|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-PLB (L011051) |
| **МНН:** | Палбоциклиб |
| **Торговое название** | ПАЛБОЦИКЛИБ |
| **Лекарственная форма:** | Капсулы |
| **Показание:** | Лечение местнораспространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве первой линии терапии или фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии. |
| **Идентификационный номер протокола исследования:** | CL011051157 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 12 января 2023 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 25 декабря 2022 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:** | Никольская Мария Викторовна,  Руководитель отдела медицинской документации Департамента доклинической и клинической разработки МД АО «Р-Фарм»  Адрес: Ленинский проспект, д.111, к.1, Москва 119421, Российская Федерация  Тел.: +7 (495) 956-79-37,  моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.[nikolskaya@rpharm.ru](mailto:nikolskaya@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](#_Toc124437896)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc124437897)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc124437898)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc124437899)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc124437900)

[1. ВВЕДЕНИЕ 13](#_Toc124437901)

[1.1. Химическое название 13](#_Toc124437902)

[1.2. Международное непатентованное наименование 13](#_Toc124437903)

[1.3. Торговое наименование 13](#_Toc124437904)

[1.4. Активные ингредиенты 13](#_Toc124437905)

[1.5. Фармакологическая группа 13](#_Toc124437906)

[1.6. Код по АТХ 13](#_Toc124437907)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 13](#_Toc124437908)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 13](#_Toc124437909)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 14](#_Toc124437910)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 16](#_Toc124437911)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 18](#_Toc124437912)

[Список литературы: 18](#_Toc124437913)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 19](#_Toc124437914)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 19](#_Toc124437915)

[2.1.1. Химическая формула 19](#_Toc124437916)

[2.1.2. Структурная формула 20](#_Toc124437917)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 20](#_Toc124437918)

[2.2. Лекарственная форма 20](#_Toc124437919)

[2.2.1. Название лекарственной формы 20](#_Toc124437920)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 20](#_Toc124437921)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 20](#_Toc124437922)

[2.2.4. Форма выпуска 25](#_Toc124437923)

[2.3. Правила хранения и обращения 25](#_Toc124437924)

[2.3.1. Условия хранения и транспортировки 25](#_Toc124437925)

[2.3.2. Срок годности 25](#_Toc124437926)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 25](#_Toc124437927)

[Список литературы 25](#_Toc124437928)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 25](#_Toc124437929)

[3.1. Доклиническая фармакология 27](#_Toc124437930)

[3.1.1. Механизм действия 27](#_Toc124437931)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 29](#_Toc124437932)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика in vitro 29](#_Toc124437933)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика in vivo 30](#_Toc124437934)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 33](#_Toc124437935)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 39](#_Toc124437936)

[3.3. Токсикологические исследования 44](#_Toc124437937)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 44](#_Toc124437938)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 44](#_Toc124437939)

[3.3.3. Генотоксичность 50](#_Toc124437940)

[3.3.4. Канцерогенность 52](#_Toc124437941)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 52](#_Toc124437942)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 52](#_Toc124437943)

[3.3.5.2. Эмбриофетальная токсичность 53](#_Toc124437944)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 53](#_Toc124437945)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 53](#_Toc124437946)

[2.3.3.6. Местная переносимость 53](#_Toc124437947)

[3.3.7. Токсикокинетика 53](#_Toc124437948)

[3.3.8. Прочие исследования 54](#_Toc124437949)

[3.3.8.1. Фототоксичность 54](#_Toc124437950)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 54](#_Toc124437951)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 54](#_Toc124437952)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 54](#_Toc124437953)

[Список литературы 55](#_Toc124437954)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 57](#_Toc124437955)

[4.1. Фармакокинетика у человека 59](#_Toc124437956)

[4.1.1. Всасывание 59](#_Toc124437957)

[4.1.2. Распределение 67](#_Toc124437958)

[4.1.3. Метаболизм 67](#_Toc124437959)

[4.1.4. Выведение 68](#_Toc124437960)

[4.1.5. Дозопропорциональность и зависимость от времени 69](#_Toc124437961)

[4.1.6. Линейность фармакокинетики 70](#_Toc124437962)

[4.1.7. Фармакокинетика у особых групп пациентов 70](#_Toc124437963)

[4.1.7.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы 70](#_Toc124437964)

[4.1.7.2. Почечная недостаточность 71](#_Toc124437965)

[4.1.7.3. Печеночная недостаточность 71](#_Toc124437966)

[4.1.8. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 72](#_Toc124437967)

[4.2. Фармакодинамика у человека 74](#_Toc124437968)

[4.2.1. Фармакодинамические эффекты 74](#_Toc124437969)

[4.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 75](#_Toc124437970)

[4.3. Безопасность и эффективность 75](#_Toc124437971)

[4.3.1. Клиническая эффективность 75](#_Toc124437972)

[4.3.1.1. Лечение местнораспространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ в комбинации с ингибиторами ароматазы в качестве первой линии терапии 75](#_Toc124437973)

[4.3.1.2. Лечение местнораспространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ в комбинации с фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии 83](#_Toc124437974)

[4.3.2. Клиническая безопасность 90](#_Toc124437975)

[4.3.2.1. Степень воздействия на пациентов 96](#_Toc124437976)

[4.3.2.2. Нежелательные явления 96](#_Toc124437977)

[4.3.2.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес 96](#_Toc124437978)

[4.3.2.4. Лабораторные отклонения 97](#_Toc124437979)

[4.3.2.5. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями 97](#_Toc124437980)

[4.3.2.6. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями 97](#_Toc124437981)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 98](#_Toc124437982)

[Список литературы 98](#_Toc124437983)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 100](#_Toc124437984)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 100](#_Toc124437985)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 101](#_Toc124437986)

[5.3. Инструкции для исследователя 105](#_Toc124437987)

[5.3.1. Показания к применению 105](#_Toc124437988)

[5.3.2. Противопоказания 105](#_Toc124437989)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 106](#_Toc124437990)

[5.3.4. Способ применения и дозы 106](#_Toc124437991)

[5.3.5. Побочное действие 109](#_Toc124437992)

[5.3.6. Передозировка 111](#_Toc124437993)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 111](#_Toc124437994)

[5.3.8. Особые указания 114](#_Toc124437995)

[5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 116](#_Toc124437996)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 116](#_Toc124437997)

# ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ

к версии № 1.0 от 12 января 2023 г. Брошюры исследователя по препарату DT-PLB (МНН: палбоциклиб), капсулы, 125 мг (производитель: АО «ОРТАТ», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Итулси® (МНН: палбоциклиб), капсулы, 125 мг (производитель: Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия; владелец РУ: Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США).

**Заявляемые показания:**

Лечение местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) в комбинации с:

- ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии или

- фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии.

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 Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |
| --- | --- |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| АД | Артериальное давление |
| --- | --- |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АФС | Активная фармацевтическая субстанция |
| ВБП | Выживаемость без прогрессирования |
| ВЭЖХ-МС/МС | Высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией |
| ГРГ | Гонадотропин-рилизинг-гормон |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ДНФ | Динитрофенол |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИА | Ингибитор ароматазы |
| ИЗЛ | Интерстициальное заболевание легких |
| ИПП | Ингибитор протонной помпы |
| ЛГРГ | Лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон |
| МНН | Международное непатентованное наименование |
| мРМЖ | Метастатический рак молочной железы |
| НМРЛ | Немелкоклеточный рак легких |
| НР | Нежелательная реакция |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ОВ | Общая выживаемость |
| ОР | Отношение рисков |
| РМЖ | Рак молочной железы |
| РФ | Российская Федерация |
| САГК | Суберанилогидроксамовая кислота |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| УВЭЖХ-qTOF/МС/МС | Ультравысокоэффективная жидкостная хроматография с квадрупольной времяпролетной тандемной масс-спектрометрией |
| ЧСА | Человеческий сывороточный альбумин |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| AAG | α1-кислый гликопротеин (α1-acid glycoprotein) |
| Akt | Протеинкиназа В (protein kinase B) |
| ASA | Активная общая анафилактическая реакция (active systemic anaphylaxis) |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» |
| AUC(0–10) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 10 ч |
| AUC(0-24) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от начального момента времени до 24 ч |
| AUC(0-∞) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от начального момента времени до бесконечности |
| AUC(0-τ) | Равновесная площадь под кривой в интервале дозирования |
| BCRP | Белок резистентности рака молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein) |
| BLC | Клетки базофильного лейкоза (basophilic leukemia cells) |
| BMMC | Тучныеклеткикостногомозгамышей (bone marrow-derived mast cells) |
| BRAF | Протоонкоген B-Raf |
| BRCA | Ген рака молочной железы (breast cancer gene) |
| CDK | Циклинзависимаякиназа (cyclin-dependent kinase) |
| CL | Общий плазменный клиренс |
| CLCR | Клиренс креатинина (creatinine clearance) |
| CL/F | Общий плазменный клиренс после перорального приема |
| Cmax | Максимальная концентрация |
| Cmin | Минимальная концентрация |
| Ctrough | Концентрация перед очередным введением |
| CYP | Цитохромом (cytochrome) |
| CV | Коэффициентвариации (coefficient of variation) |
| ECOG | Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group) |
| ER | Рецепторы эстрогена (estrogen receptor) |
| ER+ | Эстроген-положительный (estrogen receptor-positive) |
| F | Биодоступность |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика (good laboratory practice) |
| hBMNC | Мононуклеарные клетки костного мозга человека (human bone marrow mononuclear cells) |
| HER2 | Рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа (human epidermal growth factor receptor 2) |
| HER2- | Отсутствие экспрессии рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа |
| HER2+ | Наличие экспрессии рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа |
| hERG | Специфические калиевые каналы сердца человека (human Ether-a-go-go Related) |
| HR+ | Гормон-рецептор-положительный (hormone receptor-positive) |
| IC50 | Медианная ингибирующая концентрация (median inhibitory concentration) |
| Ig | Иммуноглобулин |
| IL | Интерлейкин (interleukin) |
| ITT-популяция | Популяция всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat) |
| Ki | Константа ингибирования |
| LD50 | Медианная летальная доза (median lethal dose) |
| MAPK | Митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase) |
| mTOR | Мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin) |
| NCI | Национальный институт рака (National Cancer Institute) |
| NOAEL | Доза, не оказывающая явного нежелательного действия (no observed adverse effect level) |
| OAT | Транспортер органических анионов (organic anion transporter) |
| OATP | Транспортный полипептид органических анионов (Organic anion transporting polypeptide) |
| PCA | Пассивная кожная анафилаксии (passive cutaneous anaphylaxis) |
| PI3K | Фосфоинозитол-3-киназа (phosphoinositide 3-kinase) |
| PR | Рецепторы прогестерона (progesterone receptor) |
| pRb | Белокретинобластомы (retinoblastoma-associated protein) |
| PT | Предпочтительный термин (preferred term) |
| Rac | Коэффициент накопления |
| RAS | Малый G-белок (Rat sarcoma virus) |
| RECIST | Критерииоценкиответасолидныхопухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) |
| SOC | Системно-органный класс (System Organ Class) |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tlag | Время задержки абсорбции |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| TTP | Время до прогрессирования заболевания (time to progression) |
| V2/F | Объем распределения в периферическом компартменте при пероральном приеме |
| Vss | Объем распределения в равновесном состоянии |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 12-янв-2023 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Палбоциклиб представляет собой селективный высокоспецифичный обратимый низкомолекулярный ингибитор циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinases, CDK) 4 и 6, предназначенный для приема внутрь при лечении распространенного или метастатического гормон-рецептор-положительного (hormone receptor positive, HR+) не экспрессирующего рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2-) рака молочной железы (РМЖ). В настоящее время одобрены к применению три ингибитора CDK4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Ингибиторы CDK4/6 продемонстрировали существенное улучшение показателя ВБП при использовании в комбинации с ингибитором ароматазы (ИА) в качестве первой линии терапии или в сочетании с фулвестрантом у пациенток с прогрессированием заболевания после гормональной (эндокринной) терапии.

Палбоциклиб действует в контрольной точке клеточного цикла G1/S, которую контролируют циклины D-типа, CDK4 и CDK6. После активации CDK4 и CDK6 под действием циклинов D-типа они фосфорилируют белок ретинобластомы (retinoblastoma-associated protein, pRb), что прекращает его ингибирующее действие в отношении семейства факторов транскрипции E2F и позволяет клетке продолжить клеточный цикл. При HR+ РМЖ часто наблюдают избыточную экспрессию циклина D, а потеря pRb встречается редко, что делает контрольную точку G1/S идеальной терапевтической мишенью. Палбоциклиб предотвращает продвижение далее этой контрольной точки, что приводит к остановке клеточного цикла.

Для изучения палбоциклиба было проведено большое количество доклинических исследований в условиях *in vitro* и *in vivo*, результаты которых подтвердили выраженную противоопухолевую активность палбоциклиба, а также позволили изучить его фармакокинетические и токсикологические свойства. В исследованиях первичной фармакодинамики палбоциклиб обладал выраженным ингибирующим действием на пролиферацию опухолевых клеток ксенотрансплантатов РМЖ, носоглоточной карциномы, плоскоклеточной карциномы полости рта и ряда солидных опухолей человека. В качестве первичных фармакодинамических исследований изучили потенциальное противовоспалительное действие палбоциклиба, его влияние на активацию тучных клеток и активность в отношении экспериментальной диабетической кардиомиопатии. В рамках фармакологических исследований безопасности оценили воздействие палбоциклиба на основные системы органов, уделяя особое внимание его эффектам в отношении системы кроветворения. Угнетение костного мозга под действием палбоциклиба было обратимым, что отличает его от апоптотической гибели клеток, которую влечет за собой применение цитотоксических химиотерапевтических лекарственных средств. Для палбоциклиба не отметили проявлений токсичности в отношении кишечника, характерных для другого ингибитора CDK4/6, абемациклиба.

По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований, применение палбоциклиба в сочетании с летрозолом в качестве первой линии и использование палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом в качестве второй линии терапии распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ имело тенденцию быть более эффективным, чем ряд химиотерапевтических лекарственных средств, используемых для лечения этой патологии. В клинических исследованиях PALOMA-1 и PALOMA-2 добавление палбоциклиба к терапии летрозолом было сопряжено с увеличением выживаемости без прогрессирования (ВБП). В исследовании PALOMA-2 снижение риска прогрессирования заболевания или смерти наблюдалось в следующих подгруппах: пациентки с висцеральными метастазами или без висцеральных метастазов, а также у пациенток с поражением только костей или без поражения только костей. Точно так же снижение риска прогрессирования заболевания или смерти в группе комбинации палбоциклиб + летрозол наблюдали у 512 пациентов, у которых опухоль была положительной по экспрессии pRb в ходе иммуногистохимического исследования. Среди 51 пациенток с отрицательным результатом иммуногистохимического исследования на экспрессию pRb различие между группами лечения не было статистически значимым для группы палбоциклиб + летрозол по сравнению с группой плацебо + летрозол соответственно. Превосходство палбоциклиба на плацебо определили также в отношении дополнительных показателей эффективности (объективный ответ и время до ответа на терапию). Среднее время от рандомизации до начала второй последующей схемы терапии составило 38,8 мес. для пациенток в группе палбоциклиб + летрозол и 28,8 мес. для больных в группе плацебо + летрозол.

По результатам исследования PALOMA-3, добавление палбоциклиба к терапии HR+ HER2- метастатического РМЖ (мРМЖ) фулвестрантом существенно увеличило ВБП у пациенток, у которых ранее наблюдали прогрессирование заболевания на фоне применения предшествующей эндокринной терапии по поводу распространенного РМЖ. Кроме того, было выявлено положительное влияние пабоциклиба на общую выживаемость (ОВ), объективный ответ, ответ в отношении клинических признаков заболевания, качество жизни и другие оцениваемые показатели. Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти у пациенток из группы палбоциклиб + фулвестрант наблюдали во всех отдельных подгруппах пациенток, определяемых факторами стратификации и исходными характеристиками: в подгруппе женщин в пре/перименопаузе и в подгруппе женщин в постменопаузе, а также в подгруппах пациенток с висцеральными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов. Превосходство терапии, включающей палбоциклиб, также наблюдали независимо от количества используемых линий предшествующей терапии мРМЖ.

Наиболее распространенным нежелательным явлением (НЯ) палбоциклиба является нейтропения, которая возникает по уникальному механизму, при котором остановка клеточного цикла происходит без гибели гемопоэтических стволовых клеток. Это обуславливает быструю обратимость нейтропении при приостановке терапии и/или снижении дозы, в отличие от нейтропении, вызванной применением цитотоксических химиотерапевтических лекарственных средств. Кроме того, в ходе клинических исследований палбоциклиба и опыта пострегистрационного применения установлено, что наиболее частые нежелательные реакции (НР) относились к системно-органным классам (system organ class, SOC) Инфекции и инвазии (предпочтительный термин [preferred term, PT] инфекции), Нарушения со стороны крови и лимфатической системы (PT нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения), Нарушения со стороны метаболизма и питания (PT снижение аппетита), Желудочно-кишечные нарушения (PT стоматит, тошнота, диарея, рвота), Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (PT сыпь, алопеция, сухость кожи), Общие нарушения и реакции в месте введения (PT усталость, астения, гипертермия) и Лабораторные и инструментальные данные (повышение активность аспартатаминотрансферазы [АСТ], повышение активности аланинаминотрансферазы [АЛТ]).

DT-PLB (L011051), капсулы, 125 мг – воспроизведенный препарат палбоциклиба, разработанный ООО «Технология Лекарств», Россия, по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме (капсулы) и дозировке (125 мг) референтному препарату палбоциклиба Итулси® (Владелец РУ: Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США), имея незначительные отличия в качественном составе и количественном содержании ряда вспомогательных веществ, не влияющие на фармакологические свойства препарата, как это было продемонстрировано в тестах сравнительной кинетики растворения (ТСКР). В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-PLB (L011051), капсулы, 125 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Итулси® (Владелец РУ: Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США), капсулы, 125 мг.

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

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)амино] пиридол [2,3-d]пиримидин-7-он [1]

## 1.2. Международное непатентованное наименование

Палбоциклиб.

## 1.3. Торговое наименование

Торговое наименование – ПАЛБОЦИКЛИБ

Внутреннее название продукта - DT-PLB

Внутренний код продукта - L011051.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – палбоциклиб.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназы.

## 1.6. Код по АТХ

L01XE33

## 1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

РМЖ представляет собой злокачественную опухоль, исходящую из эпителия ткани молочной железы. Не существует единого этиологического фактора развития РМЖ. У 3–10% пациенток он является наследственным и развитие заболевания связано с наличием мутаций, например, в генах рака молочной железы (breast cancer gene, BRCA) 1 и/или BRCA2. Многие из этих мутаций находятся в генах-супрессорах опухолей, которые обычно удерживают клетки от бесконтрольного роста и злокачественного перерождения. У остальных пациенток РМЖ имеет спорадический характер, то есть заболевание развивается из-за повреждения генов, которое происходит случайным образом уже после рождения. Основной причиной спорадического РМЖ является сочетание внутренних факторов (воздействие гормонов), образа жизни, факторов окружающей среды и нормальных физиологических процессов (ошибок при репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты [ДНК]) [2,3]. РМЖ возникает в эпителии протоков (85%) или долек (15%) в железистой ткани молочной железы. Исходно злокачественная опухоль затрагивает только проток или дольку (опухоль *in situ*), где она обычно не вызывает симптомов и имеет минимальный потенциал для распространения. Со временем РМЖ *in situ* может прогрессировать и проникать в окружающие ткани молочной железы (инвазивный рак молочной железы), а затем распространяться в близлежащие лимфатические узлы (регионарные метастазы) или в другие органы тела (отдаленные метастазы) [4]. Соответственно выделяют пять основных стадий РМЖ: стадия 0 (нулевая), которая представляет собой неинвазивную протоковую карциному *in situ*, и стадии с I по IV, которые используют для описания инвазивного РМЖ [5].

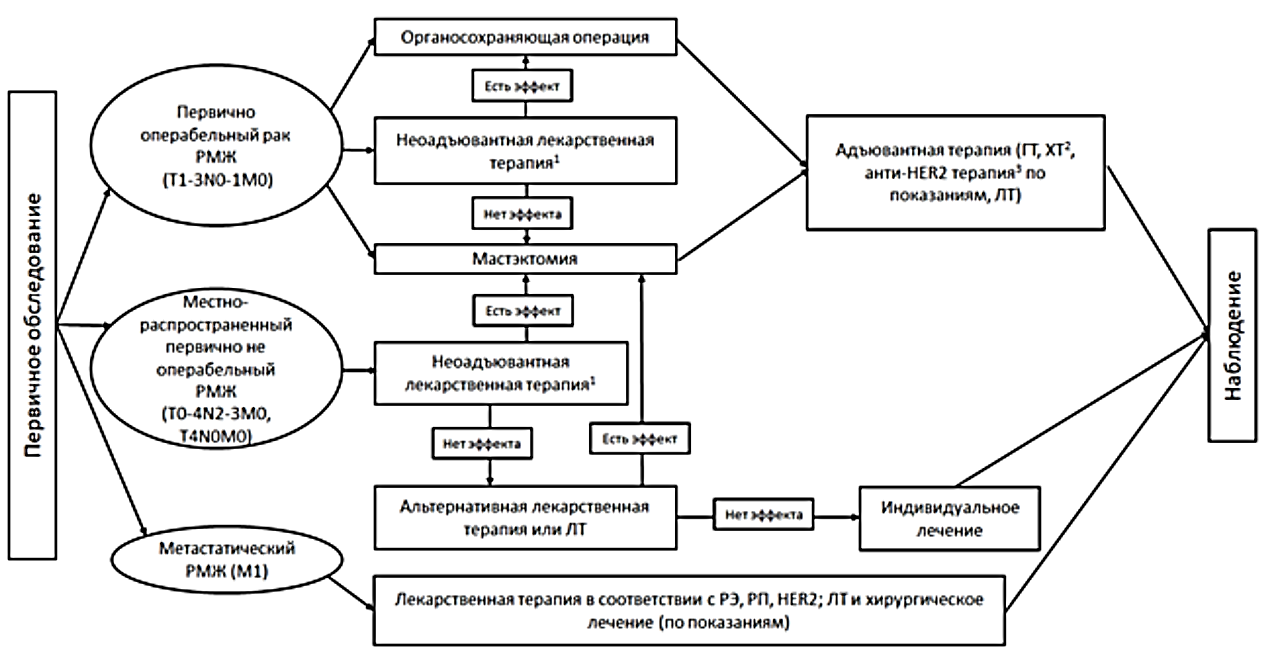
С точки зрения рецепторов, которые экспрессирует злокачественная опухоль, рассматривают три основных подтипа РМЖ, которые определяют путем гистологического исследования образца опухоли. HR+ РМЖ экспрессирует рецепторы эстрогена (estrogen receptor, ER) и/или рецепторы прогестерона (progesterone receptor, PR) и соответственно рост опухолей этого типа может зависеть от эстрогена и/или прогестерона. HR+ РМЖ может развиваться в любом возрасте, но чаще возникает после менопаузы. Около двух третей случаев РМЖ экспрессируют ER и/или PR. Примерно 10–20% случаев РМЖ зависят от активности гена рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), эти подтипы РМЖ называются HER2-положительными (HER2+). Они имеют много копий гена HER2 и/или высокие концентрации белка HER2, который играет важную роль для роста опухолевых клеток. HER2+ РМЖ характеризуется быстрым ростом. Он также может быть, как положительным, так и отрицательным с точки зрения экспрессии гормональных рецепторов. Тройной негативный РМЖ не экспрессирует ни ER, ни PR, ни HER2 и составляет 10–20% случаев инвазивного РМЖ. Тройной негативный фенотип РМЖ, по-видимому, чаще встречается у молодых женщин, а также у женщин с мутацией в гене BRCA1 [6]. Также выделяют следующие клинические группы РМЖ: первично операбельный (резектабельный) РМЖ (0, I, IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадии); местно-распространенный (первично неоперабельный/нерезектабельный) РМЖ (IIIA (кроме T3N1M0), IIIВ, IIIС стадии) и мРМЖ или рецидив болезни [2].

По общемировым данным, в настоящее время РМЖ у женщин опередил рак легких как наиболее часто диагностируемый вид рака. В 2020 г. у женщин во всем мире было диагностировано 2261419 новых случаев заболевания [7,8]. РМЖ является наиболее часто встречающимся злокачественным заболеванием у женщин в Российской Федерации (РФ): в 2018 г. зарегистрировано 70682 новых случая, что составляет 20,9% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в РФ, а кумулятивный риск развития РМЖ в 2018 году составил 5,87 % при продолжительности жизни 74 года. Хотя стандартизованный показатель смертности снизился с 2008 по 2018 гг. с 17,05 до 14,02 соответственно, в структуре смертности женского населения РФ РМЖ также находится на первом месте, составляя 16,2% [2]. Заболеваемость РМЖ растет в большинстве стран мира, особенно в странах Восточной Азии. В Китае ежегодный прирост заболеваемости РМЖ составил 5%. В то же время смертность от РМЖ во многих западных странах начала снижаться. Например, в Соединенных Штатах Америки (США) темп снижения составляет 1,7% в год [9]. РМЖ в основном возникает у женщин среднего и пожилого возраста. В США средний возраст на момент постановки диагноза РМЖ составляет 62 года. У очень небольшого числа женщин РМЖ диагностируют в возрасте моложе 45 лет [10].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Ниже (Рисунок 1-1) представлен предложенный актуальной версией Клинических рекомендаций, одобренных Министерством Здравоохранения РФ, алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при различных стадиях и клинических характеристиках РМЖ [2].

**Рисунок 1-1.** Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от клинической группы рака молочной железы [2].



**Примечание:**РМЖ – рак молочной железы; ЛТ – лучевая терапия; РЭ – рецепторы эстрогена; РП – рецепторы прогестерона; HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ГТ – гормональная (эндокринная) терапия; ХТ – химиотерапия; 1 – неоадъювантная лекарственная терапия при I стадии рекомендована только в рамках клинических исследований; неоадъювантную ХТ рекомендовано проводить с использованием стандартных режимов и с обязательным соблюдением рекомендуемой дозовой интенсивности; при отсутствии необходимых материальных ресурсов, гарантирующих проведение рекомендуемой неоадъювантной лекарственной терапии при первично операбельном РМЖ рекомендовано на первом этапе выполнить хирургическое лечение; 2 – адъювантная ХТ не рекомендована пациенткам, получившим неоадъювантную ХТ в полном объеме; в тех случаях, когда неоадъювантная ХТ по каким-либо причинам не была полностью проведена до операции, рекомендуется проведение недостающих циклов в послеоперационном периоде; 3 – пациенткам с HER2+ РМЖ, получившим неоадъювантную лекарственную терапию антрациклинами и родственными соединениями и/или таксанами в сочетании с трастузумабом (± пертузумаб), при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах или при резидуальной опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой в качестве адъювантной терапии может быть назначен трастузумаб-эмтанзин.

Стратегия лечения во многом зависит от характеристик РМЖ. Варианты лечения и рекомендации требуют персонализации и зависят от следующих факторов: подтип опухоли, включая статус рецепторов гормонов (ER, PR), статус HER2 и состояние лимфатических узлов; клиническая стадия опухоли; результаты генетического тестирования; возраст пациентки, ее состояние здоровья, менопаузальный статус и личные предпочтения [11].

В случае местнораспространенного первично неоперабельного инвазивного РМЖ всем пациенткам с гормонозависимыми опухолями рекомендована адъювантная эндокринная терапия. С целью оптимального локального контроля над заболеванием рекомендовано проводить лучевую терапию после радикальной мастэктомии или органосохраняющих операций у пациенток с местнораспространенными формами РМЖ вне зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли после неоадъювантной лекарственной терапии. При лечении диссеминированного РМЖ рекомендовано осуществлять выбор варианта терапии с учетом биологических маркеров, генетических мутаций и клинико-анамнестических особенностей пациентки. Единого стандарта лечения диссеминированного РМЖ не существует [2]. Текущая стратегия лечения распространенного HR+ HER2- РМЖ включает последовательное применение эндокринной терапии, таргетной терапии и/или химиотерапии для продления жизни пациенток, замедления прогрессирования заболевания и купирования симптомов, связанных с онкологическим заболеванием [12].

В случае HR+ РМЖ часто бывает эффективна эндокринная терапия, при этом некоторые таргетные лекарственные средства могут сделать эндокринную терапию еще более эффективной, хотя они также могут и усиливать побочные эффекты. Эверолимус, ингибитор мишени рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), блокирует в клетках этот белок, который обычно способствует росту и делению. Эверолимус может также остановить развитие новых кровеносных сосудов в опухолях. Ингибитор фосфоинозитол-3-киназы (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) алпелисиб блокирует белок PI3K в раковых клетках, что может помочь остановить их рост. Палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб представляют собой лекарственные средства, которые блокируют в клетке CDK4 и CDK6. Блокирование этих белков в клетках HR+ РМЖ помогает остановить деление клеток [13]. Эти лекарственные средства одобрены к применению у женщин с местнораспространенным или метастатическим HR+ HER2- РМЖ [14–16]. Любое из этих трех лекарственных средств женщинам в менопаузе назначают вместе с ИА или фулвестрантом. В случае женщин в пременопаузе или перименопаузе эти лекарственные средства также используют в сочетании с фулвестрантом или ИА, при этом таким пациенткам также необходимо проведение лекарственной (при помощи аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона) или хирургической (билатеральная овариэктомия) овариальной супрессии [13].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Ингибиторы CDK4/6 изменили эталонный метод лечения пациенток с прогрессирующим HR+ HER2- РМЖ [12]. В настоящее время одобрены к применению три ингибитора CDK4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб (14–16). Они продемонстрировали существенное улучшение показателя ВБП при использовании в качестве терапии первой или последующей линии. Все три ингибитора CDK4/6 обладают сопоставимой эффективностью, а их несколько различающиеся профили безопасности могут помочь подобрать наиболее подходящее лекарственное средство для конкретного больного [12].

Ингибиторы CDK4/6 действуют в контрольной точке клеточного цикла G1/S, которую контролируют циклины D-типа, CDK4 и CDK6. После активации CDK4 и CDK6 под действием циклинов D-типа они фосфорилируют pRb. Это прекращает его ингибирующее действие в отношении семейства факторов транскрипции E2F и позволяет клетке продолжить клеточный цикл. При HR+ РМЖ часто наблюдают избыточную экспрессию циклина D, а потеря pRb встречается редко, что делает контрольную точку G1/S идеальной терапевтической мишенью. Ингибиторы CDK4/6 предотвращают продвижение далее этой контрольной точки, что приводит к остановке клеточного цикла [12].

Палбоциклиб одобрен к применению в сочетании с ИА в качестве терапии первой линии распространенного HR+ HER2- РМЖ у женщин в постменопаузе на основании результатов исследования II фазы PALOMA-1/TRIO-18 и исследования III фазы PALOMA-2. По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований, применение палбоциклиба в сочетании с летрозолом в качестве первой линии и использование палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом в качестве второй линии терапии распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ имело тенденцию быть более эффективным, чем ряд химиотерапевтических лекарственных средств, используемых для лечения этой патологии. В клинических исследованиях PALOMA-1 и PALOMA-2 добавление палбоциклиба к терапии летрозолом было сопряжено с увеличением ВБП. В исследовании PALOMA-2 снижение риска прогрессирования заболевания или смерти наблюдалось в следующих подгруппах: пациентки с висцеральными метастазами или без висцеральных метастазов, а также у пациенток с поражением только костей или без поражения только костей. Точно так же снижение риска прогрессирования заболевания или смерти в группе комбинации палбоциклиб + летрозол наблюдали у 512 пациентов, у которых опухоль была положительной по экспрессии pRb в ходе иммуногистохимического исследования. Среди 51 пациенток с отрицательным результатом иммуногистохимического исследования на экспрессию pRb различие между группами лечения не было статистически значимым для группы палбоциклиб + летрозол по сравнению с группой плацебо + летрозол соответственно. Превосходство палбоциклиба над плацебо определили также в отношении дополнительных показателей эффективности (объективный ответ и время до ответа на терапию). Среднее время от рандомизации до начала второй последующей схемы терапии составило 38,8 мес. для пациенток в группе палбоциклиб + летрозол и 28,8 мес. для больных в группе плацебо + летрозол.

По результатам исследования PALOMA-3, добавление палбоциклиба к терапии HR+ HER2- мРМЖ фулвестрантом существенно увеличило ВБП у пациенток, у которых ранее наблюдали прогрессирование заболевания на фоне применения предшествующей эндокринной терапии по поводу распространенного РМЖ. Кроме того, было выявлено положительное влияние палбоциклиба на ОВ, объективный ответ, ответ в отношении клинических признаков заболевания, качество жизни и других оцениваемые показатели. Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти у пациенток из группы палбоциклиб + фулвестрант наблюдали во всех отдельных подгруппах пациенток, определяемых факторами стратификации и исходным характеристикам: в подгруппе женщин в пре/перименопаузе и в подгруппе женщин в постменопаузе, а также в подгруппах пациенток с висцеральными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов. Превосходство терапии, включающей палбоциклиб, также наблюдали независимо от количества используемых линий предшествующей терапии мРМЖ. Палбоциклиб был одобрен к применению в комбинации с фулвестрантом в качестве второй или более поздней линии терапии распространенного HR+ HER2- РМЖ на основании результатов исследования III фазы PALOMA-3. Ингибиторы CDK4/6, как класс, обычно характеризуются хорошей переносимостью. К наиболее распространенным побочным эффектам относятся тошнота, диарея, повышенная утомляемость, нейтропения, лейкопения, анемия и тромбоцитопения. Палбоциклиб и рибоциклиб чаще всего вызывают нейтропению [12,17], в то время как диарея является наиболее частым побочным эффектом абемациклиба, возможно, из-за его большего сродства к CDK4, чем к CDK6. Профили безопасности этих лекарственных средств не дают абсолютного преимущества какому-либо из них над другими, и следует учитывать связанные с токсичностью опасения, применимые для конкретного пациента [12].

DT-PLB (L011051), капсулы, 125 мг – воспроизведенный препарат палбоциклиба, разработанный ООО «Технология Лекарств», Россия, по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме (капсулы) и дозировке (125 мг) референтному препарату палбоциклиба Итулси® (Владелец РУ: Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США), имея незначительные отличия в качественном составе и количественном содержании ряда вспомогательных веществ, не влияющие на фармакологические свойства препарата, как это было продемонстрировано в тестах сравнительной кинетики растворения (ТСКР). В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-PLB (L011051), капсулы, 125 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Итулси® (Владелец РУ: Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США), капсулы, 125 мг.

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

## 1.8. Ожидаемые показания к применению

Лечение местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) в комбинации с:

- ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии или

- фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии.

## Список литературы:

1. PubChem. Palbociclib [Интернет]. [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5330286

2. Рак молочной железы. Клинические рекомендации [Интернет]. 2021 [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступнона: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379\_4

3. American Society of Clinical Oncology. Breast Cancer - Risk Factors and Prevention [Интернет]. Cancer.Net. 2012 [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/risk-factors-and-prevention

4. World Health Organization. Breast cancer [Интернет]. 2021 [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer

5. American Society of Clinical Oncology. Breast Cancer - Stages [Интернет]. Cancer.Net. 2012 [цитируетсяпо 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/stages

6. American Society of Clinical Oncology. Breast Cancer - Introduction [Интернет]. Cancer.Net. 2012 [цитируетсяпо 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/introduction

7. American Society of Clinical Oncology. Breast Cancer – Statistics [Интернет]. Cancer.Net. 2012 [цитируетсяпо 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics

8. Breast cancer statistics. World Cancer Research Fund International [Интернет]. WCRF International. [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://www.wcrf.org/cancer-trends/breast-cancer-statistics/

9. Эпидемиология ЗНО: Рак молочной железы (С50) [Интернет]. oncology.ru. [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступнона: http://oncology.ru/specialist/epidemiology/malignant/C50/

10. American Cancer Society. BreastCancerStatistics [Интернет]. [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html

11. American Society of Clinical Oncology. Breast Cancer - Types of Treatment [Интернет]. Cancer.Net. 2012 [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/types-treatment

12. Shah M, Nunes MR, Stearns V. CDK4/6 Inhibitors: Game Changers in the Management of Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer? Oncology (Williston Park). 15 май 2018 г.;32(5):216–22.

13. American Cancer Society. Targeted Drug Therapy. Breast Cancer Treatment [Интернет]. [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html

14. Регистрационное удостоверение ЛП-№(000570)-(РГ-RU) от 14.02.2022 препарата Итулси (МНН: палбоциклиб), капсулы, 75, 100 и 125 мг (Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США) [Интернет]. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=e28f2eb4-476d-4074-bd8d-8ee882fbdc27

15. Регистрационное удостоверение ЛП-004670 от 25.01.2018 препарата Рисарг® (МНН: рибоциклиб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария) [Интернет]. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=2df37769-0f83-4de7-ac90-7ef316282469

16. Регистрационное удостоверение ЛП-005715 от 08.08.2019 препарата Зенлистик® (МНН: абемациклиб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50, 100, 150 и 200 мг (Эли Лилли Восток С.А., Швейцария) [Интернет]. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=cfcecfd9-dc39-4b21-beb8-183f75f9cf2b

17. Ibrance®. Highlights of prescribing information. FDA [Интернет]. 2019. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2019/207103s008lbl.pdf

# 2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

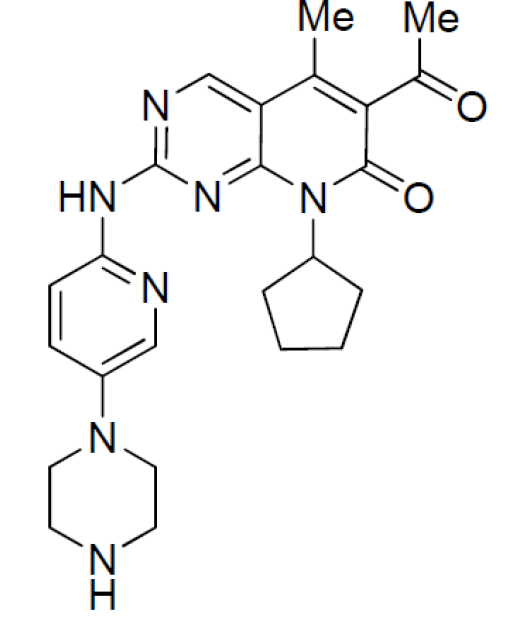
### 2.1.1. Химическая формула

C24H29N7O2

### 2.1.2. Структурная формула

Структурная формула палбоциклиба представлена ниже (Рисунок 2-1) [1].

**Рисунок 2-1.** Структурная формула палбоциклиба.



**Молекулярная масса:** 447,54 г/моль [3].

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Палбоциклиб представляет собой желтый или оранжевый порошок. Его растворимость в воде зависит от pH: при pH ≤ 4 палбоциклиб обладает высокой растворимостью в воде, а при pH > 4 его растворимость резко падает. Значения pKa составляют 7,4 (вторичный атом азота в пиперазиновом фрагменте) и 3,9 (атом азота пиридинового кольца) [3]. Температура плавления составляет 263–266 °C [1].

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Капсулы.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-PLB планируется выпускать в следующих дозировках – 75, 100 и 125 мг.

Твердые желатиновые капсулы с крышкой и корпусом желтого цвета. Содержимое капсул – порошок или смесь порошка и гранул от почти белого до желтого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-PLB во всех дозировках.

| **Для дозировки:** | **75 мг** | **100 мг** | **125 мг** |
| --- | --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | | |
| Палбоциклиб | 75,000 мг | 100,000 мг | 125,000 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 102 | 111,550 мг | 148,733 мг | 185,917 мг |
| Лактоза моногидрат | 55,775 мг | 74,367 мг | 93,958 мг |
| Натрия крахмаликолят тип А | 16,200 мг | 21,600 мг | 27,000 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 6,075 мг | 8,100 мг | 10,125 мг |
| Магния стеарат | 5,400 мг | 7,200 мг | 9,000 мг |
| **Масса содержимого капсулы** | **270,000 мг** | **360,000 мг** | **450,00 мг** |
| *Капсула твердая желатиновая* | | | |
| Капсула твердая желатиновая №1  корпус: индиготин – 0,0890 %, титана диоксид – 0,7418 %, краситель железа оксид желтый – 0,6120 %, желатин – до 100 %; крышка: индиготин – 0,0890 %, титана диоксид – 0,7418 %, краситель железа оксид желтый – 0,6120 %, желатин – до 100 % | 76,000 мг | - | - |
| Капсула твердая желатиновая №1  корпус: желатин – до 100 %, вода очищенная – от 14 % до 15 %, титана диоксид – 1,3333 %, краситель солнечный закат желтый – 0,4418 %; крышка: желатин – до 100 %, вода очищенная – от 14 % до 15 %, титана диоксид – 1,3333 %, краситель солнечный закат желтый – 0,4418 % | - | 76,000 мг | - |
| Капсула твердая желатиновая №0  корпус: желатин – до 100 %, вода очищенная – от 14 % до 15 %, титана диоксид – 1,3333 %, квинолиновый желтый – 0,9197 %, краситель солнечный закат желтый – 0,0044 %;  крышка: желатин – до 100 %, вода очищенная – от 14 % до 15 %, титана диоксид – 1,3333 %, квинолиновый желтый – 0,9197 %, краситель солнечный закат желтый – 0,0044 % | - | - | 96,000 мг |
| **Масса капсулы** | **331,000 мг** | **436,000 мг** | **546,000 мг** |

Препарат DT-PLB, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология Лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу вспомогательных веществ референтному препарату Итулси®, капсулы, 125 мг (производства Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия), имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ и капсулы, не влияющие на фармакологические свойства препарата (табл. 2-2) [4].

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-PLB (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Итулси®, капсулы, 125 мг (Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США) в дозировке 125 мг.

| **Компонент** | **DT-PLB** | **Итулси®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Палбоциклиб | 125,000 мг | 125,000 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая1 | 185,917 мг | 185,917 мг |
| Лактоза моногидрат | 92,958 мг | 92,958 мг |
| Натрия крахмаликолят тип А | 27,000 мг | - |
| Карбоксиметил крахмал натрия | - | 27,000 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 10,125 мг | 10,125 мг |
| Магния стеарат | 9,000 мг | 9,000 мг |
| **Масса содержимого капсулы** | **450,00 мг** | **450,00 мг** |
| *Капсула твердая желатиновая* | | |
| корпус: желатин – до 100 %, вода очищенная – от 14 % до 15 %, титана диоксид – 1,3333 %, квинолиновый желтый – 0,9197 %, краситель солнечный закат желтый – 0,0044 %;  крышка: желатин – до 100 %, вода очищенная – от 14 % до 15 %, титана диоксид – 1,3333 %, квинолиновый желтый – 0,9197 %, краситель солнечный закат желтый – 0,0044 % | 96,000 мг | - |
| корпус: желатин – 55,71 мг; краситель железа оксид красный (Е172) – 0,39 мг; краситель железа оксид желтый (Е172) – 0,39 мг; титана диоксид (Е171) – 1,11 мг;  крышка: желатин – 37,14 мг; краситель железа оксид красный (Е172) – 0,26 мг; краситель железа оксид желтый (Е172) – 0,26 мг; титана диоксид (Е171) – 0,74 мг; | **-** | 96,000 мг |
| **Масса капсулы** | **546,000 мг** | **546,000 мг** |
| **Примечание:**  1В составе препарата DT-PLBиспользуется целлюлоза микрокристаллическая тип 102. | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-PLB были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Итулси®, капсулы, 125 мг (Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США) в дозировке 125 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 три среды растворения: 0,1 М раствор хлороводородной кислоты, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 10, 15, 20, 30 и 45 мин выполняли методом УФ-спектрометрии.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, в среде растворения 0,1 М раствор хлороводородной кислоты наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»).В среде растворения ацетатный буферный раствор с pH 4,5 кинетика растворения лекарственных средств признанна неэквивалентной в связи с отличаем по размеру частиц АФС.Так как палбоциклиб имеет рН-зависимую растворимость с тенденцией к её снижению при увеличении рН, незначительные отличия в размере частиц могут влиять на профиль растворения в среде ацетатный буферный раствор рН 4,5. Для среды растворения фосфатный буферный раствор с рН 6,8 данные приводятся информационно в связи с низкой растворимостью действующего вещества в данной среде. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5 [4].

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-PLB, капсулы, 125 мг в сравнении с препаратом Итулси®, капсулы, 125 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося действующего вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-PLB, таблетки,**  **125 мг, с. 011222** | **Итулси®, таблетки, 125 мг, с. GC6280** |
| 0,01 М раствор хлороводородной кислоты | 10 | 96,21 | 90,60 |
| 15 | 99,55 | 98,25 |
| 20 | 100,39 | 102,06 |
| 30 | 102,80 | 102,55 |
| 45 | 103,80 | 102,83 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической обработки*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10 | 76,74 | 29,69 |
| 15 | 85,65 | 47,62 |
| 20 | 87,09 | 64,24 |
| 30 | 91,35 | 70,73 |
| 40 | 91,77 | 78,02 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***25,1*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10 | 7,46 | 4,11 |
| 15 | 9,57 | 6,14 |
| 20 | 11,46 | 7,56 |
| 30 | 12,04 | 8,83 |
| 40 | 13,16 | 10,21 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Не применимо*** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-PLB (серия 011222) и Итулси®, в дозировке 125 мг в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего веществаиз препаратовDT-PLB (серия 011222) и Итулси®, в дозировке 125 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-PLB (серия 011222) и Итулси®, в дозировке 125 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

### 2.2.4. Форма выпуска

Капсулы 75 мг, 100 мг и 125 мг.

По 21 капсуле в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку. Каждую банку с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25 °С.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

## Список литературы

1. PubChem. Palbociclib [Интернет]. [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5330286
2. Ibrance®. Center for Drug Evaluation and Research. Pharmacology review(s). Application number: 207103Orig1s000 [Интернет]. fda.gov. 2015. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2015/207103Orig1s000PharmR.pdf
3. 2. Ibrance®. Product monograph. Pfizer Canada ULC [Интернет]. 2021. Доступно на: https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202107/Ibrance\_PM\_EN\_243405\_15-Jul-2021.pdf
4. 4. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ПАЛБОЦИКЛИБ капсулы, 125 мг» производства АО «ОРТАТ», Российская Федерация с препаратом «Итулси капсулы, 125 мг», производства Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия» от 29 декабря 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Введение и резюме**

Так как препарат DT-PLB (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат палбоциклиба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату палбоциклиба Итулси®, капсулы, 125 мг (Владелец РУ: Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-PLB были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата палбоциклиба. Поскольку лекарственный препарат DT-PLB является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований палбоциклиба включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности и фармакокинетических взаимодействий.

Палбоциклиб является селективным, обратимым, высокоспецифичным ингибитором CDK4/6, который действует в контрольной точке клеточного цикла G1/S. В экспериментах на ряде клеточных линий РМЖ человека с известным молекулярным профилем палбоциклиб обладал наибольшей эффективностью в отношении люминального эстроген-положительного (estrogen receptor-positive, ER+) подтипа РМЖ (особенно при повышенной экспрессии pRb и циклина D1 и сниженной экспрессии гена p16), а еще более выраженное ингибирование клеточной пролиферации и индукцию клеточного старения палбоциклиб продемонстрировал в сочетании с антиэстрогенами. В ER+ клеточных линиях палбоциклиб проявлял синергизм с тамоксифеном, а в HER2+ клеточных линиях – с трастузумабом. Устойчивость к воздействию палбоциклибабыла ассоциирована со сниженной экспрессией pRb [1-5].

В экспериментах на мышиных моделях РМЖ с нормальной экспрессией pRb отметили выраженную противоопухолевую активность палбоциклиба [6-8]. Также палбоциклиб обладал выраженным ингибирующим действием на пролиферацию опухолевых клеток ксенотрансплантатов носоглоточной карциномы, плоскоклеточной карциномы полости рта и карциномы толстой кишки человека, глиобластомы и предстательной железы [8-10].

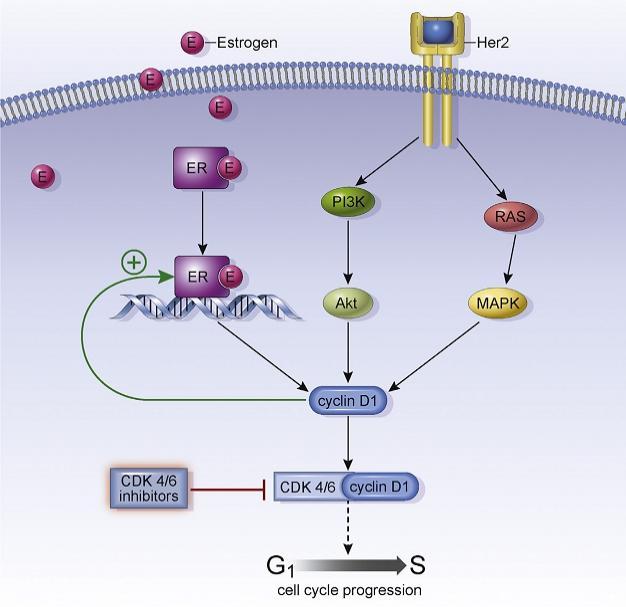
В исследованиях вторичной фармакодинамики при использовании палбоциклиба отметили снижение интенсивности воспаления у склонных к развитию волчанки мышей; снижение гибели кардиомиоцитов и сохранение сердечной функции у мышей с экспериментальной диабетической кардиомиопатией; подавление опосредованной иммуноглобулинами (Ig) E активации тучных клеток *in vitro* и *in vivo;* снижение пролиферации аномальных гладкомышечных клеток легочных артерий у мышей с экспериментальной легочной артериальной гипертензией [11-14]. Согласно исследованиям фармакологической безопасности, палбоциклиб вызывал обратимое угнетение костного мозга, что отличает его от апоптотической гибели клеток, которую влечет за собой применение цитотоксических химиотерапевтических лекарственных средств. Также введение палбоциклиба вызывало нарушения регуляции концентрации глюкозы из-за дегенерации β-клеток поджелудочной железы у молодых, но не у пожилых крыс. Для палбоциклиба при внутрижелудочном введении крысам не отметили проявлений токсичности в отношении кишечника, характерных для другого ингибитора CDK4/6, абемациклиба [15-17]. На моделях *in vitro* и *in vivo* наблюдали синергетическое или аддитивное противоопухолевое действие при использовании палбоциклиба с такими лекарственными средствами, как нератиниб, суберанилогидроксамовая кислота (САГК), PF-04691502 (ингибитор PI3K/mTOR), сунитиниб и афатиниб [9, 10, 18-20]. В исследованиях фармакологической безопасности введение палбоциклиба собакам сопровождалось негативным воздействием на сердечно-сосудистую и легочную функцию при экспозиции, в 4 и 50 раз соответственно превышающей экспозицию у человека при приеме дозы 125 мг/сут. Палбоциклиб не оказывал неблагоприятного воздействия на функцию центральной нервной системы в эксперименте на крысах [21]. Медианная летальная доза (median lethal dose, LD50) палбоциклиба при внутрижелудочном введении крысам составляет ≥ 1000 мг/кг [21, 22]. При введении в течение 39 недель самцам и самкам собак доза, не оказывающей явного нежелательного действия (no observed adverse effect level, NOAEL), составила <0,2 и <3 мг/кг/сут соответственно, при введении в течение 27 недель самцам и самкам крыс – <10 и <50 мг/кг/сут соответственно [21, 22]. Палбоциклиб не проявлял мутагенных свойств в тесте Эймса и не вызывал структурных хромосомных аберраций по данным анализа хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови человека *in vitro*. Палбоциклиб вызывал образование микроядер посредством анеугенного механизма в клетках яичников китайского хомячка *in vitro* и в костном мозге самцов крыс при введении в дозе ≥100 мг/кг/сут. Доза, не оказывающая явного анеугенного действия, приблизительно в 7 раз превышала уровень экспозиции у человека при приеме терапевтической дозы (на основе AUC) [2]. Доза палбоциклиба, не оказывающая явного канцерогенного действия, составила у самцов и самок крыс 10 мг/кг/сут (приблизительно в 2 раза выше экспозиции у человека при приеме терапевтической дозы на основе AUC) и 200 мг/кг/сут (приблизительно в 4 раза выше экспозиции у человека при приеме терапевтической дозы на основе AUC) соответственно. Релевантность этого наблюдения у крыс применительно к терапии у человека неизвестна [2, 23]. Не наблюдали влияния палбоциклиба на спаривание или фертильность у самцов крыс при прогнозируемых уровнях воздействия, в 13 раз превышающих экспозицию у человека (на основе AUC). Однако самки, которые спаривались с этими самцами, имели более низкие показатели частоты наступления беременности (88,9%) по сравнению с самками, которые успешно спаривались с самцами, получавшими более низкую дозу палбоциклиба или не получавшими лекарственного средства (100%) [2, 21]. В исследованиях эмбриофетального развития у крыс и кроликов беременным животным в период органогенеза внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе <300 мг/кг/сут и <20 мг/кг/сут, соответственно. Токсичная для матери доза 300 мг/кг/сут оказывала фетотоксическое действие на крыс, что приводило к снижению массы тела плода. При введении дозы ≥ 100 мг/кг/сут у крыс наблюдали повышенную частоту развития вариаций в строении скелета (появления ребра на седьмом шейном позвонке). При введении токсичной для матери дозы 20 мг/кг/сут у кроликов также отмечали повышенную частоту вариаций в строении скелета, включая уменьшенные фаланги передних конечностей [1, 21, 23, 24]. В исследовании эмбриофетального развития на мышах с двойным нокаутом CDK4/6 животные умирали на поздних стадиях развития плода (от 14,5 сут беременности до родов) по причине развития тяжелой анемии. Однако данные, полученные на этой модели, могут не коррелировать с эффектами у людей из-за различий в степени ингибирования мишени [21, 23].

## 3.1. Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Палбоциклиб представляет собой селективный, обратимый, низкомолекулярный ингибитор CDK4/6. Палбоциклиб не проявляет или проявляет крайне низкую активность в отношении других киназ. Циклин D и CDK4/6 отвечают за передачу сигнала на финальных этапах множества сигнальных путей, которые приводят к клеточной пролиферации. Посредством ингибирования активности комплекса циклина D и CDK4/6 палбоциклиб предотвращает фосфорилирование pRb, блокируя переход клеточного цикла из G1 в S-фазу [1-3]. В экспериментах на ряде клеточных линий РМЖ человека с известным молекулярным профилем палбоциклиб обладал наибольшей эффективностью в отношении люминального ER+ подтипа, в особенности в случае клеточных линий с повышенной экспрессией pRb и циклина D1 и сниженной экспрессией гена p16. Еще более выраженное ингибирование клеточной пролиферации и индукцию клеточного старения палбоциклиб продемонстрировал в сочетании с антиэстрогенами на моделях ER+ РМЖ [2]. В случае ER+ РМЖ эстроген действует как митоген, способствуя продвижению клеточного цикла при переходе от G1 к S-фазе. Посредством нескольких сигнальных каскадов (Рисунок 4-1) циклин D1 и CDK4/6 реагируют на внешние митогены и сигналы роста, обеспечивая потенциальный путь для аберрантной передачи сигналов клеточного цикла [25].

**Рисунок 4-1.** Гормональный контроль взаимодействия циклина D1 и CDK4/6, точка воздействия ингибиторов CDK4/6.



**Примечание:**  
Estrogen, E – эстроген; ER – рецепторы эстрогена; Her2 – рецепторы эпидермального фактора роста человека 2 типа; PI3K – фосфоинозитол-3-киназа; Akt – протеинкиназа В; RAS – малые G-белки; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; cyclin D – циклин D; CDK 4/6 – циклинзависимые киназы 4 и 6; CDK 4/6 inhibitors – ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6; cell cycle progression – продвижение клеточного цикла.

Эстрогены способствуют G1/S переходу в чувствительных клетках РМЖ. Они связываются с ядерными ER, индуцируя связывание с геномными элементами ответа на эстроген и последующую транскрипцию генов. Одним из продуктов этого процесса является циклин D1, который связывается с CDK4/6, чтобы управлять продвижением по клеточному циклу. Кроме того, циклин D1 непосредственно активирует ER, создавая петлю положительной обратной связи для стимуляции клеточного деления независимо от эстрогена. Этот обход взаимодействия лиганд-рецептор эстрогена связан с резистентностью к эндокринной терапии. Аналогичным образом передача сигналов через HER2 действует через параллельные сигнальные пути, включая каскады PI3K и протеинкиназы В (protein kinase B, Akt) (PI3K/Akt), а также малых G-белков (Rat sarcoma virus, RAS) и митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) (RAS/MAPK), повышая продукцию циклина D1. В конечном итоге увеличение экспрессии циклина D1 и способствует переходу клеточного цикла из фазы G1 в фазу S. Именно в этой контрольной точке клеточного цикла действуют ингибиторы CDK4/6, такие как палбоциклиб [25].

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика in vitro

Согласно результатам биохимического анализа, в условиях *in vitro* для комплексов CDK4/циклин D1, CDK4/циклин D3 и CDK6/циклин D2 значения медианной ингибирующей концентрации (median inhibitory concentration, IC50) палбоциклиба составили 11 нмоль/л (4,9 нг/мл), 9 нмоль/л (4,0 нг/мл) и 15 нмоль/л (6,7 нг/мл) соответственно. Палбоциклиб ингибировал фосфорилирование pRb, прямой мишени CDK4 и CDK6, со значениями IC50 в диапазоне 9–66 нмоль/л в клетках ER+ РМЖ. Комбинация палбоциклиба с антиэстрогенами усиливала реактивацию pRb за счет ингибирования его фосфорилирования, что приводило к подавлению передачи сигналов в отношении семейства факторов транскрипции E2F и к остановке клеточного цикла. Синергическое действие по остановке роста ER+ клеточных линий РМЖ, обработанных палбоциклибом и антиэстрогенами, сопровождалось усилением клеточного старения, что приводило к устойчивой остановке клеточного цикла и после отмены препарата [2]. Fry et al. (2004) также определили значения IC50 палбоциклиба. В этом эксперименте IC50 в отношении CDK4 составила 0,011 мкмоль/л, а IC50 в отношении CDK6 – 0,016 мкмоль/л. Также авторы подтвердили высокую специфичность палбоциклиба: он не обладал активностью в отношении 36 дополнительных протеинкиназ [8]. Селективность действия палбоциклиба на CDK4/6 также подчеркнули Toogood et al. (2005). Именно на основании профиля селективности и благоприятного фармакокинетического профиля молекула PD 0332991, получившая позднее название палбоциклиб, была идентифицирована в качестве потенциального противоопухолевого лекарственного средства [26].

Изучена активность палбоциклиба в отношении ряда клеточных линий РМЖ человека. Для определения значений IC50 в качестве показателя чувствительности палбоциклибом обрабатывали 47 линий РМЖ человека и иммортализованных клеточных линий, представляющих известные молекулярные подгруппы РМЖ. Клеточные линии ER+ люминального РМЖ были наиболее чувствительны к ингибированию роста с помощью палбоциклиба, в то время как нелюминальные/базальные подтипы РМЖ были наиболее устойчивы. Дисперсионный анализ позволил выявить 450 генов, различающихся по степени их экспрессии между чувствительными и резистентными клетками. В наиболее чувствительных клеточных линиях была повышена экспрессия pRb и циклина D1, что сочеталось со сниженной экспрессией гена p16. Согласно результатам анализа клеточного цикла, в чувствительных клеточных линиях происходила остановка клеточного цикла на этапе перехода из фазы G0 в фазу G1. Методом вестерн-блоттинга установили, что фосфорилирование pRb было ингибировано в чувствительных линиях, но не в резистентных линиях. Палбоциклиб проявлял синергизм с трастузумабом в HER2+ клеточных линиях [4]. Witkiewicz et al. (2014) также отметили, что ингибирование CDK4/6 под действием палбоциклиба может дополнять антипролиферативное действие средств анти-HER2 таргетной терапии, включая трастузумаб эмтанзин [7]. В ER+ клеточных линиях палбоциклиб проявлял синергизм с тамоксифеном. Палбоциклиб повышал чувствительность к тамоксифену у клеточных линий с приобретенной резистентностью к блокаде ER при одновременном воздействии палбоциклиба и тамоксифена. Публикация Finn et al. (2009) послужила основанием для выбора популяции больных ER+ РМЖ для дальнейшего изучения палбоциклиба в рамках клинических исследований использования комбинации ингибитора CDK4/6 и антиэстрогена [4].

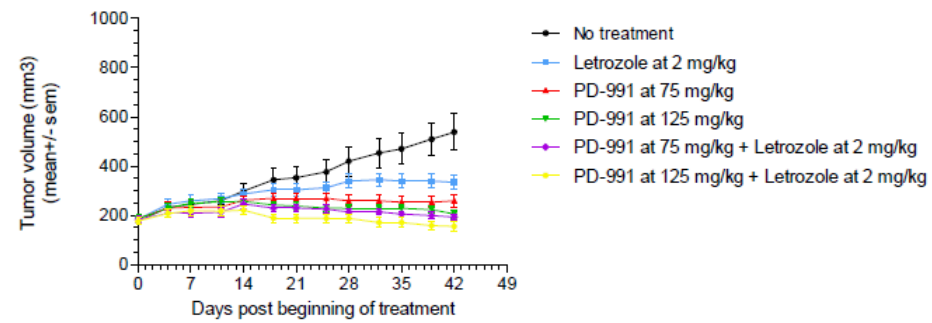
Изучено цитостатическое действие палбоциклиба на модели опухоли молочной железы *ex vivo*, сохраняющей гистологическую целостность опухолевой ткани и ее ключевые молекулярные маркеры и, соответственно, воспроизводящей многочисленные аспекты патофизиологии опухоли. Палбоциклиб эффективно подавлял пролиферацию эксплантированной опухолевой ткани примерно в 85% случаев (11/13 образцов), независимо от статуса ER или HER2. Однако 15% случаев (2/13 образцов) были полностью устойчивы к палбоциклибу. Соответственно, в клинической популяции пациенток с РМЖ возможна вариабельность ответа на применение палбоциклиба. Отсутствие эффекта от его воздействия было характерно именно для опухолевых клеток в резистентных эксплантатах, поскольку палбоциклиб подавлял пролиферацию нормальных эпителиальных клеток молочной железы в этих образцах. Метастазы в лимфатические узлы, полученные в рамках той же резекции опухоли, также были устойчивы к ингибированию CDK4/6. Из этого авторы сделали вывод, что устойчивость к воздействию палбоциклиба была обусловлена характерными для клеток опухоли генетическими особенностями, а не чувствительностью к лекарственным средствам конкретного пациента. Анализ маркеров в ткани первичной опухоли и в соответствующем эксплантате показал, что в случаях, устойчивых к ингибированию CDK4/6, была резко снижена экспрессия pRb [5].

В экспериментах *in vitro* палбоциклиб был также активен в отношении клеток менингиомы CH157 и IOMM-Lee со сниженной экспрессией гена p16 и неизмененной экспрессией pRb. Согласно результатам анализа жизнеспособности клеток и клоногенеза, палбоциклиб повышал эффективность лучевой терапии *in vitro* при воздействии на клетки менингиомы со сниженной экспрессией гена p16 [27].

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика in vivo

Для изучения противоопухолевой активности палбоциклиба и летрозола, как по отдельности, так и в комбинации, использовали ксенотрансплантатную модель эстроген-зависимого РМЖ. Опытным животным в течение 42 сут вводили летрозол, палбоциклиб или их комбинацию. Также протокол исследования предусматривал группу животных, которым исследуемые лекарственные средства не вводили (контрольная группа). В конце периода исследования определяли объем опухоли у каждого животного. Объем опухоли у животных, которым каждый день в течение 42 сут вводили летрозол в дозе 2 мг/кг, был на 38% меньше по сравнению с аналогичным показателем, полученным у животных из контрольной группы. Объем опухоли у животных, которым каждый день в течение 42 сут вводили палбоциклиб в дозе 75 или 125 мг/кг, был на 52 и 62% меньше по сравнению с аналогичным показателем, полученным у животных из контрольной группы, соответственно. Объем опухоли у животных, которым каждый день в течение 42 сут вводили летрозол в дозе 2 мг/кг и палбоциклиб в дозе 75 или 125 мг/кг, был существенно меньше показателей, полученных при использовании только палбоциклиба в соответствующей дозе или летрозола (Рисунок 4-2) [21].

**Рисунок 4-2.** Показатели противоопухолевой активности летрозола, палбоциклиба и их комбинации в исследовании на ксенотрансплантатной модели эстроген-зависимого рака молочной железы.



**Примечание:**  
Tumor volume (mm3) – объем опухоли, мм3; Days post beginning of treatment – время после начала применения летрозола, палбоциклиба и их комбинации, сут; черный график (No treatment) – показатель у животных, которым не вводили исследуемые лекарственные средства; бирюзовый график (Letrozole at 2 mg/kg) – показатель у животных, которым каждый день в течение 42 сут вводили летрозол в дозе 2 мг/кг; красный график (PD-991 at 75 mg/kg) – показатель у животных, которым каждый день в течение 42 сут вводили палбоциклиб в дозе 75 мг/кг; зеленый график (PD-991 at 125 mg/kg) – показатель у животных, которым каждый день в течение 42 сут вводили палбоциклиб в дозе 125 мг/кг; фиолетовый график (PD-991 at 75 mg/kg + Letrozole at 2 mg/kg) – показатель у животных, которым каждый день в течение 42 сут вводили палбоциклиб в дозе 75 мг/кг и летрозол в дозе 2 мг/кг; желтый график (PD-991 at 125 mg/kg + Letrozole at 2 mg/kg) – показатель у животных, которым каждый день в течение 42 сут вводили палбоциклиб в дозе 125 мг/кг и летрозол в дозе 2 мг/кг; данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения.

Исследована противоопухолевая активность палбоциклиба в экспериментах на мышиных моделях РМЖ. Авторы использовали MMTV-c-neu модель люминального РМЖ с нормальной экспрессией pRb и C3-TAg модель базального РМЖ со сниженной экспрессией pRb. Мышей разделили на четыре группы: животным из первой (контрольной) группы (MMTV-c-neu n = 19; C3-Tag n = 11) не вводили лекарственных средств, мыши из второй группы (MMTV-c-neu n = 7; C3-Tag n = 7) получали палбоциклиб в дозе 100 мг/кг/сут с кормом, животным из третьей группы (MMTV-c-neu n = 16; C3-Tag n = 17) еженедельно в течение 3 недель внутрибрюшинно вводили карбоплатин в дозе 75 мг/кг, мыши из четвертой группы (MMTV-c-neu n = 17; C3-Tag n = 14) получали палбоциклиб в дозе 100 мг/кг/сут с кормом, а также им вводили карбоплатин по указанной выше схеме. Палбоциклиб применяли в течение 3 недель или до момента умерщвления животных по причине наступления агонального состояния, развития изъязвления опухоли или размера опухоли более 1,5 см в диаметре. У мышей еженедельно оценивали размер опухоли путем измерения каверномером. У мышей MMTV-c-neu палбоциклиб обладал существенной противоопухолевой активностью: на 21 сут среднее изменение объема опухоли составило -69,4% и -52,6% у животных, которым вводили только палбоциклиб или только карбоплатин соответственно. У мышей C3-Tag, у которых опухоль характеризовалась сниженной экспрессией pRb, наблюдали устойчивость к воздействию палбоциклиба [6]. Отмечено, что внутрижелудочное введение палбоциклиба в дозе 150 мг/кг мышам с ксенотрансплантатом ER+ HER2+ РМЖ BT474 обладало выраженным ингибирующим действием на пролиферацию опухолевых клеток [7].

Оценена эффективность применения палбоциклиба на ксенотрансплантатных моделях носоглоточной карциномы у самцов мышей линии NOD/SCID. Животным (возраст 4 недели) подкожно в левый дорсальный бок вводили суспензию клеток линий C17, NPC43 или C666-1 либо микроскопический блок опухоли Xeno23, Xeno32 или Xeno76. После того как опухоли становились пальпируемыми (диаметром 4 мм) мышам начинали внутрижелудочно вводить палбоциклиб в дозе 75 мг/кг/сут в течение 15, 23, 13, 54, 29 и 19 сут в случае ксентрансплантатов линий Xeno32, Xeno76, C666– 1, Xeno23, NPC43 и C17 соответственно. Продолжительность введения лекарственного средства в каждой группе зависела от скорости роста каждого типа ксенотрансплантата. Мыши из контрольных групп с аналогичными ксентрансплантатами получали эквивалентный объем носителя. Объемы опухоли измеряли трижды в неделю с помощью цифрового штангенциркуля. Мышей умерщвляли, когда диаметр опухоли в соответствующей контрольной группе достигал приблизительно 1 см. Внутрижелудочное введение палбоциклиба сопровождалось ингибированием онкогенного роста всех ксенотрансплантатов носоглоточной карциномы [9].

Изучены эффекты палбоциклиба на ксенотрансплантатной мышиной модели плоскоклеточной карциномы полости рта. Самкам мышей линии NOD/SCID подкожно вводили опухолевые клетки линий клеток CAL27 и ORL-48 в оба бока, а когда опухоли достигали объема примерно 100–150 мм3, животных распределяли по группам. Мыши из первой группы получали носитель, а животным из второй группы внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе 150 мг/кг/сут. Все лекарственные средства вводили в течение 21 сут, а измерения опухоли выполняли с помощью цифрового штангенциркуля каждые 3–4 дня на протяжении всего эксперимента. Спустя 21 сут мышей умерщвляли, а опухоли иссекали для гистопатологического анализа. Исследовали экспрессию и фосфорилирование pRb в опухолях. У мышей, которым вводили палбоциклиб в течение 21 сут, отмечали статистически значимое ингибирование роста ксенотрансплантатов опухолевых клеток CAL27 (объем опухоли 159,76 ± 22,6 мм3 по сравнению с 477,5 ± 101,2 мм3 у животных из соответствующей контрольной группы [p = 0,007]) и ORL-48 (объем опухоли 68,47 ± 15,07 мм3 по сравнению с 755,06 ± 51,07 мм3 у мышей из соответствующей контрольной группы [p = 1 × 10–7]). В ксенотрансплантатных опухолях CAL27 животных, которым вводили палбоциклиб, отмечали более низкий уровень фосфорилирования pRb в положении S795, характерном для фосфорилирования под действием CDK4/6, по сравнению с показателем у мышей из соответствующей контрольной группы. Этот эффект был еще более выраженным в опухолях ксенотрансплантата ORL-48, где под действием палбоциклиба фосфорилирование pRb было менее интенсивным как в положении S780, так и в положении S795 по сравнению с показателями у мышей из соответствующей контрольной группы. Это согласуется с наблюдением, что контроль объема опухоли был более выраженным в клеточной линии ORL-48 по сравнению с результатом, полученным для ксенотрансплантатов CAL27. Также введение палбоциклиба сопровождалось более низкой концентрацией pRb в клетках ксенотрансплантатов обеих клеточных линий (по сравнению с показателями у мышей из соответствующих контрольных групп). Авторы сделали вывод, что палбоциклиб ингибирует сигнальный путь CDK4/6–pRb, что приводит к подавлению роста опухоли у мышей с ксенотрансплантатами плоскоклеточной карциномы полости рта [10].

Изучена противоопухолевая активность палбоциклиба в экспериментах на мышах (масса тела 18–22 г) с ксенотрансплантатами солидных опухолей человека. У мышей с ксенотрансплантатом карциномы толстой кишки человека Colo-205 со сниженной экспрессией гена p16, которым внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе 75 или 150 мг/кг/сут, наблюдали быструю регрессию опухоли. Сопоставимый эффект палбоциклиб оказывал в условиях *in vivo* на клетки глиобластомы SF-295. Также отметили выраженную противоопухолевую активность палбоциклиба в отношении клеток карциномы молочной железы MDA-MB-435 со сниженной экспрессией гена p16: у мышей с этим ксенотрансплантатом наблюдали полную остановку роста опухоли при внутрижелудочном введении палбоциклиба в дозе 150 мг/кг/сут. Почти полное подавление роста опухоли после введения палбоциклиба зарегистрировали у мышей с ксенотрансплантатами опухоли молочной железы ZR-75-1 или предстательной железы PC-3. При этом палбоциклиб не оказывал какого-либо эффекта на клетки карциномы молочной железы MDA-MB-468 со сниженной экспрессией pRb, что согласуется с тем, что ингибирование CDK4/6 является единственным механизмом противоопухолевой активности палбоциклиба [8].

В экспериментах *in vivo* на мышах с ортотопическими ксенотрансплантатами менингиомы CH157 со сниженной экспрессией гена p16, животным внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе 150 мг/кг/сут на 3–10 сут после введения опухолевых клеток (n = 10) или же на 3–7 сут проводили гипофракционированное облучение ксенотрансплантата (n = 11). Еще одной группе мышей (n = 11) вводили палбоциклиб по указанной схеме и проводили облучение. Одновременное применение палбоциклиба и облучения сопровождалось более высокой выживаемостью мышей по сравнению с показателем у животных, получавших только один из вариантов вмешательства [27].

### 3.1.3. Вторичная фармакодинамика

В соответствии с информацией, приведенной в досье оригинального лекарственного препарата, палбоциклиб и PF-05089326 (M17), второстепенный метаболит у человека, не обладали выраженной нецелевой фармакологической активностью в исследовании с использованием ряда рецепторов, ионных каналов, транспортеров и ферментов [21].

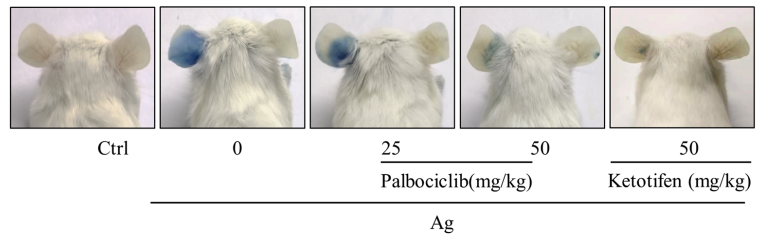
Изучено влияние палбоциклиба на воспалительные процессы на модели мышей MRL-lpr, склонных к развитию аутоиммунного воспалительного заболевания (волчанки). Мышей (n = 20, 10 самок и 10 самцов, возраст 7–8 недель) распределили по двум группам. Животным из первой группы внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе 120 мг/кг/сут с понедельника по пятницу в течение 2 недель, такой цикл введения палбоциклиба повторяли еще 2 раза с перерывами продолжительностью 10 недель. Мышам из контрольной группы в аналогичные временные точки вводили носитель. После третьего цикла животных умерщвляли. Поражения кожи на морде развивались позже и были менее выраженными у самок мышей, получавших палбоциклиб, по сравнению с самками мышей из контрольной группы. Количество пораженных лимфатических узлов было меньше, а их суммарный вес – меньше у самок, которым вводили палбоциклиб, по сравнению с показателями у самок мышей, получавших носитель. Воспалительные поражения в почках самцов мышей, которым вводили палбоциклиб, были существенно менее выраженными по сравнению с самцами мышей из контрольной группы. Авторы сделали вывод, что применение палбоциклиба сопровождается снижением интенсивности воспаления у склонных к развитию волчанки мышей, причем эффект зависит от пола [11].

В исследовании на мышах с экспериментальной диабетической кардиомиопатией, индуцированной введением стрептозоцина, которая сопровождается повышением экспрессии CDK4 и CDK6 в ткани сердца, отметили, что применение палбоциклиба после введения стрептозоцина сопровождалось более низкими показателями окислительного стресса и воспаления по сравнению с показателями у мышей, не получавших палбоциклиб. Кроме того, после введения стрептозоцина у мышей наблюдали индукцию фосфорилирования pRb, которую ингибировало введение палбоциклиба. Авторы сделали вывод, что эффекты палбоциклиба уменьшали гибель кардиомиоцитов и помогали сохранить сердечную функцию у животных с экспериментальной диабетической кардиомиопатией [12].

Изучено влияние ингибирования CDK4/6 под действием палбоциклиба на активацию тучных клеток. В экспериментах *in vitro* клетки базофильного лейкоза (basophilic leukemia cells, BLC) крыс линии RBL 2H3 и тучные клетки костного мозга мышей (bone marrow-derived mast cells, BMMC) сенсибилизировали антителами класса IgE к динитрофенолу (ДНФ), стимулировали конъюгатами ДНФ и антигена человеческого сывороточного альбумина (ЧСА), а затем подвергали воздействию палбоциклиба. Для оценки цитоморфологических изменений выполняли гистологическое окрашивание. Активированные BLC и BMMC интенсивно высвобождали медиаторы гранул (гистамин и β-гексозаминидазу). При воздействии палбоциклиба концентрации этих медиаторов были ниже по сравнению с контрольными культурами клеток, причем наблюдаемый эффект был дозозависимым. Также палбоциклиб подавлял экспрессию маркера активации тучных клеток CD63 в активированных BLC и ингибировал высвобождение гранул, предотвращая при этом морфологические изменения клеток [13].

Для дальнейшего изучения влияния палбоциклиба на аллергические реакции в условиях *in vivo* использовали модель пассивной кожной анафилаксии (passive cutaneous anaphylaxis, PCA), опосредованной мышиным IgE, и модель индуцированной овальбумином активной общей анафилактической реакции (active systemic anaphylaxis, ASA). В первом случае самкам мышей линии BALB/c (возраст 4–5 недель, по 5 особей на группу) внутрикожно вводили 0,5 мкг ДНФ-IgE в левое ухо, за исключением мышей из группы контроля, не подвергавшихся каким-либо процедурам. После периода инфильтрации (24 ч) животным из экспериментальных групп внутрибрюшинно вводили палбоциклиб в дозе 25 или 50 мг/кг, мышам из группы контроля модели не вводили лекарственных средств, а животным из группы положительного контроля внутрибрюшинно вводили кетотифен в дозе 50 мг/кг. Через час в хвостовую вену вводили краситель, содержащий ДНФ-ЧСА. Еще через час мышей умерщвляли, ткани уха иссекали, экстрагировали краситель и выполняли его количественное определение спектрофотометрически. Введение палбоциклиба мышам сопровождалось дозозависимым снижением интенсивности аллергической реакции на мышиной модели PCA (Рисунок 4-3) [13].

**Рисунок 4-3.** Ингибирование пассивной кожной анафилаксии под действием внутрибрюшинного введения палбоциклиба в дозе 25 или 50 мг/кг мышам (репрезентативные изображения ушей мышей).



**Примечание:**Ctrl – ухо мыши из группы контроля; 0 – ухо мыши из группы контроля модели; 25 (Palbociclib, mg/kg) – ухо мыши, которой внутрибрюшинно вводили палбоциклиб в дозе в дозе 25 мг/кг; 50 (Palbociclib, mg/kg) – ухо мыши, которой внутрибрюшинно вводили палбоциклиб в дозе в дозе 50 мг/кг; 50 (Ketotifen, mg/kg) – ухо мыши, которой внутрибрюшинно вводили кетотифен в дозе в дозе 50 мг/кг; Ag – группы мышей, которым вводили антиген.

Для создания модели ASA самок мышей линии BALB/c (возраст 4–5 недель, по 5 особей на группу) сенсибилизировали OVA путем внутрибрюшинной инъекции на 0 и 7 сут. Затем на 9, 11 и 13 сут животным из экспериментальной группы внутрибрюшинно вводили палбоциклиб в дозе 50 мг/кг, мышам из группы контроля модели не вводили лекарственных средств, а мышам из группы положительного контроля внутрибрюшинно вводили кетотифен в дозе 50 мг/кг. На 14 сут всем животным внутрибрюшинно вводили OVA и измеряли ректальную температуру каждые 10 мин в течение 90 мин. Через 90 мин из хвоста каждой мыши отбирали образец крови для измерения концентрации интерлейкина (interleukin, IL)-4 и IL-10 методом твердофазного иммуноферментного анализа. Через 30–50 мин после инъекции OVA на 14 сут у мышей из группы контроля модели наблюдали снижение ректальной температуры, которое было существенно менее выраженным у животных, которым вводили палбоциклиб или кетотифен. Концентрации IL-4 и IL-10 в сыворотке крови, отражающие воспаление, были существенно выше у мышей из группы контроля модели, чем у животных, которым вводили палбоциклиб. Авторы сделали общий вывод, что палбоциклиб подавляет опосредованную IgE активацию тучных клеток *in vitro* и *in vivo* [13].

По результатам исследования на мышиной экспериментальной модели легочной артериальной гипертензии, сопровождающейся повышенной экспрессией CDK, Weiss et al. (2019) отметили, что специфическое ингибирование CDK динациклибом или палбоциклибом снижало пролиферацию аномальных гладкомышечных клеток легочных артерий за счет остановки клеточного цикла. Также введение палбоциклиба сопровождалось снижением патологически повышенного систолического давления в правом желудочке, уменьшением гипертрофии правых отделов сердца, восстановлением сердечного индекса и уменьшением выраженности ремоделирования легочных сосудов [14].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

В соответствии с информацией, приведенной в досье оригинального лекарственного препарата, линию эмбриональных клеток почки человека (HEK293), экспрессирующую специфические калиевые каналы сердца человека (human Ether-a-go-go Related Gene, hERG), использовали для изучения *in vitro* влияния палбоциклиба в концентрации 0,3, 1, 3 или 10 мкмоль/л на ток ионов калия через эти каналы. Палбоциклиб ингибировал ток калия через hERG со значением IC50 в отношении hERG 3,2 мкмоль/л [21].

Влияние палбоциклиба в концентрации 0,1, 1 или 10 мкмоль/л на потенциалы действия оценивали *in vitro* на изолированных волокнах Пуркинье собак. Палбоциклиб не влиял на мембранный потенциал покоя, амплитуду потенциала действия, максимальную амплитуду потенциала действия или продолжительность потенциала действия при 50% реполяризации. Палбоциклиб не оказывал влияния на продолжительность потенциала действия при 90% реполяризации при воздействии в концентрации 0,1 или 1 мкмоль/л, при этом в концентрации 10 мкмоль/л палбоциклиб вызывал статистически значимое увеличение продолжительности потенциала действия при 90% реполяризации на 8,2 ± 2% (p = 0,032) [21].

Действие палбоциклиба на неврологические показатели оценивали в эксперименте на самцах крыс линии Спрег-Доули после однократного внутрижелудочного введения палбоциклиба в дозе 30 или 300 мг/кг. За животными наблюдали примерно каждые 15 мин в течение 60 мин и затем через 23 ч после введения исследуемого лекарственного средства. Через 24 ч после введения палбоциклиба проводили тест «открытое поле» и нейрофункциональное тестирование. После введения палбоциклиба в любой из рассматриваемых доз у животных отмечали небольшое снижение активности [21].

Влияние палбоциклиба на дыхательную систему изучили на самцах собак породы бигль после однократного внутривенного введения палбоциклиба в дозе 1 или 5 мг/кг. Данные о функции легких собирали в течение 60 мин после введения исследуемого лекарственного средства. Регистрировали минутный объем, сопротивление, податливость легких, пиковую скорость выдоха, пиковую скорость вдоха, частоту дыхания и дыхательный объем. После введения палбоциклиба наблюдали существенное увеличение минутного объема и частоты дыхания (в 0,6–4,6 раза) по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных, которым вводили только носитель. Существенное снижение податливости легких, пиковой скорости выдоха и дыхательного объема (в диапазоне от 17 до 72% по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных) также отметили в период 4–12 мин после введения у животных, которым исследуемое лекарственное средство вводили в дозе 5 мг/кг. Тем не менее, нельзя исключать связь наблюдаемых эффектов в отношении легких с взаимодействием палбоциклиба и анестетика, поскольку используемое в соответствии с протоколом лекарственное средство могло вызывать угнетение дыхания [21].

В другом эксперименте на самцах собак породы бигль изучили влияние палбоциклиба на артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сердечный ритм после однократного внутрижелудочного введения палбоциклиба в дозе 3, 10 или 30 мг/кг. Введение палбоциклиба в дозе ≥ 3 мг/кг сопровождалось удлинением интервала QTc, что коррелировало с концентрацией палбоциклиба в плазме крови. При введении палбоциклиба в дозе ≥ 10 мг/кг наблюдали снижение ЧСС и удлинение интервала QT, интервала RR и систолического АД [21].

Изучен механизм возникновения гематологической токсичности палбоциклиба и его отличия от миелотоксичности, вызванной цитотоксическими химиотерапевтическими лекарственными средствами, в экспериментах *in vitro* с использованием мононуклеарных клеток костного мозга человека (human bone marrow mononuclear cells, hBMNC). Индуцированное палбоциклибом подавление костного мозга происходило за счет остановки клеточного цикла, не сопровождалось апоптозом при клинически значимых концентрациях и было обратимым при отмене палбоциклиба. Напротив, применение химиотерапевтических лекарственных средств (паклитаксел и доксорубицин) сопровождалось повреждением ДНК и апоптотической гибелью клеток hBMNC. В присутствии антиэстрогена или в его отсутствие hBMNC, подвергавшиеся воздействию палбоциклиба, не старели и возобновляли пролиферацию после отмены палбоциклиба. Авторы подчеркнули, что палбоциклиб вызывает обратимое угнетение костного мозга, что отличает его от апоптотической гибели клеток, вызванной цитотоксическими химиотерапевтическими лекарственными средствами [15].

В исследованиях палбоциклиба продолжительностью ≥ 2 недель на крысах и на собаках наблюдали дозозависимое снижение числа лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и/или лимфоцитов), эритроцитарных параметров и тромбоцитов. По данным проточного цитометрического анализа костного мозга также отметили снижение общего количества ядросодержащих клеток как в миелоидном, так и в эритроидном ростках. Не все изменения параметров были полностью обратимы после прекращения введения лекарственного средства [28].

После 15 недель прерывистого введения палбоциклиба крысам наблюдали гипергликемию и глюкозурию, которые коррелировали с вакуолизацией островковых клеток поджелудочной железы и вторичными эффектами в почках (вакуолизация канальцев). После 27 недель прерывистого введения палбоциклиба крысам его влияние на метаболизм глюкозы и поджелудочную железу сопровождались вторичными эффектами в отношении глаз (катаракта/дегенерация хрусталика), резцов (дегенерация амелобластов), почек (вакуолизация канальцев) и жировой ткани (атрофия). Вакуолизация клеток поджелудочной железы была вызвана гибелью β-клеток и коррелировала со снижением концентрации инсулина и С-пептида в сыворотке крови. Эти эффекты палбоциклиба наблюдали при клинически значимом уровне воздействия лекарственного средства, а повреждения, связанные с нарушениями метаболизма глюкозы, сохранялись после прекращения введения палбоциклиба [28].

По результатам экспериментов на молодых (2 мес.) и пожилых (12 мес.) крысах отметили, что введение палбоциклиба в течение 6 мес. вызывает нарушения регуляции концентрации глюкозы из-за дегенерации β-клеток поджелудочной железы у молодых, но не у пожилых животных, у которых не наблюдали признаков нарушения толерантности к глюкозе, гипоинсулинемии, вакуолизации β-клеток или их гибели [16].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Изучена противоопухолевая активность палбоциклиба при использовании в сочетании с карбоплатином в экспериментах на мышиных моделях РМЖ. Авторы использовали MMTV-c-neu модель люминального РМЖ с нормальной экспрессией pRb и C3-Tag модель базального РМЖ со сниженной экспрессией pRb. Одновременное применение карбоплатина и палбоциклиба у мышей MMTV-c-neu обладало значительно менее выраженной противоопухолевой активностью по сравнению с использованием каждого из лекарственных средств по отдельности: у мышей, которым вводили и палбоциклиб, и карбоплатин, среднее изменение объема опухоли на 21 сут составило 3,7%, в то время как у животных, которым вводили только палбоциклиб или только карбоплатин, этот показатель составил -69,4% и -52,6% соответственно. У мышей C3-Tag, у которых опухоль характеризовалась сниженной экспрессией pRb и была резистентна к воздействию палбоциклиба, совместное применение палбоциклиба и карбоплатина не влияло на рост опухоли (среднее изменение объема опухоли на 21 сут 109,1%) [6].

Отмечали синергизм противоопухолевого действия палбоциклиба с нератинибом при одновременном воздействии на HER2+ клетки РМЖ в условиях *in vitro*. В экспериментах на пяти мышиных ксенотрансплантатных моделях HER2+ опухолевых клеток, полученных от пациентов (2 образца РМЖ, 2 образца колоректального рака и 1 образец рака пищевода), совместное применение палбоциклиба и нератиниба сопровождалось увеличением продолжительности времени до удвоения объема опухоли во всех моделях [18].

Оценена эффективность одновременного применения палбоциклиба в дозе 75 мг/кг через день и САГК в дозе 20 мг/кг через день на ксенотрансплантатных моделях носоглоточной карциномы Xeno23, Xeno76 и C666-1 у самцов мышей. Наблюдали существенное ингибирование роста опухоли у всех мышей, получавших комбинацию лекарственных средств, по сравнению с показателями у животных, которые получали палбоциклиб или САГК в отдельности. Особенно заметным уменьшение объема опухоли было на моделях ксенотрансплантата Xeno23 и C666-1 [9].

В исследовании на ксенотрансплантатной мышиной модели плоскоклеточной карциномы полости рта, также изучали эффекты совместного применения палбоциклиба и PF-04691502, ингибитора PI3K/mTOR. У мышей, которым вводили комбинацию лекарственных средств в течение 21 сут, отмечали выраженное снижение объема ксенотрансплантата опухолевых клеток ORL-115 от 124 мм3 на 1 сут до 76 мм3 на 22 сут [10].

Для оценки противоопухолевого эффекта сочетания палбоциклиба и сунитиниба использовали 23 модели полученных от пациентов ксенотрансплантатов различных типов солидных опухолей человека. Мышей с ксенотрансплантатами распределяли на 4 группы (по 5–6 особей в каждой). Животные из первой (контрольной) группы не получали никаких лекарственных средств. Мышам из второй группы внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе 100 мг/кг/сут. Животным из третьей группы внутрижелудочно вводили сунитиниб в дозе 50 мг/кг/сут. Мышам из четвертой группы внутрижелудочно вводили комбинацию палбоциклиба и сунитиниба в аналогичных дозах. Все лекарственные средства вводили 5 дней в неделю. В случае 17 из 23 моделей ксенотрансплантатов (74%) комбинация палбоциклиба и сунитиниба обладала синергетическим ингибирующим эффектом по сравнению с применением каждого из лекарственных средств по отдельности. На 13 из этих 17 моделей также использовали дополнительную группу мышей, которым вводили лекарственное средство, предусмотренное для лечения этой солидной опухоли согласно актуальному стандарту оказания медицинской помощи. На 7 из 17 моделей комбинация палбоциклиба и сунитиниба была более эффективна, чем стандарт оказания медицинской помощи, столь же эффективна на 4 моделях и менее эффективна на 2. Синергизм палбоциклиба и сунитиниба также подтвердили в экспериментах *in vitro* на клеточных линиях A549/MDA-MB-231/HT-29 [19].

Установлено, что последовательное введение палбоциклиба после таксанов способствует предотвращению клеточной пролиферации в клетках аденокарциномы протоков поджелудочной железы *in vitro* в полученных от пациентов ксенотрансплантатах этой опухоли и у мышей с мутациями, часто наблюдаемыми при аденокарциноме протоков поджелудочной железы [29].

Изучена способность комбинации палбоциклиба с афатинибом устранить у клеток немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) приобретенную резистентность к афатинибу. Одновременное применение палбоциклиба и афатиниба *in vitro* проявляло синергизм в снижении выживаемости клеток НМРЛ HCC827 и PC-9 с приобретенной резистентностью. Также комбинация палбоциклиба с афатинибом ослабляла резистентность в экспериментах на мышах с ксенотрансплантатами НМРЛ PC-9 с приобретенной резистентностью [20].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

**3.2.1. Всасывание**

Ниже представлены обощенные данные по фармакокинетическим параметрам палбоциклиба (Таблица 4-1) [28].

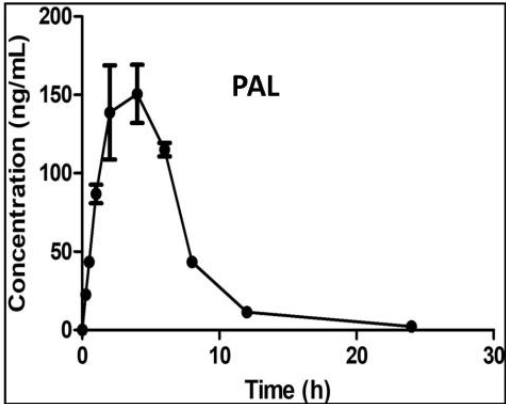
**Таблица 4-1.** Фармакокинетические показатели палбоциклиба у самцов крыс, собак и обезьян после внутривенного или перорального введения.

| **Вид (линия)** | **Доза (мг/кг)** | **Способ введения** | **Cmax (нг/мл)** | **Tmax (ч)** | **T1/2 (ч)** | **CL (мл/мин/ кг)** | **Vss (л/кг)** | **AUC(0-∞) (нг\*ч/мл)** | **F (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы (Спрег-Доули) | 1 | в/в | н/п | н/п | 2,2 (0,34) | 38,0 (3,79) | 5,65 (0,736) | 442 (46,7) | н/п |
| 5 | в/в | н/п | н/п | 2,6 (0,19) | 37,4 (1,58) | 7,07 (0,317) | 2230 (103) | н/п |
| 5 | п/о | 178 (47,4) | 3,5 (1,9) | 2,1 (0,12) | н/о | н/о | 1200 (393) |  |
| 20 | п/о | 1110 (61,8) | 5,0 (1,2) | 2,8 (0,36) | н/о | н/о | 10800 (651) | 56,1 |
| 50 | п/о | 1660 (245) | 4,5 (1,9) | 4,9 (1,4) | н/о | н/о | 23000 (6740) | н/о |
| 200 | п/о | 2240 (166) | 30 (0) | н/о | н/о | н/о | 76800 (8900) | н/о |
| Собаки (бигль) | 1 | в/в | н/п | н/п | 11 (0,29) | 7,22 (0,853) | 6,22 (0,789) | 2330 (258) | н/о |
| 20 | п/о | 664 (24,7) | 8,7 (3,1) | 21 (5,7) | н/о | н/о | 17400 (6900) | 36,9 912,4) |
| Обезьяны (яванские макаки) | 0,5 | в/в | н/п | н/п | 4,7 (1,4) | 13,4 (0,896) | 5,05 (1,01) | 624 (42,8) | н/о |
| 2,66 | п/о | 86,2 (31,0) | 2,7 (1,2) | 5,3 (0,89) | н/о | н/о | 768 (150) | 23,1 (3,6) |
| **Примечание:**Cmax – максимальная концентрация в плазме крови; Tmax – время достижения максимальной концентрации в плазме крови; T1/2 – период полувыведения; CL – общий плазменный клиренс; Vss – объем распределения в равновесном состоянии; AUC(0-∞) – площадь под фармакокинетической кривой от начального момента времени до бесконечности; F – биодоступность; в/в – внутривенно; п/о – перорально; н/п – не применимо; н/о – не определяли; данные представлены в виде средних значений (стандартных отклонений), n = 3. | | | | | | | | | |

Фармакокинетику палбоциклиба изучили при внутрижелудочном введении крысам, собакам и обезьянам. Время достижения максимальной концентрации (tmax) составило 3,5 ч у крыс, 9 ч у собак и приблизительно 3 ч у обезьян. Период полувыведения (t1/2) палбоциклиба равнялся 2,3, 21 и 5,3 ч у крыс, собак и обезьян соответственно. Абсолютная биодоступность (F) составила 53%, 37% и 23% у крыс, собак и обезьян соответственно. Общий плазменный клиренс (CL) палбоциклиба варьировал от низкого до умеренного (от 7,2 до 38 мл/мин/кг) [21].

Изучена фармакокинетика палбоциклиба в эксперименте на крысах линии Спрег-Доули (n = 6, масса тела 150–200 г, возраст 7–8 недель). Животным однократно внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе 5 мг/кг. Образцы крови отбирали до и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 и 48 ч после введения исследуемого лекарственного средства. Концентрацию палбоциклиба в плазме крови определяли методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с квадрупольной времяпролетной тандемной масс-спектрометрией (УВЭЖХ-qTOF/МС/МС). Сведения о динамике концентрации палбоциклиба в плазме крови после однократного внутрижелудочного введения крысам в дозе 5 мг/кг представлены на следующем рисунке (Рисунок 4-4) [30].

**Рисунок 4-4.** Фармакокинетическая кривая «концентрация-время» палбоциклиба в сыворотке крови крыс после однократного внутрижелудочного введения палбоциклиба в дозе 5 мг/кг.



**Примечание:**Concentration (ng/mL) – концентрация палбоциклиба в плазме крови, нг/мл; Time (h) – время, ч; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (n = 6).

**3.2.2. Распределение**

Для палбоциклиба был характерен большой объем распределения в равновесном состоянии (Vss) (от 5,1 до 7,1 л/кг), что свидетельствует об обширном распределении в ткани. После внутрижелудочного введения меченого радиоактивным изотопом углерода палбоциклиба пигментированным крысам линии Лонг-Эванс наблюдали обширное распределение радиоактивных эквивалентов палбоциклиба в большинстве тканей и жидкостей, особенно в сосудистой оболочке глаза, мозговых оболочках, в желчи, гардеровой железе, препуциальной железе, печени, слезной железе, легком, щитовидной железе и селезенке, при этом концентрация радиоактивности в тканях была устойчиво выше концентрации, наблюдаемой в крови. Эти результаты согласовывались с большим значением Vss, которое превышало общее количество воды в организме у крыс. В тканях центральной нервной системы концентрация радиоактивности была ниже значения, наблюдаемого в крови, за исключением мозговых оболочек, гипофиза, хороидного сплетения и спинномозговой жидкости. Наиболее высока была концентрация радиоактивности после дозы 14C-палбоциклиба в сосудистой оболочке глаза. Палбоциклиб продемонстрировал в умеренной степени преимущественное распределение в клетки крови по сравнению с плазмой у людей (соотношение 2,44), при этом у рассматриваемых видов лабораторных животных распределение палбоциклиба между клетками крови и плазмой было приблизительно равномерным (соотношение палбоциклиба в крови и плазме у мыши, крысы, собаки и обезьяны 1,13, 0,97, 1,0 и 1,04 соответственно) [21, 28].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

Связывание палбоциклиба с белками плазмы было умеренным у мышей, крыс, кролика и человека (средняя доля несвязанного соединения 0,0733–0,16), и низким у собак (средняя доля несвязанного палбоциклиба 0,4) [21]. Также *in vitro* определяли степень связывания палбоциклиба с белками плазмы человека, с ЧСА и α1-кислым гликопротеином (α1-acid glycoprotein, AAG) методом равновесного диализа. Общая средняя доля несвязанного палбоциклиба составила 0,147, 0,622 и 0,646 в случае белков плазмы человека, ЧСА и AAG соответственно [28].

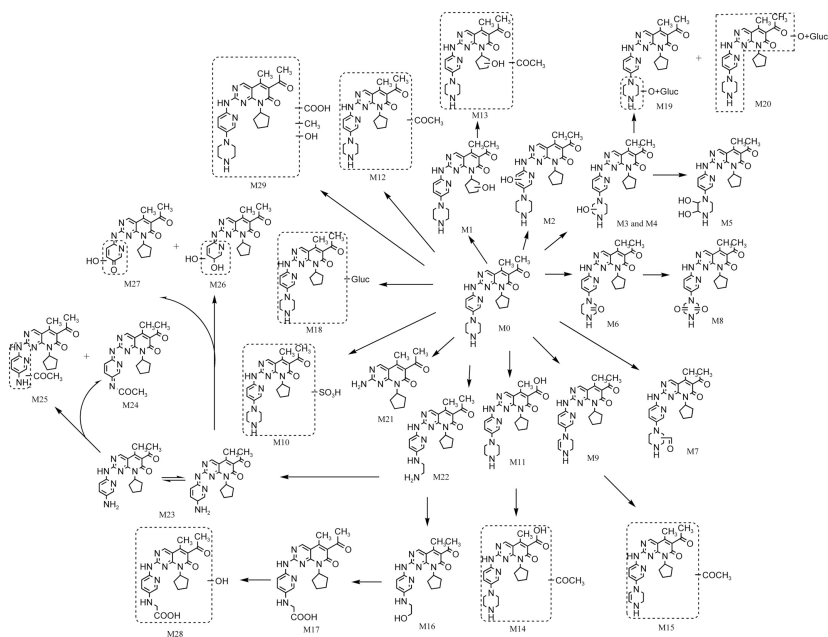
**3.2.4. Метаболизм**

Палбоциклиб качественно схожим образом подвергается метаболизму в гепатоцитах крысы и человека. *In vitro* палбоциклиб в основном метаболизируется ферментами сульфотрансферазой 2A1 и цитохромом (cytochrome, CYP) P450 3A [21].

Изучен метаболизм палбоциклиба в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Исследования метаболизма *in vitro* проводили с использованием микросом и фракций S9 человека и крысы. Метаболизм *in vivo* изучали после внутрижелудочного введения палбоциклиба крысам линии Спрег-Доули с последующим анализом образцов мочи, кала и плазмы. Пробоподготовка включала осаждение белков с последующей твердофазной экстракцией. Полученные образцы анализировали методом УВЭЖХ-qTOF/МС/МС. Всего в биологических матрицах, полученных в эксперименте *in vivo*, обнаружили 14 метаболитов. Палбоциклиб метаболизировался реакциями гидроксилирования, окисления, сульфатирования, N-деалкилирования, ацетилирования и карбонилирования. Несколько метаболитов также были обнаружены в образцах *in vitro*. Идентификацию и характеристику метаболитов проводили методом УВЭЖХ-qTOF/МС/МС в сочетании с данными масс-спектрометрии высокого разрешения [31].

Также изучен метаболизм палбоциклиба в эксперименте *in vivo* на крысах. Для описания метаболического профиля палбоциклиба в образцах мочи, кала и желчи крыс использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией ионного циклотронного резонанса с Фурье-преобразованием. Всего обнаружили и идентифицировали 29 метаболитов, в том числе 18 метаболитов I фазы и 11 метаболитов II фазы. Наблюдавшиеся метаболические реакции включали гидроксилирование, окисление, дегидрирование, N-деалкилирование, карбонилирование, окислительное дезаминирование, ацетилирование, глюкуронирование, сульфатную конъюгацию, а также пересечение нескольких метаболических путей *in vivo*. Схема метаболизма палбоциклиба приведена на следующем рисунке (Рисунок 4-5) [32].

**Рисунок 4-5.** Химическая структура палбоциклиба и его метаболитов.



Основным циркулирующим метаболитом палбоциклиба у человека является глюкуронидный конъюгат, однако этот метаболит не наблюдали в плазме крыс или собак. При этом его удалось обнаружить после инкубации палбоциклиба с крысиными гепатоцитами, а также в моче крыс в количестве <2% [28].

**3.2.5. Выведение**

У крыс и собак 14C-палбоциклиб выводился преимущественно с фекалиями, а выведение с мочой являлось второстепенным путем выведения. У крыс высокая степень выведения с фекалиями происходила за счет выделения с желчью, о чем свидетельствует обнаружение от 50% (самцы) до 81% (самки) введенной дозы в желчи на протяжении периода 48 ч после введения лекарственного средства [21].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

В соответствии с информацией, приведенной в досье оригинального лекарственного препарата, палбоциклиб обладал несущественной ингибирующей активностью в отношении ферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6, или же не оказывал на них ингибирующего действия вовсе. Таким образом, маловероятно, что палбоциклиб будет вступать в фармакокинетические лекарственные взаимодействия с лекарственными средствами, которые метаболизируются этими ферментами. При этом палбоциклиб оказывал зависимое от времени ингибирующее действие на CYP3A [21].

Изучено фармакокинетическое взаимодействие палбоциклиба и ингибитора тирозинкиназы сорафениба в эксперименте на крысах линии Спрег-Доули (n = 18, по 6 особей на группу, возраст 7–8 недель, масса тела 200–250 г). После 12 ч голодания животных распределили на три группы. Крысам из первой группы однократно внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе 5 мг/кг, животным из второй группы однократно внутрижелудочно вводили сорафениб в дозе 20 мг/кг, а крысам из третьей группы вводили оба лекарственных средства. Образцы крови отбирали до и через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 и 72 ч после введения. Авторы разработали чувствительный и быстрый метод УВЭЖХ-qTOF/МС/МС для одновременного количественного определения палбоциклиба и сорафениба в плазме крови крыс с использованием ибрутиниба в качестве внутреннего стандарта. Фармакокинетические показатели палбоциклиба у крыс, которым внутрижелудочно вводили комбинацию лекарственных средств, не имели существенных отличий от показателей у животных, которым вводили только палбоциклиб. Единственным небольшим отличием было несколько более высокое значение tmax палбоциклиба (в 1,27 раза) после одновременного введения с сорафенибом. Авторы связали это наблюдение с медленным всасыванием сорафениба в присутствии палбоциклиба. Авторы также отметили, что сорафениб не оказывал заметного влияния на метаболизм палбоциклиба под действием CYP3А [30].

В другом исследовании изучено фармакокинетическое взаимодействие палбоциклиба и экстракта зеленого чая в эксперименте на крысах линии Спрег-Доули (n = 18, по 6 особей на группу, возраст 7–8 недель, масса тела 200–250 г). Животных распределили на три группы. Крысам из первой группы однократно внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе 5 мг/кг. Животным из второй группы однократно внутрижелудочно вводили экстракт зеленого чая в дозе 200 мг/кг и палбоциклиб в дозе 5 мг/кг. Крысам из третьей группы в течение недели внутрижелудочно вводили экстракт зеленого чая в дозе 200 мг/кг/сут, а затем после 12 ч голодания однократно внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе 5 мг/кг. Образцы крови отбирали до и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 и 48 ч после введения. Концентрацию палбоциклиба в плазме крови крыс определяли методом УВЭЖХ-qTOF/МС/МС. Одновременное введение экстракта зеленого чая сопровождалось более низкой F палбоциклиба по сравнению с показателем у крыс, которым вводили только палбоциклиб. У животных из второй и третьей групп значение максимальной концентрации (Cmax) в плазме крови было на 11,41 и 14,41% ниже, чем соответствующий показатель у крыс из первой группы. Также между этими группами отметили различия в значении площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC), которое было на 16,32 и 19,55% ниже у животных из второй и третьей групп, чем соответствующий показатель у крыс, получавших только палбоциклиб. Не наблюдали существенных изменений показателей tmax и t1/2 палбоциклиба [33].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

LD50 палбоциклиба при внутрижелудочном введении крысам составляет ≥ 1000 мг/кг [21, 22].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Ниже представлены обобщенные данные по токсичности палбоциклиба при многократном введении (Таблица 4-2) [21].

**Таблица 4-2.** Исследования токсичности палбоциклиба при многократном введении.

| **Исследование** | **27 недель GLP** | | **15 недель GLP** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Вид | Крысы | | Собаки | |
| Способ введения | Через желудочный зонд | | Через желудочный зонд | |
| График введения | Ежедневно в течение 21 дня 28-дневного цикла | | Ежедневно в течение 21 дня 28-дневного цикла | |
| Доза, мг/кг/сут | Самцы: 10, 30, 100 | Самки: 50, 100, 300 | 0,2, 0,6, 2,0 | |
| Летальность | 100 мг/кг: 7 из 20 самцов, 1/20 самок. Причина гибели (5 из 8 самцов): дегенерация и/или воспаления одной или более стоп | | – | |
| Клинические признаки | Ригидность, отек стоп, ног, живота, полового члена или периоральной области, белые резцы, истощенный внешний вид, гипоактивность, положение на боку, неоформленный кал, прозрачные или красные выделения изо рта, бледная окраска глаз, стоп, ушей, хвоста или слизистой ротовой полости; шумное или нерегулярное дыхание; холодные на ощупь все тело или задние стопы; нарушение окраски (желтизна) кожи ушей, всего тела, стоп, носа или хвоста; нарушение окраски (краснота) кожи стоп, носа, полового члена или хвоста; нарушение окраски (краснота) подшерстка на всей голове, носе или периральной области; грубый подшерсток. Изменения были обратимыми. | | – | |
| Масса тела | Самцы: снижение на 38%, дозозависимое | Самки: снижение на 14%, дозозависимое | 2 мг/кг: самцы – снижение на 4%, самки – снижение на 5% | |
| Потребление корма | Самцы: при дозе 100 мг/кг снижение на 28% на неделе 1), дозозависимое | Самки: при дозе 300 мг/кг снижение на 17% на неделе 5), дозозависимое | – | |
| Офтальмоскопия | Самцы: катаракта при дозе 100 мг/кг | Самки: – | – | |
| Гематология | Самцы:  Лейкоциты: снижение до 59%; Эритроциты: снижение до 37%;  Ретикулоциты: увеличение до 94%  Изменения дозозависимые, обратимые | Самки:  Лейкоциты: снижение до 17%; Эритроциты: снижение до 18%;  Ретикулоциты: увеличение до 34%  Изменения дозозависимые, обратимые | Самцы:  Лейкоциты: снижение до 460%; Эритроциты: снижение до 26%;  Ретикулоциты: увеличение до 34%  Изменения дозозависимые, обратимые | Самки:  Лейкоциты: снижение до 17%; Эритроциты: снижение до 10%;  Ретикулоциты: увеличение до 47%  Изменения дозозависимые, обратимые |
| Биохимический анализ крови | Самцы, 100 мг/кг:  Повышение уровней глюкозы, азота мочевины, увеличение активности АСТ, АЛТ, ЩФ. Изменения не разрешались при анализе через 12 недель | Самки: – | – | |
| Общий анализ мочи | – | | – | |
| Масса органов | Самцы:  Снижение массы селезенки, тимуса, яичек, придатков яичек;  Повышение массы надпочечников.  Изменения были обратимыми. | Самки: – | Самцы:  Снижение массы тимуса, яичек;  Снижение массы яичек было необратимым. | Самки: снижение массы тимуса.  Изменение было обратимым. |
| Макроскопические признаки | 100 мг/кг: стопы, зубы, надпочечники, легкие, органы ЖКТ, селезенка, почки, органы мужской репродуктивной системы | Самки: – | Самцы: органы мужской репродуктивной системы.  Изменения были необратимыми. | Самки: – |
| Гистопатология | Самцы:  Гипоклеточность костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, тимуса;  Дегенерация почек и хроническая прогрессирующая нефропатия;  Дегенерация зубов;  Вакуолизация островковых клеток поджелудочной железы;  Вакуолизация гепатоцитов;  Дегенерация хрусталика;  Дегенерация яичек, придатков;  Жировая атрофия кожи.  Изменения глаз и почек были необратимыми, остальные изменения были обратимыми. | Самки:  Гипоклеточность костного мозга, лимфатических узлов;  Вакуолизация островковых клеток поджелудочной железы;  Дегенерация хрусталика.  Изменения были обратимыми. | Самцы:  Гипоцеллюлярность костного мозга, тимуса;  Дегенерация яичек, гипоспермия придатков яичка. | Самки:  Гипоцеллюлярность костного мозга. |
| Комментарии | В сравнении с 15-недельным исследованием:  Вакуолизацию островковых клеток поджелудочной железы отмечали как в 15-недельном, так и в 27-недельном исследовании, однако дегенерацию хрусталика, дегенерацию амелобластов зубов и вакуолизацию канальцевого эпителия почек, коррелировавшую с увеличением сывороточного уровня глюкозы и глюкозурией, наблюдали только в 27-недельном исследовании. Причина гибели в 27-недельном исследовании ассоциировалась с гипергликемией, связанной с лекарственным средством.  Экспозиция (AUC) при высокой дозе у самцов примерно в 16 раз превышала экспозицию у человека при использовании в терапевтической дозе, а экспозиция при высокой дозе у самок примерно в 7 раз превышала экспозицию у человека при использовании в терапевтической дозе | | Сопоставимые связанные с лекарственным средством признаки токсичности наблюдали в 39-недельном исследовании на фоне введения в дозах выше 3 мг/кг.  Экспозиция (AUC) при высокой дозе у самцов составляла около 0,9 от экспозиции у человека при использовании в терапевтической дозе. | |
| **Примечание:**GLP – надлежащая лабораторная практика (good laboratory practice); АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время». | | | | |

У крыс летальность наблюдали при дозах ≥ 100 мг/кг/сут. Причина гибели была связана с дегенерацией и/или воспалением одной или нескольких стоп; микроскопические находки включали миксоматозную дегенерацию, инфильтраты, состоящие из вакуолизированных макрофагов и нейтрофильное воспаление. В исследованиях на собаках признаков токсичности, связанных с палбоциклибом не отмечали [28].

У крыс при дозах ≥ 50 мг/кг/сут дозозависимые клинические признаки токсичности включали хромодакриорею, одышку, гипоактивность, снижение тургора кожи, бледность, хрипы, слюноотделение, отек передних лап и мочеполовой области, грубую шерсть; отек ног, живот, полового члена или периоральной области; положение на боку; неоформленный кал; прозрачные или красные выделения изо рта; бледность глаз, кожи ног, ушей или слизистой ротовой полости; холодную кожу (задние лапы); обесцвеченную (красную) кожу и шерсть, а также изменения фекалий (отсутствие, уменьшение, обесцвечивание и/или мягкость). Клинические признаки были более выражены у самцов. Масса тела снизилась на 5–38% (относительно показателя у животных из контрольной группы) у самцов при дозе ≥ 10 мг/кг/сут и незначительно снижалась у самок. Сопоставимое снижение наблюдали при употреблении корма. Клинические признаки, изменения массы тела и потребления корма были обратимыми. Катаракту (переднюю кортикальную, неполную или полную), идентифицировали в ходе биомикроскопии с помощью щелевой лампы у самцов крыс только при дозе ≥ 30 мг/кг/сут [28].

У самцов собак из всех групп палбоциклиба периодически в течение периода дозирования возникала рвота. Небольшое увеличение частоты появления мягкого стула и покраснения/отека ушных раковин отмечали при дозе 2,0 мг/кг/сут по сравнению со значениями показателей у животных из контрольной группы. Также отмечали незначительное снижение прибавки массы тела. Изменение прибавки массы тела было обратимым [28].

В исследованиях продолжительностью ≥ 2 недель у крыс и собак наблюдали дозозависимое минимальное или выраженное снижение количества лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы и/или лимфоциты), параметров эритроцитов и количества тромбоцитов. Кроме того, отмечали повышение содержания гемоглобина в эритроцитах, объем эритроцитов, распределение эритроцитов и количества тромбоцитов. В ходе проточного цитометрического анализа костного мозга также показали снижение количества ядерных клеток как миелоидного, так и в эритроидного росткав. Не все параметры были полностью обратимы в периоде восстановления [28].

При высоких дозах у крыс (100 мг/кг/сут, 15 недель) и собак (≥ 3 мг/кг/сут, 39 недель) несколько параметров биохимического анализа крови были изменены, включая повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ-глутамилтрансферазы (ГГТ), концентрации альбумина, соотношения альбумины/глобулины, инсулина, глюкозы, азота мочевины и аспартата [28].

Воздействие на мужские репродуктивные органы включало дегенерацию семенных канальцев, гипоспермию и увеличение внутриканальцевый клеточный дебрис придатка яичка, снижение секреции в семенных пузырьках и атрофия, уменьшение содержимого и/или дегенерации/некроза (только у умирающих животных) в предстательной железе. Воздействие на мужскую репродуктивную систему наблюдались у крыс и/или собак (изменения предстательной железы и семенных пузырьков только у крыс) с дозозависимой тяжестью (от минимальной до тяжелой) в исследованиях продолжительностью ≥3 недель. Эти выводы рассматриваются лишь частично обратимый [28].

Гипергликемия и глюкозурия (до +4 [≥ 1000 мг/дл]) коррелировали с вакуолизацией островковых клеток поджелудочной железы и вторичными эффектами в почках (вакуолизация эпителия канальцев) после 15 недель прерывистого дозирования у крыс и после 27 недель прерывистого дозирования, влияние на гомеостаз глюкозы и поджелудочную железу сопровождалось вторичными эффектами в отношении глаз (катаракта/дегенерация хрусталика), резцов (дегенерация амелобластов), почек (вакуолизация эпителия канальцев) и жировой ткани (атрофия) у крыс. Показано, что вакуолизация поджелудочной железы была обусловлена потерей β-клеток и коррелировала со снижением сывороточных уровней инсулина и С-пептида. Эти признаки токсичности наблюдались при клинически значимой экспозиции, а повреждения, связанные с изменениями метаболизма глюкозы, сохранялись после периода восстановления [28].

Дополнительные находки, расцененные как менее неблагоприятные, включали изменения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вакуолизация клеток многих тканей (печень, надпочечники и дыхательные пути), уменьшение слизи в железах железистого желудка (легкая) и нежелезистом желудке, фосфолипидоз, вакуолизация (легкие, лимфатические узлы и костный мозг) и гипертрофия клеток коры надпочечников [28].

Токсичность палбоциклиба при многократном внутрижелудочном введении изучили в экспериментах различной продолжительности на крысах и собаках. Полученные значения NOAEL, для каждого исследования приведены в следующей таблице (Таблица 4-3) [21,22].

**Таблица 4-3**. Исследования токсичности палбоциклиба при многократном внутрижелудочном введении.

| **Продолжительность исследования** | **Вид животных** | **NOAEL, мг/кг/сут** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Самцы** | **Самки** |
| 15 недель | Крысы | 10 | 200 |
| 15 недель | Собаки | 0,2 | 2 |
| 27 недель | Крысы | <10 | <50 |
| 39 недель | Собаки | <0,2 | <3 |
| **Примечание:** NOAEL – доза, не оказывающая явного нежелательного действия (no observed adverse effect level). | | | |

Проведено исследование хронической токсичности палбоциклиба на собаках (n = 36, по 6 самцов и 6 самок на группу). Животным из первой и второй групп внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе 0,6 или 3,0 мг/кг/сут в течение 10 циклов, каждый из которых состоял из трех недель ежедневного введения и одной недели перерыва. Собакам из контрольной группы не вводили никаких лекарственных средств. Двух из 6 собак каждого пола из каждой группы также наблюдали в течение периода восстановления продолжительностью 12 недель в конце фазы дозирования из 10 циклов. Образцы крови для выполнения общего анализа крови отбирали дважды перед периодом дозирования, в конце каждого цикла и в конце каждого перерыва для цикла 1 (22 и 29 дни), цикла 4 (106 и 113 дни), цикла 7 (190 и 197 дни), в конце цикла 10 (274 день), а также в конце 7 и 12 недели периода восстановления (50 и 85 дни). В конце периода дозирования или в конце периода восстановления собак умерщвляли и выполняли некропсию. Особое внимание уделяли признакам гематологической токсичности палбоциклиба [15].

У собак, получавших палбоциклиб в течение 9 мес., наблюдали уменьшение всех клеточных ростков костного мозга по сравнению с показателями у животных из контрольной группы, при этом наиболее выраженный эффект наблюдали в отношении нейтрофилов. Абсолютное количество нейтрофилов в образцах крови, отобранных после каждого цикла у собак, получавших палбоциклиб в дозе 0,6 или 3,0 мг/кг/сут, снизилось в среднем до 61% и 29% от исходных значений соответственно. Образцы крови, отобранные в конце перерывов в дозировании во время циклов 1, 4 и 7 (29, 113 и 197 дни), показали, что абсолютное количество нейтрофилов частично возвращалось к исходным значениям. При этом этот показатель полностью вернулся к исходным значениям к 50 дню периода восстановления у собак, получавших разные дозы палбоциклиба. Под микроскопом исследовали образцы костного мозга, отобранные при некропсии у животных, умерщвленных на 274 сут (в конце 10 цикла) и на 85 сут фазы восстановления. На 274 сут снижение клеточности костного мозга от легкой до умеренной степени тяжести наблюдали у 3 из 8 собак, которым вводили палбоциклиб в дозе 3,0 мг/кг/сут. Оно затрагивало все линии гемопоэтических клеток. Не наблюдали морфологических признаков повышенной гибели гемопоэтических клеток по сравнению с образцами костного мозга, отобранными у животных из контрольной группы. На 85 сут периода восстановления картина костного мозга была нормальной у всех собак [15].

Изучена потенциальная токсичность палбоциклиба и других ингибиторов CDK4/6 (абемациклиб и рибоциклиб) в отношении кишечника в исследовании на самцах крыс линии Спрег-Доули. Проявления кишечной токсичности наблюдали только у крыс, которым внутрижелудочно вводили абемациклиб в дозе 36 или 120 мг/кг/сут. Авторы заключили, что это свидетельствует о механизме токсичности, связанном не с первичной фармакологией этого лекарственного средства, а с действием на вторичные фармакологические мишени. Для палбоциклиба при внутрижелудочном введении крысам в дозе 30 или 100 мг/кг/сут не отметили проявлений токсичности в отношении кишечника [17].

### 3.3.3. Генотоксичность

Согласно информации, представленной в монографии о палбоциклибе, опубликованной компанией Pfizer Canada ULC, палбоциклиб не проявлял мутагенных свойств в тесте Эймса и не вызывал структурных хромосомных аберраций по данным анализа хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови человека *in vitro*. Палбоциклиб вызывал образование микроядер посредством анеугенного механизма в клетках яичников китайского хомячка *in vitro* и в костном мозге самцов крыс при введении в дозе ≥100 мг/кг/сут. Доза, не оказывающая явного анеугенного действия, приблизительно в 7 раз превышала уровень экспозиции у человека при приеме терапевтической дозы (на основе AUC) [2].

Паблоциклиб не обладал мутагенностью в бактериальном тесте на *Salmonella typhimurium* (штаммы TA98, TA100, TA1535, TA1517 и TA102) и *Escherichia coli* (штаммы WP2uvrApKM101) с или без метаболической активации (Таблица 4-4) [21].

**Таблица 4-4.** Результаты оценки мутагенности паблоциклиба в бактериальном тесте на *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli*.

| **Соединение** | **Концентрация (мкг/чашку)** | **Бактериальный штамм и среднее количество ревертантных колоний на чашку** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **TA98** | **TA100** | **TA1535** | **TA1537** | **WP2uvrApKM101** |
| ***Без метаболической активации*** | | | | | | |
| контроль | | 31 | 89,7 | 13,7 | 7 | 143,3 |
| PD332991-54 | 31,25 | 32,3 | – | – | 6,7 | – |
| 62,5 | 24 | – | – | 6,7 | – |
| 100 | – | 94,7 | 14 | – | – |
| 125 | 32 | – | – | 9 | – |
| 200 | – | 83 | 13,7 | – | – |
| 250 | 31,7 | – | – | 6 | – |
| 312,5 | – | – | – | – | 150,3 |
| 400 | – | 89,3 | 9 | – | – |
| 500 | 12 | – | – | 3,3 | – |
| 625 | – | – | – | – | 138,3 |
| 800 | – | 81,0 | 3 | – | – |
| 1250 | – | – | – | – | 142,0 |
| 1600 | – | 50,7 | 0 | – | – |
| 2500 | – | – | – | – | 139,3 |
| 5000 | – | – | – | – | 141,3 |
| Положительный контроль | | 240,7 | 884 | 497 | 434 | 2263 |
| ***С метаболической активацией*** | | | | | | |
| контроль | | 26,7 | 95,3 | 11,7 | 9,3 | 160,7 |
| PD332991-  54 | 100 | 25 | 104,7 | – | 11 | – |
| 200 | 31 | 104,7 | – | 11 | – |
| 312,5 | – | – | 14 | – | 158 |
| 400 | 33,3 | 108 | – | 8 | – |
| 625 | – | – | 13,7 | – | 167 |
| 800 | 18 | 77,7 | – | 5,3 | – |
| 1250 | – | – | – | – | 158,7 |
| 1600 | 3,3 | 22,3 | 9 | 1,0 | – |
| 2500 | – | – | – | – | 160,3 |
| 5000 | – | – | – | – | 109 |
| Положительный контроль | | 150 | 2136,7 | 441 | 442,7 | 1273,7 |

Паблоциклиб обладал кластогенным потенциалом в 3-недельном микроядерном тесте *in vivo* на крысах при пероральном введении (Таблица 4-5) [21].

**Таблица 4-5**. Результаты оценки кластогенности паблоциклиба в микроядерном тесте тесте *in vivo* на крысах.

| **Отклонение от контроля** | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Пол** | **Самцы** | | | **Самки** | | |
| **Доза (мг/кг)** | **100** | **200** | **20 мг/кг циклофосфамида** | **200** | **400** | **20 мг/кг циклофосфамида** |
| Полихромный эритроциты (%) | NC | NC | -52%\*\* | NC | NC | -68%\*\* |
| Микроядерные полихромные эритроциты (%) | 112%\* | 165%\* | 504%\*\* | NC | NC | 644%\*\* |
| **Примечание:**  NC – не рассчитано. \* – статистически значимые различия, p < 0,05; \*\* – статистически значимые различия, p < 0,01. | | | | | | |

### 3.3.4. Канцерогенность

При первичной регистрации в США отчеты об исследованиях канцерогенности палбоциклиба не предоставлялись [21], однако исследования этого типа были выполнены в пострегистрационном периоде: в соответствии с информацией, приведенной в монографии о палбоциклибе, опубликованной компанией Pfizer Canada ULC, канцерогенность палбоциклиба оценивали в исследовании продолжительностью 6 мес. на трансгенных мышах и в исследовании продолжительностью 2 года на крысах. Палбоциклиб не оказывал канцерогенного действия у трансгенных мышей при введении в дозе <60 мг/кг/сут (доза, не оказывающая явного действия, приблизительно в 11 раз превышала экспозицию у человека при приеме терапевтической дозы на основе AUC). У самцов крыс зарегистрировали повышенную частоту развития опухолей из микроглиальных клеток в центральной нервной системе при введении палбоциклиба в дозе 30 мг/кг/сут. При этом у самок крыс не наблюдали развития новообразований при введении лекарственного средства в любой дозе <200 мг/кг/сут. Доза палбоциклиба, не оказывающая явного канцерогенного действия, составила у самцов и самок крыс 10 мг/кг/сут (приблизительно в 2 раза выше экспозиции у человека при приеме терапевтической дозы на основе AUC) и 200 мг/кг/сут (приблизительно в 4 раза выше экспозиции у человека при приеме терапевтической дозы на основе AUC) соответственно. Релевантность этого наблюдения у крыс применительно к терапии у человека неизвестна [2, 23].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

В исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития, в котором самкам крыс внутрижелудочно вводили палбоциклиб в течение 15 сут до спаривания и до 7 сут беременности, не наблюдали эмбриотоксичности при введении лекарственного средства в дозе <300 мг/кг/сут (системная экспозиция у самки крысы приблизительно в 4 раза выше экспозиции у человека при приеме терапевтической дозы на основе AUC) [2,21,23,24]. В исследованиях хронической токсичности не отмечали никаких патологий в репродуктивных тканях самок при введении палбоциклиба в дозе <300 мг/кг/сут у крыс и 3 мг/кг/сут у собак (примерно в 5 раз и в 3 раза выше экспозиции у человека соответственно). У самцов наблюдали следующие патологические изменения в яичках, придатках яичка, предстательной железе и семенных пузырьках: снижение веса органа, атрофию или дегенерацию, гипоспермию, появление остатков разрушенных клеток внутри канальцев, снижение подвижности и плотности сперматозоидов, а также снижение секреции. Эти изменения регистрировали у крыс при воздействии, в ≥ 9 раз превышающем экспозицию у человека и/или у собак при субтерапевтическом воздействии, по сравнению с воздействием на человека. Частичную обратимость изменений в репродуктивных органах самцов наблюдали у крыс и собак после перерыва во введении лекарственного средства продолжительностью 4 и 12 недель соответственно. Несмотря на эти наблюдения, не наблюдали какого-либо влияния палбоциклиба на спаривание или фертильность у самцов крыс при прогнозируемых уровнях воздействия, в 13 раз превышающих экспозицию у человека (на основе AUC). Однако самки, которые спаривались с этими самцами, имели более низкие показатели частоты наступления беременности (88,9%) по сравнению с самками, которые успешно спаривались с самцами, получавшими более низкую дозу палбоциклиба или не получавшими лекарственного средства (100%) [2, 21].

#### 3.3.5.2. Эмбриофетальная токсичность

В исследованиях эмбриофетального развития у крыс и кроликов беременным животным в период органогенеза внутрижелудочно вводили палбоциклиб в дозе <300 мг/кг/сут и <20 мг/кг/сут соответственно. Токсичная для матери доза 300 мг/кг/сут оказывала фетотоксическое действие на крыс, что приводило к снижению массы тела плода. При введении дозы ≥100 мг/кг/сут у крыс наблюдали повышенную частоту развития вариаций в строении скелета (появления ребра на седьмом шейном позвонке). При введении токсичной для матери дозы 20 мг/кг/сут у кроликов также отмечали повышенную частоту вариаций в строении скелета, включая уменьшенные фаланги передних конечностей (17–19,39). В исследовании эмбриофетального развития на мышах с двойным нокаутом CDK4/6 животные умирали на поздних стадиях развития плода (от 14,5 сут беременности до родов) по причине развития тяжелой анемии. Однако данные, полученные на этой модели, могут не коррелировать с эффектами у людей из-за различий в степени ингибирования мишени [21,23].

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

При введении токсичной для матери дозы у крыс наблюдали более низкую прибавку массы тела матери и снижение потребления пищи, что приводило к более низкой массе тела плодов. Тем не менее, в ходе исследования влияния на пренатальное и постнатальное развитие на крысах не было выявлено неблагоприятного воздействия на поколение F1 [2,21,23,24].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

На момент написания настоящего документа релевантной информации о результатах доклинических исследований ювенильной токсичности палбоциклиба в доступных источниках научной литературы найдено не было.

### 3.3.6. Местная переносимость

Потенциальное местно-раздражающее действие палбоциклиба изучили при внутривенном или периваскулярном введении в виде раствора для парентерального введения в ухо новозеландским белым кроликам. Животные хорошо переносили палбоциклиб при однократном внутривенном или периваскулярном введении в дозе 50 и 2,5 мкг соответственно. Из признаков раздражения тканей на протяжении всего исследования наблюдали только покраснение и обесцвечивание, сопоставимые между кроликами, получавшими разные дозы. Не отметили существенных различий по данным гистологического исследования между животными, которым вводили физиологический раствор, и кроликами, которым вводили палбоциклиб [21].

### 3.3.7. Токсикокинетика

В токсикокинетических исследованиях, проведенных на крысах и собаках, увеличение степени воздействия препарата обычно было пропорционально дозе. У самцов крыс наблюдали более высокую степень воздействия препарата по сравнению с самками крыс, однако у собак такой разницы между полами не зарегистрировали [21].

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Потенциальную фототоксичность палбоциклиба оценили, исходя из его поглощения в ультрафиолетовом диапазоне А при длине волны 355 нм и его сродства к пигментированным тканям после системного введения. Также палбоциклиб исследовали на культуре фибробластов при помощи теста на фототоксичность *in vitro* 3T3 NRU, то есть сравнили цитотоксичность лекарственного средства при его воздействии в условиях присутствия и отсутствия нецитотоксичной дозы имитируемого солнечного света. На основании результатов этого теста палбоциклиб признали нефототоксичным [21].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Исследованы иммуномодулирующие и иммунотоксические эффекты ингибиторов CDK4/6. Ингибирование CDK4/6 индуцирует перепрограммирование транскрипции как в опухолевых, так и в иммунных клетках для повышения иммуногенности опухолевых клеток, способствует созданию повышенной концентрации иммунных клеток в микроокружении опухоли, а также смещает дифференцировку Т-клеток в сторону фенотипа, подобного стволовым клеткам, который более восприимчив к ингибированию иммунных контрольных точек. При этом в некоторых случаях специфические иммуномодулирующие эффекты ингибиторов CDK4/6 могут нарушать противоопухолевый иммунитет. Ингибирование CDK4/6 ограничивает оптимальную клональную экспансию Т-лимфоцитов и при использовании в сочетании с терапией, направленно воздействующей на протоонкоген B-Raf (BRAF) и киназу MAPK, истощает миелоидные субпопуляции в микроокружении опухоли [34].

#### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

Токсичность метаболитов палбоциклиба оценена методом компьютерного моделирования. Его результаты показали близкое сходство профиля токсичности палбоциклиба и его метаболитов [31].

#### 3.3.8.4. Токсичность примесей

В палбоциклибе нормируется содержание двух примесей, PF-00710042 и PF-00447880 (0,4% и 0,5% соответственно). Поскольку при применении у человека количество PF-00447880 превышает предел квалификации 1 мг/сут, были проведены дополнительные исследования генотоксичности. По результатам этих исследований, PF-00447880 и PF-00710042 не демонстрировали мутагенности в анализе обратных мутаций у бактерий. В случае PF-00447880 в микроядерном тесте *in vitro* на клетках TK6 наблюдали образование микроядер, обусловленное анеугенным механизмом. Соединение PF-00447880 присутствовало в партии, использованной для проведения микроядерного теста *in vivo*, и на основании NOAEL в этом исследовании (50 мг/кг/сут) сделали вывод, что PF-00447880 безопасен в дозе до 0,47 мг/кг/сут [28].

## Список литературы

1. PubChem. Palbociclib [Интернет]. [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5330286

2. Ibrance®. Product monograph. Pfizer Canada ULC [Интернет]. 2021. Доступно на: https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202107/Ibrance\_PM\_EN\_243405\_15-Jul-2021.pdf

3. Palbociclib [Интернет]. DrugBank. [цитируется по 8 июль 2022 г.]. Доступно на: https://go.drugbank.com/drugs/DB09073

4. FinnRS, DeringJ, ConklinD, KalousO, CohenDJ, DesaiAJ, идр. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast Cancer Res. 2009 г.;11(5):R77.

5. Dean JL, McClendon AK, Hickey TE, Butler LM, Tilley WD, Witkiewicz AK, идр. Therapeutic response to CDK4/6 inhibition in breast cancer defined by ex vivo analyses of human tumors. Cell Cycle. 15 январь 2012 г.;11(14):2756–61.

6. Roberts PJ, Bisi JE, Strum JC, Combest AJ, Darr DB, Usary JE, идр. Multiple roles of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy. J Natl Cancer Inst. 21 март 2012 г.;104(6):476–87.

7. Witkiewicz AK, Cox D, Knudsen ES. CDK4/6 inhibition provides a potent adjunct to Her2-targeted therapies in preclinical breast cancer models. Genes Cancer. июль 2014 г.;5(7–8):261–72.

8. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, идр. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. Mol Cancer Ther. ноябрь 2004 г.;3(11):1427–38.

9. Xue Z, Lui VWY, Li Y, Jia L, You C, Li X, идр. Therapeutic evaluation of palbociclib and its compatibility with other chemotherapies for primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma. J Exp Clin Cancer Res. 26 ноябрь 2020 г.;39(1):262.

10. Zainal NS, Lee BKB, Wong ZW, Chin IS, Yee PS, Gan CP, идр. Effects of palbociclib on oral squamous cell carcinoma and the role of PIK3CA in conferring resistance. Cancer Biol Med. май 2019 г.;16(2):264–75.

11. Zhang Y, Jin B, Miller HD, Ge D, Zhang X, You Z. CDK4/6 inhibitor palbociclib reduces inflammation in lupus-prone mice. Am J Clin Exp Urol. 2021 г.;9(1):32–43.

12. Wang Z, Li J, Wang Y, Liu Q. Palbociclib improves cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy by regulating Rb phosphorylation. Am J Transl Res. 2019 г.;11(6):3481–9.

13. Hou YB, Ji K, Sun YT, Zhang LN, Chen JJ. CDK4/6 inhibitor palbociclib suppresses IgE-mediated mast cell activation. J Transl Med. 20 август 2019 г.;17(1):276.

14. Weiss A, Neubauer MC, Yerabolu D, Kojonazarov B, Schlueter BC, Neubert L, идр. Targeting cyclin-dependent kinases for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Nat Commun. 17 май 2019 г.;10(1):2204.

15. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, идр. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. Clin Cancer Res. 15 апрель 2016 г.;22(8):2000–8.

16. Sacaan AI, Thibault S, Hong M, Kondegowda NG, Nichols T, Li R, идр. CDK4/6 Inhibition on Glucose and Pancreatic Beta Cell Homeostasis in Young and Aged Rats. Mol Cancer Res. ноябрь 2017 г.;15(11):1531–41.

17. Thibault S, Hu W, Hirakawa B, Kalabat D, Franks T, Sung T, идр. Intestinal Toxicity in Rats Following Administration of CDK4/6 Inhibitors Is Independent of Primary Pharmacology. Mol Cancer Ther. февраль 2019 г.;18(2):257–66.

18. Zhao M, Scott S, Evans KW, Yuca E, Saridogan T, Zheng X, идр. Combining Neratinib with CDK4/6, mTOR, and MEK Inhibitors in Models of HER2-positive Cancer. Clin Cancer Res. 15 март 2021 г.;27(6):1681–94.

19. Moskovits N, Peretz I, Chausky E, Itzhaki E, Shmuel N, Meerson R, идр. Palbociclib in combination with sunitinib exerts a synergistic anti-cancer effect in patient-derived xenograft models of various human cancers types. Cancer Letters. 28 июнь 2022 г.;536:215665.

20. Nie H, Zhou X, Shuzhang D, Nie C, Zhang X, Huang J. Palbociclib overcomes afatinib resistance in non-small cell lung cancer. Biomed Pharmacother. январь 2019 г.;109:1750–7.

21. Ibrance®. Center for Drug Evaluation and Research. Pharmacology review(s). Application number: 207103Orig1s000 [Интернет]. fda.gov. 2015. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2015/207103Orig1s000PharmR.pdf

22. Ibrance®. Palbociclib Capsules. Safety data sheet. Pfizer. 2017.

23. Ibrance®. Highlights of prescribing information. FDA [Интернет]. 2019. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2019/207103s008lbl.pdf

24. Catlin NR, Bowman CJ, Engel SM, Sacaan A, Thibault S, Lewis EM, идр. Reproductive and developmental toxicity assessment of palbociclib, a CDK4/6 inhibitor, in Sprague-Dawley rats and New Zealand White rabbits. Reprod Toxicol. сентябрь 2019 г.;88:76–84.

25. Scott SC, Lee SS, Abraham J. Mechanisms of therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer. Semin Oncol. декабрь 2017 г.;44(6):385–94.

26. Toogood PL, Harvey PJ, Repine JT, Sheehan DJ, VanderWel SN, Zhou H, идр. Discovery of a Potent and Selective Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinase 4/6. J Med Chem. 1 апрель 2005 г.;48(7):2388–406.

27. Horbinski C, Xi G, Wang Y, Hashizume R, Gopalakrishnan M, Phillips JJ, идр. The effects of palbociclib in combination with radiation in preclinical models of aggressive meningioma. Neurooncol Adv. декабрь 2021 г.;3(1):vdab085.

28. Ibrance®. Assessment report. European Medicines Agency [Интернет]. 2016. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report\_en.pdf

29. Salvador-Barbero B, Álvarez-Fernández M, Zapatero-Solana E, El Bakkali A, Menéndez MDC, López-Casas PP, и др. CDK4/6 Inhibitors Impair Recovery from Cytotoxic Chemotherapy in Pancreatic Adenocarcinoma. Cancer Cell. 16 март 2020 г.;37(3):340-353.e6.

30. Paul D, Surendran S, Chandrakala P, Satheeshkumar N. An assessment of the impact of green tea extract on palbociclib pharmacokinetics using a validated UHPLC-QTOF-MS method. Biomed Chromatogr. апрель 2019 г.;33(4):e4469.

31. Chavan BB, Tiwari S, G S, Nimbalkar RD, Garg P, R S, идр. In vitro and in vivo metabolic investigation of the Palbociclib by UHPLC-Q-TOF/MS/MS and in silico toxicity studies of its metabolites. J Pharm Biomed Anal. 5 август 2018 г.;157:59–74.

32. Yao J, Jiang X, Liu Q, Yuan X, Feng T, Li K, идр. An available strategy based on accurate mass by ultra high performance liquid chromatography coupled to Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry technology to characterization of metabolic profile of palbociclib in rat urine, feces and bile. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 15 август 2019 г.;1124:37–46.

33. Paul D, Chandrakala P, Surendran S, Bitla P, Satheeshkumar N. Pharmacokinetic interaction study of novel combination of palbociclib and sorafenib for hepatocellular carcinoma in SD rats. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 15 февраль 2019 г.;1108:25–31.

34. Lelliott EJ, Sheppard KE, McArthur GA. Harnessing the immunotherapeutic potential of CDK4/6 inhibitors in melanoma: is timing everything? npj Precis Onc. 20 апрель 2022 г.;6(1):1–5.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

**Введение и резюме**

Клинических исследований препарата DT-PLB, капсулы, 125 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-PLB, разработанный ООО «Технология Лекарств», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат палбоциклиба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Итулси®, капсулы, 125 мг (Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США), которому DT-PLB полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата палбоциклиба.

В основе фармакодинамики палбоциклиба лежит ингибирование CDK4/6, участвующих в регуляции перехода клетки из G1 в S фазу. Палбоциклиб замедляет пролиферацию клеток ER+ РМЖ за счет блокирования этого перехода клеточного цикла. Особенно выраженный эффект наблюдется в случае клеток ER+ РМЖ с повышенной экспрессией pRb и циклина D1 [1,2]. В клинических исследованиях PALOMA-1 и PALOMA-2 с участием пациенток с местнораспространенным ER+ HER2- РМЖ, ранее не получавших системной терапии по поводу местнораспространенной формы заболевания, добавление палбоциклиба к терапии летрозолом было сопряжено с увеличением периода времени до прогрессирования заболевания. Хотя в исследовании PALOMA-1 также наблюдалось увеличение общей выживаемости (ОВ), оно не было существенным [3, 4]. По результатам исследования PALOMA-3, добавление палбоциклиба к терапии HR+ HER2- мРМЖ фулвестрантом существенно увеличило период времени до прогрессирования заболевания у пациенток, у которых ранее наблюдали прогрессирование заболевания на фоне применения предшествующей эндокринной терапии по поводу распространенного РМЖ [5]. В этом исследовании более выраженный терапевтический эффект комбинации фулвестранта и палбоциклиба в отношении показателя ОВ сохранялся на протяжении более чем 6 лет [6]. По данным мета-анализа 60 рандомизированных контролируемых исследований, применение палбоциклиба в сочетании с летрозолом в качестве первой линии и использование палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом в качестве второй линии терапии распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ характеризовалось более высокой эффективностью, чем ряд химиотерапевтических лекарственных средств, используемых для лечения этого заболевания [7].

По данным исследований фармакокинетики палбоциклиба, после многократного приема Cmax палбоциклиба составила 139,7 нг/мл, а равновесная площадь под кривой в интервале дозирования (AUC(0-τ)) – 2501 нг\*ч/мл, равновесное состояние было достигнуто к 19 сут. Фармакокинетика палбоциклиба имела двухфазный характер. Экспозиция палбоциклиба была выше у представительниц монголоидной расы, чем у пациенток, не относящихся к этой расе. Общий плазменный клиренс после перорального приема (CL/F) палбоциклиба составил 63,1 л/ч. После многократного приема палбоциклиб накапливался в организме. Основными первичными путями метаболизма палбоциклиба были окисление и сульфирование, а ацилирование и глюкуронирование играли роль второстепенных путей. В основном палбоциклиб выводился вместе с фекалиями в виде конъюгата палбоциклиба с сульфаминовой кислотой [8-10]. Наиболее распространенным НЯ, наблюдавшимся после приема палбоциклиба, является нейтропения, которая возникает по уникальному механизму, при котором остановка клеточного цикла происходит без апоптоза гемопоэтических клеток-предшественников. Это обуславливает быструю обратимость нейтропении при приостановке терапии и/или снижении дозы, в отличие от нейтропении, вызванной применением цитотоксических химиотерапевтических лекарственных средств [11].

По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований, применение палбоциклиба в сочетании с летрозолом в качестве первой линии и использование палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом в качестве второй линии терапии распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ имело тенденцию быть более эффективным, чем ряд химиотерапевтических лекарственных средств, используемых для лечения этой патологии. В клинических исследованиях PALOMA-1 и PALOMA-2 добавление палбоциклиба к терапии летрозолом было сопряжено с увеличением ВБП. В исследовании PALOMA-2 снижение риска прогрессирования заболевания или смерти наблюдалось в следующих подгруппах: пациентки с висцеральными метастазами или без висцеральных метастазов, а также у пациенток с поражением только костей или без поражения только костей. Точно так же снижение риска прогрессирования заболевания или смерти в группе комбинации палбоциклиб + летрозол наблюдали у 512 пациентов, у которых опухоль была положительной по экспрессии pRb в ходе иммуногистохимического исследования. Среди 51 пациенток с отрицательным результатом иммуногистохимического исследования на экспрессию pRb различие между группами лечения не было статистически значимым для группы палбоциклиб + летрозол по сравнению с группой плацебо + летрозол соответственно. Превосходство палбоциклиба над плацебо определили также в отношении дополнительных показателей эффективности (объективный ответ и время до ответа на терапию). Среднее время от рандомизации до начала второй последующей схемы терапии составило 38,8 мес. для пациенток в группе палбоциклиб + летрозол и 28,8 мес. для больных в группе плацебо + летрозол.

По результатам исследования PALOMA-3, добавление палбоциклиба к терапии HR+ HER2- метастатического РМЖ (мРМЖ) фулвестрантом существенно увеличило ВБП у пациенток, у которых ранее наблюдали прогрессирование заболевания на фоне применения предшествующей эндокринной терапии по поводу распространенного РМЖ. Кроме того, было выявлено положительное влияние пабоциклиба на ОВ, объективный ответ, ответ в отношении клинических признаков заболевания, качество жизни и другие оцениваемые показатели. Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти у пациенток из группы палбоциклиб + фулвестрант наблюдали во всех отдельных подгруппах пациенток, определяемых факторами стратификации и исходным характеристикам: в подгруппе женщин в пре/перименопаузе и в подгруппе женщин в постменопаузе, а также в подгруппах пациенток с висцеральными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов. Превосходство терапии, включающей палбоциклиб, также наблюдали независимо от количества используемых линий предшествующей терапии мРМЖ.

Наиболее распространенным НЯ палбоциклиба является нейтропения, которая возникает по уникальному механизму, при котором остановка клеточного цикла происходит без гибели гемопоэтических стволовых клеток. Это обуславливает быструю обратимость нейтропении при приостановке терапии и/или снижении дозы, в отличие от нейтропении, вызванной применением цитотоксических химиотерапевтических лекарственных средств. Кроме того, в ходе клинических исследований палбоциклиба и опыта пострегистрационного применения установлено, что наиболее НР относились к SOC Инфекции и инвазии (предпочтительный термин [preferred term, PT] инфекции), Нарушения со стороны крови и лимфатической системы (PT нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения), Нарушения со стороны метаболизма и питания (PT снижение аппетита), Желудочно-кишечные нарушения (PT стоматит, тошнота, диарея, рвота), Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (PT сыпь, алопеция, сухость кожи), Общие нарушения и реакции в месте введения (PT усталость, астения, гипертермия) и Лабораторные и инструментальные данные (повышение активность АСТ, повышение активности АЛТ).

## 4.1. Фармакокинетика у человека

### 4.1.1. Всасывание

Доступны данные 7 биофармацевтических исследований паблоциклиба и 2 исследований взаимодействия с антацидами (Таблица 5-1) [12].

**Таблица 5-1.** Обзор биофармацевтических исследований паблоциклиба и исследований взаимодействия с антацидами.

| **№ исследования, даты начала/ окончания** | **Дизайн исследования; цели** | **Доза** | **Лекарственная форма** | **Количество участников** | **Демографические показатели** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| A5481009, 24.05.2012/02.11.2012 | Открытое, однократного приема, перекрестное, с 4 периодами и 4 последовательностями; относительная биодоступность | A: 125 мг;  B: 125 мг;  C: 125 мг;  D: 50 мг | A: изетионатные капсулы;  B: наполненные вручную капсулы со свободным основанием, использованные в начальных исследованиях III фазы, размер частиц 4 мкм;  C: наполненные вручную капсулы со свободным основанием, использованные в начальных исследованиях III фазы, размер частиц 17 мкм;  D: Раствор для перорального приема.  Все препараты принимали натощак | 24 здоровых добровольца | 24 мужчины;  средний возраст 38,7 ± 9,5 лет (диапазон 24–55 лет);  10 европеоидной расы, 13 негроидной расы, 1 другой расы |
| A5481015, 14.05.2013/24.06.2013 | Открытое, однократного приема, перекрестное, с 2 периодами, фиксированной последовательности; абсолютная биодоступность | A: 125 мг;  B: 50 мг | A:  капсулы со свободным основанием, использованные в исследованиях III фазы (натощак);  B:  раствор для внутривенного введения | 14 здоровых добровольца | 14 мужчин;  средний возраст 38,1 ± 10,2 лет (диапазон 18–53 лет);  11 европеоидной расы, 2 негроидной расы, 1 другой расы |
| A5481018, 04.09.2013/06.12.2013 | Открытое, перекрестное, с 2 периодами, фиксированной последовательности; исследование взаимодействия с ингибиторами протоновой помпы | Палбоциклиб: 125 мг;  Рабепразол: 40 мг 1 раз в день в течение 7 дней | Коммерческие капсулы со свободным основанием, использованные в финальных исследованиях III фазы (натощак) | 26 здоровых добровольцев | 15 мужчин, 11 женщин;  средний возраст 45,4 ± 8,1 лет (диапазон 24–55 лет);  25 европеоидной расы, 1 негроидной расы |
| A5481020, 03.09.2013/03.01.2014 | Открытое, однократного приема, перекрестное, с 3 периодами и 6 последовательностями; биоэквивалентность | Палбоциклиб 125 мг | A (препарат сравнения 1): изетионатные капсулы;  B (препарат сравнения 2): капсулы со свободным основанием, использованные в начальных исследованиях III фазы;  C: капсулы со свободным основанием, использованные в финальных исследованиях III фазы.  Все препараты принимали натощак | 73 здоровых добровольцев | 71 мужчина, 2 женщины;  средний возраст 34,5 ± 10,0 лет (диапазон 19–54 лет);  28 европеоидной расы, 42 негроидной расы, 1 азиатской расы, 2 другой расы |
| A5481021, 22.07.2013/20.10.2013 | Открытое, однократного приема, перекрестное, с 4 периодами и 4 последовательностями; влияние приема пищи | Палбоциклиб 125 мг | Коммерческие капсулы со свобоным основанием, использовавшиеся в финальных исследованиях III фазы.  A: натощак;  B: после приема пищи (высокое содержание жиров, высокое содержание калорий);  C: после приема пищи (низкое содержание жиров, низкое содержание калорий);  D: между двумя отдельными приемами пищи со средним содержанием жиров. | 28 здоровых добровольца | 28 мужчин;  средний возраст 37,8 ± 9,4 года (диапазон 22–54 лет);  7 европеоидной расы, 16 негроидной расы, 1 азиатской расы, 4 другой расы |
| A5481022, 03.06.2013/22.08.2013 | Открытое, однократного приема, перекрестное, с 4 периодами и 4 последовательностями; относительная биодоступность | Палбоциклиб 125 мг | Коммерческие капсулы со свобоным основанием, использовавшиеся в финальных исследованиях III фазы.  A: размер частиц (D[4,3]=16 мкм) и степень растворимости 1;  B: размер частиц (D[4,3]=41 мкм) и степень растворимости 1;  C: размер частиц (D[4,3]=16 мкм) и степень растворимости 2;  D: размер частиц (D[4,3]=16 мкм) и степень растворимости 3.  Все препараты принимали натощак. | 24 здоровых добровольца | 24 мужчины;  средний возраст 39,6 ± 10,1 года (диапазон 21–55 лет);  9 европеоидной расы, 11 негроидной расы, 4 другой расы |
| A5481036, 15.01.2014/11.03.2014 | Открытое, однократного приема, перекрестное, с 3 периодами и 6 последовательностями; относительная биодоступность и эффект приема пищи | Палбоциклиб 125 мг | A: изетионатные капсулы, натощак;  B: изетионатные капсулы, через 1 ч после одного и за 2 ч до другого приема пищи со средним содержанием жиров;  C: коммерческие капсулы со свободным основанием, использованные в финальных исследованиях III фазы, после приема пищи со средним содержанием жиров.  Все препараты принимали натощак | 36 здоровых добровольцев | 36 мужчин;  средний возраст 37,5 ± 9,7 лет (диапазон 21–55 лет);  10 европеоидной расы, 20 негроидной расы, 1 азиатской расы, 5 другой расы |
| A5481038, 03.04.2014/04.06.2014 | Открытое, в 2 когортах, перекрестное, с 3 периодами фиксированной последовательности; исследование взаимодействия с ингибиторами протоновой помпы, антагонистами гистаминовых рецепторов 2 типа и локальными антацидами | Палбоциклиб: 125 мг;  Фамотидин: 20 мг;  Рабепразол: 40 мг 1 раз в день в течение 7 дней;  Mi-Acid максимальной дозировки: 30 мл | A: однократно палбоциклиб 125 мг;  B: однократно палбоциклиб 125 мг + однократно фамотидин 20 мг за 10 ч до и 2 ч после приема палбоциклиба;  C: однократно палбоциклиб 125 мг + однократно рабепразол 40 мг 1 раз в день с дня -5 до дня 0 за 4 ч до приема палбоциклиба;  D: однократно палбоциклиб 125 мг + Mi-Acid максимальной дозировки 30 мл через 2 ч до приема палбоциклиба;  E: однократно палбоциклиб 125 мг + Mi-Acid максимальной дозировки 30 мл через 2 ч после приема палбоциклиба.  Натощак – после приема пищи в умеренным содержанием жиров. | 27 здоровых добровольцев | 27 мужчин;  средний возраст 34,9 ± 7,4 лет (диапазон 24–54 года);  3 европеоидной расы, 15 негроидной расы, 9 другой расы |
| A5481040, 18.03.2014/08.05.2014 | Открытое, однократного приема, перекрестное, с 3 периодами и 6 последовательностями; относительная биодоступность | Палбоциклиб 125 мг | Коммерческие капсулы со свобоным основанием, использовавшиеся в финальных исследованиях III фазы.  A: размер частиц (D[4,3]=16 мкм) и степень растворимости 1;  B: размер частиц (D[4,3]=41 мкм) и степень растворимости 1;  C: размер частиц (D[4,3]=16 мкм) и степень растворимости 2.  Натощак – после приема пищи в умеренным содержанием жиров. | 30 здоровых добровольцев | 30 мужчин;  средний возраст 38,5 ± 9,1 лет (диапазон 23–55 лет);  5 европеоидной расы, 18 негроидной расы, 1 азиатской расы, 6 другой расы |

Абсолютная F палбоциклиба при пероральном приеме капсул 125 мг со свободным основанием, использованных в исследованиях III фазы составляла 46%, абсорбирующаяся фракция составляет около 70%. Скорость и степень высвобождения палбоциклиба при растворении капсулы со свободным основанием сильно зависит от рН и снижается при более высоком рН. Скорость всасывания умеренная с медианой Tmax в пределах 6–8 ч после однократного приема. Палбоциклиб представляет собой субстрат кишечных транспортеров белка множественной лекарственной устойчивости (Multi Drug Resistance, MDR)1 и белка резистентности рака молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) *in vitro*. Эти переносчики могут влиять на скорость и степень всасывания палбоциклиба [12].

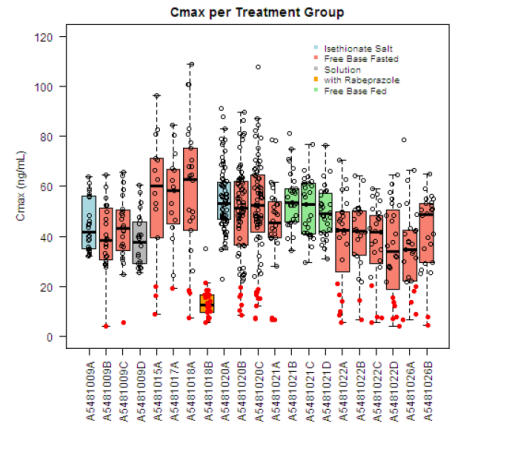
Коммерческая форма препарата палбоциклиба представляет собой капсулы с немедленным высвобождением, содержащие свободное основание, трех дозировок: 75 мг, 100 мг и 125 мг. Исследования фазы II проводились с изетионатными капсулами (более ранняя лекарственная форма). В ходе программы разработки ранние клинические исследования включая исследование 1003 (исследования I/II фаз), изетионатные капсулы принимали в условиях «минимального голодания», то есть натощак за 1 ч до и через 2 ч после приема пищи [12].

Прием с пищей был рекомендован в представленных исследованиях III фазы, и это отражено в Общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП). Была установлена ​​биоэквивалентность коммерческих капсул со свободным основанием, использующихся в финальных исследованиях III фазы, на фоне приема с пищей, и изетионатных капсул на фоне приема натощак, что подтверждало возможность перехода к исследованию 1003. Два режима голодания: ночное голодание и «минимальное голодание» с приемом препарата между 2 отдельными приемами пищи с умеренным содержанием жиров представляют собой 2 крайних сценария дозирования палбоциклиба, соответствующих требованиям ОХЛП, в исследовании 1003, в котором участник не принимали пищу за 1 ч до и в течение 2 ч после приема палбоциклиба. Переход к коммерческому препарату, принимаемому с пищей, считается оправданным, поскольку для этих видов приема и составов исследуемого лекарственного средства была показана биоэквивалентность. Эквивалентность также была показана для капсул со свободным основанием, используемых в финальных исследованиях III фазы, или коммерческим препаратом по сравнению с изетионатными капсулами и капсулами со свободным основанием, используемыми в начальных исследованиях III фазы натощак при оценке по AUC, в то время как Cmax была немного ниже для изетионатных капсул [12].

Влияние приема пищи с высоким содержанием жиров, низким содержанием жиров и «минимальных условий голодания», а также приема пищи с умеренным содержанием жиров было исследовано для капсул III фазы/коммерческих капсул со свободным основанием. Наблюдали умеренный рост экспозиции, которое сочли не имеющим клинического значения. Однако отмечали 3 так называемых «нижних» значений, когда капсулы принимались натощак. Аналогичного снижения не наблюдали при использовании с пищей, и вариабельность соответственно уменьшалась. Биоэквивалентность была показана, по сравнению с приемом после ночного голодания для подмножества данных, исключая так называемые «нижние» значения [12].

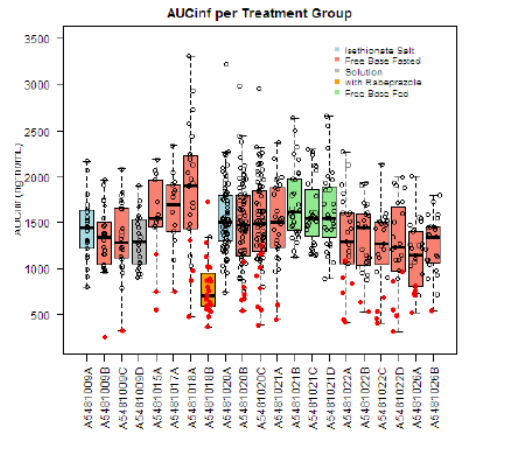
Заявитель представил специальный анализ так называемых «нижних» значений в фармакокинетических исследованиях. Коммерческие капсулы/капсулы со свободным основанием фазы III использовались в большинстве клинических фармакологических и биофармацевтических исследований. Со значительно более низкой экспозицией палбоциклибом ассоциировались 13% всех фармакокинетических профилей, наблюдаемых после применения капсул с содержанием палбоциклиба в форме свободного основания III фазы при использовании натощак после ночного голодания. Их называли «нижними», к ним относились фармакокинетические профили при Cmax ≤ 21,4 нг/мл, или Cmax, имеющее маргинальный стьюдентиризованный остаток ниже -2 (на основе данных исследования лекарственных взаимодействий с рабепразолом) (Рисунок 5-1 и Рисунок 5-2). Это наблюдали в клинических исследованиях палбоциклиба у здоровых добровольцев, так что частота возникновения «нижних» значений могла быть или не быть связанной с индивидуальными особенностями. Считается, что причиной возникновения «нижних» значений при использовании капсул со свободным основанием, используемых в исследованиях III фазы, является более чувствительный рН-зависимый профиль растворения капсул со свободным основанием. «Нижние» значения не были выявлены в исследованиях, которые проводились с изутионатными капсулами палбоциклиба или раствором для перорального приема, а также не наблюдали на фоне приема капсул со свободным основанием фазы III с пищей с высоким или умеренным содержанием жиров или между приемами пищи (за 1 ч до приема пищи с умеренным содержанием жиров и через 2 ч после другого приема пищи) [12].

**Рисунок 5-1.** Индивидуальные Cmax, наблюдаемые в исследованиях I фазы с «нижними» значениями, отмеченными красным цветом.



**Примечание:**Cmax – максимальная концентрация; Cmax (ng/mL) – максимальная концентрация (нг/мл); Cmax per treatment group – максимальные концентрации на группу; Isethionate Salt – изотионатная соль; Free Base Fasted – свободное основание, натощак; Solution – раствор; with Rabeprazole – с рабепразолом; Free Base Fed – свободное основание, после приема пищи.

**Рисунок 5-2.** Индивидуальные AUC, наблюдаемые в исследованиях I фазы с «нижними» значениями, отмеченными красным цветом.



**Примечание:**AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»; AUCinf (ng\*h/mL)– площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности (нг\*ч/мл); AUCinf per treatment group – значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности на группу; Isethionate Salt – изотионатная соль; Free Base Fasted – свободное основание, натощак; Solution – раствор; with Rabeprazole – с рабепразолом; Free Base Fed – свободное основание, после приема пищи.

В соответствии с информацией, приведенной в досье оригинального лекарственного препарата, фармакокинетику палбоциклиба при однократном и многократном введении изучили в исследовании с участием пациентов с солидными опухолями, включая распространенный РМЖ, и здоровых добровольцев. Cmax в плазме крови наблюдали через 6–12 ч после приема внутрь. Средний t1/2 из плазмы крови составил 29 ч, а средний CL/F – 63,1 л/ч. Средняя F палбоциклиба после однократного приема внутрь в дозе 125 мг составила 46%. В равновесном состоянии среднее значение Cmax палбоциклиба в плазме крови составило 116 нг/мл, а среднее минимальное значение концентрации палбоциклиба в плазме крови перед введением следующей дозы лекарственного средства равнялось 61 нг/мл. В диапазоне доз от 25 мг до 225 мг показатели AUC и Cmax увеличивались пропорционально дозе. Равновесное состояние было достигнуто в течение 8 сут приема 1 раз в сут (средний коэффициент накопления [Rac] 2,4) [13].

Проведено открытое несравнительное клиническое исследование I фазы с целью изучения фармакокинетики палбоциклиба. В исследовании приняли участие пациентки из Китая с местнораспространенным ER+ HER2- РМЖ, находящиеся в постменопаузе. Участницы исследования принимали внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут в течение 28 сут (1–28 дни), а также принимали внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки в 1–21 дни. Протокол этого исследования предусматривал наличие вводной фазы длительностью 5 сут. В 1 день этой фазы участницы исследования принимали внутрь летрозол в дозе 2,5 мг и палбоциклиб в дозе 125 мг. В 2–5 дни пациентки принимали только летрозол в дозе 2,5 мг/сут. Образцы крови отбирали до и через 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 96 и 120 ч после приема палбоциклиба в дозе 125 мг в 1 день вводной фазы, а также до и через 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 96 и 120 ч после приема палбоциклиба в дозе 125 мг в 21 день основного периода исследования. Также образцы крови отбирали до приема палбоциклиба и летразола в 19–21 дни основного периода исследования. Концентрацию палбоциклиба в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) [9].

Фармакокинетика палбоциклиба имела двухфазный характер как после однократного, так и после многократного приема. Концентрация палбоциклиба после многократного приема была намного выше, чем после однократного приема, что свидетельствует о значительном накоплении. Соответственно, среднее геометрическое значение отношения AUC(0-τ) к площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от начального момента времени до 24 ч (AUC(0-24)) после однократного приема, Rac, равнялось приблизительно 2, что указывает на то, что экспозиция палбоциклиба в равновесном состоянии после многократного приема приблизительно в 2 раза выше, чем показатель, полученный после однократного приема. После однократного приема Cmax палбоциклиба составила 82,14 нг/мл, AUC(0-24) – 1217 нг\*ч/мл, а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности (AUC(0-∞)) – 2386 нг\*ч/мл. После многократного приема Cmax палбоциклиба составила 139,7 нг/мл, а AUC(0-τ) — 2501 нг\*ч/мл. Значения t1/2 и CL/F палбоциклиба после однократного и многократного введения были сопоставимы (t1/2: 23,46 и 27,26 ч соответственно, CL/F: 52,40 и 49,97 л/ч соответственно). Значения минимальной концентрации (Cmin) палбоциклиба перед его приемом в 19, 20 и 21 дни основного периода исследования были сопоставимы (84,40, 78,15 и 82,10 нг/мл соответственно), что указывает на достижение состояния равновесной концентрации на 19 день [9].

В исследовании PALOMA-1 (12 участниц исследования, первый цикл, 14 день), AUC(0-τ) палбоциклиба составила 1933 нг\*ч/мл, Cmax палбоциклиба в плазме крови – 108 нг/мл, а tmax – 7,9 ч. CL/F палбоциклиба составил 63,1 л/ч (среднее геометрическое значение). В исследовании PALOMA-2 (43 участницы исследования, первый цикл, 14 день), AUC(0-τ) палбоциклиба составила 1992 нг\*ч/мл, Cmax – 110 нг/мл, tmax – 5,8 ч, а CL/F – 62,7 л/ч [9].

Изучена фармакокинетика равновесного состояния палбоциклиба у пациентов с pRb+ местнораспространенными солидными опухолями. Участники исследования принимали внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки в течение 21 сут. Медиана tmax составила 5,5 ч. t1/2 составил 26 ч, а CL/F палбоциклиба – 80,6 л/ч (в каждом случае среднее значение). После многократного приема палбоциклиб накапливался в организме (среднее значение Rac 2,2) [10].

### 4.1.2. Распределение

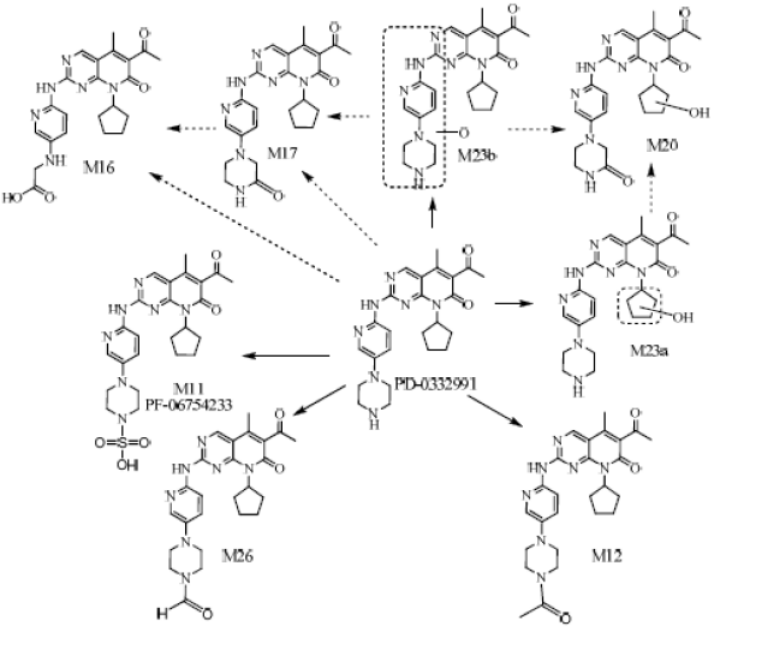
После внутривенного введения среднегеометрическое значение Vss палбоциклиба составило 1008 л. Несвязанная фракция в плазме крови, фракции, связанные с сывороточным альбумином человека и гликопротеином, составляли 14, 74 и 63% соответственно. Другие компоненты, такие как свободные жирные кислоты, могут способствовать связыванию лекарственного средства в плазме крови. Связывание метаболит палбоциклиба ПФ-05089326 с белками составляет 0,05. Для обоих веществ связывание не зависело от концентрации. Для человека отношение концентраций палбоциклиба в крови к плазме крови составило 1,63 [12].

Согласно информации, приведенной в досье оригинального лекарственного препарата, средний кажущийся объём распределения палбоциклиба после введения пациентам с солидными опухолями составил 2583 л [13].

Определено, что объем распределения в терминальную фазу после перорального применения (Vz/F) палбоциклиба равен 2793 л. Учитывая, что общее количество воды в организме равно 42 л, такой высокий показатель Vz/F свидетельствует о существенном связывании палбоциклиба с тканями [10].

### 4.1.3. Метаболизм

**Рисунок 5-3.** Схема метаболизма палбоциклиба на основании метаболитов, обнаруженных в фекалиях.



Палбоциклиб в основном выводится путем метаболизма. Основные первичные метаболические пути состоят из окисления (14% дозы) и сульфирования (26% дозы), что приводит к образованию метаболитов М16 и М11 соответственно. Метаболит М20 и метаболит 23a/b экскретировались в небольших количествах (5 и 4% соответственно). Глюкуронизация и ацилирование оказались второстепенными путями. Палбоциклиб не является субстратом для транспортного полипептида органических анионов (Organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1 и 1B3 [12].

Схема метаболизма палбоциклиба на основании метаболитов, обнаруженных в фекалиях представлена ниже (Рисунок 5-3) [12].

Согласно данным литературы, основными первичными путями метаболизма палбоциклиба являются окисление и сульфирование, а ацилирование и глюкуронирование играют роль второстепенных путей. На палбоциклиб в неизмененном виде приходится 23% от общей радиоактивности в плазме крови. Основным метаболитом в плазме крови является глюкуронид палбоциклиба (14,8% от общей радиоактивности в плазме крови) [19]. Другие идентифицированные второстепенные метаболиты, обнаруженные в плазме крови человека, присутствовали в количестве 1–4,7%, что в сумме составляло менее 10% от общей радиоактивности в плазме крови [12, 13].

### 4.1.4. Выведение

Только небольшая часть от дозы выделяется в неизмененном виде с фекалиями (2%) и мочой (3,5 или 7%). Таким образом, экскреция почками или с желчью не имеет существенного значения для выведения препарата. Потребовалась расширенная выборка для достижения уровня неизмененного палбоциклиба в моче, равного 7%. Этому не нашли объяснения, поскольку t1/2 (24 ч) достаточно короткий для того, чтобы весь палбоциклиб выводился в течение 120 ч [12].

Итраконазол ингибирует элиминацию палбоциклиба примерно на 50%, что указывает на то, что CYP3A4 отвечает почти за половину элиминации палбоциклиба. Кроме того, сульфатные конъюгаты, обнаруженные в фекалиях составляют 26% введенной дозы (вклад 30–40% в элиминацию палбоциклиба, рассчитанный на основании абсорбированной фракции). Почечная экскреция оказывает незначительное влияние на элиминацию палбоциклиба. CYP3A4 и SULT2A1 являются основными ферментами, играющими роль в элиминации [12].

На палбоциклиб приходилась одна пятая часть радиоактивности в плазме крови после приема меченого радиоактивной меткой препарата. Cmax палбоциклиба обычно наблюдалась через 6 ч после перорального приема, в то время как Cmax метаболита PF-05089326 наблюдали раньше, примерно через 4 ч после приема. Средние Cmax общей радиоактивности в плазме крови наблюдались через 4 ч после приема (за 2 ч до достижения Cmax палбоциклиба) [12].

В течение первых 120 ч 56% радиоактивности в плазме крови идентифицировали как палбоциклиб и его метаболиты. Неизмененный палбоциклиб был основным веществом, связанным с лекарственным средством, на долю него приходилось 23% от общего количества радиоактивности плазмы крови. М22 (глюкуронизированный конъюгат палбоциклиба, также обнаруживаемый в моче) был наиболее распространенным метаболитом, на него приходилось 14,8% циркулирующей радиоактивности. На долю других метаболитов первичного клиренса, М11, М26 и М12, в плазме крови пришлось 1,3, 1,5 и 1,0% от введенной радиоактивности соответственно. На долю M16, основного метаболита в фекалиях, в плазме крови пришлось 2,6%, тогда как М20 не определялся. Три дополнительных второстепенных метаболита идентифицировали как лактам палбоциклиба (M17, PF-05089326), дилактам палбоциклиба (M24) и метаболит с расщепленной пиридопиперазиновой субструктурой (М25), на их долю пришлось 4,7, 4,4 и 2,3% соответственно. Кроме того, идентифицировали некоторое количество метаболитов, каждый с вкладом менее <2% в радиоактивность до 120 ч [12].

Для Cmax и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 10 ч (AUC(0–10))продемонстрировали умеренную межиндивидуальную вариабельность после однократного или многократного применения палбоциклиба. Коэффициент вариации (coefficient of variation, CV) для AUC(0-10) при всех исследованных дозах варьировал от 5 до 55% в день 1 и от 15 до 64% на день 8. CV для Cmax варьировал от 3 до 63% в 1 день и от 16 до 64% на день 8 в исследовании с повышением дозы A5481001. Индивидуальная вариабельность CL/F, оцененная в ходе популяционного фармакокинетического анализа, составила 36,7% (CV), а для V/F – 30% (CV) [12].

Популяционная фармакокинетика палбоциклиба была описана с помощью двухкомпонентной модели с абсорбцией первого порядка (Ka) и временем задержки абсорбции (tlag). Из различных оцененных ковариат влияние приема пищи на относительную F и tlag, возраста и массы тела на CL/F и массы тела на объем распределения в периферическом компартменте при пероральном приеме (V2/F) были статистически значимыми. В анализе использовали информацию о фармакокинетике палбоциклиба, полученную от участников, включенных в исследование A5481001, A5481002 и A5481003 [12].

Было показано, что метаболит M17 (PF-05089326) обладает сравнимой с палбоциклибом эффективностью ингибирования CDK 4 и CDK 6. Однако экспозиция была слишком низкой, чтобы она могла обуславливать активность *in vivo*. Кроме глюкуронида М22, «основных метаболитов», на которые приходилось бы >10% от радиоактивности, в плазме крови не идентифицировали [12].

В соответствии с данными литературы, выведение палбоциклиба изучили у здоровых добровольцев-мужчин (n = 6), которые однократно принимали внутрь меченый 14C палбоциклиб. В биологических материалах, которые собирали в течение 15 сут после приема исследуемого лекарственного средства, обнаружили 91,6% от введенной радиоактивности: 74,1% от введенной радиоактивности обнаруживали в фекалиях, а 17,5% – в моче, причем только 2,3% и 6,9% соответственно от введенной радиоактивности выводилось в виде исходного соединения. Таким образом, в основном палбоциклиб выводится в виде метаболитов. На долю основного плазменного метаболита (глюкуронида) в фекалиях приходилось только 1,5% от введенной радиоактивности. В основном палбоциклиб выводился вместе с фекалиями в виде конъюгата палбоциклиба с сульфаминовой кислотой (25,8% от введеннойрадиоактивности) (19,59). Также было подтверждено, что выведение с мочой не было основным путем выведения палбоциклиба из организма [10].

### 4.1.5. Дозопропорциональность и зависимость от времени

Фармакокинетика палбоциклиба не зависит от дозы при однократном приеме. Однако, поскольку метаболизм палбоциклиба зависит от CYP3A, а лекарственное средство частично ингибирует собственный метаболизм, при многократном приеме фармакокинетика должна быть в некоторой степени дозозависимой [12].

Коэффициент накопления составляет около 2, а конечный период полувыведения (t1/2β) – около 22 ч. Равновесное состояние достигается на 8 день в отличие от дня 3–5, что ожидается на основании t1/2. Вероятно, это связано со слабой зависимостью от времени ингибирующего действия палбоциклиба на CYP3A [12].

### 4.1.6. Линейность фармакокинетики

Палбоциклиб в диапазоне доз 25–225 мг обладает линейной фармакокинетикой [13].

### 4.1.7. Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### 4.1.7.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы

Согласно результатам анализа данных исследования PALOMA-2 в подгруппах, фармакокинетические показатели палбоциклиба у представительниц монголоидной расы и пациенток из Японии отличались от показателей у пациенток, не являющихся представительницами монголоидной расы. Cmin палбоциклиба была выше у представительниц монголоидной расы (93,8 нг/мл) и пациенток из Японии (95,4 нг/мл), чем у пациенток, не являющихся представительницами монголоидной расы (61,7 нг/мл) (60,61). В то же время согласно результатам анализа данных исследования PALOMA-3, Cmin палбоциклиба у представительниц монголоидной расы (86,3 нг/мл) и пациенток из Японии (84,4 нг/мл) несущественно отличались от показателя у пациенток, не являющихся представительницами монголоидной расы (74,8 нг/мл) [14]. Согласно результатам популяционного анализа фармакокинетики, CL/F палбоциклиба у пациенток с местнораспространенным РМЖ, являющихся представительницами монголоидной расы, был на 18,9% ниже, чем показатель у пациенток, не являющихся представительницами этой расы. Таким образом, экспозиция палбоциклиба у представительниц монголоидной расы выше, чем у пациенток, не относящихся к этой расе [9]. По данным анализа популяционной фармакокинетики, описанного в досье оригинального лекарственного препарата, результаты оценки фармакокинетических показателей палбоциклиба у 50 мужчин и 133 женщин с солидными опухолями указывают на отсутствие влияния пола на фармакокинетику лекарственного средства. Масса тела и возраст также не оказывают клинически значимого влияния на экспозицию палбоциклиба [13].

Эффекты массы тела, пола, расы и возраста оценивали в ходе популяционного фармакокинетического анализа [12].

Масса тела (медиана 74 кг, диапазон 38–123 кг) была идентифицирована как значимая ковариата в отношении CL/F, и относительно типичного значения 60,2 л/ч, прогнозируется снижение CL/F на 13,2% при массе тела 55 кг (10 процентиль) и увеличиться на 14,2% при массе тела 97 кг (90 процентиль). Масса тела также была значимой ковариантой для V2/F, влияние массы тела на экспозицию не являлось клинически значимым [12].

Было обнаружено, что возраст (медиана 61 год, диапазон 37–89 лет) оказывает статистически значимое влияние на CL/F. Для лиц в возрасте 74 года прогнозировалось снижение CL/F примерно на 8%, по сравнению со значением для лиц в возрасте 61 год, различие сочли клинически незначимым [12].

В ходе исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев (японцев), показали, что средние значения AUC(0-∞) и Cmax палбоциклиба были на 30 и 35% выше у японцев (n = 14) по сравнению с лицами, не относящимися к азиатской расе (n = 13), с теми же демографическими данными на фоне однократного приема в дозе 125 мг. Кроме того, во всех исследованиях с участием пациентов и при многократном приеме в дозе 125 мг, при анализе наблюдаемых фармакокинетических параметров в равновесном состоянии у японских пациентов (исследование 1010) показали, что средние геометрические значения AUC и Cmax палбоциклиба были по меньшей мере на 43 и 60% соответственно выше, чем у пациентов, не относящихся к азиатской расе, получавших палбоциклиб в тех же дозах (125 мг 1 раз в день в отдельных исследованиях 1001 (n = 13) и 1003 (n = 12) [12].

#### 4.1.7.2. Почечная недостаточность

Исследований, посвященных оценке фармакокинетики палбоциклиба при почечной недостаточности, не проводили. Эффект расчетного клиренса креатинина (creatinine clearance, CLCR) (по формуле Кокрофта-Голта) в диапазоне легкой (39,6,8% пациентов, CLCR ≥ 60 и < 90 мл/мин) и умеренной почечной недостаточности (15,7% пациентов, CLCR ≥ 60 и < 90 мл/мин) оценивали в ходе популяционного фармакокинетического анализа [12].

Фармакокинетику палбоциклиба изучали в популяции пациентов с различной степенью нарушения функции почек. Участники исследования однократно принимали внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг. По сравнению с показателем у лиц с нормальной функцией почек экспозиция палбоциклиба (AUC(0-∞)) у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью была выше на 39, 42% и 31% соответственно. Cmax палбоциклиба у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью была выше на 17, 12 и 15% соответственно по сравнению с показателем у лиц с нормальной функцией почек. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, в который включили данные 183 пациентов с распространенным раком, из которых 73 имели легкую почечную недостаточность, а 29 пациентов – умеренную, у пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические показатели палбоциклиба не отличались от показателей пациентов без этой патологии. Фармакокинетику палбоциклиба у пациентов, нуждающихся в гемодиализе, не изучали [8, 13, 15].

#### 4.1.7.3. Печеночная недостаточность

Фармакокинетику палбоциклиба изучили в популяции пациентов с различной степенью нарушения функции печени. Участники исследования однократно принимали внутрь палбоциклиб в дозе 75 мг. В этом исследовании экспозиция (AUC(0-∞)) несвязанного палбоциклиба у пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по классификации Чайлд-Пью) была на 17% ниже, чем у лиц с нормальной функцией печени. При этом показатель у пациентов с умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (класс C по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью был на 34% и 77% выше, чем экспозиция несвязанного палбоциклиба у лиц с нормальной функцией печени. Cmax несвязанного палбоциклиба у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью была на 7, 38 и 72% выше по сравнению с показателем у пациентов с нормальной функцией печени. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, в который включили данные 183 пациентов с распространенным раком, из которых 40 пациентов имели легкую печеночную недостаточность по классификации Национального института рака (National Cancer Institute, NCI), у пациентов с печеночной недостаточностью фармакокинетические показатели палбоциклиба не отличались от показателей пациентов без этой патологии [8, 15].

Лиц с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью не включали в клинические исследования палбоциклиба, а 41 пациент с легкой печеночной недостаточностью по данным NCI участвовал в исследованиях. Исходную активность печеночных трансаминаз и уровень билирубина оценивали как ковариаты в популяционном фармакокинетическом анализе и в пределах оцениваемого диапазона маркеров функции печени, статистически значимых различий не наблюдали [12].

### 4.1.8. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Пороговые значения корреляции *in vitro*–*in vivo* (*in vitroin vivo* correlation, IVIVC): для оценки релевантности лекарственных взаимодействий *in vivo* концентрация палбоциклиба в кишечнике (0,1\*доза/250 мл) составляет 112 мкмоль/л, 50\*Cmax (для фракции, несвязанной с белками плазмы крови) равняется 1,9 мкмоль/л [12].

Палбоциклиб является умеренным ингибитором CYP3A *in vitro*, выраженность эффекта зависит от времени, что было подтверждено *in vivo* в исследовании DDI с мидазоламом, в котором наблюдали увеличение AUC на 60%. *In vitro* не наблюдали ингибирования CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. IC50 несвязанного паобоциклиба для UGT1A4, 1A9 и 2B7 равнялась 58, 13 и 37 мкмоль/л соответственно, активность UGT1A1 и 1A6 палбоциклиб не ингибировал [12].

IC50 палбоциклиб для P-гликопротеина составляла 9,9 мкмоль/л при использовании дигоксина и 3,8 мкмоль/л при использовании талинолола в качестве субстрата. Для BCRP IC50 палбоциклиба составила 11,6 мкмоль/л при использовании дигоксина и 4,2 мкмоль/л при использовании талинолола. Нельзя исключать, что палбоциклиб ингибирует BCRP и P-гликопротеин в кишечнике. Системного ингибирования (печень, почки) не ожидается. Палбоциклиб не ингибирует экспортирующую помпу жёлчных кислот (bile salt export pump, BSEP), OATP1B1, OATP1B3, транспортера органических анионов (organic anion transporter, OAT)1, OAT3, транспортера органических катионов (organic cationic transporter, OCT)1 и OCT2 [12].

Рабепразол вызывал заметное (61%) снижение экспозиции палбоциклиба при использовании, обусловленное зависимостью от рН растворимости палбоциклиба. Однако при приеме с пищей с умеренным содержанием жиров определили снижение экспозиции только на 13% и, следовательно, данный эффект не имел клинической значимости. Фамотидин не влиял на экспозицию палбоциклибом. Антациды, принимаемые за 2 ч до палбоциклиба не влияли на экспозицию палбоциклибом [12].

Итраконазол в дозе 200 мг 1 раз в день вызывал увеличение экспозиции палбоциклибом на 87%, что свидетельствовало о важной роли CYP3A (P-гликопротеина) в элиминации палбоциклиба [12].

Рифампицин при использовании в течение 7 дней привел к снижению экспозиции палбоциклибом на 85%. Умеренный индуктор модафинил уменьшил экспозицию палбоциклибом на 32% [12].

Палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней повышал экспозицию мидазолама на 61%. В равновесном состоянии выраженность эффекта, вероятно, была бы немного выше, несмотря на это палбоциклиб был классифицирован как слабый ингибитор [12].

Тамоксифен не влиял на фармакокинетику палбоциклиба. Не выявили взаимодействия между летрозолом и палбоциклибом. Судя по концентрации в плазме крови перед очередным введением (Ctrough), фулвестрант не влиял на фармакокинетику палбоциклиба [12].

В связи с тем, что палбоциклиб является слабым ингибитором CYP3A, и выраженность эффекта зависит от дозы, предположили, что CYP3A4 участвует в выведении анастрозола. Это теоретически может привести к риску взаимодействию между палбоциклибом и анастрозолом. Однако, учитывая слабое ингибиторование CYP3A палбоциклибом (увеличение экспозиции мидазоламом на 61%) и тот факт, что анастрозол имеет несколько путей выведения, клинически значимое лекарственное взаимодействие палбоциклиба с анастрозолом маловероятно [12].

Палбоциклиб является субстратом CYP3A4. Анастрозол является ингибитором CYP3A *in vitro* с константой ингибирования (Ki) 10 мкмоль/л. Cmax анастрозола в равновесном состоянии составляет 0,3 мкмоль/л, а его концентрация в плазме крови, связыванная с белками – 40%. Следовательно, 50\*Cmax (для фракции, несвязанной с белками плазмы крови) анастрозола составляет 6 мкмоль/л и ниже Ki CYP3A анастрозола. Кроме того, многократные дозы анастрозола по 1 мг не оказывали влияния на Ctrough в равновесном состоянии субстрата CYP3A4 тамоксифена в исследовании The ATAC Trialists’ Group, 2001. На основании этих данных заключили, что анастрозол не является ни ингибитором, ни индуктором CYP3A, и, следовательно, риск клинически значимого взаимодействия анастрозола с палбоциклибом является низким [12].

Экземестан метаболизируется CYP3A4 и альдокеторедуктазой. Кетоконазол (мощный ингибитор CYP3A4) не влиял на фармакокинетику экземестан. Напротив, рифампицин (мощный индуктор CYP3A) снижал воздействие экземестана на 54%. Эти данные свидетельствуют о том, что метаболизм через CYP3A4 является второстепенным путем элиминации экземестана и что слабый ингибитор CYP3A4 палбоциклиб, скорее всего, не повлияет на фармакокинетику экземестана [12].

Палбоциклиб метаболизируется CYP3A4. Экземестан в равновесном состоянии не влиял на экспозицию тамоксифена (субстрат CYP3A4) согласно исследованию *in vivo*. Таким образом, можно заключить, что экземестан вряд ли повлияет на фармакокинетику палбоциклиба [12].

Агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг гормона (ЛГРГ) вероятнее будут метаболизироваться не микросомальными ферментами в печени, а в ходе гидролитического расщепления и пептидазами. Таким образом, взаимодействие палбоциклиба с агонистами ЛГРГ не ожидается [12].

Клинически значимого взаимодействия между палбоциклибом и гозерелином при одновременном использовании не выявили. Для других агонистов ЛГРГ указания о потенциальном влиянии на активность изоферментов CYP не обнаружены. Этот факт наряду с относительно ограниченном влиянием сильного ингибитора CYP3A4 итраконазола на экспозицию палбоциклиба (увеличение на 87%) подтверждает низкий риск влияния агонистов ЛГРГ на фармакокинетику палбоциклиба [12].

Для оценки влияния многократного приема палбоциклиба на фармакокинетику субстрата CYP3A4/5 мидазолама при его однократном приеме было проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование с двумя периодами и двумя последовательностями с участием здоровых женщин. В одном периоде исследования участницы принимали палбоциклиб в дозе 125 мг в течение 7 сут до достижения равновесного состояния, после чего на 7 сут сразу после приема палбоциклиба принимали внутрь мидазолам в дозе 2 мг в форме сиропа. В другом периоде женщины принимали только мидазолам в дозе 2 мг в форме сиропа. Совместный прием палбоциклиба и мидазолама увеличивал показатели AUC(0-∞) и Cmax мидазолама на 61% и 37% соответственно по сравнению с показателями, полученными в периоды приема только мидазолама. Это указывает на то, что палбоциклиб является зависимым от времени ингибитором изофермента CYP3A. В связи с этим при использовании палбоциклиба одновременно с субстратами CYP3A4, имеющими узкий терапевтический индекс, следует рассмотреть возможность снижения дозы сопутствующего лекарственного средства, являющегося субстратом CYP3A4 [13].

Влияние пищи на фармакокинетику палбоциклиба изучали у здоровых добровольцев. У участников исследования, принимавших палбоциклиб в форме капсул с пищей с низким или высоким содержанием жира, AUC(0-∞) была на 12 и 21% выше, чем показатель у здоровых добровольцев, принимавших палбоциклиб в форме капсул натощак. Cmax палбоциклиба у здоровых добровольцев, принимавших исследуемое лекарственное средство с пищей с низким или высоким содержанием жира, была на 27 и 38% выше, чем показатель у участников исследования, принимавших палбоциклиб в форме капсул натощак. Более того, AUC(0-∞) и Cmax у здоровых добровольцев, принимавших исследуемое лекарственное средство через 1 ч после приема пищи с умеренным содержанием жиров и за 2 ч до следующего приема пищи с умеренным содержанием жиров, были на 13 и 24% выше, чем показатели у участников исследования, принимавших палбоциклиб в форме капсул натощак [8].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

### 4.2.1. Фармакодинамические эффекты

Основываясь на наблюдении, что экспрессия окончательной мишени палбоциклиба, CCND1, коррелирует с ER+ статусом опухоли, действие палбоциклиба изучали *in vitro* на молекулярно охарактеризованных клеточных линиях РМЖ человека. В ходе этих экспериментов показали, что более чувствительные к палбоциклибу клеточные линии (IC50 <150 нмоль/л) имели низкий уровеь ингибитора CDK 2A (CDKN2A; также известного как «p16INK4A») и высокую экспрессию гена ретинобластомы (RB) 1, в то время как резистентные клеточные линии обладали противоположными характеристиками. Чувствительные клеточные линии в этом эксперименте представляли в основном клетки люминального ER+ подтипа РМЖ [12].

Анализ влияния палбоциклиба на ВБП проводился с использованием данных, полученных в исследовании 1003. По результатам анализа выявили тенденцию к улучшению ВБП при увеличении экспозиции. Однако, из-за ограниченности выборки (n = 81) с фиксированной дозой 125 мг в исследовании 1003 количественную оценку взаимосвязи невозможно было провести с высокой степенью достоверности [12].

Взаимосвязь фармакокинетики палбоциклиба с безопасностью в отношении нейтропении и тромбоцитопении описывалась полумеханистической фармакокинетически-фармакодинамической популяционной продольной моделью. Более высокая экспозиция ассоциировалась с более выраженным снижением абсолютного количества нейтрофилов и абсолютного количества тромбоцитов [12].

При РМЖ часто наблюдают нарушения регуляции клеточного цикла, которые играют критическую роль в онкогенезе. В основе фармакодинамики палбоциклиба лежит его ингибирующее действие на киназы CDK4 и CDK6, участвующие в регуляции перехода клетки из G1 фазы в синтетическую фазу клеточного цикла. Палбоциклиб замедляет пролиферацию клеток ER+ РМЖ за счет блокирования этого перехода из G1 в S фазу. Особенно выраженный эффект наблюдется в случае клеток ER+ РМЖ с повышенной экспрессией pRb и циклина D1 [1, 2].

### 4.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Комбинация палбоциклиба с тамоксифеном также была протестирована *in vitro* на ER+ линии клеток РМЖ человека, в ходе эксперимента выявили синергетическое взаимодействие, а позднее для комбинации палбоциклиба с летрозолом также продемонстрировали синергетический эффект [12].

В рамках ретроспективного наблюдательного исследования изучено влияние применения одновременно с палбоциклибом ингибиторов протонной помпы (ИПП), часто назначаемых для купирования желудочно-кишечных симптомов, связанных с противоопухолевыми препаратами, на ВБП у пациенток с мРМЖ, получавших лечение палбоциклибом и фулвестрантом или палбоциклибом и летрозолом. Отмечено, что поскольку палбоциклиб является слабым основанием с рН-зависимой растворимостью, потенциальное взаимодействие между лекарственными средствами на уровне всасывания может повлиять на клинические исходы. У пациенток, принимавших в дополнение к лечению ИПП, показатель ВБП был ниже, чем у пациенток, принимавших только палбоциклиб и эндокринную терапию (14 мес. в сравнении с 37,9 мес., р <0,0001). Многофакторный анализ подтвердил, что сопутствующее применение ИПП является единственным независимым прогностическим фактором более низкой продолжительности ВБП (р = 0,0002) [16].

В клинических исследованиях использования комбинации палбоциклиба и летрозола для лечения местно-распространенного ER+ HER2- РМЖ эти лекарственные средства имели аддитивный эффект: добавление палбоциклиба к терапии летрозолом было сопряжено с увеличением периода времени до прогрессирования заболевания [4,17].

В клинических исследованиях использования комбинации палбоциклиба и фулвестранта для лечения HR+ HER2- мРМЖ эти лекарственные средства также имели аддитивный эффект: добавление палбоциклиба к терапии фулвестрантом существенно увеличило период времени до прогрессирования заболевания у пациенток, у которых ранее наблюдали прогрессирование заболевания на фоне применения предшествующей эндокринной терапии по поводу распространенного РМЖ. Более выраженный терапевтический эффект комбинации фулвестранта и палбоциклиба в отношении показателя ОВ сохранялся на протяжении более чем 6 лет [5, 6, 18].

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

#### 4.3.1.1. Лечение местнораспространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ в комбинации с ингибиторами ароматазы в качестве первой линии терапии

Эффективность палбоциклиба в комбинации с летрозолом по сравнению с летрозолом в комбинации с плацебо оценивали в международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании PALOMA-2 в параллельных группах с участием женщин с ER+, HER2- местнораспространенным раком молочной железы, не поддающимся хирургическому лечению (резекции) или лучевой терапии или мРМЖ, которые ранее не получали предшествующее системное лечение распространенного заболевания [19].

В целом 666 женщин в постменопаузе рандомизировали в соотношении 2:1 в группы палбоциклиб + летрозол или плацебо + летрозол и стратифицировали по локализации заболевания (с наличием или отсутствием висцеральных метастазов), безрецидивному интервалу от окончания (нео)адъювантного лечения до рецидива заболевания (метастатический *de novo*) по сравнению с ≤ 12 мес. по сравнению с > 12 мес.) и по типу предшествующей (нео)адъювантной противоопухолевой терапии (предшествующая гормональная терапия по сравнению с отсутствием предшествующей гормональной терапии). Пациенток с выраженными симптомами, висцеральными метастазами с риском угрожающих жизни осложнений в краткосрочной перспективе (включая пациентов с массивными неконтролируемыми выпотами [плевральными, перикардиальными, перитонеальными], легочным лимфангитом и поражением печени более чем на 50%), не включали в исследование [19].

Пациентки продолжали получать назначенное лечение до появления объективных признаков прогрессирования заболевания, симптоматического ухудшения состояния, непереносимой токсичности, смерти или отзыва информированного согласия, в зависимости от того, что произошло раньше. Переход между группами лечения не разрешали [19].

Пациенток стратифицировали по исходным демографическим и прогностическим характеристикам между группами палбоциклиб + летрозол и плацебо + летрозол. Средний возраст пациенток, включенных в это исследование, составил 62 года (диапазон 28–89 лет), 48,3% пациентов получали химиотерапию и 56,3% получали антигормональную терапию в рамках (нео)адъювантной терапии до того, как у них диагностировали прогрессирующий РМЖ, в то время как 37,2% пациенток ранее не получали системную (нео)адъювантную терапию. У большинства пациенток (97,4%) исходно были метастазы, у 23,6% пациентов – только костные метастазы, а у 49,2% больных – метастазы во внутренних органах [19].

Первичной конечной точкой исследования являлась ВБП, определяемая в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) в 1.1, по оценке исследователем. Вторичные конечные точки эффективности включали объективный ответ, ответ при оценке клинических признаков, безопасность и изменение качества жизни [19].

На дату окончания сбора данных 26.02.2016 г. в исследовании зарегистрировали достижение основной цели улучшения ВБП. Наблюдаемое отношение рисков (ОР) составило 0,576 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,46, 0,72) в пользу комбинации палбоциклиб + летрозол, с односторонним значением р <0,000001 стратифицированного логарифмического рангового теста. Обновленный анализ первичных и вторичных конечных точек был выполнен после дополнительных 15 мес. лечения (дата окончания сбора данных 31.05.2017 г.). Всего зарегистрировали 405 событий ВБП; 245 событий (55,2%) в группе палбоциклиб + летрозол и 160 (72,1%) в группе сравнения соответственно [19].

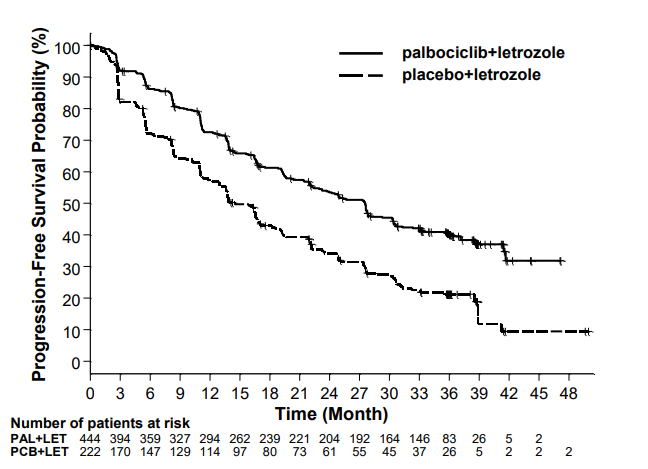
Результаты оценки эффективности представлены ниже (Таблица 5-2) [19].

**Таблица 5-2.** Результаты оценки эффективности терапии в исследовании PALOMA-2 (популяция ITT).

|  | **Первичный анализ (дата окончания сбора данных 26.02.2016)** | | **Анализ с учетом новых данных (дата окончания сбора данных 31.05.2017)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Палбоциклиб + летрозол (n = 444)** | **Плацебо + летрозол (n = 222)** | **Палбоциклиб + летрозол (n = 444)** | **Плацебо + летрозол (n = 222)** |
| ВБП по оценке исследователем | | | | |
| Количество событий (%) | 194 (43,7) | 137 (61,7) | 245 (55,2) | 160 (72,1) |
| Медиана ВБП (95% ДИ), мес. | 24,8 (22,1, н/о) | 14,5 (12,9, 17,1) | 27,6 (22,4, 30,3) | 14,5 (12,3, 17,1) |
| Отношение рисков (95% ДИ), значение p | 0,576 (0,463, 0,718), p < 0,000001 | | 0,563 (0,461, 0,687), p < 0,000001 | |
| ВБП по оценке независимым оценщиком | | | | |
| Количество событий (%) | 152 (34,2) | 96 (43,2) | 193 (43,5) | 118 (53,2) |
| Медиана ВБП (95% ДИ), мес. | 30,5 (27,4, NE) | 19,3 (16,4, 30,6) | 35,7 (27,7, 38,9) | 19,5 (16,6, 26,6) |
| Отношение рисков (95% ДИ), значение p | 0,653 (0,505, 0,844), p = 0,000532 | | 0,611 (0,485, 0,769), p = 0,000012 | |
| Объективный ответ (95% ДИ) | 46,4 (41,7, 51,2) | 38,3 (31,9, 45,0) | 47,5 (42,8, 52,3) | 38,7 (32,3, 45,5) |
| Объективный ответ относительно измеряемых проявлений заболевания (95% ДИ) | 60,7 (55,2, 65,9) | 49,1 (41,4, 56,9) | 62,4 (57,0, 67,6) | 49,7 (42,0, 57,4) |
| Ответ при оценке клинических признаков (95% ДИ) | 85,8 (82,2, 88,9) | 71,2 (64,7, 77,0) | 85,6 (82,0, 88,7) | 71,2 (64,7, 77,0) |
| **Примечание:**ITT – популяция всех рандомизированных пациентов (intention to treat); ВБП – выживаемость без прогрессирования; ДИ – доверительный интервал; н/о – не поддается определению. | | | | |

Ниже представлены кривые Каплана-Мейера для ВБП, основанные на обновленных данных (дата окончания сбора данных 31 мая 2017 г.) (Рисунок 5-4) [19].

**Рисунок 5-4.** Кривые Каплана-Мейера для ВБП в исследовании PALOMA-2 (популяция ITT, дата окончания сбора данных 31 мая 2017 г.).



**Примечание:**ITT – популяция всех рандомизированных пациентов (intention to treat); ВБП – выживаемость без рецидирования; Progression-Free Survival Probability (%) – вероятность выживаемости без прогрессирования (%); Time (Month) – время (мес.); palbociclib+letrozole – палбоциклиб + летрозол; placebo+letrozole – плацебо + летрозол; количество пациентов под угрозой выбывания; pal+let – палбоциклиб + летрозол; pcb+let – плацебо + летрозол.

Проведен анализ ВБП в подгруппах на основании прогностических факторов и исходных характеристик для исследования внутренней согласованности эффекта лечения. Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на фоне терапии комбинацией палбоциклиб + летрозол наблюдали во всех подгруппы пациенток, определяемых в соответствии с факторами стратификации и исходными характеристиками в ходе первичного анализа и анализа с использованием обновленных данных [19].

На основании анализа данных, доступных на момент окончания сбора данных 31 мая 2017 г., это снижение риска по-прежнему наблюдалось в следующих подгруппах: пациентки с висцеральными метастазами (ОР 0,62 [95% ДИ: 0,47, 0,81], медиана ВБП 19,3 мес. по сравнению с 12,3 мес.) или без висцеральных метастазов (ОР 0,50 [95% ДИ: 0,37, 0,67], медиана ВБП 35,9 мес. по сравнению с 17,0 мес.) и у пациенток с поражением только костей (ОР 0,41 [95% ДИ: 0,26, 0,63], медиана ВБП 36,2 мес. по сравнению с 11,2 мес.) или без поражения только костей (ОР 0,62 [95% ДИ: 0,50, 0,78], медиана ВБП 24,2 мес. против 14,5 мес.). Точно так же снижение риска прогрессирования заболевания или смерти в группе комбинации палбоциклиб + летрозол наблюдали у 512 пациентов, у которых опухоль была положительной по экспрессии pRb в ходе иммуногистохимического исследования (ОР 0,543 [95% ДИ: 0,433, 0,681], медиана ВБП 27,4 мес. против 13,7 мес.). Среди 51 пациенток с отрицательным результатом иммуногистохимического исследования на экспрессию pRb различие между группами лечения не было статистически значимым (ОР 0,868 [95% ДИ: 0,424, 1,777], медиана ВБП 23,2 против 18,5 мес.) для группы палбоциклиб + летрозол по сравнению с группой плацебо + летрозол соответственно [19].

Дополнительные показатели эффективности (объективный ответ и время до ответа на терапию), оцениваемые в подгруппах пациенток с висцеральными метастазами или без них, определенные при анализе данных, полученных к дате окончания сбора данных 31 мая 2017 г, представлены ниже (Таблиц 5-3) [19].

**Таблица 5-3.** Дополнительные показатели эффективности терапии палбоциклибом в исследовании PALOMA-2 (популяция ITT, дата окончания сбора данных 31 мая 2017 г.).

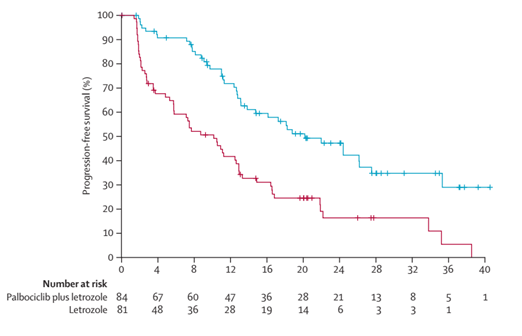
|  | **Наличие висцеральных метастазов** | | **Отсутствие висцеральных метастазов** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Палбоциклиб + летрозол (n = 214)** | **Плацебо + летрозол (n = 110)** | **Палбоциклиб + летрозол (n = 230)** | **Плацебо + летрозол (n = 112)** |
| Объективный ответ (95% ДИ) | 59,8 (52,9, 66,4) | 46,4 (36,8, 56,1) | 36,1 (29,9, 42,7) | 31,3 (22,8, 40,7) |
| Время до ответа на терапию | 5,4 (2,0, 30,4) | 5,3 (2,6, 27,9) | 3,0 (2,1, 27,8) | 5,5 (2,6, 22,2) |
| **Примечание:**ITT – популяция всех рандомизированных пациентов (intention to treat); ДИ – доверительный интервал; объективный ответ определяли согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) в. 1.1. | | | | |

В ходе анализа с учетом обновленных данных установили, что среднее время от рандомизации до начала второй последующей схемы терапии составило 38,8 мес. для пациенток в группе палбоциклиб + летрозол и 28,8 мес. для больных в группе плацебо + летрозол (ОР 0,73, 95% ДИ: 0,58, 0,91) [19].

С целью изучения эффективности палбоциклиба проведено открытое рандомизированное клиническое исследование II фазы PALOMA-1. В исследовании приняли участие пациентки с местнораспространенным ER+ HER2- РМЖ, ранее не получавшие системной терапии по поводу местнораспространенной формы заболевания (n = 165). Участниц исследования рандомизировали в две группы в соотношении 1:1. Пациентки из первой группы непрерывно принимали внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут (n = 81). Участницы исследования из второй группы непрерывно принимали внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут, а также принимали внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла (n = 84). Первичной конечной точкой была ВБП по оценке исследователя в популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat, ITT-популяция) [17].

На момент финального анализа показателя ВБП медиана наблюдения за участницами исследования из второй группы составила 29,6 (95% ДИ 27,9–36) мес., а за пациентками из первой группы – 27,9 (95% ДИ 25,5–31,1) мес. К этому моменту у 41 участницы исследования, принимавшей комбинацию исследуемых лекарственных средств, отметили прогрессирование заболевания, при этом количество таких пациенток в группе монотерапии летрозолом составило 59. У пациенток из первой группы медиана ВБП составила 10,2 (95% ДИ 5,7–12,6) мес., а у участниц исследования из второй группы – 20,2 (13,8–27,5) мес. (ОР 0,488, 95% ДИ 0,319–0,748, р = 0,0004). Авторы пришли к выводу, что добавление палбоциклиба к терапии местнораспространенного ER+ HER2- РМЖ летрозолом существенно увеличило период времени до прогрессирования этого заболевания (Рисунок 5-5) [17].

**Рисунок 5-5.** Показатели выживаемости без прогрессирования заболевания в исследовании PALOMA 1 у пациенток с местнораспространенным ER+ HER2- РМЖ, непрерывно принимавших внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла, или непрерывно принимавших внутрь только летрозол в дозе 2,5 мг/сут.



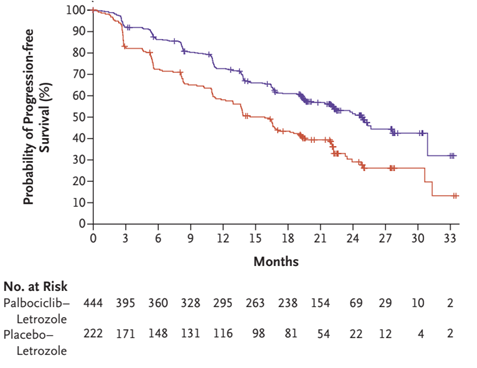
**Примечание:**  
ER+ – эстроген-положительный; HER2- – отсутствие экспрессии рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа; РМЖ – рак молочной железы; Progression-free survival (%) – выживаемость без прогрессирования, %; Number at risk – число пациенток, подверженных риску; Palbociclib plus letrozole – из группы участниц исследования, непрерывно принимавших внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла; Letrozole – из группы участниц исследования, непрерывно принимавших внутрь только летрозол в дозе 2,5 мг/сут; синяя кривая – пациентки, непрерывно принимавшие внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла; красная кривая – пациентки, непрерывно принимавшие внутрь только летрозол в дозе 2,5 мг/сут.

На момент проведения анализа ОВ в исследовании PALOMA-1 (медианная продолжительность последующего наблюдения 64,7 мес.) Finn et al. (2020) обнаружили, что медиана ОВ у пациенток, принимавших внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки, и у участниц исследования, принимавших только летрозол в дозе 2,5 мг/сут, составила 37,5 и 34,5 мес. соответственно (стратифицированное ОР 0,897, 95% ДИ 0,623–1,294, p = 0,281). Медиана времени от момента рандомизации до первого последующего применения химиотерапии была выше у пациентов, принимавших комбинацию лекарственных средств, чем у участниц исследования, принимавших только летрозол (26,7 и 17,7 мес. соответственно). Авторы отметили, что несмотря на то, что добавление палбоциклиба к терапии местнораспространенного ER+ HER2- РМЖ летрозолом было сопряжено с увеличением ОВ (медиана), это увеличение не было существенным [3].

С целью дальнейшего изучения эффективности палбоциклиба Finn et al. (2016) провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы PALOMA-2. В исследовании приняли участие пациентки с местнораспространенным ER+ HER2- РМЖ, ранее не получавшие системной терапии по поводу местнораспространенной формы заболевания и находящиеся в постменопаузе (n = 666). Участниц исследования рандомизировали в две группы в соотношении 2:1. Пациентки из первой группы непрерывно принимали внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут, а также принимали внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг/сут в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла (n = 444). Участницы исследования из второй группы непрерывно принимали внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут, а также принимали внутрь плацебо в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла (n = 222). Первичной конечной точкой была ВБП по оценке исследователя в ITT-популяции. В контексте этого исследования под ВБП понимали период времени от момента рандомизации до рентгенологически подтвержденного прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST, версия 1.1, или наступления смерти [5].

На момент финального анализа показателя ВБП среди пациенток, принимавших комбинацию активных лекарственных средств, у 194 (43,7%) зарегистрировали прогрессирование заболевания или летальный исход. Аналогичные исходы лечения отметили у 137 (61,7%) участниц исследования из второй группы. У пациенток из первой группы медиана ВБП составила 24,8 (95% ДИ 22,1–NE) мес., а у участниц исследования из второй группы – 14,5 (95% ДИ 12,9–17,1) мес. (ОР прогрессирования заболевания или смерти 0,58, 95% ДИ 0,46–0,72, p <0,001). Так же, как и в исследовании PALOMA-1, авторы пришли к выводу, что добавление палбоциклиба к терапии местнораспространенного ER+ HER2- РМЖ летрозолом существенно увеличило период времени до прогрессирования этого заболевания (Рисунок 5-6) [4].

**Рисунок 5-6.** Показатели выживаемости без прогрессирования заболевания в исследовании PALOMA 2 у пациенток с местнораспространенным ER+ HER2- РМЖ, непрерывно принимавших внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла, или непрерывно принимавших внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и плацебо в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла.



**Примечание:**  
ER+ – эстроген-положительный; HER2- – отсутствие экспрессии рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа; РМЖ – рак молочной железы; Probability of Progression-free Survival (%) – выживаемость без прогрессирования, %; Months – продолжительность терапии, мес.; No. at risk – число пациенток, подверженных риску; Palbociclib–letrozole – из группы участниц исследования, непрерывно принимавших внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла; Placebo-Letrozole – из группы участниц исследования, непрерывно принимавших внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и плацебо в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла; фиолетовая кривая – пациентки, непрерывно принимавшие внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла; красная кривая – пациентки, непрерывно принимавшие внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и плацебо в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла.

Проведено сравнение эффективности применения палбоциклиба в сочетании с летрозолом или палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом с эффективностью применения химиотерапевтических лекарственных средств у пациенток в постменопаузе с распространенным или метастатическим HR+ HER2- РМЖ, которые ранее не получали системной терапии по поводу местнораспространенной формы заболевания (первая линия), или у которых отметили прогрессирование заболевания после предшествующей эндокринной терапии или химиотерапии (вторая линия). Авторы включили в мета-анализ данные рандомизированных контролируемых исследований (n = 60), опубликованных с января 2000 г. по январь 2016 г., в которых сравнивали применение гормональной терапии, химиотерапии и/или химиотерапии в сочетании с биологическими лекарственными препаратами для терапии первой или второй линии распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ у пациенток в постменопаузе. Основным рассматриваемым исходом была ВБП и время до прогрессирования заболевания (time to progression, TTP) [7].

При использовании палбоциклиба в сочетании с летрозолом в качестве терапии первой линии показатель ВБП или TTP был существенно выше при сравнении с показателем при использовании капецитабина (ОР 0,28, 95% ДИ 0,11–0,72) или митоксантрона (ОР 0,28, 95% ДИ 0,13–0,61) и имел тенденцию к тому, чтобы быть выше при сравнении с показателем при использовании паклитаксела (ОР 0,59, 95% ДИ 0,19–1,96), доцетаксела (ОР 0,51, 95% ДИ 0,14–2,03), или других лекарственных средств, применяемых в форме монотерапии или в комбинации (ОР 0,24–0,99) [7].

#### 4.3.1.2. Лечение местнораспространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ в комбинации с фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии

Эффективность палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом по сравнению с фулвестрантом плюс плацебо оценили в международном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании PALOMA-3 в параллельных группах, проведенном с участием женщин с HR+, HER2- местнораспространенным РМЖ, не подлежащих хирургическому лечению (резекции) или лучевой терапии или мРМЖ, независимо от нахождения в менопаузе, заболевание у которых прогрессировало после предшествующей эндокринной терапии в (нео)адъювантном режиме или терапии мРМЖ [19].

В общей сложности 521 женщину не находящуюся в менопаузе, в пери- или постменопаузе с прогрессированием заболевания во время или в течение 12 мес. после завершения адъювантной эндокринной терапии или во время или в течение 1 мес. после предшествующей эндокринной терапии распространенного РМЖ, рандомизировали в соотношении 2:1 для получения комбинации палбоциклиб + фулвестрант или плацебо + фулвестрант и стратифицировали по подтвержденной чувствительности к предшествующей гормональной терапии, менопаузальному статусу на момент включения в исследование и наличию висцеральных метастазов. Женщины в пре/перименопаузе получали агонист ЛГРГ гозерелин. Пациенток с прогрессирующим/мРМЖ, симптоматическим, висцеральным распространением, которые находились в группе риска развития жизнеугрожающих осложнений в краткосрочной перспективе (в т. ч. массивные неконтролируемые выпоты [плевральный, перикардиальный, перитонеальный], легочный лимфангит и поражение печени более чем 50%), не включали в исследование [19].

Пациентки продолжали получать назначенное лечение до появления объективных признаков прогрессирования заболевания, симптоматического ухудшения состояния, непереносимой токсичности, смерти или отзыва информированного согласия, в зависимости от того, что произошло раньше. Переход между группами лечения не разрешался [19].

Пациенток стратифицировали по исходным демографическим и прогностическим характеристикам между группами палбоциклиб + фулвестрант и плацебо + фулвестрант. Средний возраст пациенток составлял 57 лет (диапазон от 29 до 88 лет). В каждой группе лечения большинство пациенток принадлежали к европеоидной расе, имели документированную чувствительность к предшествующей гормональной терапии и находились в постменопаузе. Приблизительно 20% пациенток находились в пре/перименопаузальном периоде. Все пациентки ранее получали системную терапию, и большинство пациенток в каждой группе лечения ранее получали химиотерапию по схеме, соотевтствующей их основному диагнозу. Более чем у половины (62%) показатель по 5-балльной шкале оценки общего состояния онкологического больного Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) равнялся 0, 60% имели висцеральные метастазы, и 60% получали более 1 предшествующей гормональной схемы терапии в соответствии с основным диагнозом [19].

Первичной конечной точкой исследования являлась ВБП по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1. Поддерживающий анализ ВБП был основаны на независимой оценке результатов радиологического обследования центральным экспертом. Вторичные конечные точки включали объективный ответ, ответ при оценке клинических признаков, общую выживаемость, безопасность и время до ухудшения боли в конечных точках оценки [19].

В исследовании достигли основной конечной точки в виде продления ВБП по оценке исследователя в ходе промежуточного анализа 82% запланированных событий ВБП; результаты пересекли заранее определенную границу эффективности Haybittle-Peto (α = 0,00135), в результате чего продемонстрировали статистически значимое увеличение ВБП и клинически значимый лечебный эффект. Результаты оценки ВБП, оцененной исследователем, и окончательные данные по ОВ, полученные в исследовании PALOMA-3, представлены ниже (Таблица 5-4) [19].

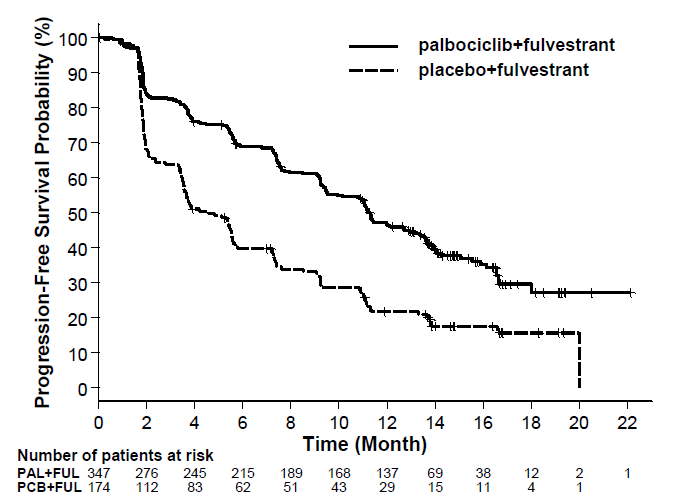
**Таблица 5-4.** Эффективность палбоциклиба в исследовании PALOMA-3 (по оценке исследователем, популяция ITT).

| **Параметр** | **Анализ с учетом обновленных данных (дата окончания сбора данных 23.10.2015)** | |
| --- | --- | --- |
| **Палбоциклиб + фулвестрант (n = 347)** | **Плацебо + фулвестрант (n = 174)** |
| ВБП | | |
| Количество событий (%) | 200 (57,6) | 133 (76,4) |
| Медиана (95% ДИ), мес. | 11,2 (9,5, 12,9) | 4,6 (3,5, 5,6) |
| ОР (95% ДИ), значение p | 0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001 | |
| Вторичные конечные точки эффективности | | |
| Объективный ответ (95% ДИ), % | 26,2 (21,7, 31,2) | 13,8 (9,0, 19,8) |
| Ответ в отношении измеряемых признаков заболевания (95% ДИ), % | 33,7 (28,1, 39,7) | 17,4 (11,5, 24,8) |
| Ответ при оценке клинических признаков (95% ДИ), % | 68,0 (62,8, 72,9) | 39,7 (32,3, 47,3) |
| Общая выживаемость согласно финальной оценке (дата окончания сбора данных 13.04.2018) | | |
| Количество событий (%) | 201 (57,9) | 109 (62,6) |
| Медиана (95% ДИ), мес. | 34,9 (28,8, 40,0) | 28,0 (23,6, 34,6) |
| ОР (95% ДИ), значение p | 0,814 (0,644, 1,029), p = 0,0429†\* | |
| **Примечание:**ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; \* – статистически незначимые различия; † – 1-стороннее значение p в логарифмическом ранговом тесте, стратифицированном по наличию висцеральных метастазов и чувствительности к предшествующей эндокринной терапии при рандомизации. | | |

После медианы периода наблюдения 45 мес. окончательный анализ ОВ был выполнен на основе 310 событий (60% рандомизированных пациенток). Наблюдали различие медианы ОВ на 6,9 мес. для пациенток из группы палбоциклиб + фулвестрант по сравнению с показателем у пациенток из группы плацебо + фулвестрант; этот результат не был статистически значимым при заданном уровне значимости 0,0235 (односторонний). В группе плацебо + фулвестрант 15,5% рандомизированных пациенток получали палбоциклиб и другие ингибиторы CDK в качестве последующего лечения после прогрессирования заболевания [19].

Соответствующие графики Каплана-Мейера представлены ниже (Рисунок 5-7 и Рисунок 5-8) [19].

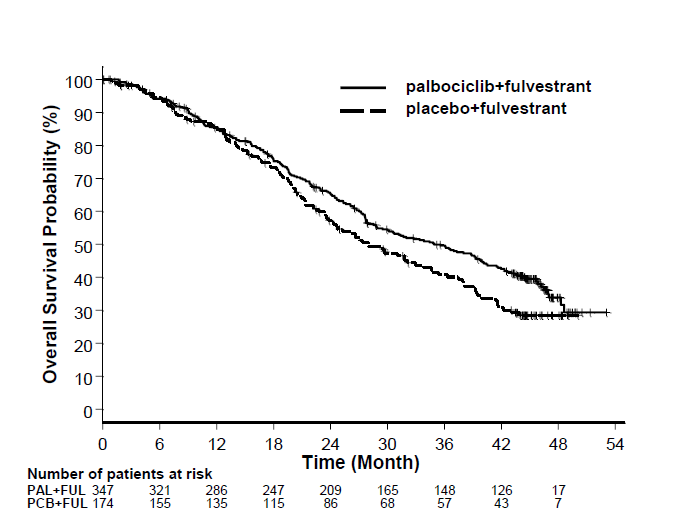
**Рисунок 5-7.** Кривые Каплана-Мейера для ВБП в исследовании PALOMA-3 (популяция ITT, дата окончания сбора данных 23 октября 2015 г.).



**Примечание:**ITT – популяция всех рандомизированных пациентов (intention to treat); ВБП – выживаемость без рецидирования; Progression-Free Survival Probability (%) – вероятность выживаемости без прогрессирования (%); Time (Month) – время (мес.); palbociclib+letrozole – палбоциклиб + летрозол; placebo+letrozole – плацебо + летрозол; количество пациентов под угрозой выбывания; pal+let – палбоциклиб + летрозол; pcb+let – плацебо + летрозол.

Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти у пациенток из группы палбоциклиб + фулвестрант наблюдали во всех отдельных подгруппах пациенток, определяемых факторами стратификации и исходным характеристикам. Это наблюдали в подгруппе женщин в пре/перименопаузе (ОР 0,46 [95% ДИ: 0,28, 0,75]) и в подгруппе женщин в постменопаузе (ОР 0,52 [95% ДИ: 0,40, 0,66]), а также в подгруппах пациенток с висцеральными метастазами (ОР 0,50 [95% ДИ: 0,38, 0,65]) и отсутствием висцеральных метастазов (ОР 0,48 [95% ДИ: 0,33, 0,71]). Превосходство терапии, включающей палбоциклиб, также наблюдали независимо от количества используемых линий предшествующей терапии мРМЖ: 0 (ОР 0,59 [95% ДИ: 0,37, 0,93]), 1 (ОР 0,46 [95% ДИ: 0,32, 0,64]), 2 (ОР 0,48 [95% ДИ: 0,30, 0,76]) или ≥ 3 линии (ОР 0,59 [95% ДИ: 0,28, 1,22]) [19].

**Рисунок 5-8.** Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости в исследовании PALOMA-3 (популяция ITT, дата окончания сбора данных 13 апреля 2018 г.).



**Примечание:**ITT – популяция всех рандомизированных пациентов (intention to treat); Overal Survival Probability (%) – вероятность общей выживаемости (%); Time (Month) – время (мес.); palbociclib+letrozole – палбоциклиб + летрозол; placebo+letrozole – плацебо + летрозол; количество пациентов под угрозой выбывания; pal+let – палбоциклиб + летрозол; pcb+let – плацебо + летрозол.

Дополнительные показатели эффективности (объективный ответ и время до первого ответа опухоли), оцениваемые в подгруппах пациентов с или без проявляются висцеральные заболевания представлены ниже (Таблица 5-5) [19].

**Таблица 5-5.** Результаты оценки эффективности в подгруппах пациенток с висцеральными метастазами или без висцеральных метастазов в исследовании PALOMA-3 (популяция ITT).

|  | **Группа пациенток с висцеральными метастазами** | | **Группа пациенток без висцеральных метастазов** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Палбоциклиб + фулвестрант**  **(n = 206)** | **Плацебо + фулвестрант (n = 105)** | **Палбоциклиб + фулвестрант**  **(n = 141)** | **Плацебо + фулвестрант (n = 69)** |
| Объективный ответ (95% ДИ), % | 35,0 (28,5, 41,9) | 13,3 (7,5, 21,4) | 13,5 (8,3, 20,2) | 14,5 (7,2, 25,0) |
| Время до первого ответа опухоли, медиана (диапазон), мес. | 3,8 (3,5, 16,7) | 5,4 (3,5, 16,7) | 3,7 (1,9, 13,7) | 3,6 (3,4, 3,7) |
| **Примечание:**ITT – популяция всех рандомизированных пациентов (intention to treat); ДИ – доверительный интервал; объективный ответ определяли на основании подтвержденного и неподтвержденного ответа в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) в. 1.1. | | | | |

Симптомы, о которых сообщали пациенты, оценивали с помощью ОпросникакачестважизниЕвропейскойорганизацииисследованийилечениярака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-С30, EORTC QLQ-C30) имодуляэтогоопросника, касающегося РМЖ (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-С30 Breast Cancer 23, EORTC QLQ-BR23). В общей сложности 335 пациентов в группе палбоциклиба плюс фулвестрант и 166 пациентов в группе, получавшей только фулвестрант, заполняли опросник исходно и по крайней мере на 1 визите после исходного уровня [19].

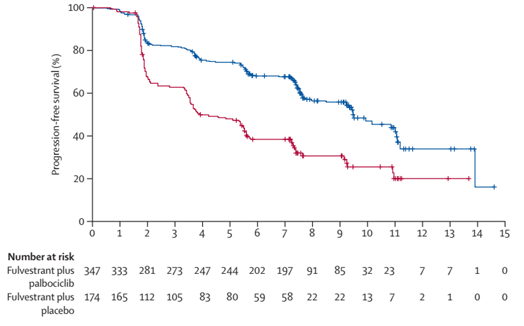
Время до ухудшения боли было заранее определено как время между исходным уровнем и первым появлением увеличения боли на ≥ 10 баллов по сравнению с исходным уровнем. Добавление палбоциклиба к фулвестранту привело к благоприятному эффекту за счет значительного замедления времени до ухудшения болевого симптома по сравнению с показателем на фоне лечения комбинацией плацебо + фулвестрант (медиана 8,0 мес. по сравнению с 2,8 мес.; ОР 0,64 [95% ДИ: 0,49, 0,85]; р <0,001) [19].

В рамках международного многоцентрового открытого рандомизированного исследования III фазы PALLAS изучено, увеличивает ли добавление палбоциклиба к адъювантной эндокринной терапии показатель выживаемости без признаков инвазивного заболевания по сравнению с применением только эндокринной терапии у пациенток с HR+ HER2- ранним РМЖ. В исследовании приняли участие пациентки (n = 5760) в возрасте ≥ 18 лет с функциональным статусом 0–1 по шкале ECOG с гистологически подтвержденным HR + HER2- РМЖ II–III стадии, у которых диагноз был поставлен не более 12 мес. назад. Пациенток случайным образом распределили в 2 группы в соотношении 1:1 со стратификацией по анатомической стадии заболевания, предшествующей химиотерапии, возрасту и географическому региону. Участницы исследования из первой группы (n = 2883, возраст 45–61 год) в течение 2 лет принимали внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг/сут в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла, а также принимали стандартную адъювантную эндокринную терапию по выбору врача и/или согласно местным требованиям и процедурам (тамоксифен или ИА в сочетании с агонистом ЛГРГ или без него) в течение не менее чем 5 лет. Пациентки из второй группы (n = 2877, возраст 45–60 лет) принимали только описанную выше стандартную адъювантную эндокринную терапию также в течение не менее чем 5 лет. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без признаков инвазивного заболевания в ITT-популяции [20].

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы PALOMA-3 с целью изучения эффективности палбоциклиба. В исследовании приняли участие пациентки в возрасте ≥ 18 лет с функциональным статусом 0–1 по ECOG с HR+ HER2- мРМЖ, измеримым в соответствии с RECIST, версия 1.1 (или только метастазами в костной ткани), при условии рецидива или прогрессирования заболевания после предшествующей эндокринной терапии по поводу распространенного заболевания во время лечения, или в течение 12 мес. после завершения адъювантной терапии (n = 521). Участниц исследования рандомизировали в две группы в соотношении 2:1. Пациентки из первой группы принимали внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг/сут в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла, также этим участницам исследования внутримышечно вводили фулвестрант в дозе 500 мг/сут в 1 и 15 дни первого цикла, и затем в 1 день каждого последующего 28-дневного цикла (n = 347). Участницам исследования из второй группы внутримышечно вводили фулвестрант по аналогичной схеме, также пациентки из этой группы принимали внутрь плацебо в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла (n = 174). Первичной конечной точкой была ВБП по оценке исследователя в ITT-популяции. В контексте этого исследования под ВБП понимали период времени от момента рандомизации до рентгенологически подтвержденного прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST, версия 1.1, или наступления смерти [5].

На момент анализа показателя ВБП (медианна последующего наблюдения 8,9 [интерквартильный размах 8,7–9,2] мес.) среди пациенток, принимавших комбинацию активных лекарственных средств, у 145 из 347 зарегистрировали прогрессирование заболевания или летальный исход. Аналогичный исход лечения зарегистрировали у 114 участниц исследования, получавших фулвестрант и плацебо. У пациенток из первой группы медиана ВБП составила 9,5 (95% ДИ 9,2–11) мес., а у участниц исследования из второй группы – 4,6 (3,5–5,6) мес. (ОР 0,46, 95% ДИ 0,36–0,59, р <0,0001). Авторы пришли к выводу, что добавление палбоциклиба к терапии HR+ HER2- мРМЖ фулвестрантом существенно увеличило период времени до прогрессирования этого заболевания у пациенток, у которых отмечали прогрессирование заболевания на фоне применения предшествующей эндокринной терапии по поводу распространенного РМЖ (Рисунок 5-9) [5].

**Рисунок 5-9.** Показатели выживаемости без прогрессирования заболевания у пациенток в исследовании PALOMA-3 с HR+ HER2- мРМЖ, принимавших внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг/сут в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла и получавших внутримышечную инъекцию фулвестранта в дозе 500 мг/сут в 1 и 15 дни первого цикла, и затем в 1 день каждого последующего 28-дневного цикла, или получавших только внутримышечные инъекции фулвестранта по аналогичной схеме.



**Примечание:**  
HR+ – гормон-положительный; HER2- – отсутствие экспрессии рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа; мРМЖ – метастатический рак молочной железы; Progression-free survival (%) – выживаемость без прогрессирования, %; Number at risk – число пациенток, подверженных риску; plus Fulvestrant plus palbociclib – из группы участниц исследования, принимавших внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг/сут в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла и получавших внутримышечную инъекцию фулвестранта в дозе 500 мг/сут в 1 и 15 дни первого цикла, и затем в 1 день каждого последующего 28-дневного цикла; Fulvestrant plus placebo – из группы участниц исследования, принимавших внутрь плацебо в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла и получавших внутримышечную инъекцию фулвестранта в дозе 500 мг/сут в 1 и 15 дни первого цикла, и затем в 1 день каждого последующего 28-дневного цикла; синяя кривая – пациентки, принимавшие внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг/сут в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла и получавшие внутримышечную инъекцию фулвестранта в дозе 500 мг/сут в 1 и 15 дни первого цикла и затем в 1 день каждого последующего 28-дневного цикла; красная кривая – пациентки, принимавшие внутрь плацебо в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла и получавшие внутримышечную инъекцию фулвестранта в дозе 500 мг/сут в 1 и 15 дни первого цикла и затем в 1 день каждого последующего 28-дневного цикла.

На момент проведения анализа ОВ в исследовании PALOMA-3 (медианная продолжительность последующего наблюдения 73,3 мес.) Сristofanilli et al. (2022) обнаружили, что медиана ОВ у пациенток, которые принимали внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг/сут в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла и которым внутримышечно вводили фулвестрант в дозе 500 мг/сут в 1 и 15 дни первого цикла и затем в 1 день каждого последующего 28-дневного цикла, и у участниц исследования, которым внутримышечно вводили фулвестрант по аналогичной схеме и которые принимали внутрь плацебо в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла, составила 34,8 (95% ДИ 28,8–39,9) мес. и 28 (23,5–33,8) мес. соответственно (стратифицированное ОР, 0,81, 95% ДИ 0,65–0,99). Шестилетняя выживаемость составила 19,1% (14,9–23,7%) у пациенток, получавших комбинацию активных лекарственных средств, и 12,9% (8,0–19,1%) у участниц исследования, получавших фулвестрант в сочетании с плацебо. Более выраженный (по сравнению с применением фулвестранта в сочетании с плацебо) терапевтический эффект комбинации фулвестранта и палбоциклиба в отношении показателя ОВ сохранялся на протяжении более чем 6 лет у пациенток с HR+ HER2- распространенным РМЖ [6].

По результатам второго изначально запланированного промежуточного анализа, произведенного на момент, когда зарегистрировали 67% от общего числа ожидаемых событий инвазивного заболевания, при медиане наблюдения 23,7 мес. у 170 из 2883 пациенток, принимавших палбоциклиб в сочетании с эндокринной терапией, и у 181 из 2877 участниц исследования, принимавших только эндокринную терапию, наблюдали инвазивное заболевание. Показатель 3-летней выживаемости без признаков инвазивного заболевания составил 88,2% (95% ДИ 85,2–90,6%) у пациенток из первой группы и 88,5% (95% ДИ 85,8–90,7%) у пациенток из второй группы (ОР 0,93, 95% ДИ 0,76–1,15). Поскольку межгрупповое различие по этому показателю не было статистически значимым (p = 0,51), независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал прекратить прием палбоциклиба участницам исследования, все еще получающим палбоциклиб в сочетании с эндокринной терапией. Авторы заключили, что добавление палбоциклиба к эндокринной терапии не может быть рекомендовано к применению в рамках адъювантной терапии у пациенток с HR+ HER2- ранним РМЖ, поскольку не улучшает показатель выживаемости без признаков инвазивного заболевания по сравнению с применением только эндокринной терапии в этой популяции пациенток [20].

Проведено сравнение эффективности применения палбоциклиба в сочетании с летрозолом или палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом с эффективностью применения химиотерапевтических лекарственных средств у пациенток в постменопаузе с распространенным или метастатическим HR+ HER2- РМЖ, которые ранее не получали системной терапии по поводу местнораспространенной формы заболевания (первая линия), или у которых отметили прогрессирование заболевания после предшествующей эндокринной терапии или химиотерапии (вторая линия). При использовании палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом в качестве терапии второй линии показатель ВБП или TTP был существенно выше при сравнении с показателем при использовании капецитабина (ОР 0,28, 95% ДИ 0,13–0,65), митоксантрона [ОР 0,26, 95% ДИ 0,12–0,53) или пегилированного липосомального доксорубицина (ОР 0,19, 95% ДИ 0,07–0,50) и имел тенденцию к тому, чтобы быть выше при сравнении с показателем при использовании паклитаксела (ОР 0,48, 95% ДИ 0,16–1,44), доцетаксела (ОР 0,71, 95% ДИ 0,24–2,13) или других лекарственных средств, применяемых в форме монотерапии или в комбинации (ОР 0,23–0,89). Авторы заключили, что применение палбоциклиба в сочетании с летрозолом в качестве первой линии и использование палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом в качестве второй линии терапии распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ имело тенденцию быть более эффективным, чем ряд химиотерапевтических лекарственных средств, используемых для лечения этого заболевания [7].

### 4.3.2. Клиническая безопасность

Обощенные данные по безопасности палбоциклиба представлены ниже (Таблица 5-6) и [19].

**Таблица 5-6.** Нежелательные реакции в соответствии с объединенной базой данных, полученных в трех рандомизированных исследованиях (n = 872).

| **SOC**  **частота**  **PTa** | **Все степени тяжести, n (%)** | **Степень 3, n (%)** | **Степень 4, n (%)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Инфекции и инвазии |  |  |  |
| Очень частые |  |  |  |
| Инфекцииb | 516 (59,2) | 49 (5,6) | 8 (0,9) |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы |  |  |  |
| Очень частые |  |  |  |
| Нейтропенияc | 716 (82,1) | 500 (57,3) | 97 (11,1) |
| Лейкопенияd | 424 (48,6) | 254 (29,1) | 7 (0,8) |
| Анемияe | 258 (29,6) | 45 (5,2) | 2 (0,2) |
| Тромбоцитопенияf | 194 (22,2) | 16 (1,8) | 4 (0,5) |
| Частые |  |  |  |
| Фебрильная нейтропения | 12 (1,4) | 10 (1,1) | 2 (0,2) |
| Нарушения со стороны метаболизма и питания |  |  |  |
| Очень частые |  |  |  |
| Снижение аппетита | 152 (17,4) | 8 (0,9) | 0 (0,0) |
| Нарушения со стороны нервной системы |  |  |  |
| Частые |  |  |  |
| Дисгевзия | 79 (9,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Нарушения со стороны органа зрения |  |  |  |
| Частые |  |  |  |
| Нечеткость зрительного восприятия | 48 (5,5) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Увеличение слезоотделения | 59 (6,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Сухость глаз | 36 (4,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |  |  |  |
| Частые |  |  |  |
| Эпистаксис | 77 (8,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Интерстициальное заболевание легких/пневмонит**\*, i** | 12 (1,4) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Желудочно-кишечные нарушения |  |  |  |
| Очень частые |  |  |  |
| Стоматитg | 264 (30,3) | 8 (0,9) | 0 (0,0) |
| Тошнота | 314 (36,0) | 5 (0,6) | 0 (0,0) |
| Диарея | 238 (27,3) | 9 (1,0) | 0 (0,0) |
| Рвота | 165 (18,9) | 6 (0,7) | 0 (0,0) |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки |  |  |  |
| Очень частые |  |  |  |
| Сыпьh | 158 (18,1) | 7 (0,8) | 0 (0,0) |
| Алопеция | 234 (26,8) | н/п | н/п |
| Сухость кожи | 93 (10,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Нечастые |  |  |  |
| Кожная красная волчанка**\*** | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Общие нарушения и реакции в месте введения |  |  |  |
| Очень частые |  |  |  |
| Усталость | 362 (41,5) | 23 (2,6) | 2 (0,2) |
| Астения | 118 (13,5) | 14 (1,6) | 1 (0,1) |
| Гипертермия | 115 (13,2) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Лабораторные и инструментальные данные |  |  |  |
| Очень частые |  |  |  |
| Повышение активности АЛТ | 92 (10,6) | 18 (2,1) | 1 (0,1) |
| Повышение активности АСТ | 99 (11,4) | 25 (2,9) | 0 (0,0) |
| **Примечание:**SOC – системно-органный класс (System Organ Class); PT – предпочтительный термин (preffered term); АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратааминотрансфераза; н/п – не применимо; \* – нежелательные реакции представлены в соответствии с данными постмаркетингового опыта; a – в соответствии со Словарем медицинских терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 17.1; b – инфекции включают все PT, являющиеся частью SOC Инфекции и инвазии; c – нейтропения включает следующие PT: нейтропения, снижение количества нейтрофилов; d – лейкопения включает следующие PT: лейкопения, снижение количества лейкоцитов; e – анемия включает следующие PT: анемия, снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита; f – тромбоцитопения включает следующие PT: тромбоцитопения, снижение количества тромбоцитов; g – стоматит включает следующие PT: афтозный стоматит, хейлит, глоссит, глоссодиния, образование язв в полости рта, боль в ротовой полости, дискомфорт в ротоглотке, боль в ротоглотке, стоматит; h – сыпь включает следующие PT: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь, дерматит, акнеформный дерматит, токсикодермия;i **–** интерстициальное заболевание легких/пневмонит включает все P, являющиеся частью стандартизированного запроса MedDRA «интерстициальное заболевание легких». | | | |

**Таблица 5-7.** Отклонения лабораторных показателей на основании объединенной базы данных, полученных в ходе трех рандомизированных исследований (n = 872).

|  | **Палбоциклиб + летрозол или фулвестрант** | | | **Группы сравнения\*** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Отклонение лабораторных показателей** | **Все степени, %** | **Степень 3, %** | **Степень 4, %** | **Все степени, %** | **Степень 3, %** | **Степень 4, %** |
| Снижение количества лейкоцитов | 97,4 | 41,8 | 1,0 | 26,2 | 0,2 | 0,2 |
| Снижение количества нейтрофилов | 95,6 | 57,5 | 11,7 | 17,0 | 0,9 | 0,6 |
| Анемия | 80,1 | 5,6 | н/п | 42,1 | 2,3 | н/п |
| Снижение количества тромбоцитов | 65,2 | 1,8 | 0,5 | 13,2 | 0,2 | 0,0 |
| Увеличение активности АСТ | 55,5 | 3,9 | 0,0 | 43,3 | 2,1 | 0,0 |
| Увеличение активности АЛТ | 46,1 | 2,5 | 0,1 | 33,2 | 0,4 | 0,0 |
| **Примечание:**  АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; н/п – не применимо; \* – летрозол или фулвестрант. | | | | | | |

В исследовании PALOMA-1была изучена безопасность применения палбоциклиба среди пациенток с местнораспространенным ER+ HER2- РМЖ, ранее не получавших системной терапии по поводу местнораспространенной формы заболевания. Данные по безопасности анализировали после наблюдения за пациентками, принимавшими внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки, и участницами исследования, принимавшими только летрозол в дозе 2,5 мг/сут, в течение 29,6 и 27,9 мес. (медиана в каждом случае) соответственно. Нейтропению 3–4 степени тяжести зарегистрировали у 45 (54%) пациенток, принимавших комбинацию лекарственных средств, и у 1 (1%) пациентки, принимавшей только летрозол. Лейкопению 3–4 степени тяжести отметили у 16 (19%) участниц исследования, принимавших палбоциклиб и летрозол. При этом у пациенток из группы монотерапии летрозолом этого НЯ 3–4 степени тяжести не зарегистрировали. Повышенную утомляемость 3–4 степени тяжести наблюдали у 4 (4%) участниц исследования, принимавших палбоциклиб в комбинации с летрозолом, и у 1 (1%) пациентки, принимавшей только летрозол. Серьезные нежелательные явления (СНЯ), развившиеся у >1 участницы исследования, принимавшей комбинацию лекарственных средств, включали тромбоэмболию легочной артерии (3 [4%] случая), боль в спине (2 [2%] случая) и диарею (2 [2%] случая). В ходе исследования не зарегистрировали ни одного случая фебрильной нейтропении или связанных с нейтропенией инфекций. По причине развития НЯ прекратили участие в исследовании 11 (13%) пациенток, принимавших палбоциклиб в комбинации с летрозолом, и 2 (2%) участницы исследования, принимавшие только летрозол [17].

После наблюдения за участницами исследования PALOMA-1 в течение 64,7 мес. (медиана) пришли к выводу, что наиболее распространенным НЯ среди пациенток, принимавших внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и палбоциклиб в дозе 125 мг 1 раз в сутки, была нейтропения (любой степени тяжести у 75% пациенток, 3–4 степени тяжести у 59% пациенток) [3].

В исследовании PALOMA-2 была изучена безопасность применения палбоциклиба среди пациенток с местнораспространенным ER+ HER2- РМЖ, ранее не получавших системной терапии по поводу местнораспространенной формы заболевания и находящихся в постменопаузе. Наиболее распространенными НЯ 3–4 степени тяжести были нейтропения, лейкопения, анемия и повышенная утомляемость. Нейтропению 3–4 степени тяжести зарегистрировали у 66,4% участниц исследования, принимавших внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и палбоциклиб в дозе 125 мг/сут, и только у 1,4% пациенток, принимавших внутрь летрозол в дозе 2,5 мг/сут и плацебо. Лейкопению 3–4 степени тяжести отметили у 24,8% участниц исследования, принимавших комбинацию активных лекарственных средств. При этом у пациенток, принимавших летрозол и плацебо, этого НЯ 3–4 степени тяжести не зарегистрировали. Анемию 3–4 степени тяжести зарегистрировали у 5,4% участниц исследования, принимавших летрозол в сочетании с палбоциклибом, и у 1,8% пациенток, принимавших летрозол и плацебо. Повышенную утомляемость 3–4 степени тяжести наблюдали у 1,8% участниц исследования, принимавших комбинацию активных лекарственных средств, и у 0,5% пациенток, принимавших летрозол и плацебо. Фебрильную нейтропению зарегистрировали у 1,8% участниц исследования, принимавших летрозол в сочетании с палбоциклибом. У пациенток, принимавших летрозол и плацебо, этого НЯ не наблюдали. По причине развития НЯ одно из исследуемых лекарственных средств отменили у 43 (9,7%) участниц исследования, принимавших летрозол и палбоциклиб, и у 13 (5,9%) пациенток, принимавших летрозол и плацебо. В этом исследовании палбоциклиб обладал выраженной миелотоксичностью [4].

В исследовании PALOMA-3 (2016) была изучена безопасность применения палбоциклиба среди пациенток с HR+ HER2- мРМЖ, у которых отмечали прогрессирование заболевания на фоне применения предшествующей эндокринной терапии. Данные по безопасности анализировали после наблюдения за пациентками, которые принимали внутрь палбоциклиб в дозе 125 мг/сут в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла и которым внутримышечно вводили фулвестрант в дозе 500 мг/сут в 1 и 15 дни первого цикла и затем в 1 день каждого последующего 28-дневного цикла, и участницами исследования, которым внутримышечно вводили фулвестрант по аналогичной схеме и которые принимали внутрь плацебо в 1–21 дни каждого 28-дневного цикла, в течение 8,9 мес. (медиана). Наиболее распространенными НЯ 3–4 степени тяжести были нейтропения, анемия и лейкопения. Нейтропению 3–4 степени тяжести зарегистрировали у 223 (65%) участниц исследования, получавших фулвестрант и палбоциклиб, и только у 1 (1%) пациентки, получавшей фулвестрант и плацебо. Анемию 3–4 степени тяжести отметили у 10 (3%) участниц исследования, получавших комбинацию активных лекарственных средств, и у 3 (2%) пациенток, получавших фулвестрант в сочетании с плацебо. Лейкопению 3–4 степени тяжести зарегистрировали у 95 (28%) участниц исследования, получавших фулвестрант и палбоциклиб, и у 2 (1%) пациенток, получавших фулвестрант и плацебо. В целом НЯ 3–4 степени тяжести наблюдали у 251 (73%) участницы исследования, получавших комбинацию активных лекарственных средств, и у 38 (22%) пациенток, получавших фулвестрант в сочетании с плацебо. СНЯ (вне зависимости от причинно-следственной связи) отметили у 44 (13%) участниц исследования, получавших фулвестрант и палбоциклиб, и у 30 (17%) пациенток, получавших фулвестрант и плацебо [5].

Проведен анализ безопасности применения палбоциклиба на основе объединенных данных трех рандомизированных исследований в популяции пациенток с распространенным HR+ HER2- РМЖ, включая женщин в постменопаузе, которые ранее не получали системной терапии по поводу местнораспространенной формы заболевания (PALOMA-1 и -2), а также женщин в пре- и постменопаузе, у которых наблюдали развитие рецидива или прогрессирования заболевания при проведении предшествующей эндокринной терапии (PALOMA-3). Общее количество пациенто-лет лечения составило 1421,6 для комбинации палбоциклиба и эндокринной терапии (n = 872), и 528,4 для эндокринной терапии (n = 471). Случаи нейтропении и инфекции любой степени тяжести чаще регистрировали у пациенток, принимавших палбоциклиб в сочетании с эндокринной терапией (82,1% и 59,2% участниц исследований соответственно), чем у пациенток, принимавших только эндокринную терапию (5,1% и 39,5% участниц исследований соответственно). Показатель ОР составил 1,6 (p = 0,0995) для инфекций 3–4 степени тяжести, 1,8 (p = 0,4358) для вирусных инфекций 3–4 степени тяжести, 1,4 (p = 0,0001) для инфекций и 30,8 (p <0,0001) для нейтропении. Развитие фебрильной нейтропении наблюдали у 1,4% пациенток, принимавших комбинацию палбоциклиба и эндокринной терапии. Кумулятивная частота развития НЯ всех степеней тяжести со стороны системы крови достигла пика в обеих группах на первом году терапии и выровнялась в течение последующих 5 лет. Интерстициальную болезнь легких зарегистрировали у 13 пациенток, принимавших палбоциклиб в сочетании с эндокринной терапией, и у 3 участниц исследований, принимавших только эндокринную терапию. Авторы сделали вывод, что комбинация палбоциклиба и эндокринной терапии обладает предсказуемым и хорошо охарактеризованным профилем безопасности, что делает ее безопасным вариантом терапии для лечения распространенного HR+ HER2- РМЖ [21].

Нейтропения, вызванная палбоциклибом, возникает по уникальному механизму, при котором остановка клеточного цикла происходит без гибели гемопоэтических стволовых клеток. Этот механизм обуславливает быструю обратимость нейтропении при приостановке терапии и/или снижении дозы, в отличие от нейтропении, вызванной химиотерапией. Подробный анализ данных безопасности, полученных в исследовании PALOMA-3, показал, что нейтропения возникала рано (среднее время до развития 16 сут), была обратимой (средняя продолжительность 7 сут) и не была кумулятивной (возникала все реже по мере приема последующих циклов терапии) [11].

В рамках исследования PALLAS показатели безопасности оценивали у всех рандомизированных пациенток, начавших принимать палбоциклиб и/или эндокринную терапию. Наиболее частыми НЯ 3–4 степени тяжести были нейтропения (1742 [61,3%] из 2840 пациенток, принимавших палбоциклиб и эндокринную терапию, по сравнению с 11 [0,3%] из 2903 участниц исследования, получавших только эндокринную терапию), лейкопения (857 [30,2%] пациенток по сравнению с 3 [0,1%]) и повышенная утомляемость (60 [2,1%] по сравнению с 10 [0,3%]). СНЯ зарегистрировали у 351 (12,4%) из 2840 пациенток, принимавших палбоциклиб в сочетании с эндокринной терапией, по сравнению с 220 (7,6%) из 2903 пациенток, получавших только эндокринную терапию. Летальных исходов, связанных с лечением, в исследовании не было [20].

#### 4.3.2.1. Степень воздействия на пациентов

Безопасность палбоциклиба при его использовании в целевой популяции пациенток с диагнозом распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ изучали в рамках трех клинических исследований, в которых общее количество пациенто-лет лечения составило 1421,6 для комбинации палбоциклиба и эндокринной терапии (n = 872).

#### 4.3.2.2. Нежелательные явления

Профиль НЯ, наблюдавшихся при использовании палбоциклиба в рамках комбинированной терапии был изучен в клинических исследованиях II и III фазы. По итогам анализа безопасности применения палбоциклиба на основе объединенных данных трех клинических исследований в популяции пациенток с распространенным HR+ HER2- РМЖ, случаи нейтропении и инфекции любой степени тяжести чаще регистрировали у пациенток, принимавших палбоциклиб в сочетании с эндокринной терапией, чем у пациенток, принимавших только эндокринную терапию. Кумулятивная частота развития НЯ всех степеней тяжести со стороны системы крови достигла пика в обеих группах на первом году терапии и выровнялась в течение последующих 5 лет. Комбинация палбоциклиба и эндокринной терапии обладает предсказуемым и хорошо охарактеризованным профилем безопасности.

#### 4.3.2.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес

В исследовании PALOMA-1 СНЯ, развившиеся у >1 участницы исследования, принимавшей комбинацию палбоциклиба и летрозола, включали тромбоэмболию легочной артерии (3 [4%] случая), боль в спине (2 [2%] случая) и диарею (2 [2%] случая). В исследовании PALOMA-2 СНЯ (вне зависимости от причинно-следственной связи) наблюдали у 19,6 % пациенток, получавших палбоциклиб и летрозол; у 7 из них (1,6%) зарегистрировали фебрильную нейтропению, которую рассматривали как СНЯ. В исследовании PALOMA-3 СНЯ (вне зависимости от причинно-следственной связи) отметили у 13% участниц исследования, получавших фулвестрант и палбоциклиб. В рамках исследования PALLAS СНЯ зарегистрировали у 12,4% пациенток, принимавших палбоциклиб в сочетании с эндокринной терапией. Летальных исходов, связанных с лечением, в клинических исследованиях не зарегистрировали.

#### 4.3.2.4. Лабораторные отклонения

Во всех клинических исследованиях палбоциклиба II и III фазы наблюдали отклонения общего анализа крови. Эти изменения лабораторных показателей являются клинически значимыми проявлениями гематологической токсичности палбоциклиба, которые выражаются в виде нейтропении, анемии и/или лейкопении. По данным долгосрочного наблюдения за участницами исследования PALOMA-1, нейтропения любой степени тяжести встречалась у 75% пациенток и 3–4 степени тяжести – у 59% пациенток. Развитие нейтропении и иных проявлений гематологической токсичности может потребовать модификации дозы палбоциклиба в соответствии с алгоритмом.

#### 4.3.2.5. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями

Поскольку палбоциклиб главным образом метаболизируется изоферментом CYP3A и ферментом сульфотрансферазой SULT2A, необходимо избегать одновременного приема мощных ингибиторов изофермента CYP3A, которые могут повышать концентрацию палбоциклиба в плазме крови и за счет этого усиливать проявления его токсичности, в частности гематологической. Одновременный прием палбоциклиба с мощными индукторами изофермента CYP3A может привести к снижению концентрации палбоциклиба в плазме крови и к соответствующему снижению его терапевтического эффекта. В связи с тем, что сам палбоциклиб является зависимым от времени ингибитором изофермента CYP3A, доза препаратов с узким терапевтическим индексом должна быть уменьшена, поскольку палбоциклиб может увеличить их экспозицию.

В клинических исследованиях у пациенток с РМЖ было показано, что межлекарственные клинически значимые взаимодействия отсутствуют при совместном применении палбоциклиба с летрозолом, фулвестрантом, гозерелином или тамоксифеном.

У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью фармакокинетические показатели палбоциклиба не отличаются от показателей пациентов без этой патологии, коррекции дозы палбоциклиба не требуется.

#### 4.3.2.6. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями

Полная отмена терапии, связанная с развитием НЯ, потребовалась у 4,1% пациенток, получавших палбоциклиб в любой комбинации в клинических исследованиях PALOMA-1, PALOMA-2 и PALOMA-3, а снижение дозы лекарственного средства вследствие развития НЯ любой степени тяжести потребовалось 34,4% пациентов, получавших палбоциклиб в любой комбинации.

### 4.3.3. Пострегистрационный опыт применения

Оригинальный лекарственный препарат Итулси (первоначально Ибранса), 75, 100 и 125 мг, капсулы, производства Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США, был зарегистрирован в РФ в 2016 г. (ЛП-003878 от 05.10.2016 г.), а в 2022 г. его регистрационное досье было приведено в соответствие требованиям ЕАЭС (ЛП-№(000570)-(РГ-RU) от 14.02.2022) (14). В настоящее время палбоциклиб включен в клинические рекомендации по лечению рака молочной железы, разработанные Ассоциацией онкологов России, Общероссийской общественной организацией «Российское общество клинической онкологии», Общероссийской общественной организацией «Российское общество онкомаммологов», которые были одобрены Научно-практическим Советом Минздрава РФ (2), что позволяет считать опыт его применения в соответствии с зарегистрированными показаниями в достаточной степени обширным.

## Список литературы

1. BeaverJA, Amiri-KordestaniL, CharlabR, ChenW, PalmbyT, TilleyA, идр. FDA Approval: Palbociclib for the Treatment of Postmenopausal Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 1 ноябрь 2015 г.;21(21):4760–6.

2. Cadoo KA, Gucalp A, Traina TA. Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer. Breast Cancer (Dove Med Press). 2014 г.;6:123–33.

3. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, идр. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). Breast Cancer Res Treat. сентябрь 2020 г.;183(2):419–28.

4. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, идр. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 17 ноябрь 2016 г.;375(20):1925–36.

5. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, идр. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. апрель 2016 г.;17(4):425–39.

6. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, идр. Overall Survival With Palbociclib And Fulvestrant in Women With HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-Blind, Phase 3 Randomized Study. Clin Cancer Res. 12 май 2022 г.;clincanres.0305.2022.

7. Wilson FR, Varu A, Mitra D, Cameron C, Iyer S. Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. ноябрь 2017 г.;166(1):167–77.

8. Ibrance®. Product monograph. Pfizer Canada ULC [Интернет]. 2021. Доступно на: https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202107/Ibrance\_PM\_EN\_243405\_15-Jul-2021.pdf

9. XuB, LiH, ZhangQ, SunW, YuY, LiW, и др. Pharmacokinetics, safety, activity, and biomarker analysis of palbociclib plus letrozole as first-line treatment for ER+/HER2- advanced breast cancer in Chinese women. Cancer Chemother Pharmacol. июль 2021 г.;88(1):131–41.

10. Flaherty KT, Lorusso PM, Demichele A, Abramson VG, Courtney R, Randolph SS, идр. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. Clin Cancer Res. 15 январь 2012 г.;18(2):568–76.

11. Shah M, Nunes MR, Stearns V. CDK4/6 Inhibitors: Game Changers in the Management of Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer? Oncology (Williston Park). 15 май 2018 г.;32(5):216–22.

12. Ibrance®. Assessment report. European Medicines Agency [Интернет]. 2016. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report\_en.pdf

13. Ibrance®. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical pharmacology review(s). Application number: 207103Orig1s000 [Интернет]. fda.gov. 2015. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2015/207103orig1s000clinpharmr.pdf

14. Masuda N, Inoue K, Nakamura R, Rai Y, Mukai H, Ohno S, идр. Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. Int J Clin Oncol. 2019 г.;24(3):262–73.

15. Ibrance®. Highlights of prescribing information. FDA [Интернет]. 2019. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2019/207103s008lbl.pdf

16. Del Re M, Omarini C, Diodati L, Palleschi M, Meattini I, Crucitta S, идр. Drug-drug interactions between palbociclib and proton pump inhibitors may significantly affect clinical outcome of metastatic breast cancer patients. ESMO Open. октябрь 2021 г.;6(5):100231.

17. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, идр. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. январь 2015 г.;16(1):25–35.

18. Nathan MR, Schmid P. A Review of Fulvestrant in Breast Cancer. Oncol Ther. 2017 г.;5(1):17–29.

19. Ibrance®. Summary of product characteristics. European Medicines Agency [Интернет]. [цитируется по 24 декабрь 2022 г.]. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\_en.pdf

20. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerra M, идр. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. февраль 2021 г.;22(2):212–22.

21. Finn RS, Rugo HS, Gelmon KA, Cristofanilli M, Colleoni M, Loi S, идр. Long-Term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination with Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Updated Analysis with up to 5 Years of Follow-Up. Oncologist. май 2021 г.;26(5):e749–55.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-PLB (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат палбоциклиба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату палбоциклиба Итулси® (Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-PLB, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата палбоциклиба. Поскольку лекарственный препарат DT-PLB является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Палбоциклиб действует в контрольной точке клеточного цикла G1/S. Будучи высокоспецифичным ингибитором CDK4/6 палбоциклиб не проявляет выраженной активности в отношении других киназ. Для изучения палбоциклиба было проведено большое количество доклинических исследований в условиях *in vitro* и *in vivo*, которые позволили оценить его фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства.

В экспериментах на клеточных линиях РМЖ человека палбоциклиб был наиболее эффективен в отношении люминального ER+ подтипа, а еще более выраженное ингибирование клеточной пролиферации и индукцию клеточного старения палбоциклиб продемонстрировал в сочетании с антиэстрогенами. В экспериментах на ER+ клеточных линиях палбоциклиб проявлял синергизм с тамоксифеном, а на HER2+ клеточных линиях – с трастузумабом.

На мышиных моделях РМЖ с нормальной экспрессией pRb наблюдали выраженную противоопухолевую активность палбоциклиба. Также он обладал выраженным ингибирующим действием на пролиферацию опухолевых клеток ксенотрансплантатов носоглоточной карциномы, плоскоклеточной карциномы полости рта и карциномы толстой кишки человека, глиобластомы и предстательной железы. На моделях *in vitro* и *in vivo* наблюдали синергетическое или аддитивное противоопухолевое действие при использовании палбоциклиба с такими лекарственными средствами, как нератиниб, САГК, PF-04691502 (ингибитор PI3K/mTOR), сунитиниб и афатиниб.

В исследованиях вторичной фармакодинамики палбоциклиба отметили снижение интенсивности воспаления у склонных к развитию волчанки мышей; снижение гибели кардиомиоцитов и сохранение сердечной функции у мышей с экспериментальной диабетической кардиомиопатией; подавление опосредованной IgE активации тучных клеток; снижение пролиферации аномальных гладкомышечных клеток легочных артерий у мышей с экспериментальной легочной артериальной гипертензией.

В исследованиях фармакологической безопасности введение палбоциклиба собакам сопровождалось негативным воздействием на сердечно-сосудистую и легочную функцию при экспозиции, в 4 и 50 раз соответственно превышающей экспозицию у человека при приеме в дозе 125 мг/сут. Палбоциклиб не оказывал неблагоприятного воздействия на функцию центральной нервной системы в эксперименте на крысах.

Токсикологическая программа изучения палбоциклиба включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость, фототоксичность, иммунотоксичность). Палбоциклиб вызывал обратимое угнетение костного мозга, что отличает его от апоптотической гибели клеток, которую влечет за собой применение цитотоксических химиотерапевтических лекарственных средств. Также введение палбоциклиба вызывало нарушения регуляции концентрации глюкозы из-за дегенерации β-клеток поджелудочной железы у молодых, но не у пожилых крыс. Для палбоциклиба при внутрижелудочном введении крысам не отметили характерных для абемациклиба проявлений токсичности в отношении кишечника.

В исследованиях генотоксичности палбоциклиб вызывал образование микроядер посредством анеугенного механизма в клетках яичников китайского хомячка *in vitro* и в костном мозге самцов крыс *in vivo*. Доза, не оказывающая явного анеугенного действия, приблизительно в 7 раз превышала уровень экспозицию у человека при приеме терапевтической дозы. В исследовании канцергенности на крысах зарегистрировали повышенную частоту развития опухолей из микроглиальных клеток в центральной нервной системе у самцов. Доза палбоциклиба, не оказывающая явного канцерогенного действия, составила у самцов крыс 10 мг/кг/сут (приблизительно в 2 раза выше уровня воздействия на человека при приеме терапевтической дозы). Релевантность этого наблюдения у крыс применительно к терапии у человека неизвестна.

В исследованиях токсичности при многократном введении у самцов крыс и собак наблюдали патологические изменения в яичках, придатках яичка, предстательной железе и семенных пузырьках. Эти изменения регистрировали у крыс при экспозиции, в ≥9 раз превышающей таковую у человека. Изменения в репродуктивных органах самцов были частично обратимы после перерыва во введении лекарственного средства продолжительностью 4 и 12 недель у крыс и собак соответственно. Несмотря на эти наблюдения, не наблюдали какого-либо влияния палбоциклиба на спаривание или фертильность у самцов, однако самки, которые спаривались с этими самцами, имели более низкие показатели частоты наступления беременности. При введении токсичной для матери дозы у крыс наблюдали более низкую прибавку массы тела матери и снижение потребления пищи, что приводило к более низкой массе тела плодов. Тем не менее, в ходе исследования влияния на пренатальное и постнатальное развитие на крысах не было выявлено неблагоприятного воздействия на поколение F1.

В многочисленных доклинических исследованиях продемонстрирована противоопухолевая активность палбоциклиба, описано его цитостатическое действие, изучены механизмы действия палбоциклиба, описаны его вторичные фармакодинамические эффекты и параметры безопасности. Эффективность действия палбоциклиба сочетается с хорошо изученным фармакокинетическим и предсказуемым токсикологическим профилем. Согласованность научных оценок позволяет считать доказанным приемлемый уровень безопасности и эффективности палбоциклиба, а соотношение возможной пользы и потенциального риска при клиническом применении у человека по зарегистрированным показаниям – благоприятным.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-PLB (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат палбоциклиба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату палбоциклиба Итулси® (Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах палбоциклиба у человека, полученные в исследованиях препарата Итулси®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-PLB пока не проводилось.

Палбоциклиб показан для приема внутрь при лечении распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ при использовании в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве первой линии терапии или в сочетании с фулвестрантом у пациенток с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии.

В клинических исследованиях PALOMA-1 и PALOMA-2 с участием пациенток с местнораспространенным ER+ HER2- РМЖ, ранее не получавших системной терапии по поводу местнораспространенной формы заболевания, добавление палбоциклиба к терапии летрозолом было сопряжено с увеличением периода времени до прогрессирования заболевания (медиана ВБП 20,2 мес. в исследовании PALOMA-1 и 24,8 мес. в исследовании PALOMA-2). Хотя в исследовании PALOMA-1 отметили также и увеличение медианы ОВ, это увеличение не было существенным. По результатам исследования PALOMA-3 добавление палбоциклиба к терапии HR+ HER2- мРМЖ фулвестрантом существенно увеличило период времени до прогрессирования заболевания у пациенток, у которых ранее наблюдали прогрессирование заболевания на фоне применения предшествующей эндокринной терапии по поводу распространенного РМЖ (медиана ВБП 9,5 мес.). В этом исследовании более выраженный (по сравнению с применением фулвестранта в сочетании с плацебо) терапевтический эффект комбинации фулвестранта и палбоциклиба в отношении показателя ОВ сохранялся на протяжении более чем 6 лет у пациенток с HR+ HER2- распространенным РМЖ.

Было выполнено сравнение эффективности применения палбоциклиба в сочетании с летрозолом или палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом с эффективностью применения химиотерапевтических лекарственных средств у пациенток в постменопаузе с распространенным или метастатическим HR+ HER2- РМЖ, которые ранее не получали системной терапии по поводу местнораспространенной формы заболевания (первая линия) или у которых отметили прогрессирование заболевания после предшествующей эндокринной терапии или химиотерапии (вторая линия). В мета-анализ включили данные 60 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных с января 2000 г. по январь 2016 г., в которых сравнивали применение гормональной терапии, химиотерапии и/или химиотерапии в сочетании с биологическими лекарственными препаратами. Применение палбоциклиба в сочетании с летрозолом в качестве первой линии и использование палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом в качестве второй линии терапии распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ имело тенденцию быть более эффективным, чем ряд химиотерапевтических лекарственных средств.

По данным клинического исследования PALLAS, добавление палбоциклиба к эндокринной терапии не может быть рекомендовано к применению в рамках адъювантной терапии у пациенток с HR+ HER2- ранним РМЖ, поскольку не улучшает показатель выживаемости без признаков инвазивного заболевания по сравнению с применением только эндокринной терапии в этой популяции пациенток.

По данным исследований фармакокинетики палбоциклиба, после многократного приема равновесное состояние достигается к 19 сут, палбоциклиб накапливается в организме. Основными первичными путями метаболизма палбоциклиба являются окисление и сульфирование. В основном палбоциклиб выводится вместе с фекалиями в виде конъюгата с сульфаминовой кислотой. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью фармакокинетические показатели палбоциклиба не отличаются от показателей пациентов без этой патологии. Экспозиция палбоциклиба выше у представительниц монголоидной расы, чем у пациенток, не относящихся к этой расе. В исследовании влияния пищи на фармакокинетику палбоциклиба показатели AUC(0-∞) и Cmax были выше у здоровых добровольцев, принимавших палбоциклиб в форме капсул с пищей или через 1 ч после приема пищи и за 2 ч до следующего приема пищи по сравнению с показателями у участников исследования, принимавших палбоциклиб натощак.

Нейтропения является наиболее распространенным НЯ палбоциклиба: нейтропению 3–4 степени тяжести наблюдали у 54% пациенток, принимавших комбинацию летрозола и палбоциклиба, в исследовании PALOMA-1, у 66,4% – в исследовании PALOMA-2 и у 65% пациенток, получавших фулвестрант и палбоциклиб, в исследовании PALOMA-3. Подробный анализ данных безопасности, полученных в исследовании PALOMA-3, показал, что нейтропения возникала рано, была обратимой (в среднем 7 сут) и не была кумулятивной, то есть возникала все реже по мере приема последующих циклов терапии. По результатам анализа безопасности применения палбоциклиба на основе объединенных данных трех рандомизированных исследований в популяции пациенток с распространенным HR+ HER2- РМЖ, случаи нейтропении и инфекции любой степени тяжести чаще регистрировали у пациенток, принимавших палбоциклиб в сочетании с эндокринной терапией (82,1% и 59,2% соответственно), чем у пациенток, принимавших только эндокринную терапию (5,1% и 39,5% соответственно). Показатель ОР составил 1,6 (p = 0,0995) для инфекций 3–4 степени тяжести, 1,8 (p = 0,4358) для вирусных инфекций 3–4 степени тяжести, 1,4 (p = 0,0001) для инфекций и 30,8 (p <0,0001) для нейтропении. Развитие фебрильной нейтропении наблюдали у 1,4% пациенток, принимавших комбинацию палбоциклиба и эндокринной терапии. Кумулятивная частота развития НЯ всех степеней тяжести со стороны системы крови достигла пика на первом году терапии и выровнялась в течение последующих 5 лет. При этом механизм развития нейтропении под действием палбоциклиба не вызывает апоптоза гемопоэтических клеток-предшественников, за счет этого возможна быстрая обратимость нейтропении при приостановке терапии и/или снижении дозы.

Таким образом, в многочисленных клинических исследованиях подробно охарактеризованы особенности фармакокинетики палбоциклиба и описаны его фармакодинамические свойства, а также доказана эффективность палбоциклиба при лечении распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ при использовании в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве первой линии терапии или в сочетании с фулвестрантом у пациенток с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии. Палбоциклиб обладает приемлемым и предсказуемым профилем безопасности, который был подробно охарактеризован в ходе клинических исследований.

**Оценка пользы**

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

**Оценка риска**

Риск применения палбоциклиба связан, прежде всего, с возможными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР), сведения о которых представлены в таблице 5-1. Особое место среди НЛР занимает нейтропения (включая фебрильную нейтропению) и сопряженный со снижением количества нейтрофилов риск инфекций.

**Таблица 5-1.** Побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях.

| **Системно-органный класс** | **Очень часто**  **≥ 1/10** | **Часто**  **≥ 1/100 и < 1/10** | **Нечасто**  **≥ 1/1000 и < 1/100** |
| --- | --- | --- | --- |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | Инфекцииа |  |  |
| Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы | Нейтропения6  Лейкопенияв  Тромбоцитопенияг  Анемияд |  | Фебрильная нейтропения |
| Нарушения со стороны органа зрения |  | Нечеткость зрения  Увеличенное слезотечение  Сухость глаз |  |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Пониженный аппетит |  |  |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль | Дисгевзия |  |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |  | ИЗЛ/пневмонит\*, з  Носовое кровотечение |  |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Стоматите  Тошнота  Диарея  Рвота  Запор |  |  |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Сыпьж  Алопеция | Сухость кожных покровов |  |
| Общие нарушения и реакции в месте введения препарата | Утомляемость  Общая слабость  Гипертермия |  |  |
| Лабораторные показатели |  | Увеличение АЛТ  Увеличение ACT |  |
| **Примечание:**АЛТ – аланинаминотрансфераза; ACT – аспартатаминотрансфераза; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; \* – нежелательные реакции, идентифицированные в пострегистрационном периоде; а – термин «инфекции» включает все предпочтительные термины (ПТ), которые являются частью класса системы органов «Инфекции и инвазии»; 6 – термин «нейтропения» включает следующие предпочтительные термины: нейтропения, уменьшение количества нейтрофилов; в – термин «лейкопения» включает следующие предпочтительные термины: лейкопения, снижение концентрации лейкоцитов крови; г – термин «анемия» включает следующие предпочтительные термины: анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита; д – термин «тромбоцитопения» включает следующие предпочтительные термины: тромбоцитопения, снижение концентрации тромбоцитов; е – термин «стоматит» включает следующие предпочтительные термины: афтозный стоматит, хейлит, глоссит, глоссодиния, язвенный стоматит, воспаление слизистой оболочки полости рта, боль в ротовой полости, дискомфорт в ротоглоточной области, боль в ротоглоточной области, стоматит; ж – термин «сыпь» включает следующие предпочтительные термины: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь, дерматит, угревой дерматит; з – Термин «ИЗЛ/пневмонит» включает любые зарегистрированные термины, которые являются частью стандартизированного запроса MedDRA Интерстициальное заболевание легких (узкий). | | | |

В исследовании по протоколу №CL011051157 каждый доброволец получит по 2 приема палбоциклиба в разовой дозе 125 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 14 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности палбоциклиба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Лечение местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) в комбинации с:

- ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии или

- фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии.

### 5.3.2. Противопоказания

* повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата;
* необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось);
* беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось);
* детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

**С осторожностью**

Палбоциклиб мледует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A4, а также ингибиторами протонной помпы.

Палбоциклиб следует применять с осторожностью у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени.

Палбоциклиб следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Надлежащих и строго контролируемых исследований применения палбоциклиба у беременных женщин не проводилось. Учитывая данные, полученные на животных и механизм действия палбоциклиба, препарат может оказывать негативное воздействие на плод при применении у беременных женщин.

Палбоциклиб не рекомендуется применять у беременных женщин и у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции.

Женщины детородного возраста, принимающие палбоциклиб, или их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и, по меньшей мере, в течение 21 дня или в течение 97 дней после ее завершения у женщин и мужчин соответственно.

Исследования по оценке влияния палбоциклиба на выработку молока, выявлению присутствия лекарственного средства в грудном молоке или его воздействия на вскармливаемых грудным молоком детей у человека не проводились. Способность палбоциклиба проникать в женское грудное молоко не установлена. Пациентки, принимающие палбоциклиб, не должны кормить грудью.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Палбоциклиб следует принимать внутрь вместе с пищей приблизительно в одно и то же время каждый день.

Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя принимать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом.

Рекомендуемая схема приема: 125 мг 1 раз в сутки в течение 21 сут с последующим перерывом на 7 сут (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 сут). Ингибитор ароматазы в сочетании с палбоциклибом следует применять в соответствии с режимом дозирования, указанным в инструкции по медицинскому применению конкретного препарата.

Фулвестрант в сочетании с палбоциклибом следует применять в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в мес.

Перед началом и во время комбинированной терапии палбоциклибом и ингибитором ароматазы/фулвестрантом женщинам в пре- или перименопаузе необходимо назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой.

Мужчинам, получающим комбинированную терапию палбоциклибом и ингибитором ароматазы, рекомендуется назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой.

Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время.

**Модификации дозы**

Модификация дозы палбоциклиба рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости.

Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в следующих таблицах (Таблица 6-1, Таблица 6-2 и Таблица 6-3).

**Таблица 5-2.** Рекомендуемые модификации дозы палбоциклиба в случае нежелательных явлений.

| **Уровень дозирования** | **Доза** |
| --- | --- |
| Рекомендуемая доза | 125 мг/сут |
| Первое снижение дозы | 100 мг/сут |
| Второе снижение дозы | 75 мг/сут\* |
| **Примечание:**\* – если требуется снижение дозы ниже 75 мг/сут, следует отменить прием препарата. | |

Проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии палбоциклибом и в начале каждого цикла, а также на 15 день первых двух циклов и по клиническим показаниям.

Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов, проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов каждые 3 мес., до начала цикла и по клиническим показаниям.

**Таблица 5-3.** Модификация дозы палбоциклиба при развитии гематологической токсичностиa.

| **Степень тяжести по СТСАЕ** | **Модификации дозы** |
| --- | --- |
| 1 или 2 степень | Коррекции дозы препарата не требуется. |
| 3 степеньa | 1 день цикла:  Следует приостановить прием препарата до восстановления степени тяжести ≤ 2 и повторить общий анализ крови в течение 1 недели. При снижении степени тяжести до ≤ 2 начать следующий цикл *в прежней дозе.*  15 день первых двух циклов:  • Если на 15 день степень тяжести – 3, продолжайте прием палбоциклиба в текущей дозе до завершения цикла и повторите общий анализ крови на 22 день.  • Если на 22 день степень тяжести – 4, необходимо отменить палбоциклиб до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2 и возобновить терапию со следующей более низкой дозы.  Следует оценить необходимость снижения дозы при длительном (более 1 недели) снижении степени тяжести с 3 степени нейтропении или повторные повышения степени тяжести нейтропении до 3 в первый день последующих циклов терапии. |
| 3 степень АЧНб (500 – <1000 мм3) + лихорадка ≥ 38,5°С и/или инфекция | В любое время:  Необходимо отменить палбоциклиб до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы. |
| 4 степеньa | В любое время:  Необходимо отменить палбоциклиб до разрешения симптоматики до уровня ≤ 2. Возобновить терапию со следующей более низкой дозы. |
| **Примечание:**СТСАЕ – Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events); АЧН – абсолютное число нейтрофилов; НГН – нижняя граница нормы; степень тяжести указана в соответствии с СТСАЕ 4.0 (1 степень – АЧН < НГН [1500/мм3]; 2 степень – АЧН – 1000 – < 1500 мм3; 3 степень – 500 – < 1000 мм3; 4 степень – < 500 мм3); а – таблица относится ко всем гематологическим реакциям, за исключением лимфопении (если она не относится к клиническим проявлениям, например, оппортунистических инфекций); б АЧН: 1 степень – АЧН < НГН (1500/мм3); 2 степень – АЧН – 1000 – < 1500 мм3; 3 степень – 500 – < 1000 мм3; 4 степень – < 500 мм3. | |

**Таблица 5-4.** Модификация дозы палбоциклиба при развитии негематологической токсичности.

| **Степень тяжести по СТСАЕ** | **Модификации дозы** |
| --- | --- |
| 1 или 2 степень | Коррекции дозы препарата не требуется. |
| Негематологические токсические явления ≥ 3 степени (если они сохраняются несмотря на проведенное лечение) | Прекратить прием препарата до улучшения состояния до:  ≤ 1 степени;  ≤ 2 степени (если явления не представляют риска для безопасности пациента). Возобновите лечение с более низкой дозы. |
| **Примечание:**  СТСАЕ – Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events); степень тяжести указана в соответствии с СТСАЕ 4.0. | |

*Модификация дозы при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A*

Следует избегать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A и рассмотреть возможность одновременного применения с препаратами с минимальной или отсутствующей ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A.

Если невозможно избежать одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A, следует снизить дозу палбоциклиба до 75 мг 1 раз в сутки. Если применение мощного ингибитора изофермента CYP3A прекращено, по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора изофермента CYP3A дозу палбоциклиба следует увеличить до начальной (применявшейся до начала приема мощного ингибитора изофермента CYP3A).

Модификация дозы в зависимости от возраста, пола или массы тела пациента не требуется.

Необходимо полностью отменить палбоциклиб у пациентов с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) или пневмонитом тяжелой степени.

**Особые группы пациентов**

*Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется.

*Применение у детей*

Безопасность и эффективность палбоциклиба у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены.

*Нарушение функции печени*

Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза палбоциклиба у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по графику 3/1.

*Нарушение функции почек*

Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (КК ≥ 15 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Доступных данных по применению препарата у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов.

### 5.3.5. Побочное действие

В рамках клинических исследований снижение дозы в связи с развитием НЯ любой степени тяжести проводилось у 34,4% пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии. Полная отмена препарата, связанная с развитием НЯ, была отмечена у 4,1% пациентов, получавших палбоциклиб в комбинированной терапии.

Ниже перечислены побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований. НЛР приведены по системно-органным классам и частоте (Таблица 5-5). Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 – <1/10); нечасто (≥1/1000 – <1/100); редко (≥1/10000 – <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

**Таблица 5-5.** Побочные эффекты и нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях

| **Системно-органный класс** | **Очень часто**  **≥ 1/10** | **Часто**  **≥ 1/100 и < 1/10** | **Нечасто**  **≥ 1/1000 и < 1/100** |
| --- | --- | --- | --- |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | Инфекцииа |  |  |
| Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы | Нейтропения6  Лейкопенияв  Тромбоцитопенияг  Анемияд |  | Фебрильная нейтропения |
| Нарушения со стороны органа зрения |  | Нечеткость зрения  Увеличенное слезотечение  Сухость глаз |  |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Пониженный аппетит |  |  |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль | Дисгевзия |  |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |  | ИЗЛ/пневмонит\*, з  Носовое кровотечение |  |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Стоматите  Тошнота  Диарея  Рвота  Запор |  |  |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Сыпьж  Алопеция | Сухость кожных покровов |  |
| Общие нарушения и реакции в месте введения препарата | Утомляемость  Общая слабость  Гипертермия |  |  |
| Лабораторные показатели |  | Увеличение АЛТ  Увеличение ACT |  |
| **Примечание:**АЛТ – аланинаминотрансфераза; ACT – аспартатаминотрансфераза; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; \* – нежелательные реакции, идентифицированные в пострегистрационном периоде; а – термин «инфекции» включает все предпочтительные термины (ПТ), которые являются частью класса системы органов «Инфекции и инвазии»; 6 – термин «нейтропения» включает следующие предпочтительные термины: нейтропения, уменьшение количества нейтрофилов; в – термин «лейкопения» включает следующие предпочтительные термины: лейкопения, снижение концентрации лейкоцитов крови; г – термин «анемия» включает следующие предпочтительные термины: анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита; д – термин «тромбоцитопения» включает следующие предпочтительные термины: тромбоцитопения, снижение концентрации тромбоцитов; е – термин «стоматит» включает следующие предпочтительные термины: афтозный стоматит, хейлит, глоссит, глоссодиния, язвенный стоматит, воспаление слизистой оболочки полости рта, боль в ротовой полости, дискомфорт в ротоглоточной области, боль в ротоглоточной области, стоматит; ж – термин «сыпь» включает следующие предпочтительные термины: сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь, дерматит, угревой дерматит; з – Термин «ИЗЛ/пневмонит» включает любые зарегистрированные термины, которые являются частью стандартизированного запроса MedDRA Интерстициальное заболевание легких (узкий). | | | |

Самыми частыми нежелательными лекарственными явлениями любой степени тяжести у пациентов, получавших палбоциклиб в клинических исследованиях, были нейтропения, лейкопения, инфекции, утомляемость, тошнота, анемия, стоматит, алопеция и диарея.

В клинических исследованиях PALOMA-1, PALOMA-2 и PALOMA-3 снижение дозы препарата вследствие развития нежелательных реакций любой степени потребовалось 34,4% пациентов, получавших палбоциклиб в любой комбинации.

Полная отмена терапии, связанная с развитием нежелательных реакций, потребовалась у 4,1% пациентов, получавших палбоциклиб в любой комбинации в клинических исследованиях PALOMA-1, PALOMA-2 и PALOMA-3.

Самыми частыми (≥ 1%) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с летрозолом, были инфекции (4,6%) и фебрильная нейтропения (1,3%).

Самыми частыми (≥ 1%) серьезными нежелательными побочными эффектами у пациентов, получавших палбоциклиб с фулвестрантом, были инфекции (4,1%) и нейтропения (1,2%).

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

Антидот палбоциклиба неизвестен.

**Лечение**

Медицинская помощь при передозировке палбоциклибом должна включать общую поддерживающую терапию.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Палбоциклиб главным образом метаболизируется изоферментом CYP3A и ферментом сульфотрансферазой SULT2A1. *In vivo* палбоциклиб представляет собой зависимый от времени ингибитор изофермента CYP3A.

**Препараты, которые могут повышать концентрацию палбоциклиба в плазме крови**

*Ингибиторы изофермента CYP3A*

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием многократных доз 200 мг итраконазола с разовой дозой палбоциклиба 125 мг приводил к увеличению AUC(0-∞) и Сmax палбоциклиба приблизительно на 87% и 34% соответственно, по сравнению с разовой дозой палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии. Следует избегать одновременного приема мощных ингибиторов изофермента CYP3A, включая, помимо прочих: ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или грейпфрутовый сок.

**Препараты, которые могут снижать концентрации палбоциклиба в плазме крови**

*Индукторы изофермента CYP3A*

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием многократных доз 600 мг рифампицина (мощный индуктор CYP3A) с разовой дозой палбоциклиба 125 мг приводил к снижению AUC(0-∞) и Сmax палбоциклиба на 85% и 70% соответственно, по сравнению с разовой дозой палбоциклиба 125 мг в виде монотерапии. Данные исследования взаимодействия, проведенного на здоровых добровольцах, показывают, что многократный прием 400 мг модафинила (умеренного ингибитора CYP3A) одновременно с однократным приемом 125 мг палбоциклиба снижает AUC(0-∞) и Сmax палбоциклиба на 32% и 11% соответственно по сравнению с однократным приемом 125 мг палбоциклиба.

Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами изофермента CYP3A, включая, помимо прочих, карбамазепин, энзалутамид, фелбамат, невирапин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин, рифапентин и препараты зверобоя продырявленного.

Одновременный прием умеренных индукторов CYP3A (модафинил) может снизить содержание палбоциклиба в плазме крови у здоровых добровольцев на 32%. Умеренные ингибиторы CYP3A (например, бозентан, эфавиренц, этравирин, модафинил и нафциллин) можно применять одновременно с палбоциклибом только когда этого невозможно избежать. Коррекции дозы не требуется.

*Влияние препаратов, снижающих кислотность желудочного сока*

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием разовой дозы палбоциклиба 125 мг с многократными дозами ИПП рабепразола после приема пищи снижал Сmax палбоциклиба на 41% и незначительно влиял на AUC(0-∞) (увеличивал на 13%) по сравнению с приемом разовой дозы палбоциклиба в виде монотерапии.

Учитывая сниженный эффект антагонистов Н2 рецепторов и местных антацидов на pH желудочного сока по сравнению с ИПП, не имеется клинически значимого эффекта ИПП, антагонистов Н2 рецепторов или местных антацидов на экспозицию палбоциклиба после приема пищи.

Данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием разовой дозы палбоциклиба 125 мг с многократными дозами ИПП рабепразола натощак снижал AUC(0-∞) и Сmax палбоциклиба на 62% и 80% соответственно по сравнению с приемом разовой дозы палбоциклиба в виде монотерапии.

**Влияние палбоциклиба на другие лекарственные препараты**

Палбоциклиб при ежедневном приеме в дозе 125 мг и достижении равновесного состояния у человека обладает слабым ингибирующим действием в отношении изофермента CYP3A, зависящим от времени. В исследовании межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев одновременный прием мидазолама с многократными дозами палбоциклиба приводил к повышению значений AUC(0-∞) и Сmax мидазолама на 61% и 37% соответственно по сравнению с приемом мидазолама в виде монотерапии.

Доза препаратов с узким терапевтическим индексом (например, альфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус) должна быть уменьшена, поскольку палбоциклиб может увеличить их содержание.

*In vitro* палбоциклиб не оказывает ингибирующего действия на изоферменты CYP1А2,2А6, 2В6, 2С8, 2С9, 2С19 и 2D6, и не является индуктором изоферментов CYP1A2, 2В6, 2С8 и ЗА4 при концентрациях, используемых в клинической практике.

*Летрозол:* в клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы было показано, что при совместном применении палбоциклиба и летрозола межлекарственные клинически значимые взаимодействия между этими препаратами отсутствуют.

*Фулвестрант:* в клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы было показано, что при совместном применении палбоциклиба и фулвестранта межлекарственные клинически значимые взаимодействия между этими препаратами отсутствуют.

*Гозерелин:* в клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы было показано, что при совместном применении палбоциклиба и гозерелина межлекарственные клинически значимые взаимодействия между этими препаратами отсутствуют.

*Тамоксифен:* данные исследования межлекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев мужского пола показали, что при одновременном применении разовой дозы палбоциклиба с многократными дозами тамоксифена и при применении палбоциклиба в виде монотерапии степени лекарственного воздействия палбоциклиба были сопоставимы.

**Исследования белков-переносчиков *in vitro***

Исследования *in vitro* свидетельствуют, что палбоциклиб обладает слабо выраженной способностью ингибировать активность белков-переносчиков лекарственных веществ – Р-гликопротеина (Рgp, системно), белка резистентности рака молочной железы (BCRP, системно), переносчика органических анионов (ОАТ) 1, ОАТ3, переносчика органических катионов (ОСТ) 2, полипептида-переносчика органических анионов (OATP) 1B1, ОАТР1ВЗ и белка-переносчика солей желчных кислот (ВSEP) при концентрациях, применяемых в клинической практике. *In vitro* палбоциклиб обладает способностью ингибировать ОСТ1 при концентрациях, применяемых в клинической практике, так же, как и способностью ингибировать Рgp и BCRP в ЖКТ в предполагаемой клинической дозе.

Основываясь на данных, полученных в исследованиях *in vitro*, транспорт, опосредованный Рgp и BCRP, маловероятно влияет на продолжительность абсорбции палбоциклиба при приеме внутрь в терапевтических дозах.

### 5.3.8. Особые указания

**Женщины в пре- или перименопаузе**

При назначении палбоциклиба в комбинации с ингибитором ароматазы женщинам в пре- или перименопаузе обязательно проведение абляции/подавления функции яичников с помощью агониста ЛГРГ, что обусловлено механизмом действия ингибиторов ароматазы. Применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в пре- или перименопаузе изучалось только при одновременном назначении агониста ЛГРГ.

**Висцеральный криз**

Эффективность и безопасность палбоциклиба у пациентов с висцеральным кризом не изучалась.

**Нейтропения**

В клинических исследованиях палбоциклиба наблюдались случаи снижения количества нейтрофилов.

У пациентов, принимающих палбоциклиб в комбинации с летрозолом (PALOMA-1, PALOMA-2) или фулвестрантом (PALOMA-3), отмечали снижение числа нейтрофилов 3 степени тяжести и 4 степени тяжести в 56,1% и 10,6% соответственно.

Медиана времени до первого случая нейтропении любой тяжести составила 15 дней (12–700 дней), а медиана продолжительности нейтропении 3 степени тяжести составила 7 дней во всех трех рандомизированных клинических исследованиях.

Необходимо проведение мониторинга результатов общего анализа крови перед началом терапии палбоциклибом и в начале каждого цикла, а также на 15 день первых двух циклов и по клиническим показаниям.

Для пациентов, у которых максимальный уровень нейтропении выражается в 1 или 2 степени тяжести в первые 6 циклов, требуется проведение мониторинга результатов общего анализа крови для последующих циклов каждые 3 месяца, до начала цикла и по клиническим показаниям.

Для пациентов, у которых развивается 3 или 4 степень нейтропении, рекомендуется прекращение приема препарата, снижение дозы или перенос приема в начальном цикле терапии. Необходимо осуществлять соответствующий мониторинг.

**Интерстициальные заболевания легких/пневмонит**

Тяжелые, угрожающие жизни или фатальные случаи ИЗЛ и/или пневмонита могут возникнуть у пациентов, получающих лечение ингибиторами CDK 4 и 6, включая палбоциклиб в комбинации с эндокринной терапией.

В клинических исследованиях у 1,4% пациентов, получавших лечение палбоциклибом, были отмечены случаи ИЗЛ/пневмонита любой степени тяжести, у 0,1% пациентов 3 степени тяжести. Случаи 4 степени тяжести или фатальные не были зарегистрированы. Дополнительные случаи ИЗЛ/пневмонита с летальным исходом наблюдались в пострегистрационном периоде.

Необходимо наблюдать пациентов на предмет развития легочных симптомов, указывающих на наличие ИЗЛ/пневмонита (например, гипоксии, кашля, одышки). Пациенты, у которых впервые наблюдаются или ухудшаются респираторные симптомы, и у которых подозревается развитие ИЗЛ/пневмонита, следует незамедлительно приостановить применение палбоциклиба и оценить состояние пациента. Необходимо полностью отменить палбоциклиб у пациентов с ИЗЛ или пневмонитом тяжелой степени.

**Инфекции**

Поскольку палбоциклиб обладает способностью подавлять функции костного мозга, он может быть причиной предрасположенности пациентов к инфекциям.

Случаи инфекций любой степени тяжести в большей степени были отмечены у пациентов, получавших палбоциклиб в комбинации с летрозолом или фулвестрантом (54,7%), по сравнению с пациентами, получавшими только летрозол или фулвестрант (36,9%). У 4,5% и 0,7% пациентов, получавших палбоциклиб в любой из двух комбинаций, имели место инфекции 3 или 4 степени тяжести соответственно, по сравнению с пациентами, получавшими только летрозол или фулвестрант (2,5% и 0% соответственно).

При возникновении признаков или симптомов инфекции следует назначить соответствующую лекарственную терапию.

Врачи должны проинформировать пациентов о необходимости срочно сообщать о любых эпизодах лихорадки.

**Нарушение функции печени**

Палбоциклиб следует применять с осторожностью у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени, при этом проводя тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсичности.

**Нарушение функции почек**

Палбоциклиб следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, при этом проводя тщательный мониторинг на предмет возникновения признаков токсичности.

**Одновременная терапия ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4**

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут привести к повышению токсичности. Необходимо избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A во время терапии палбоциклибом. Возможность одновременного применения следует рассматривать только после тщательной оценки потенциальной пользы и рисков. Если нельзя избежать одновременного назначения сильных ингибиторов изофермента CYP3A, дозу палбоциклиба следует снизить до 75 мг 1 раз в сутки. Если одновременное применение сильного ингибитора прекращено, следует повысить дозу палбоциклиба (по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора) до дозы, которую пациент принимал до начала терапии сильным ингибитором изофермента CYP3A.

При одновременном назначении индукторов изофермента CYP3A может ослабевать воздействие палбоциклиба и, следовательно, может возникать риск недостаточной эффективности. Из этого следует, что необходимо избегать одновременного применения палбоциклиба и сильных индукторов изофермента CYP3A4. При одновременном применении палбоциклиба и умеренных индукторов изофермента CYP3A коррекция дозы не требуется.

**Репродуктивная функция**

Клинические данные о воздействии палбоциклиба на репродуктивную функцию у женщин отсутствуют. Мужчинам перед началом лечения палбоциклибом следует рассмотреть возможность консервации спермы.

Женщины, способные к деторождению, которые получают этот препарат или их партнеры мужского пола, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции.

### 5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования по влиянию палбоциклиба на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако пациентам, которые при приеме палбоциклиба испытывают утомляемость, следует проявлять осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Палбоциклиб является высокоспецифичным ингибитором CDK4/6, предназначенным для приема внутрь при лечении распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ. Ингибиторы CDK4/6 продемонстрировали существенное улучшение показателя ВБП при использовании в комбинации с ИА в качестве первой линии терапии или в сочетании с фулвестрантом у пациенток с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии.

В многочисленных доклинических исследованиях продемонстрирована противоопухолевая активность палбоциклиба, описано его цитостатическое действие, изучены механизмы действия палбоциклиба, описаны его вторичные фармакодинамические эффекты и параметры безопасности. Эффективность действия палбоциклиба сочетается с хорошо изученным фармакокинетическим и предсказуемым токсикологическим профилем.

По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований, применение палбоциклиба в сочетании с летрозолом в качестве первой линии и использование палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом в качестве второй линии терапии распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ характеризовалось более высокой эффективностью, чем ряд химиотерапевтических лекарственных средств, используемых для лечения этой патологии. В клинических исследованиях PALOMA-1 и PALOMA-2 добавление палбоциклиба к терапии местно-распространенного ER+ HER2- РМЖ летрозолом было сопряжено с увеличением показателя ВБП. По результатам исследования PALOMA-3, добавление палбоциклиба к терапии HR+ HER2- мРМЖ фулвестрантом также существенно увеличило значение ВБП у пациенток, у которых ранее наблюдали прогрессирование заболевания на фоне применения предшествующей эндокринной терапии по поводу распространенного РМЖ. Наиболее распространенным НЯ, связанным с применением палбоциклиба, является нейтропения, которая возникает по уникальному механизму, при котором остановка клеточного цикла происходит без гибели гемопоэтических стволовых клеток. Это обуславливает быструю обратимость нейтропении при приостановке терапии и/или снижении дозы.

Таким образом, в многочисленных клинических исследованиях охарактеризованы особенности фармакокинетики палбоциклиба и описаны его фармакодинамические свойства, а также доказана эффективность палбоциклиба при лечении распространенного или метастатического HR+ HER2- РМЖ при использовании в комбинации с ИА в качестве первой линии терапии или в сочетании с фулвестрантом у пациенток с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии. Палбоциклиб обладает приемлемым и предсказуемым профилем безопасности, который был подробно охарактеризован в ходе клинических исследований.

DT-PLB, капсулы, 125 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату палбоциклиба - Итулси®, капсулы, 125 мг (Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Итулси®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.