, НПО) в подгруппе рибоциклиба + НСИА и 13,8 месяцев (95 % ДИ: 12,6, 17,4) в подгруппе плацебо + подгруппа НСИА [ОР: 0,569; 95 % ДИ: 0,436, 0,743]. Результаты оценки эффективности обобщены в Таблице 4-7, а кривые Каплана-Мейера для ВБП показаны на рисунке 4-4 [2].

Таблица 4-7. MONALEESA-7 - Результаты оценки эффективности (ВБП) у пациентов, получавших НСИА.

|  | **Рибоциклиб + НСИА**  **плюс гозерелин**  **N = 248** | **Плацебо + НСИА**  **плюс гозерелин**  **N = 247** |
| --- | --- | --- |
| **Выживаемость без прогрессирования заболеванияa** | | |
| Медиана ВБП [месяцы] (95 % ДИ) | 27,5 (19,1, НПО) | 13,8 (12,6 - 17,4) |
| Отношение рисков (95 % ДИ) | 0,569 (0,436, 0,743) | |
| ДИ = доверительный интервал; N = число пациентов; НПО = Не поддается оценке. a ВБП, основанная на рентгенологической оценке исследователем. | | |

Рисунок 4-4. MONALEESA-7 - График Каплана-Мейера для ВБП на основе оценки исследователем у пациентов, получавших НСИА

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бессобытийная выживаемость (%) | Число событий  Рибоциклиб: 92, плацебо: 132  Отношение рисков = 0,569  95 % ДИ [0,436, 0,743]  Медиана по методу Каплана-Мейера  Рибоциклиб: 27,5 месяцев  Плацебо: 13,8 месяцев  Время цензурирования  Рибоциклиб (N=248)  Плацебо (N=247) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Время (месяцы) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  |  | Число пациентов, все еще находящихся в группе риска | | | | | | | | | | | | | | | |
| Время (месяцы) | | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 |
| Рибоциклиб | | 248 | 223 | 212 | 199 | 183 | 175 | 163 | 132 | 100 | 66 | 38 | 27 | 15 | 2 | 1 | 0 |
| Плацебо | | 247 | 195 | 177 | 163 | 149 | 138 | 126 | 95 | 72 | 48 | 25 | 19 | 9 | 2 | 1 | 0 |

Результаты оценки эффективности для частоты общего ответа (ЧОО) и частоты клинической эффективности (ЧКЭ) по оценке исследователя на основе критериев RECIST в. 1.1 представлены в Таблице 4-8.

Таблица 4-8. MONALEESA-7. Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКЭ), основанные на оценке исследователем, у пациентов, получавших НСИА

| **Анализ** | **Рибоциклиб + НСИА + гозерелин**  **(%, 95 % ДИ)** | **Плацебо + НСИА + гозерелин**  **(%, 95 % ДИ)** |
| --- | --- | --- |
| Полный набор данных для анализа | N = 248 | N = 247 |
| Частота общего ответа (ЧОО)а | 39,1 (33,0, 45,2) | 29,1 (23,5, 34,8) |
| Частота клинической эффективности (ЧКЭ)b | 80,2 (75,3, 85,2) | 67,2 (61,4, 73,1) |
| Пациенты с измеримыми проявлениями заболевания | n=192 | n=199 |
| Уровень общего ответаа | 50,5 (43,4, 57,6) | 36,2 (29,5, 42,9) |
| Частота клинической эффективностиb | 81,8 (76,3, 87,2) | 63,8 (57,1, 70,5) |
| **Примечание:**  aЧОО: доля пациентов с полным ответом + частичным ответом  b ЧКЭ: Доля пациентов с полным ответом + частичным ответом (+ стабильное заболевание или неполный ответ/непрогрессирующее заболевание ≥ 24 недель) | | |

Результаты в подгруппе, получавшей рибоциклиб + НСИА, были сопоставимыми в зависимости от возраста, расы, предшествующей адъювантной/неоадъювантной химиотерапии или гормональной терапии, поражения печени и/или легких и метастатического заболевания только в костях.

Более подробная информация об общей выживаемости (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.) представлена в Таблице 4-9 и на рисунках 4-5 и 4-6.

Во втором анализе ОВ исследование достигло ключевой вторичной конечной точки, продемонстрировав статистически значимое увеличение ОВ [2].

**Таблица** **4-9.** MONALEESA-7 – Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Обновленный анализ** | |
| **Общая выживаемость, общая исследуемая популяция** | **Рибоциклиб 600 мг**  **N=335** | **Плацебо**  **N=337** |
| Количество явлений – n [%] | 83 (24,8) | 109 (32,3) |
| Медиана ОВ [месяцы] (95 % ДИ) | НПО (НПО, НПО) | 40,9 (37,8, НПО) |
| Отношение рисков (95 % ДИ) | 0,712 (0,535, 0,948) | |
| Значение pa | 0,00973 | |
| Общая выживаемость, подгруппа НСИА | Рибоциклиб 600 мг  n = 248 | Плацебо  n = 247 |
| Количество явлений – n [%] | 61 (24,6) | 80 (32,4) |
| Медиана ОВ [месяцы] (95 % ДИ) | НПО (НПО, НПО) | 40,7 (37,4, НПО) |
| Отношение рисков (95 % ДИ) | 0,699 (0,501, 0,976) | |
| **Примечание:**  ДИ = доверительный интервал; НПО = не поддается оценке; N = число пациентов  a Значение p получено с помощью одностороннего логрангового критерия, стратифицированного по наличию метастазов в легких и/или печени, предшествующей химиотерапии при прогрессирующем заболевании и препарату-партнеру в комбинации эндокринной терапии согласно IRT (технология интерактивного ответа). | | |

Рисунок 4-5. MONALEESA-7 – График Каплана-Мейера для итогового анализа ОВ (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бессобытийная выживаемость (%) | Число событий  Рибоциклиб: 83, плацебо: 109    Отношение рисков = 0,712  95 % ДИ [0,535, 0,948]  Медиана по методу Каплана-Мейера  Рибоциклиб: НПО  Плацебо: 40,9 месяцев  Логранговое значение p = 0,00973  Время цензурирования  Рибоциклиб (N=335)  Плацебо (N=337) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Время (месяцы) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Число пациентов, все еще находящихся в группе риска | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Время (месяцы) | | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 |
| Рибоциклиб | | 335 | 330 | 325 | 320 | 316 | 309 | 304 | 292 | 287 | 279 | 274 | 266 | 258 | 249 | 236 | 193 | 155 | 110 | 68 | 43 | 25 | 7 | 3 | 0 |
| Плацебо | | 337 | 330 | 325 | 321 | 314 | 309 | 301 | 295 | 288 | 280 | 272 | 258 | 251 | 235 | 210 | 166 | 122 | 92 | 62 | 33 | 19 | 7 | 2 | 0 |

**Примечание:**

Логранговый критерий и модель Кокса стратифицированы по метастазам в легкие и/или печень, предшествующей химиотерапии при распространенном заболевании и препарату-партнеру в эндокринной комбинации согласно IRT

Рисунок 4-6. График MONALEESA-7 – График Каплана-Майера для итогового анализа ОВ у пациентов, получавших НСИА (дата окончания сбора данных 30 ноября 2018 г.)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бессобытийная выживаемость (%) | Число событий  Рибоциклиб: 61, плацебо: 80    Отношение рисков = 0,699  95 % ДИ [0,501, 0,976]  Медиана по методу Каплана-Мейера  Рибоциклиб: НПО  Плацебо: 40,7 месяцев  Время цензурирования  Рибоциклиб (N=248)  Плацебо (N=247) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Время (месяцы) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  |  | Число пациентов, все еще находящихся в группе риска | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Время (месяцы) | | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 |
| Рибоциклиб | | 248 | 245 | 241 | 236 | 233 | 230 | 226 | 216 | 213 | 206 | 201 | 196 | 192 | 184 | 174 | 142 | 113 | 80 | 49 | 29 | 16 | 5 | 2 | 0 |
| Плацебо | | 247 | 240 | 236 | 232 | 225 | 221 | 215 | 209 | 204 | 199 | 193 | 183 | 179 | 165 | 145 | 116 | 87 | 67 | 46 | 24 | 12 | 4 | 2 | 0 |

**Примечание:**

Отношение рисков основано на нестратифицированной модели Кокса.

Кроме того, вероятность прогрессирования на фоне терапии следующей линии или смерти (ВБП2) у пациентов, которые ранее получали рибоциклиб в исследовании, была ниже по сравнению с пациентами в группе плацебо с ОР 0,692 (95 % ДИ: 0,548, 0,875) в общей популяции исследования. Медиана ВБП2 составила 32,3 месяца (95 % ДИ: 27,6, 38,3) в группе плацебо и не была достигнута (95 % ДИ: 39,4, НПО) в группе рибоциклиба. Аналогичные результаты наблюдались в подгруппе НСИА: ОР составило 0,660 (95 % ДИ: 0,503, 0,868), медиана ВБП2 была равна 32,3 месяцам (95 % ДИ: 26,9, 38,3) в группе плацебо и не была достигнута (95 % ДИ: 39,4, НПО) в группе рибоциклиба [2].

***Исследование CLEE011F2301 (MONALEESA-3)***

Рибоциклиб оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы в соотношении 2:1 у 726 женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным HER2-негативным распространенным раком молочной железы, которые ранее не получали эндокринной терапии или получали только одну линию в комбинации с фулвестрантом по сравнению с фулвестрантом по отдельности.

Медиана возраста пациентов, включенных в это исследование, составляла 63 года (диапазон от 31 до 89). Сорок шесть целях семь десятых процента (46,7 %) пациентов были в возрасте 65 лет и старше, в том числе 13,8 % пациентов в возрасте 75 лет и старше. Включенные пациенты были европеоидной (85,3 %), монголоидной (8,7 %) или негроидной расы (0,7 %), и почти все пациенты (99,7 %) имели общесоматический статус по шкале ECOG 0 или 1. В это исследование были включены пациенты первой и второй линий (из которых у 19,1 % было метастатическое заболевание *de novo*). До начала исследования 42,7 % пациентов получали химиотерапию в адъювантном режиме и 13,1 % – в неоадъювантном, в то время как 58,5 % получали эндокринную терапию в адъювантном режиме и 1,4 % – в неоадъювантном режиме, и 21 % ранее получали эндокринную терапию при распространенном раке молочной железы. В исследовании F2301 у 21,2 % было заболевание только костей и у 60,5 % – заболевание внутренних органов [2].

***Первичный анализ***

Исследование достигло первичной конечной точке при первичном анализе, проведенном после регистрации 361 случая выживаемости без прогрессирования (ВБП) на основе оценки исследователем и с использованием критериев RECIST в. 1.1 в популяции полного анализа (все рандомизированные пациенты, дата окончания сбора данных 03 ноября 2017 г.). Медиана периода последующего наблюдения на момент первичного анализа ВБП составила 20,4 месяца.

Первичные результаты оценки эффективности продемонстрировали статистически значимое увеличение ВБП у пациентов, получавших рибоциклиб + фулвестрант, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + фулвестрант, в популяции полного анализа (отношение рисков 0,593, 95 % ДИ: 0,480, 0,732, односторонний стратифицированный логранговый критерий, значение р 4,1×10-7), с расчетным снижением относительного риска прогрессирования или смерти на 41 % в пользу рибоциклиба + фулвестранта [2].

Первичные результаты оценки эффективности были подтверждены случайным центральным аудитом 40 % изображений в подгруппе посредством слепой независимой центральной рентгенологической оценки (отношение рисков 0,492; 95 % ДИ: 0,345, 0,703).

Описательное обновление ВБП было выполнено во время второго промежуточного анализа ОВ, и обновленные результаты ВБП для общей популяции и подгрупп, основанные на предшествующей эндокринной терапии, приведены в Таблице 4-10, а кривая Каплана-Мейера показана на рисунке 4-7.

Таблица 4-10. MONALEESA-3 (F2301) - Обновленные результаты оценки ВБП на основе оценки исследователем (дата окончания сбора данных 03 июня 2019 г.)

|  | **Рибоциклиб + фулвестрант**  **N = 484** | **Плацебо + фулвестрант**  **N = 242** |
| --- | --- | --- |
| **Выживаемость без прогрессирования в общей исследуемой популяции** | | |
| Количество явлений, n [%] | 283 (58,5) | 193 (79,8) |
| Медиана ВБП [месяцы] (95 % ДИ) | 20,6 (18,6, 24,0) | 12,8 (10,9, 16,3) |
| Отношение рисков (95 % ДИ) | 0,587 (0,488, 0,705) | |
| **Подгруппа, получающая терапию первой линииа** | **Рибоциклиб + фулвестрант**  **n=237** | **Плацебо + фулвестрант**  **n=128** |
| Количество явлений, n [%] | 112 (47,3) | 95 (74,2) |
| Медиана ВБП [месяцы] (95 % ДИ) | 33,6 (27,1, 41,3) | 19,2 (14,9, 23,6) |
| Отношение рисков (95 % ДИ) | 0,546 (0,415, 0,718) | |
| **Подгруппа, получающая терапию второй линии, или подгруппа с ранним рецидивомb** | **Рибоциклиб + фулвестрант**  **n=237** | **Плацебо + фулвестрант**  **n=109** |
| Количество явлений, n [%] | 167 (70,5) | 95 (87,2) |
| Медиана ВБП [месяцы] (95 % ДИ) | 14,6 (12,5, 18,6) | 9,1 (5,8, 11,0) |
| Отношение рисков (95 % ДИ) | 0,571 (0,443, 0,737) | |
| **Примечание:**  ДИ = доверительный интервал.  **a** пациенты с распространенным раком молочной железы *de novo* без предшествующей эндокринной терапии и пациенты, у которых произошел рецидив после завершения 12 месяцев (нео)адъювантной эндокринной терапии.  **b** пациенты, у которых заболевание рецидивировало во время адъювантной терапии или в течение 12 месяцев после завершения (нео)адъювантной эндокринной терапии, и пациенты, у которых наблюдалось прогрессирование после одной линии эндокринной терапии в связи с распространенным заболеванием. | | |

Рисунок 4-7. MONALEESA-3 (F2301) – график Каплана-Мейера для ВБП на основании оценки исследователем (FAS) (дата окончания сбора данных 03 июня 2019 г.)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бессобытийная выживаемость (%) | Время цензурирования  Рибоциклиб+фулвестрант (N = 484)  Плацебо+фулвестрант (N = 242)  Количество явлений  Рибоциклиб+Фулвестрант: 283, плацебо+Фулвестрант: 193    Отношение рисков = 0,587  95 % ДИ [0,488, 0,705]    Медиана по методу Каплана-Мейера  Рибоциклиб + Фулвестрант: 20,6 месяцев  Плацебо+Фулвестрант: 12,8 месяцев | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Время (месяцы) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Рибоциклиб | | 484 | 403 | 364 | 346 | 323 | 305 | 282 | 258 | 239 | 225 | 205 | 198 | 181 | 174 | 159 | 156 | 149 | 127 | 92 | 65 | 29 | 11 | 4 | 0 |
| Плацебо | | 242 | 195 | 168 | 156 | 144 | 134 | 116 | 106 | 98 | 88 | 82 | 68 | 62 | 59 | 51 | 47 | 45 | 41 | 21 | 13 | 6 | 2 | 1 | 0 |

Результаты оценки эффективности для частоты общего ответа (ЧОО) и частоты клинической эффективности (ЧКЭ) по оценке исследователя на основе критериев RECIST в. 1.1 представлены в Таблице 4-11.

Таблица 4-11. MONALEESA-3 - Результаты оценки эффективности (ЧОО, ЧКЭ), основанные на оценке исследователем (дата окончания сбора данных 03 ноября 2017 г.)

| **Анализ** | **Рибоциклиб + фулвестрант  (%, 95 % ДИ)** | **Плацебо + фулвестрант  (%, 95 % ДИ)** |
| --- | --- | --- |
| Полный набор данных для анализа | N = 484 | N = 242 |
| Частота общего ответа (ЧОО)а | 32,4 (28,3, 36,6) | 21,5 (16,3, 26,7) |
| Частота клинической эффективности (ЧКЭ)b | 70,2 (66,2, 74,3) | 62,8 (56,7, 68,9) |
| Пациенты с измеримыми проявлениями заболевания | n=379 | n=181 |
| Уровень общего ответаа | 40,9 (35,9, 45,8) | 28,7 (22,1, 35,3) |
| Частота клинической эффективностиb | 69,4 (64,8, 74,0), | 59,7 (52,5, 66,8) |
| **Примечание**:  a ЧОО: доля пациентов с полным ответом + частичным ответом  b ЧКЭ: Доля пациентов с полным ответом + частичным ответом (+ стабильное заболевание или неполный ответ/непрогрессирующее заболевание ≥ 24 недель) | | |

Отношения рисков, основанные на предварительно определенном анализе в подгруппах пациентов, получавших рибоциклиб + фулвестрант, показали стабильную пользу в разных подгруппах, включая возраст, предшествующую терапию (ранняя стадия или распространенная форма), предшествующую адъювантную/неоадъювантную химиотерапию или гормональную терапию, поражение печени и/или легких и метастатическое заболевание только костей.

***Анализ ОВ***

Во втором анализе ОВ исследование достигло вторичной конечной точки, продемонстрировав статистически значимое увеличение ОВ.

Результаты этого итогового анализа ОВ для всей исследуемой популяции и анализа в подгруппах представлены в Таблице 4-12 и на рисунке 4-8.

Таблица 4-12. MONALEESA-3 (F2301) – Результаты оценки эффективности (ОВ) (дата окончания сбора данных 03 июня 2019 г.)

|  | **Рибоциклиб + фулвестрант** | **Плацебо + фулвестрант** |
| --- | --- | --- |
| **Общая исследуемая популяция** | N = 484 | N = 242 |
| Количество явлений, n [%] | 167 (34,5) | 108 (44,6) |
| Медиана ОВ [месяцы] (95 % ДИ) | НПО (НПО, НПО) | 40 (37, НПО) |
| ОР (95 % ДИ)a | 0,724 (0,568, 0,924) | |
| Значение pb | 0,00455 | |
| **Подгруппа, получающая терапию первой линии** | **n=237** | **n=128** |
| Количество явлений, n [%] | 63 (26,6) | 47 (36,7) |
| ОР (95 % ДИ)с | 0,700 (0,479, 1,021) | |
| **Подгруппа, получающая терапию второй линии, или подгруппа с ранним рецидивом** | **n=237** | **n=109** |
| Количество явлений, n [%] | 102 (43,0) | 60 (55,0) |
| ОР (95 % ДИ)с | 0,730 (0,530, 1,004) | |
| **Примечание:**  НПО = не поддается оценке.  a Отношение рисков получено на основе модели пропорциональных рисков Кокса, со стратификацией по метастазам в легкие и/или печень, предшествующей эндокринной терапии.  b Одностороннее значение р получено из логрангового критерия, со стратификацией по метастазам в легкие и/или печень, предшествующей эндокринной терапии согласно IRT. Значение р является односторонним и сравнивается с пороговым значением 0,01129, определенным с помощью альфа-затратной функцией Лана-ДеМетса (критерии О'Брайена-Флеминга) для общего уровня значимости 0,025.  с Отношение рисков получено из нестратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса. | | |

Рисунок 4-8. MONALEESA-3 (F2301) – график Каплана-Мейера для ОВ (популяция полного анализов [FAS]) (дата окончания сбора данных 03 июня 2019 г.)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Бессобытийная выживаемость (%) | Время цензурирования  Рибоциклиб+фулвестрант (N = 484)  Плацебо+фулвестрант (N = 242)  Количество явлений  Рибоциклиб+Фулвестрант: 167, Плацебо+Фулвестрант: 108    Отношение рисков = 0,724  95 % ДИ [0,568, 0,924]    Медиана по методу Каплана-Мейера  Рибоциклиб+фулвестрант: НПО  Плацебо+Фулвестрант: 40,0 месяцев    Логранговое значение p = 0,00455 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | Время (месяцы) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Рибоциклиб | | 484 | 470 | 454 | 444 | 436 | 428 | 414 | 402 | 397 | 389 | 374 | 365 | 348 | 334 | 326 | 309 | 300 | 287 | 237 | 159 | 92 | 41 | 14 | 2 | 0 |
| Плацебо | | 242 | 233 | 227 | 223 | 218 | 213 | 207 | 199 | 194 | 187 | 184 | 174 | 169 | 159 | 155 | 147 | 141 | 134 | 107 | 64 | 37 | 14 | 3 | 0 | 0 |

**Примечание:**

Логранговый критерий и модель Кокса стратифицированы по метастазам в легкие и/или печень, предшествующей химиотерапии при распространенном заболевании и препарату-партнеру в эндокринной комбинации согласно IRT.

Время до прогрессирования на фоне терапии следующей линии или смерти (ВБП2) у пациентов, получавших рибоциклиб, было больше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (ОР: 0,670 [95 % ДИ: 0,542, 0,830]) в общей популяции исследования. Медиана ВБП2 составила 39,8 месяцев (95 % ДИ: 32,5, НПО) в группе рибоциклиба и 29,4 месяца (95 % ДИ: 24,1, 33,1) в группе плацебо.

***Пациенты пожилого возраста***

Из всех пациентов, получавших рибоциклиб в исследованиях MONALEESA-2 и MONALEESA-3, репрезентативная доля пациентов составляла ≥ 65 и ≥ 75 лет (см. раздел 5.1). Общих различий в безопасности или эффективности рибоциклиба между этими пациентами и пациентами более молодого возраста не наблюдалось.

***Пациенты с нарушением функции почек***

В трех основных исследованиях (MONALEESA-2, MONALEESA-3 и MONALEESA-7) рибоциклиб получали 510 (53,8 %) пациентов с нормальной функцией почек, 341 (36 %) пациент с легким нарушением функции почек и 97 (10,2 %) пациентов с умеренным нарушением функции почек. Ни один пациент с тяжелым нарушением функции почек не был включен в исследование. Результаты оценки ВБП были одинаковыми у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек, которые получали рибоциклиб в начальной дозе 600 мг, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Профиль безопасности в целом был одинаковым во всех когортах функции почек [2].

***Дети***

Европейское агентство лекарственных средств допустило отказ от обязательства предоставлять результаты исследований рибоциклиба во всех подгруппах популяции пациентов детского возраста в отношении лечения рака молочной железы.

### Клиническая безопасность

Общая оценка профиля безопасности препарата основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с положительным по гормонам НЕR2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы, в котором 582 пациента получали препарат в сочетании с ингибитором ароматазы, 483 пациента получали препарат в комбинации с фулвестрантом. Медиана продолжительности терапии в рамках объединенного анализа данных клинических исследований Ш фазы препаратом составляла 16,53 месяцев, при этом 61 ,7% пациентов получали данное лечение >12 месяцев.

В рамках исследований III фазы уменьшение дозы в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ), независимо от причины их возникновения, имело место у 37,3% пациентов, получавших препарат безотносительно от типа препарата(ов) в комбинации и у 3,4% пациентов, получавших плацебо. Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НЯ, сообщалось у 7,0% пациентов, получавших препарат в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, и у 2,9% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НЯ, которые привели к досрочному прекращению лечения препаратом в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (2,0%), повышение активности АСТ (1,4%) и рвота (0,8%). В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 21 случаях (2,094) у пациентов, получавших лечение препаратом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, по сравнению с 16 случаями (2,0 %) у пациентов, получавших лечение плацебо в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций. Исключая наиболее частую причину летального исхода - прогрессирование заболевания, были репортированы 3 фатальных исхода при лечении препаратом в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого респираторного дистресс-синдрома, развитие острой дыхательной недостаточности и внезапная смерть (при развитии гипокалиемии III степени и удлинения интервала (QT П степени). Несмотря на то, что было два случая нарушения дыхания, только один был подвержден, как связанный с проводимой терапией.

### Пострегистрационный опыт применения

Пострегистрационное исследование III фазы CompLEEment-1, в котором более 3 тыс. пациенток получали терапию летрозолом в комбинации с рибоциклибом в 1-й линии терапии. Это достаточно большая когорта пациентов с характеристиками, максимально приближенными к клинической практике. В исследовании принимали участие пациентки как в менопаузе, так и в пременопаузе, также мужчины, были пациенты с поражениями центральной нервной системы и пациентки со статусом ECOG PS 2. Профиль безопасности рибоциклиба в исследовании CompLEEment-1 являлся предсказуемым и управляемым. Когорта пациенток с метастазами в головной мозг не изучалась в рандомизированных исследованиях, но была представлена в исследовании CompLEEment-1 (51 пациентка). В этой когорте, несмотря на коморбидность, на наличие метастазов в головной мозг, НЯ специального интереса были отмечены даже в меньшей степени, чем в общей группе. Так, например, частота развития нейтропении всех степеней в этой когорте составила 66,7% (в общей группе – 74,5%), а нейтропении 3–4-й степени – 51% (в общей группе – 57,2%). Частота повышения АЛТ и АСТ была схожа в когорте пациенток с метастазами в головной мозг и общей группе. Удлинение QT-интервала было редким в обеих группах. Таким образом, профиль безопасности терапии рибоциклибом при наличии метастазов в головной мозг идентичен таковому в общей группе пациенток; частота развития НЯ (включая серьезные и фатальные) была схожа в обеих группах [3]. НЯ специального интереса развиваются в разные сроки после начала терапии, поэтому в первые 3 мес терапии рибоциклибом необходимо осуществлять мониторинг состояния здоровья пациентки: 1 раз в 2 недели в течение 1-го месяца терапии необходим анализ крови для определения уровня нейтрофилов; электрокардиография и контроль за удлинением QT-интервала необходимы в первые 2 мес от начала терапии; контроль уровня АЛТ и АСТ – на 3-м месяце от начала терапии [4]. Резюмируя данные по НЯ при терапии рибоциклибом, можно заключить, что мониторинг развития НЯ позволяет сохранять эффективную терапию.

## Список литературы

1. EMA. Assessment report: Kisqali, 22 June 2017 Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisqali-epar-public-assessment-report\_en.pdf
2. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Kisqali 200 mg film-coated tablets. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information\_en.pdf
3. Cottu P, De Laurentiis M, Marchetti P, et al. Ribociclib + letrozole in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermalgrowth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) and central nervous system metastases: Subgroup analysis of the phase IIIb CompLEEment-1 trial. SABCS 2020; abstr PS14-07.
4. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. 3552 – First-line ribociclib + letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). Ann Oncol 2016; 27 (Suppl. 6): 1–36. DOI: 10.1093/annonc/mdw435

# ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-RBC (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат рибоциклиба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Рисарг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-RBC, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата рибоциклиба. Поскольку лекарственный препарат DT-RBC является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения рибоциклиба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства рибоциклиба.

Рибоциклиб является селективным ингибитором циклинзависимой киназы (CDK) 4 и 6, что приводит к значениям 50 % ингибирования (IC50) 0,01 (4,3 нг/мл) и 0,039 мкМ (16,9 нг/мл) в биохимических анализах, соответственно. Эти киназы активируются при связывании с D-циклинами и играют решающую роль в сигнальных путях, что приводит к прогрессированию клеточного цикла и клеточной пролиферации. Комплекс циклин D-CDK4/6 регулирует прогрессирование клеточного цикла посредством фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb).

Рибоциклиб быстро всасывался после однократного применения внутрь, при этом Tmax в плазме крови мышей, крыс, собак и обезьян составляло от 0,25 до 4 ч, что сопоставимо Tmax у человека (2-4 ч). Биодоступность после перорального введения была умеренной у мышей, крыс и собак (65 %, 37,1-55 % и 63,8-85,6 %, соответственно) и низкой (16,6 %) у обезьян.

У мышей, крыс, собак и обезьян после в/в введения рибоциклиба наблюдался клиренс от умеренного до высокого. Период полувыведения из плазмы крови был умеренным (1,91-5,0 ч) у мышей, крыс и обезьян и длительным у собак и человека (12-38,8 ч и 49,4 ч, соответственно). Объем распределения был высоким (от 7,88 до 27,9 л/кг) у разных видов. Распределение в тканях у белых и пигментированных крыс оценивали с помощью количественной авторадиографии всего тела (QWBA). Рибоциклиб активно распределялся в тканях, за исключением головного мозга, и быстро выводился из большинства тканей. Самые высокие концентрации радиоактивности у белых крыс после в/в введения были обнаружены в щитовидной железе, почках, шишковидном теле, гипофизе, мозговом веществе надпочечников и селезенке. После перорального введения самые высокие концентрации в тканях были обнаружены в гипофизе, препуциальной железе, щитовидной железе и селезенке. Метаболизм рибоциклиба *in vitro* оценивали в гепатоцитах мышей, крыс, собак, обезьян и человека. Рибоциклиб являлся субстратом для метаболизма в печени у всех изученных видов. CYP3A4 и в меньшей степени FMO3 были идентифицированы как ферменты, отвечающие за большую часть метаболического клиренса. Скорость метаболизма была самой высокой в гепатоцитах обезьян, крыс и человека. Все метаболиты человека, идентифицированные *in vitro*, впоследствии были обнаружены *in vivo*, за исключением конъюгатов глутатиона М2 и М5. Рибоциклиб подвергался интенсивному метаболизму *in vivo* у крыс, собак и человека. У крыс в метаболизме преобладало прямое сульфатирование II фазы, тогда как у собак и человека пути метаболизма были преимущественно окислительными. Самки крыс имели более низкую экспозицию рибоциклиба по сравнению с самцами из-за более выраженной II фазы метаболизма сульфатного метаболита М8. Большая часть поглощенной радиоактивности, связанной с лекарственным препаратом, выводится путем метаболизма с желчью, а незначительная фракция – посредством прямой секреции с мочой и калом. После перорального введения крысам большая часть радиоактивно меченного вещества выводилась из организма в течение первых 24 часов. Напротив, выведение у собак было медленным, с периодом отбора образцов 336 ч, необходимым для надлежащего восстановления

Токсикологическая программа исследования рибоциклиба включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности и другие специфические токсикологические тесты.

Токсичность при однократном введении оценивалась на собаках. Все дозы были переносимыми, но МПД считалась равной 100 мг/кг при введении 25, 50, 100, 150 мг/кг через желудочный зонд и 5 мг/кг при введении 2, 5, 10 мг/кг внутривенно.

В исследованиях токсичности при многократном введении на крысах и собаках наблюдалось воздействие на костный мозг (гипоцеллюлярность), лимфоидную ткань (истощение лимфоидной ткани), гепатобилиарную систему (пролиферативные изменения, холестаз, песчаные камни в желчном пузыре и скопившаяся желчь) и семенники (атрофия). В исследованиях токсичности для собак, проводившихся в течение 4 недель лечения, также сообщалось об увеличении интервала QT и воздействии на слизистую оболочку кишечника (атрофия), кожу (атрофия) и кости/ребра (снижение образования костной ткани). Только в исследованиях токсичности на крысах наблюдались изменения в легких (увеличение числа альвеолярных макрофагов) и почках (одновременная дегенерация и регенерация эпителиальных клеток канальцев).

В исследованиях продолжительностью до 15 недель у крыс не наблюдалось смертности, обусловленной рибоциклибом. В 27‑недельном исследовании двое самцов, получавших 150 мг/кг/сут, были подвергнуты эвтаназии в предсмертном состоянии на 120‑й и 149‑й дни, соответственно. Считалось, что их гибель, возможно, произошла из-за инфильтрата альвеолярных макрофагов, обусловленного рибоциклибом, что привело к нарушению дыхания. Среднее значение AUC в группе самцов в дозе 150 мг/кг/сут соответствует примерно вдвое большей клинической AUC. В 4‑недельном исследовании на крысах наблюдалось связанное с дозой увеличение слюноотделения и хрипов при дозе ≥ 75 мг/кг/сут и незначительное снижение прироста массы тела у самцов при дозе 150 мг/кг/сут. Снижение прироста массы тела также наблюдалось у самцов, получавших ≥ 75 мг/кг/сут в 15- и 27‑недельных исследованиях. Однако в течение нескольких недель без введения препарата изменения массы тела вернулись, и показатели были несколько выше, чем в контрольной группе. У собак летальных исходов не наблюдалось.

## Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-RBC (АО «Р-Фарм», Россия), разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств» АО «Р-Фарм» представляет собой воспроизведенный препарат рибоциклиба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату рибоциклиба Рисарг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария.), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Клинических исследований препарата DT-RBC на данный момент не проводилось.

Оригинальный препарат рибоциклиба Рисарг был зарегистрирован в РФ 2018. Рибоциклиб – селективный ингибитор циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK), которые регулируют смену фаз G1-S клеточного цикла, применяющийся с ингибитором ароматазы для лечения рака молочной железы.

Общая оценка профиля безопасности препарата основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с положительным по гормонам НЕR2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы, в котором 582 пациента получали препарат в сочетании с ингибитором ароматазы, 483 пациента получали препарат в комбинации с фулвестрантом. Медиана продолжительности терапии в рамках объединенного анализа данных клинических исследований Ш фазы препаратом составляла 16,53 месяцев, при этом 61 ,7% пациентов получали данное лечение >12 месяцев.

*In vitro* было установлено, что кажущаяся пассивная проницаемость рибоциклиба является умеренной в монослоях клеток Caco-2 и высокой в гепатоцитах человека.

Абсолютная биодоступность рибоциклиба у человека неизвестна. Основываясь на исследовании взаимодействия *in vivo* с сильным ингибитором CYP3A4, можно предположить некоторую степень метаболизма при первом прохождении.

Время достижения Cmax (Tmax) после приема внутрь рибоциклиба составляло от 1 до 4 часов. У рибоциклиба наблюдалось несколько непропорциональное увеличение экспозиции (Cmax и AUC) во всем тестируемом диапазоне доз (от 50 до 1200 мг). После многократного применения препарата один раз в сутки равновесное состояние, как правило, достигалось через 8 дней, и рибоциклиб накапливался со средним геометрическим коэффициентом накопления 2,51 (диапазон: от 0,97 до 6,40). На основании анализа популяционной фармакокинетики кажущийся объем распределения рибоциклиба в равновесном состоянии (Vss/F) составил 1090 л. Рибоциклиб является субстратом P‑gp *in vitro*, но, исходя из данных о балансе масс, ингибирование P‑gp или BCRP едва ли повлияет на экспозицию рибоциклиба в терапевтических дозах. Метаболизм рибоциклиба, по-видимому, опосредуется главным образом CYP3A4 (включая образование основного метаболита LEQ803) и в незначительной степени FMO3 и (внепеченочным) FMO1 (включая образование основного метаболита CCI284), но, согласно данным *in vitro*, в нем участвуют и другие ферменты, такие как CYP1A2, CYP2J2 и ферменты II фазы UGT2B7 и UGT1A1. Предполагаемый средний период полувыведения рибоциклиба в исследованиях с участием здоровых добровольцев составлял 30-55 часов. Самое высокое значение наблюдалось в исследовании баланса масс, которое имело самый длительный период отбора образцов (504 часа). Средний геометрический кажущийся конечный период полувыведения рибоциклиба из плазмы крови (T1/2) составлял от 29,7 до 54,7 часов, а средний геометрический CL/F рибоциклиба – от 39,9 до 77,5 л/ч при дозе 600 мг во всех исследованиях. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что рибоциклиб выводится у человека главным образом путем печеночного метаболизма. Рибоциклиб и его метаболиты в основном выводятся с калом, с незначительным выведением с мочой.

Пострегистрационное исследование III фазы CompLEEment-1, в котором более 3 тыс. пациенток получали терапию летрозолом в комбинации с рибоциклибом в 1-й линии терапии. Это достаточно большая когорта пациентов с характеристиками, максимально приближенными к клинической практике. В исследовании принимали участие пациентки как в менопаузе, так и в пременопаузе, также мужчины, были пациенты с поражениями центральной нервной системы и пациентки со статусом ECOG PS 2. Профиль безопасности рибоциклиба в исследовании CompLEEment-1 являлся предсказуемым и управляемым. Когорта пациенток с метастазами в головной мозг не изучалась в рандомизированных исследованиях, но была представлена в исследовании CompLEEment-1 (51 пациентка). В этой когорте, несмотря на коморбидность, на наличие метастазов в головной мозг, НЯ специального интереса были отмечены даже в меньшей степени, чем в общей группе. Так, например, частота развития нейтропении всех степеней в этой когорте составила 66,7% (в общей группе – 74,5%), а нейтропении 3–4-й степени – 51% (в общей группе – 57,2%). Частота повышения АЛТ и АСТ была схожа в когорте пациенток с метастазами в головной мозг и общей группе. Удлинение QT-интервала было редким в обеих группах. Таким образом, профиль безопасности терапии рибоциклибом при наличии метастазов в головной мозг идентичен таковому в общей группе пациенток; частота развития НЯ (включая серьезные и фатальные) была схожа в обеих группах [3]. НЯ специального интереса развиваются в разные сроки после начала терапии, поэтому в первые 3 мес терапии рибоциклибом необходимо осуществлять мониторинг состояния здоровья пациентки: 1 раз в 2 недели в течение 1-го месяца терапии необходим анализ крови для определения уровня нейтрофилов; электрокардиография и контроль за удлинением QT*-*интервала необходимы в первые 2 мес от начала терапии; контроль уровня АЛТ и АСТ – на 3-м месяце от начала терапии [4]. Резюмируя данные по НЯ при терапии рибоциклибом, можно заключить, что мониторинг развития НЯ позволяет сохранять эффективную терапию. Общая оценка профиля безопасности препарата основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с положительным по гормонам НЕR2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы, в котором 582 пациента получали препарат в сочетании с ингибитором ароматазы, 483 пациента получали препарат в комбинации с фулвестрантом. Медиана продолжительности терапии в рамках объединенного анализа данных клинических исследований III фазы препаратом составляла 16,53 месяцев, при этом 61 ,7% пациентов получали данное лечение >12 месяцев.

В рамках исследований III фазы уменьшение дозы в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ), независимо от причины их возникновения, имело место у 37,3% пациентов, получавших препарат безотносительно от типа препарата(ов) в комбинации и у 3,4% пациентов, получавших плацебо. Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НЯ, сообщалось у 7,0% пациентов, получавших препарат в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, и у 2,9% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НЯ, которые привели к досрочному прекращению лечения препаратом в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (2,0%), повышение активности АСТ (1,4%) и рвота (0,8%). В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 21 случаях (2,0%) у пациентов, получавших лечение препаратом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, по сравнению с 16 случаями (2,0 %) у пациентов, получавших лечение плацебо в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций. Исключая наиболее частую причину летального исхода - прогрессирование заболевания, были репортированы 3 фатальных исхода при лечении препаратом в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого респираторного дистресс-синдрома, развитие острой дыхательной недостаточности и внезапная смерть (при развитии гипокалиемии III степени и удлинения интервала (QT П степени). Несмотря на то, что было два случая нарушения дыхания, только один был подтвержден, как связанный с проводимой терапией.

Наиболее частыми НЛР в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой >20% и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, головная боль, кашель, тошнота, утомляемость, диарея, рвота, запор, алопеция и кожная сыпь.

Наиболее частыми НЛР 3/4 степени в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой >2% и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, отклонения от нормы функциональных тестов печени, лимфопения, гипофосфатемия и рвота.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения исследуемого препарата DT-RBC, как и оригинального препарата Рисарг, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы[[1]](#footnote-1), в которых представлены результаты клинических исследований применения рибоциклиба).

НЛР в клинических исследованиях III фазы (Таблица 5-1) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: «очень часто» ≥10%, «часто» ≥l - <10%, «нечасто»- ≥0,1% - <l%, «редко» - ≥ 0,01%-<0,1% «очень редко» - <0,01%, включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой частотной категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Таблица 5‑1. НЛР, наблюдавшиеся в клиническом исследовании III фазы .

| **НЛР** | **Категория частоты**  **Все степени** | |
| --- | --- | --- |
| **Инъекционные и паразитарные заболевания** | | |
| Инфекции1 | Очень часто | |
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** | | |
| Нейтропения | Очень часто | |
| Лейкопения | Очень часто | |
| Анемия | Очень часто | |
| Лимфопения | Часто | |
| Тромбоцитопения | Часто | |
| Фебрильная нейтропения | Часто | |
| **Нарушения со стороны органа зрения** | | |
| Слезотечение | | Часто |
| Сухость глаз | | Часто |
| **Нарушения со стороны обмена веществ и питания** | | |
| Уменьшение аппетита | Очень часто | |
| Гипокальциемия | Часто | |
| Гипокалиемия | Часто | |
| Гипофосфатемия | Часто | |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | | |
| Головная боль | Очень часто | |
| Головокружение | Очень часто | |
| Системное головокружение | Часто | |
| **Нарушения со стороны сердца** | | |
| Обморок | Часто | |
| **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | | |
| Одышка | Очень часто | |
| Кашель | Очень часто | |
| **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани** | | |
| Боль в спине | Очень часто | |
| **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** | | |
| Тошнота | Очень часто | |
| Диарея | Очень часто | |
| Рвота | Очень часто | |
| Запор | Очень часто | |
| Стоматит | Очень часто | |
| Боли в животе2 | Очень часто | |
| Дисгевзия | Часто | |
| Диспепсия | Часто | |
| **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей** | | |
| Гепатотоксичность | Часто | |
| **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** | | |
| Алопеция | Очень часто | |
| Кожная сыпь4 | Очень часто | |
| Зуд | Очень часто | |
| Эритема | Часто | |
| Сухость кожи | Часто | |
| Витилиго | Часто | |
| **Общие расстройства и нарушения в месте введения** | | |
| Утомляемость | Очень часто | |
| Периферические отеки | Очень часто | |
| Астения | Очень часто | |
| Повышение температуры тела | Очень часто | |
| Сухость во рту | Часто | |
| Орофарингеальная боль | Часто | |
| **Лабораторные и инструментальные данные** | | |
| Отклонения ФТП5 | Очень часто | |
| Повышение концентрации  креатинина в сыворотке крови | Часто | |
| Удлинение интервала QТ на ЭКГ | Часто | |
| **Примечание:**  1Инфекции: Инфекции мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей; гастроэнтериты; сепсис (<l%).  2Боли в животе: боли в животе, боли в верхней части живота.  3Гепатотоксичность: поражение клеток печени, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единственный случай).  4Кожная сыпь: сыпь, макуло-папуллезная сыпь, зудящая сыпь.  5Отклонения ФТП: повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови. | | |

Данных о случаях прекращении участия здоровых добровольцев в КИ по причине НЯ в открытых литературных источниках не представлено.[[2]](#footnote-2)

В исследовании по протоколу № CL011257362 каждый доброволец получит по 1 приему рибоциклиба в каждом периоде в разовой дозе 200 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 14 дней. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности рибоциклиба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании примут участие здоровые добровольцы мужского пола и здоровые добровольцы женского пола без сохраненного репродуктивного потенциала так как по результатам доклинических исследований не имеется достаточно данных о влиянии рибоциклиба на фертильность. Согласно продукт-специфическому руководству FDA[[3]](#footnote-3), исследования биоэквивалентности воспроизведенных препаратов рибоциклиба рекомендуется проводить с участием здоровых добровольцев женского пола без сохраненного репродуктивного потенциала, что связано с влиянием препарата на репродуктивную систему, обратимость изменений у женщин неизвестна. Учитывая сложность набора здоровых добровольцев женского пола без сохраненного репродуктивного потенциала и необходимость включения значительного числа добровольцев, было принято решение включить в исследование помимо женщин без сохраненного репродуктивного потенциала также и добровольцев мужского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики с участием здоровых добровольцев.[[4]](#footnote-4)

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с рибоциклибом, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## Инструкции для исследователя

### Показания к применению

Рибоциклиб показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фульвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее.

### Противопоказания

* Повышенная чувствительность к рибоциклибу или любому из вспомогательных компонентов препарата
* Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказана)
* Беременность и период грудного вскармливания

**С осторожностью:**

У пациентов с нейтропенией 3-4 степени, с нарушениями функции почек тяжелой степени, у пациентов с гепатобилиарной токсичностью, у пациентов с наличием или значительным риском удлинения интервала QT (синдром удлинения интервала QT, неконтролируемыми или клиническим значимыми заболеваниями сердца, в том числе недавно перенесенным инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией и брадиаритмией, нарушениями водно-электролитного баланса), при одновременном применении с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc, с мощными ингибиторами изофермента CYP3A, при применении с субстратами изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом. На основании клинического исследования III фазы, рибоциклиб не рекомендовано принимать в комбинации с тамоксифеном по причине значимого повышения тамоксифен-опосредованного риска удлинения интервала QTcF.

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

***Исследования на животных***

В исследованиях эмбриофетального развития у крыс и кроликов беременные животные получали перорально рибоциклиб в дозах до 1000 и 60 мг/кг/сут соответственно в течение периода органогенеза.

Для организма беременных крыс доза 1000 мг/кг/сут была летальной. При дозе 300 мг/кг/сут наблюдалась незначительная, не являющаяся негативной, тенденция к снижению прибавки массы тела таких животных и фетотоксичность, о которой свидетельствует снижение массы тела плодов в сочетании с изменениями скелета, которые рассматривались как временные и/или связанные с более низкой массой тела плодов. При дозах 50 или 300 мг/кг/сут отсутствовало влияние на эмбриофетальную смертность или нежелательное воздействие на морфологию плода. При изучении воздействия на беременных крыс считалось, что доза, при которой не наблюдалось неблагоприятных эффектов (*NOAEL*), составляет 300 мг/кг/сут. При изучении воздействия на эмбриофетальное развитие считалось, что доза, при которой не наблюдалось эффектов (*NOEL*), составляет 50 мг/кг/сут.

У кроликов при дозах ≥30 мг/кг/сут отмечено нежелательное влияние на эмбриофетальное развитие, что проявлялось увеличением числа аномалий плода (пороки развития, внешние аномалии, изменения внутренних органов и скелета) и роста плода (снижение массы тела). Эти данные включали уменьшение долей легких, развитие дополнительных сосудов на дуге аорты, диафрагмальную грыжу, отсутствие добавочной доли или (частичное) слияние долей легких, уменьшение добавочной доли легкого (30 и 60 мг/кг), экстра/рудиментарное 13-е ребро, деформация подъязычной кости, уменьшение числа фаланг большого пальца. Данных о эмбриофетальной смертности выявлено не было. *NOEL* для беременного животного составляла не менее 30 мг/кг/сут, для эмбриофетального развития — 10 мг/кг/сут.

При дозе 300 мг/кг/сут у крыс и 30 мг/кг/сут у кроликов системная экспозиция (AUC) в организме беременного животного составляла 13800 и 36700 нг·ч/мл, что было в 1,5 раза ниже, чем достигавшаяся у пациентов при максимальной рекомендуемой дозе 600 мг/сут.

***Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом***

Следует рекомендовать использование эффективных методов контрацепции (вероятность возникновения беременности <1%) во время терапии рибоциклибом и не менее чем в течение 21 дня после окончания его применения. До начала лечения следует провести тест на возможную беременность.

***Фертильность***

В исследовании фертильности у самок крыс рибоциклиб не влиял на репродуктивную функцию, фертильность или ранние стадии эмбриогенеза при любой дозе до 300 мг/кг/сут (вероятно, при экспозиции ниже или равной клинической экспозиции у пациентов при максимальной рекомендуемой дозе рибоциклиба 600 мг/сут на основании AUC).

Изучение фертильности у крыс-самцов не проводилось, однако в токсикологических исследованиях сообщалось об атрофических изменениях в семенниках у крыс и собак при экспозиции, которая была меньше или эквивалентна экспозиции у человека при максимальной рекомендуемой ежедневной дозе 600 мг/сут на основании AUC. Не имеется достаточных клинических данных о влиянии рибоциклиба на фертильность. Потенциальное влияние рибоциклиба на фертильность мужчин и женщин неизвестно. По данным исследований на животных, рибоциклиб может нарушать фертильность у мужчин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

### Способ применения и дозы

Лечение препаратом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опят работы с противоопухолевыми препаратами*.*

Для женщин в пре-, перименопаузе применение комбинированного режима эндокринной терапии и рибоциклиба необходимо сочетать с супрессией овариальной функции агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

**Режим дозирования**

***Общая целевая популяция***

Рекомендуемая доза препарата для приема внутрь составляет 600 мг (3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 200 мг) 1 раз в сутки последовательно в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме препарата в течение 7 дней. Полный цикл составляет 28 дней.

Одновременно с препаратом следует принимать фулвестрант в дозе 500 мг внутримышечно в дни 1, 15, 29 и затем раз в месяц, либо летрозол в дозе 2,5 мг/cут или другой ингибитор ароматазы 1 раз/сут в течение всего 28-дневного цикла. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора ароматазы и фулвестранта. Для лечения женщин в пре- или перименопаузе терапия комбинацией с ингибитором ароматазы/фулвестрантом должна сопровождаться приемом агониста ГнРГ в соответствии с местными стандартами клинической практики, Необходимо принимать назначенные дозы препаратов ежедневно в одно и то же время, предпочтительно утром.

Применение препарата не зависит от приема пищи. При возникновении рвоты у пациента после применения препарата или при пропуске очередного приема, не следует принимать дополнительную дозу препарата в этот день. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время. Таблетки препарата следует проглатывать целиком (не разжевывать, не разламывать и не делить перед проглатыванием). Не следует принимать поврежденные таблетки (разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения).

***Коррекция дозы***

Для коррекции тяжелых или непереносимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР)) может потребоваться временная отмена, уменьшение дозы или полная отмена препарата.

Указания по снижению (при необходимости) рекомендуемой дозы при НЛР перечислены в таблице 5-2

Таблица 5-2. Указания по изменению рекомендуемой дозы при НЛР.

|  | **Доза** | **Количество таблеток** |
| --- | --- | --- |
| Начальная доза | 600 мг/сут | Таблетки 200мг×3 |
| Первое снижение дозы | 400 мг/сут | Таблетки 200мг×2 |
| Второе снижение дозы | 200 мг/сут\* | Таблетки 200мг×1 |
| **Примечание:**  \*если потребуется дальнейшее снижение дозы ниже 200мг/сут, следует отменить препарат | | |

В таблицах ниже представлены рекомендации по временной отмене приема, снижению дозы или полной отмене препарата для коррекции отдельных НЛР. Принимая решение в соответствии с клинической ситуацией, лечащий врач должен руководствоваться планом ведения каждого пациента с учетом оценки соотношения пользы/риска в каждом индивидуальном случае.

Таблица 5-3. Изменение дозы и применение при гематологической токсичности.

| **Нейтропения** | **1 и 2 степень**  **(Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) 1000/мм3- <нижняя граница нормы)** | **3 степень**  **(АЧН 500<1000/мм3)** | **Фебрильная нейтропения 3 степени\*** | **4 степень**  **(АЧН <500/мм3)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Коррекция дозы не требуется | Временная отмена до восстановления до ≤2 степени. Возобновление приема в той же дозе. При повторном развитии нейтропении и степени 3 прервать терапию до восстановления показателя, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня. | Временная отмена до восстановления показателя нейтропении до≤2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня | Временная отмена до восстановления показателя до≤2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня |
|  | Перед началом лечения препаратом провести общий анализ крови (ОАК).  После начала лечения препаратом контролировать ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов , затем по клиническим показаниям | | | |
| **Примечание**:  \*Нейтропения 3 степени с единственным эпизодом лихорадки >38,3°С (или) выше 38°С в течение более часа и/или сопровождающиеся инфекцией  Градация степени токсичности согласно CTCAE 4.03 версии CTCAE= общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений | | | | |

Таблица 5-4. Изменение дозы и применение при гепатобилиарной токсичности.

|  | **1 степень (>ВГН -3×ВГН)** | **2 степень**  **(>3 до 5×ВГН )** | **3 степень**  **(>5 до 20×ВГН )** | **4 степень (>20 ×ВГН)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Повышение активности АСт и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем\* без увеличения концентрации общего билирубина выше 2× верхняя граница нормы (ВГН)** |
| Коррекция дозы не требуется | Исходно <2 степень: Временная отмена до уменьшения ≤ исходной степени, затем возобновление приема в той же дозе. При повторном развитии токсичности 2 степени, возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня  Исходно- 2 степень:  Не прерывать прием препарата | Временная отмена препарата до уменьшения до ≤исходной степени, затем возобновление приема в дозе, уменьшенной до следующего уровня. При повторном развитии токсичности 3 степени, прием следует отменить | Отмена препарата |
| **Сочетанное повышение активности АСТ и/или АЛТ вместе с увеличением концентрации общего билирубина при отсутствии холестаза** | Если активность АЛТ и/или АСТ возрастает до уровня >3×ВГН наряду с увеличением концентрации общего билирубина >2×ВГН, препарат следует отменить, независимо от исходной степени. | | | |
| **Примечание:**  Перед началом терапии следует оценить функцию печени при помощи функциональных тестов печени (ФТП).  После начала лечения препаратом-контроль каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, затем по клиническим показаниям.  Если наблюдаются нарушения 2 степени, рекомендуется более частый контроль.  \*Исходный уровень=до начала лечения  Градация степени токсичности согласно CTCAE 4.03 версии CTCAE=Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений | | | | |

Таблица 5-5. Изменение дозы и применение при удлинении интервала QT

|  |  |
| --- | --- |
| **На ЭКГ QTcF>480 мсек** | Временная отмена препарата  Если интервал QTcF уменьшился до <481 мсек, следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня;  Если интервал QTcF вновь увеличился до ≥ 481 мсек, следует временно отменить прием препарата до уменьшения интервала QTcF до <481 мсек; затем следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня. |
| **На ЭКГ QTcF>500 мсек** | Если интервал QTcF превышает 500мсек: временная отмена препарата до уменьшения интервала QTcF<481 мсек, затем следует возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня.  Если продолжительность интервала QTcF превышает 500мсек или наблюдается удлинение более чем на 60 мсек по сравнению с исходной величиной в сочетании с желудочковой тахикардией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой аритмией или симптомами/признаками развития аритмии тяжелой степени, следует окончательно отменить препарат. |
| **Примечание:**  Следует провести ЭКГ до начала лечения.  После начала лечения препаратом повторную ЭКГ следует проводить приблизительно на 14 день первого цикла и в начале второго цикла, далее-по клиническим показаниям.  В случае удлинения интервала QTcF во время лечения, рекомендуется более частый контроль ЭКГ. | |

Таблица 5-6. Изменение дозы и применение при других проявлениях токсичности\*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Другие проявления токсичности** | **1 или 2 степень** | **3 степень** | **4 степень** |
|  | Коррекция дозы не требуется. Начать соответствующую медикаментозную терапию и проводить контроль в соответствии с клиническими показаниями | Временно прекратить прием препарата до восстановления до ≤1 степени, затем возобновить прием в той же дозе.  Если вновь развивается токсичность 3 степени, возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня | Отмена препарата |
| **Примечание:**  \*За исключением гематологической токсичности, гепатобилиарной токсичности и удлинения интервала QT.  Градация степени токсичности согласно CTCAE 4.03 версии CTCAE= Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений | | | |

**Таблица 5-7**. Изменение дозы и применение при ИЗЛ/пневмоните

| **ИЗЛ/пневмонит** | **1 степень (бессимптомное течение)** | **2 степень (симптомное течение)** | **3 или 4 степень (тяжелое течение)** |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Коррекция дозы не требуется. Начать соответствующую медикаментозную терапию и проводить контроль в соответствии с клиническими показаниями | Временно прекратить прием препарата до восстановления до ≤1 степени, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня | **Отмена препарата** |
| **Примечание:**  **\***При рассмотрении вопроса о возобновлении приема препарата следует провести индивидуальную оценку соотношения польза-риск  Градация согласно CTCAE 4.03 версии  ИЗЛ-интерстициальное заболевание легких | | | |

Следует ознакомится с инструкцией по медицинскому применению ингибитора ароматазы/фулвестранта/ГнРГ для рекомендаций по коррекции дозы в случаях развития токсических реакций и другой соответствующей информации по безопасности.

***Изменение дозы препарата при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A***

Следует избегать одновременного применения препарата с мощными ингибиторами изофермента CYP3A, необходимо рассмотреть возможность альтернативной терапии в сочетании с менее мощными ингибиторами изофермента CYP3A. При необходимости одновременного применения мощного ингибитора изофермента CYP3A дозу препарата следует уменьшить до 400 мг 1 раз/cут. При невозможности избежать начала одновременного применения мощного ингибитора изофермента CYP3A4 у пациентов, принимающих сниженную до 400 мг в сутки дозу рибоциклиба, необходимо продолжить снижение до 200 мг/сут. При невозможности избежать начала одновременного применения мощного ингибитора изофермента CYP3A4 у пациентов, принимающих сниженную до 200 мг в сутки дозу рибоциклиба, следует прервать терапию препаратом. Из-за различий в клинических проявлениях у пациентов рекомендуемая коррекция дозы может отличаться, поэтому необходим тщательный мониторинг признаков возникновения токсических проявлений. При отмене мощного ингибитора изофермента CYP3A, дозу препарата следует изменить (по прошествии по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения мощного ингибитора изофермента CYP3A) до дозы, которая применялась перед началом применения мощного ингибитора изофермента CYP3A.

**Отдельные группы пациентов**

***Применение у пациентов с нарушением функции почек***

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести.

Вследствие отсутствия опыта применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории.

***Применение у пациентов с нарушением функции печени***

На основании исследований нарушений функции печени с участием здоровых добровольцев и пациентов без злокачественного заболевания с нарушением функции печени, установлено, что коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) не требуется. Коррекция дозы необходима у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью соответственно), рекомендованная начальная доза составляет 400 мг. Применение препарата у пациентов с раком молочной железы с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не изучалось.

***Применение у пациентов в возрасте 18 лет и младше***

Данные по применению препарата у пациентов в возрасте 18 лет и младше ограничены, безопасность и эффективность у данной категории пациентов не установлена.

***Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше***

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.

### Побочное действие

**Обзор профиля безопасности**

Общая оценка профиля безопасности препарата основана на объединенном анализе данных, полученных у 1065 пациентов с положительным по гормонам НЕR2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы, в котором 582 пациента получали препарат в сочетании с ингибитором ароматазы, 483 пациента получали препарат в комбинации с фулвестрантом. Медиана продолжительности терапии в рамках объединенного анализа данных клинических исследований III фазы препаратом составляла 16,53 месяцев, при этом 61,7% пациентов получали данное лечение >12 месяцев.

В рамках исследований III фазы уменьшение дозы в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ), независимо от причины их возникновения, имело место у 37,3% пациентов, получавших препарат безотносительно от типа препарата(ов) в комбинации и у 3,4% пациентов, получавших плацебо. Об окончательном досрочном прекращении лечения, обусловленном НЯ, сообщалось у 7,0% пациентов, получавших препарат в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, и у 2,9% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НЯ, которые привели к досрочному прекращению лечения препаратом в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций, были повышение активности АЛТ (2,0%), повышение активности АСТ (1,4%) и рвота (0,8%). В объединенном анализе трех исследований III фазы о летальных исходах на фоне лечения сообщалось в 21 случаях (2,0%) у пациентов, получавших лечение препаратом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом, по сравнению с 16 случаями (2,0 %) у пациентов, получавших лечение плацебо в сочетании с любым препаратом исследуемых комбинаций. Исключая наиболее частую причину летального исхода - прогрессирование заболевания, были репортированы 3 фатальных исхода при лечении препаратом в любой комбинации. Причиной смертельных исходов являлись: развитие острого респираторного дистресс-синдрома, развитие острой дыхательной недостаточности и внезапная смерть у пациентов с гипокалиемией III степени и удлинением интервала QT II степени, которое в тот же день регрессировало до I степени, об обоих симптомах сообщалось в 10-дневный период перед смертью пациента). Несмотря на то, что было два случая нарушения дыхания, только один был подвержден, как связанный с проводимой терапией.

Наиболее частыми НЛР в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой >20% и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, головная боль, кашель, тошнота, утомляемость, диарея, рвота, запор, алопеция и кожная сыпь.

Наиболее частыми НЛР 3/4 степени в рамках объединенных исследований III фазы (о которых сообщалось с частотой >2% и частота которых в группе пациентов, получавших лечение препаратом превышала частоту в группе пациентов, получавших лечение плацебо) были инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, отклонения от нормы функциональных тестов печени, лимфопения, гипофосфатемия и рвота.

***Сводная таблица НЛР по данным клинического исследования III фазы***

НЛР в клинических исследованиях III фазы (Таблица 5-8) сгруппированы в соответствии склассификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: «очень часто» ≥10%, «часто» ≥l – <10%, «нечасто» – ≥0,1% – <l%, «редко» – ≥ 0,01%-<0,1% «очень редко» – <0,01%, включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой частотной категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Таблица ‑8. НЛР, наблюдавшиеся в клиническом исследовании III фазы.

| **НЛР** | **Категория частоты**  **Все степени** | |
| --- | --- | --- |
| **Инъекционные и паразитарные заболевания** | | |
| Инфекции1 | Очень часто | |
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** | | |
| Нейтропения | Очень часто | |
| Лейкопения | Очень часто | |
| Анемия | Очень часто | |
| Лимфопения | Часто | |
| Тромбоцитопения | Часто | |
| Фебрильная нейтропения | Часто | |
| **Нарушения со стороны органа зрения** | | |
| Слезотечение | | Часто |
| Сухость глаз | | Часто |
| **Нарушения со стороны обмена веществ и питания** | | |
| Уменьшение аппетита | Очень часто | |
| Гипокальциемия | Часто | |
| Гипокалиемия | Часто | |
| Гипофосфатемия | Часто | |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | | |
| Головная боль | Очень часто | |
| Головокружение | Очень часто | |
| Системное головокружение | Часто | |
| **Нарушения со стороны сердца** | | |
| Обморок | Часто | |
| **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | | |
| Одышка | Очень часто | |
| Кашель | Очень часто | |
| **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани** | | |
| Боль в спине | Очень часто | |
| **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** | | |
| Тошнота | Очень часто | |
| Диарея | Очень часто | |
| Рвота | Очень часто | |
| Запор | Очень часто | |
| Стоматит | Очень часто | |
| Боли в животе2 | Очень часто | |
| Дисгевзия | Часто | |
| Диспепсия | Часто | |
| **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей** | | |
| Гепатотоксичность | Часто | |
| **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** | | |
| Алопеция | Очень часто | |
| Кожная сыпь4 | Очень часто | |
| Зуд | Очень часто | |
| Эритема | Часто | |
| Сухость кожи | Часто | |
| Витилиго | Часто | |
| **Общие расстройства и нарушения в месте введения** | | |
| Утомляемость | Очень часто | |
| Периферические отеки | Очень часто | |
| Астения | Очень часто | |
| Повышение температуры тела | Очень часто | |
| Сухость во рту | Часто | |
| Орофарингеальная боль | Часто | |
| **Лабораторные и инструментальные данные** | | |
| Отклонения ФТП5 | Очень часто | |
| Повышение концентрации  креатинина в сыворотке крови | Часто | |
| Удлинение интервала QТ на ЭКГ | Часто | |
| **Примечание:**  1Инфекции: Инфекции мочевыводящих путей; инфекции дыхательных путей; гастроэнтериты; сепсис (<l%).  2Боли в животе: боли в животе, боли в верхней части живота.  3Гепатотоксичность: поражение клеток печени, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит (единственный случай).  4Кожная сыпь: сыпь, макуло-папуллезная сыпь, зудящая сыпь.  5Отклонения ФТП: повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови. | | |

**Данные постмаркетинговых исследований**

Развитие следующей НЛР установлено в ходе постмаркетинговых исследований приема препарата через спонтанные сообщения о применении препарата у отдельных пациентов и литературные источники. Частоту возникновения данной НЛР невозможно достоверно оценить, поскольку сообщения о развитие поступили из популяции неопределенного размера, в связи с чем частота возникновения данной реакции классифицирована как неизвестная.

Таблица ‑9. НЛР, полученные через спонтанные сообщения и литературные источники (частота возникновения неизвестна)

|  |  |
| --- | --- |
| **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** | Токсический эпидермальный некролиз |
| **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | Интерстициальное заболевание легких/пневмонит |

**Описание отдельных нежелательных реакций**

***Нейтропения***

В исследованиях III фазы нейтропения была наиболее часто репортируемым отклонением по данным лабораторных исследований. В зависимости от степени тяжести нейтропении, контроль осуществлялся с помощью мониторинга лабораторных показателей, временной отмены приема препарата и/или изменения дозы. Частота досрочного прекращения приема препарата в связи с нейтропенией была низкой (0,8%).

***Гепатобилиарная токсичность***

В клинических исследованиях III фазы проявления гепатобилиарной токсичности чаще возникали у пациентов в группе, получавшей лечение препаратом в сочетании с любой исследуемой комбинацией по сравнению с группой, получавшей плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией (23,2% против 16,594 соответственно), при этом о НЯ 3/4 степени чаще сообщалось у пациентов, получавших лечение препаратом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантром (+1- ГнРГ) (11,494 против 5,4% соответственно). О временной отмене приема и/или коррекции дозы в связи с гепатобилиарной токсичностью сообщалось у 10,4% пациентов, получавших лечение препаратом в сочетании с любой исследуемой комбинацией, главным образом, из-за повышения активности АЛТ (6,9%) и/или повышения активности АСТ (6,1%). Досрочное прекращение лечения в группе пациентов, получавших лечение препаратом вне зависимости от типа препарата(ов) в комбинации, обусловленное нарушениями ФТП, гепатотоксичностью отмечалось в 23,30% случаев по сравнению с 0,494 случаев в группе плацебо вне зависимости от типа препарата(ов) в комбинации.

***Удлинение интервала QT***

В клиническом исследованиях III фазы у 8,4% пациентов из группы, получавших лечение препаратом и у 3,2% пациентов из группы, получавших плацебо наблюдалось не менее одного случая удлинения интервала (в т.ч. удлиненный интервал на ЭКГ, синкопе). Сообщалось о временной отмене приема в сочетании с коррекцией дозы вследствие удлинения интервала на ЭКГ и синкопе (обморока) у 2,3% пациентов, получавших лечение препаратом в комбинации с летрозолом.

Централизованный анализ данных ЭКГ (среднее значение по данным 3-х ЭКГ) показал, что у 52 пациентов (4,9%) и 11 пациентов (1,4%) наблюдалось не менее 1 случая удлинения интервала QTcF >480 мсек после начала терапии в группе, получавшей лечение препаратом и в группе, получавшей лечение плацебо, соответственно. Среди пациентов с удлинением интервала QTcF >480 мсек, медиана времени до появления симптома составила 15 дней независимо от вида комбинации, и данные изменения были обратимы при временной отмене и/или уменьшении дозы.

### Передозировка

Сообщения о случаях передозировки препаратом у человека ограничены. В случае передозировки показана поддерживающая и симптоматическая терапия.

### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метаболизм рибоциклиба осуществляется преимущественно посредством изофермента CYP3A4*. In vivo* рибоциклиб представляет собой зависимый от времени ингибитор изофермента CYP3A4. Поэтому лекарственные препараты, которые влияют на ферментативную активность изофермента CYP3A4, способны изменять фармакокинетику рибоциклиба.

**Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию рибоциклиба в плазме крови**

При одновременном применении у здоровых добровольцев мощного ингибитора изофермента CYP3A4 ритонавира и рибоциклиба отмечалось увеличение экспозиции последнего в 3,21 раза. Следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, включая (но не ограничиваясь) следующие лекарственные средства: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол. Следует рассмотреть возможность альтернативных лекарственных средств с менее выраженной способностью ингибировать изофермент CYP3A4, необходимо также контролировать НЛР у пациентов.

При невозможности избежать одновременного приема препарата с мощным ингибитором изофермента CYP3A4, следует снизить дозу препарата до 200 мг. Клинические данные по коррекции этой дозы отсутствуют. При отмене мощного ингибитора прием препарата следует возобновить (по прошествии по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения мощного ингибитора изофермента CYP3A4) в дозе, применяемой до начала приема мощного ингибитора изофермента CYP3A4. Рекомендуемая коррекция дозы не может быть оптимальной для всех пациентов из-за межиндивидуальной вариабельности, поэтому рекомендуется тщательный контроль НЛР. При проявлениях, связанных с токсичностью препарата, дозу следует изменить, или временно отменить лечение до разрешения признаков токсичности препарата.

Пациента следует проинформировать о необходимости избегать употребления в пищу грейпфрутов или грейпфрутового сока и всех продуктов, известных как ингибиторы изофермента CYP3A4 и способных увеличивать воздействие рибоциклиба.

**Лекарственные средства, которые могут понижать концентрацию рибоциклиба в плазме крови**

При одновременном применении у здоровых добровольцев мощного индуктора изофермента CYP3A4 рифампицина и рибоциклиба экспозиция последнего в плазме крови снижалась на 89%. Следует избегать одновременного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4, включая (но не ограничиваясь) следующие лекарственные средства: фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Необходимо рассмотреть возможность одновременного применения альтернативных лекарственных средств, с отсутствующей или выраженной минимально способностью вызывать индукцию изофермента CYP3A4.

**Лекарственные средства, концентрацию в плазме крови которых может изменять рибоциклиб**

При одновременном применении у здоровых добровольцев субстрата изофермента CYP3A4 мидазолама с многократными дозами препарата (400 мг) экспозиция мидазолама увеличивается на 280% (в 3,80 раз) по сравнению с приемом только мидазолама. Использование физиологически обоснованной фармакокинетической модели (РВРК) позволяет предположить, что применение препарата в клинической дозе 600 мг, как ожидается, увеличит AUC мидазолама в 5,2 раза. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим индексом. Может потребоваться уменьшение дозы чувствительного субстрата изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим индексом, включая (но, не ограничиваясь) следующими препаратами: алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус, так как рибоциклиб обладает способностью увеличивать их экспозицию.

При одновременном применении у здоровых добровольцев субстрата изофермента CYP1А2 кофеина с многократными дозами препарата (400 мг) экспозиция кофеина увеличивалась на 20% (в 1,20 раза), по сравнению с приемом только кофеина. В клинически значимой дозе 600 мг, моделирование с использованием РВРК-моделей позволило предсказать лишь слабое ингибирующее влияние рибоциклиба на субстраты изофермента CYP1А2 (увеличение AUC <в 2 раза).

**Лекарственные средства, являющиеся субстратами переносчиков**

Исследования *in vitro* показали, что рибоциклиб в клинически значимых концентрациях обладает низким потенциалом ингибирования активности лекарственных переносчиков Р-гликопротеина, ОАТ1/3, ОАТР1В1/B3, и ОСТ1. В клинических концентрациях рибоциклиб способен ингибировать белок резистентности рака молочной железы (BCRP), ОСТ2, МАТЕ1 и человеческий BSEP.

**Пищевые взаимодействия**

Препарат можно принимать с пищей или натощак. По сравнению с приемом натощак, применение рибоциклиба в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в однократной дозе 600 мг с высококалорийной пищей с высоким содержанием жира не оказывает влияния на скорость и степень всасывания рибоциклиба (Сmax СГО 1,00; 90% ДИ: 0.898, 1,11; AUCinf CГO: 1,06; 90% ДИ: 1,01, 1,12).

**Лекарственные средства, влияющие на рН желудочного сока**

Рибоциклиб характеризуется высокой растворимостью при pН 4,5 или ниже и в биологической среде (при pН 5,0 и 6,5). Одновременное применение препарата с лекарственными средствами, повышающими РН желудка, не оценивалось в клинических исследованиях; однако ни при популяционном фармакокинетическом анализе, ни при моделировании с использованием РВРК-моделей нарушения всасывания рибоциклиба не наблюдалось.

**Прогнозируемое лекарственное взаимодействие**

***Антиаритмические препараты и другие лекарственные средства, которые способны удлинять интервал QT***

Следует избегать одновременного применения препарата с лекарственными препаратами с известной способностью удлинять интервал QT, такими как антиаритмические средства. Следует избегать одновременного применения следующих антиаритмических препаратов (включая, но не ограничиваясь): амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; других лекарственных препаратов, удлиняющих интервал (включая, но не ограничиваясь): хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый. Не рекомендуется применять препарат в сочетании с тамоксифеном.

### Особые указания

**Нейтропения**

У пациентов, получающих препарат в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+7- ГнРГ) в клинических исследованиях III фаз, наиболее частой НЛР была нейтропения (73,7%) и снижение количества нейтрофилов (на основании лабораторных данных) 3 или 4 степени отмечалось у 58,4% пациентов.

Среди пациентов, у которых наблюдалась нейтропения 2, 3 или 4 степени в клинических исследованиях III фазы, медиана времени до развития нейтропении 2, 3 или 4 степени составляла 16 дней. Медиана времени до разрешения нейтропении ≥3 степени (до нормализации или уменьшения до <3 степени) составляла 12 дней в группе лечения препаратом в любой исследуемой комбинации. Тяжесть нейтропении зависела от концентрации. У пациентов, получающих препарат в клинических исследованиях III фазы, у 1,4% пациентов отмечалось развитие фебрильной нейтропении. Пациент должен быть в обязательном порядке проинформирован врачом о необходимости срочно сообщать о любых случаях повышения температуры тела.

Перед началом терапии препаратом следует выполнить ОАК. Необходим контроль ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями.

При тяжелой нейтропении может потребоваться временная отмена приема препарата, уменьшение дозы или полная отмена препарата. У пациентов с развитием нейтропении 1 или 2 степени коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с развитием нейтропении 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение препарата до восстановления до ≤2 степени, и затем возобновить в той же дозе. При повторном развитии нейтропении 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение препарата до восстановления показателя, затем возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. У пациентов с фебрильной нейтропенией 3 степени (АЧН от 500 до  с единственным эпизодом лихорадки >38,3 ℃ (или) выше 38 ℃ в течение более часа и/или с одновременным развитием инфекции), или у пациентов с развитием нейтропении 4 степени, применение препарата следует временно отменить до восстановления нейтропении ≤2 степени, затем следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

**Гепатобилиарная токсичность**

В клинических исследованиях III фазы наблюдалось повышение активности трансаминаз. Сообщалось об увеличении активности АЛТ (9,7% против 1,5%) и активности АСТ (6,7% против 2,1%) 3 или 4 степени в группах пациентов, получающих препарат в сочетании с любой исследуемой комбинацией и в группе плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией соответственно.

В клинических исследованиях фазы при терапии препаратом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) увеличение активности АЛТ или активности АСТ 3 или 4 степени наблюдалось в 83,2% (89/107) случаев в течение первых 6 месяцев лечения. Как сообщалось, в большинстве случаев увеличение активности АЛТ и АСТ наблюдалось без повышения концентрации билирубина. Среди пациентов с увеличением активности АЛТ/АСТ 3 или 4 степени, медиана времени до развития этой реакции составляла 85 дней в группе лечения препаратом в сочетании с любой исследуемой комбинацией. Медиана времени до разрешения этой реакции (до нормализации или ≤2 степени) составляла 22 дня в группе лечения препаратом в комбинации с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ). Одновременное повышение активности АЛТ или активности АСТ более чем в три раза выше ВГН и концентрации общего билирубина более чем в два раза выше ВГН, с нормальной концентрацией щелочной фосфатазы и при отсутствии холестаза наблюдалось у 6 пациентов (1,2%) пациентов (4 пациента в постменопаузе при приеме комбинации препарата с ингибиторами ароматазы и 2 пациента в постменопаузе при приеме комбинации с фулвестрантом; у всех пациентов происходила нормализация показателей в течение 154 и 532 дней, соответственно, после отмены препарата). При приеме в сочетании с ингибиторами ароматазы/фулвестрантом+ГнРГ для женщин в пременопаузе подобных случаев не наблюдалось.

ФТП следует проводить до начала терапии препаратом. Контроль ФТП проводят каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, и затем в соответствии с клиническими показаниями.

При выраженном повышении активности трансаминаз может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата. Рекомендации для пациентов с исходным повышением активности АСТ/АЛТ ≥3 степени не установлены.

Для пациентов с увеличением активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения) без повышения концентрации общего билирубина (ОБ) более 2×ВГН представлены следующие изменения дозы и указания по применению:

При 1 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от> ВГН до 3 ×ВГН) коррекция дозы препарата не требуется.

У пациентов с исходными значениями, соответствующими <2 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от <ВГН до 3×ВГН) – если развивается 2 степень (повышение активности АСТ и/или АЛТ от >3 до 5хВГН), препарат следует временно отменить до значений < исходной степени, затем применение следует возобновить в той же дозе. Если 2 степень развивается повторно, следует возобновить применение препарата в дозе, сниженной до следующего уровня.

У пациентов с исходными значениями, соответствующими 2 степени (повышение активности АСТ и/или АЛТ от >3 до 5×ВГН) – если 2 степень сохраняется, то временная отмена препарата не требуется.

У пациентов с развитием 3 степени (повышение активности АЛТ и/или АСТ от >5 до 20хВГН) — применение препарата следует временно отменить до значений исходной степени, затем применение следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Если 3 степень развивается повторно, то препарат следует отменить.

У пациентов с развитием 4 степени (повышение активности АЛТ и/или АСТ >20хВГН) препарат следует отменить.

Для пациентов с сочетанием повышения активности АСТ и/или АЛТ вместе с повышением концентрации общего билирубина при отсутствии холестаза, следующие изменения дозы и указания по применению:

У пациентов при концентрации общего билирубина >2×ВГН на фоне активности АЛТ и/или АСТ>3хВГН, независимо от исходной степени токсичности, препарат следует отменить.

**Удлинение интервала QT**

В исследованиях III фазы обзор данных ЭКГ пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших терапию препаратом в сочетании с любой исследуемой комбинацией показал, что у 14 пациентов (1,3%) значение QTcF после исходного уровня составляло >500 мсек, у 59 пациентов (5,6%) отмечалось увеличение интервала QTcF >60 мсек от исходного уровня. О случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» не сообщалось.

При приеме комбинации препарата с ингибиторами ароматазы/тамоксифеном и ГнРГ у пациентов в пременопаузе наблюдаемое среднее увеличение QTcF от базовой линии было приблизительно на 10 мсек выше в подгруппе плацебо в сочетании с тамоксифеном по сравнению с подгруппой плацебо в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы. Таким образом, тамоксифен способствует риску удлинения интервала QTcF, что может вносить вклад в значение интервала QTcF при приеме комбинации рибоциклиба с тамоксифеном. Отмечалось увеличение интервала QTcF >60 мсек от исходного уровня у 6/90 (6,7%) пациентов в группе плацебо в комбинации с тамоксифеном, у 14/87 (16,1%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с тамоксифеном и у 18/245 (7,3%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы.

До начала лечения необходимо провести ЭКГ. Лечение препаратом следует начинать только у пациентов с продолжительностью QTcF менее 450 мсек. Повторное ЭКГ требуется проводить приблизительно на 14 день первого цикла и в начале второго цикла, затем в соответствии с клиническими показаниями.

Следует проводить соответствующий контроль содержания электролитов (включая содержание калия, кальция, фосфатов и магния) в сыворотке крови до начала лечения, в начале первых 6 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями. Перед началом и в течение терапии препаратом необходимо провести коррекцию любых изменений содержания электролитов.

Следует избегать применения препарата у пациентов с наличием или значительным риском удлинения интервала QTc, включая:

* синдром удлинения интервала QT;
* неконтролируемое или клинически значимое заболевание сердца, в том числе недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия и брадиаритмия;
* изменения содержания электролитов.

Следует избегать применения препарата с лекарственными средствами, которые способны удлинять интервал QТc и/или являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, так как это может привести к клинически значимому удлинению интервала QTcF. При выявлении удлинения интервала может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена препарата. На основании клинического исследования III фазы, рибоциклиб не рекомендовано принимать в комбинации с тамоксифеном по причине значимого повышения тамоксифен-опосредованного риска удлинения интервала QTcF.

При удлинении на ЭКГ QTcF>480 мсек:

* Лечение препаратом следует отменить.
* Если интервал QTcF уменьшается до <481 мсек, следует возобновить применение препарата в той же дозе.
* Если интервал QTcF вновь увеличился до ≥481 мсек, то применение препарата следует прервать до длины QTcF <481 мсек, затем применение следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

При длине QTcF >500 мсек не менее чем в 2 отдельно проведенных ЭКГ-исследованиях, необходимо принять следующие меры:

* временно прекратить лечение препаратоv.
* если QTcF сократился до <481 мсек, применение можно возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

При удлинении интервала QTcF до более чем 500 мсек или наличии изменений более чем на 60 мсек от исходного значения в сочетании с желудочковой тахикардией типа «пируэт» или полиморфной желудочковой аритмией или симптомов/признаков развития аритмии тяжелой степени, препарат следует окончательно отменить.

**Тяжелые кожные реакции**

Случаи развития токсического эпидермального некролиза были зарегистрированы у пациентов, получавших терапию препаратом. Если появляются признаки и симптомы, свидетельствующие о серьезных кожных реакциях (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с волдырями или поражениями слизистой оболочки), прием препарата следует немедленно и окончательно прекратить.

**Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/пневмонит**

Отмечены случаи развития ИЗЛ/пневмонита на фоне применения ингибиторов CDK4/6, включая рибоциклиб. В трех клинических исследованиях III фазы случаи развития ИЗЛ (у 0,3% пациентов с любой степенью тяжести, включая 0,1% пациентов с 3-ей степенью) были зарегистрированы в группе рибоциклиба, без случаев развития в группе плацебо. Пневмонит был отмечен как в группе рибоциклиба, так и в группе плацебо (у 0,4% пациентов с любой степенью тяжести, без пациентов с ¾ степенью в обеих группах лечения). Исходя из тяжести ИЗЛ/пневмонита, которые могут приводить к летальному исходу, пациентам может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или постоянное прекращение приема препарата.

Пациентам необходимо проводить мониторинг легочных симптомов, указывающих на развитие ИЗЛ/пневмонита, в числе которых могут быть гипоксия, кашель и одышка. У пациентов, у которых отмечается развитие ИЗЛ/пневмонита 1-ой степени, коррекция дозы не требуется. Соответствующая медикаментозная терапия назначены в соответствии с клиническими показаниями. У пациентов, у которых отмечается развитие ИЗЛ/пневмонита 2-ой степени, терапию препаратом следует прервать до восстановления до ≤1 степени, затем возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня. Пациентам, у которых отмечается развитие ИЗЛ/пневмонита 3-ей или 4-ой степени, прием препарата следует окончательно прекратить.

### Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами. Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и/или механизмами, учитывая возможность развития повышенной утомляемости во время применения препарата.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРРМЖ является весьма гетерогенным понятием и подразумевает под собой опухолевое поражение молочной железы различных размеров с вовлечением и без кожи или стенки грудной клетки, а также с наличием метастазов в подмышечных лимфатических узлах, или ипсилатеральной надключичной, подключичной областях, а также во внутригрудных лимфатических узлах

мРМЖ продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие.

Рибоциклиб был одобрен для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее. В марте марта 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило рибоциклиб,), в комбинации с летрозолом в первой линии терапии больных гормонопозитивным HER2-негативным распространенным раком молочной железы (РМЖ), находящихся в постменопаузе. В России препарат зарегистрирован и используется с 2018 г.

Для изучения рибоциклиба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства рибоциклиба.

При доклиническом изучении препарата рибоциклиб было выяснено, что рибоциклиб в целом хорошо переносится животными. Рибоциклиб не обладает генотоксическими свойствами.

Эффективность и безопасность рибоциклиба были установлены в крупных ориентировочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях MONALEESA-2 (CLEE011A2301) и CLEE011E2301 MONALEESA-7 (CLEE011E2301) на пациентах с гормон-рецептор-положительным HER2-негативным распространенным раком молочной железы. Результаты оценки эффективности показали статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования у пациентов.

Пострегистрационное исследование III фазы CompLEEment-1, в котором более 3 тыс. пациенток получали терапию летрозолом в комбинации с рибоциклибом в 1-й линии терапии. Это достаточно большая когорта пациентов с характеристиками, максимально приближенными к клинической практике. В исследовании принимали участие пациентки как в менопаузе, так и в пременопаузе, также мужчины, были пациенты с поражениями центральной нервной системы и пациентки со статусом ECOG PS 2. Профиль безопасности рибоциклиба в исследовании CompLEEment-1 являлся предсказуемым и управляемым. Когорта пациенток с метастазами в головной мозг не изучалась в рандомизированных исследованиях, но была представлена в исследовании CompLEEment-1 (51 пациентка). В этой когорте, несмотря на коморбидность, на наличие метастазов в головной мозг, НЯ специального интереса были отмечены даже в меньшей степени, чем в общей группе. Так, например, частота развития нейтропении всех степеней в этой когорте составила 66,7% (в общей группе – 74,5%), а нейтропении 3–4-й степени – 51% (в общей группе – 57,2%). Частота повышения АЛТ и АСТ была схожа в когорте пациенток с метастазами в головной мозг и общей группе. Удлинение QT-интервала было редким в обеих группах. Таким образом, профиль безопасности терапии рибоциклибом при наличии метастазов в головной мозг идентичен таковому в общей группе пациенток; частота развития НЯ (включая серьезные и фатальные) была схожа в обеих группах. НЯ специального интереса развиваются в разные сроки после начала терапии, поэтому в первые 3 мес терапии рибоциклибом необходимо осуществлять мониторинг состояния здоровья пациентки: 1 раз в 2 недели в течение 1-го месяца терапии необходим анализ крови для определения уровня нейтрофилов; электрокардиография и контроль за удлинением QT-интервала необходимы в первые 2 мес от начала терапии; контроль уровня АЛТ и АСТ – на 3-м месяце от начала терапии. Резюмируя данные по НЯ при терапии рибоциклибом, можно заключить, что мониторинг развития НЯ позволяет сохранять эффективную терапию.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат рибоциклиба (препарат Рисарг) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату рибоциклиба – Рисарг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Рисарг, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации. Для доказательства эквивалентности препарата DT-RBC были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Рисарг (владелец РУ: Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария) в дозировке 200 мг (в четырех модельных средах: буферном растворе с pH 1,2, ацетатном буферном растворе с рН 4,5, фосфатном буферном растворе с рН 6,8, а также в среде по НД (0,01 М хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-RBC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Рисарг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата рибоциклиба позволит снизить цену современной терапии местнораспространенного или метастатического рака молочной железы и повысить её доступность.

1. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Ribociclib**.** Kisqali 200 mg film-coated tablets <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf> [↑](#footnote-ref-1)
2. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. MULTI-DISCIPLINE REVIEW. Ribociclib. March 15, 2017 <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209092orig1s000multidiscipliner.pdf> [↑](#footnote-ref-2)
3. FDA. Draft Guidance on Ribociclib Succinate. November 2018. EMA/CHMP/800794/2017. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/psg/Ribociclib%2520Succinate\_Oral%2520tablet\_NDA%2520209092\_RC%2520Oct%25202018.pdf&ved=2ahUKEwiL97yPqcmGAxWGPRAIHSoMNTAQFnoECBIQAQ&usg=AOvVaw2BqONE5g4uK-nRiEwk0aS9 [↑](#footnote-ref-3)
4. Ji Y, Abdelhady AM, Samant TS, Yang S, Rodriguez Lorenc K. Evaluation of Absolute Oral Bioavailability and Bioequivalence of Ribociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020 Oct;9(7):855-866. doi: 10.1002/cpdd.853. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32706937. [↑](#footnote-ref-4)