

Анализ региональной клинической практики применения CDK4/6 – ингибитора рибоциклиба как механизм интеграции научно-исследовательского подхода в организацию лекарственного обеспечения

А.Ю. Горяинова^{1,2✉}, mashelueva@yandex.ru, Р.А. Мурашко^{1,2}, С.В. Шаров^{1,2}, Д.Н. Кугаевский¹, А.И. Стукань^{1,2}, Е.В. Лымарь¹

¹ Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

² Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. Внедрение данных регистрационных исследований в клиническую практику зачастую представляет ряд проблем, обусловленных гетерогенностью популяции больных, отсутствием единообразия мышления клиницистов и организационными трудностями. На примере изучения алгоритма назначения рибоциклиба в когорте больных одного региона в современных реалиях и возможностях лекарственного обеспечения мы показали основные спорные моменты реализации результатов клинических исследований в повседневной практике онколога.

Цель. Проанализировать предварительные результаты лечения больных гормон-рецептор-позитивным Her-2 отрицательным метастатическим раком молочной железы с использованием рибоциклиба в рутинной клинической практике с учетом влияния особенностей регионального лекарственного обеспечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных (n = 56), принимавших рибоциклиб в плане комбинированной гормонотерапии метастатического гормонозависимого Her-2 негативного рака молочной железы, в практике онкологов Краснодарского края с 2019 по 2022 г.

Результаты. На момент сбора и анализа данных при общем времени наблюдения за больными 29 месяцев медиана общей выживаемости не была достигнута, живы и продолжили наблюдение 52 пациента (92,9%). Медиана выживаемости без прогрессирования также не была достигнута: прогрессирование заболевания было зарегистрировано у 19 больных (33,9%), 37 пациентов (66,1%) продолжили лечение. Всего 14 из 56 больных (25,1%) получили терапию рибоциклибом в сочетании с препаратами для эндокринотерапии в первой и второй линиях. Наилучшие результаты продемонстрировали больные с высоким уровнем экспрессии рецепторов прогестерона в опухоли (p = 0,005), низким уровнем индекса пролиферативной активности Ki67 (p = 0,035), без метастатического висцерального поражения (p = 0,034), получившие минимальное количество линий терапии до назначения рибоциклиба (p = 0,029). Результаты клинической части исследования стали доступны благодаря своевременной оптимизации процессов регионального лекарственного обеспечения с созданием и постоянным контролем клиницистами устойчивой когорты больных в виде актуализируемых регистров.

Выводы. Внедрение опыта и знаний клинических онкологов в процесс управления лекарственным обеспечением и его оптимизацией с учетом понимания данных об эффективности и токсичности препарата является перспективным направлением и требует дальнейшего обсуждения.

Ключевые слова: гормон-рецептор-позитивный рак молочной железы, ингибиторы циклинзависимых киназ, CDK 4/6, гормонотерапия, рибоциклиб, метастатический рак молочной железы, лекарственное обеспечение

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Кугаевский Д.Н., Стукань А.И., Лымарь Е.В. Анализ региональной клинической практики применения CDK4/6 – ингибитора рибоциклиба как механизм интеграции научно-исследовательского подхода в организацию лекарственного обеспечения. *Медицинский совет.* 2023;17(11):119–130. <https://doi.org/10.21518/ms2023-201>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the regional clinical use of CDK4/6 inhibitor ribociclib as a mechanism of integration of a research approach in drug provision

Alla Yu. Goryainova^{1,2✉}, mashelueva@yandex.ru, Roman A. Murashko^{1,2}, Sergey V. Sharov^{1,2}, Anastasia I. Stukan^{1,2}, Dmitry N. Kugaevsky¹, Elena V. Lyamar¹

¹ Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

² Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. Implementation of data from registration studies into clinical practice often presents a number of problems due to the heterogeneity of the patient population, the lack of uniformity of thinking among clinicians, and organizational difficulties. Using the example of studying the algorithm for prescribing ribociclib in a cohort of patients from one region in modern

realities and the possibilities of drug provision, we have shown the main controversial points in the implementation of the results of clinical trials in the daily practice of an oncologist.

Aim. The purpose of this study was to analyze our own preliminary results of the treatment of patients with hormone-receptor-positive Her-2-negative metastatic breast cancer using ribociclib in the routine practice of prescribing CDK4/6 inhibitors outside of clinical trials, taking into account the peculiarities of regional drug supply.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of patients ($n = 56$) who took ribociclib in terms of combined hormone therapy for metastatic hormone-dependent Her-2 negative breast cancer in the practice of oncologists in the Krasnodar Territory from 2019 to 2022 was carried out.

Results. At the time of data collection and analysis, with a total follow-up time of 29 months, the median overall survival was not achieved, 52 patients (92.9%) were alive and continued to follow up. The median progression-free survival was also not reached: disease progression was recorded in 19 patients (33.9%), 37 patients (66.1%) continued treatment. A total of 14 out of 56 patients (25.1%) received ribociclib therapy in combination with drugs for endocrine therapy in the first and second lines. The best results were demonstrated by patients with a high level of expression of progesterone receptors in the tumor ($p = 0.005$), a low level of Ki67 proliferative activity index ($p = 0.035$), without metastatic visceral lesions ($p = 0.034$), who received the minimum number of lines of therapy before the appointment of ribociclib ($p = 0.029$). The results of the clinical part of the study became available due to the timely optimization of regional drug supply processes with the creation and constant monitoring by clinicians of a stable cohort of patients in the form of updated registers.

Conclusions. The introduction of the experience and knowledge of clinical oncologists into the process of drug supply management and its optimization, taking into account the understanding of data on drug efficacy and toxicity, is a promising direction and requires further discussion.

Keywords: hormone-receptor-positive breast cancer, cyclin-dependent kinase inhibitors, CDK 4/6, hormone therapy, ribociclib, metastatic breast cancer, drug supply

For citation: Goryainova A.Yu., Murashko R.A., Sharov S.V., Kugaevsky D.N., Stukan A.I., Lyamar E.V. Analysis of the regional clinical use of CDK4/6 inhibitor ribociclib as a mechanism of integration of a research approach in drug provision. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):119–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-201>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) за последние годы вышел на позицию не только медицинской, но и социальной проблемы. Связано это с существенными цифрами заболеваемости и преимущественно молодым возрастом больных. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями РМЖ занимает второе место после злокачественной патологии кожи и составляет 11,6%, при этом уверенно лидируя в качестве ведущей онкопатологии среди женского населения (21,2%). В наиболее социально активной возрастной группе населения 30–59 лет РМЖ имеет существенный удельный вес – 16,4% [1]. Выявление РМЖ в ряде случаев происходит в довольно поздних стадиях (III–IV – 27,7%). Суррогатным показателем эффективности существующего алгоритма лечения является наибольший удельный вес для РМЖ среди больных, наблюдающихся по поводу злокачественного новообразования 5 лет и более (20,6%) [2]. Таким образом, сегодня клиницисты и организаторы здравоохранения имеют такое явление, как непрерывное нарастание накопленного контингента, нуждающегося в лечении и динамическом наблюдении при относительно стабильных показателях финансирования. В сложившихся условиях особенно важным становится адекватное распределение имеющихся ресурсов с формированием групп приоритетности для различных лекарственных позиций.

Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK4/6) являются мощнейшими агентами для лечения гормон-рецептор-положительного Her-2-неу-негативного (HR+/Her-2-) РМЖ с доказанной высокой эффективностью в большом количестве исследований и в клинической практике [3]. Однако высокая стоимость противоопухолевых препаратов – все более обсуждаемая проблема в медицинских сообществах большинства государств. Поэтому существует риск формирования такого явления, как предпочтение при планировании лекарственного обеспечения и клинического ведения больных препаратов с низкой или недоказанной эффективностью, но меньшей стоимостью, что имеет отдаленные последствия в виде «побочных» дополнительных затрат на последующее лечение и реабилитацию онкологических больных [4]. Стоит отметить, что фармакоэкономический анализ, основанный на окончательных результатах исследований MONALEESA-2, показал большую экономическую эффективность рибоциклиба, обусловленную управляемой токсичностью и удобством формы выпуска [5]. В сложившихся условиях анализ собственной клинической практики каждого конкретного онкологического центра с целью совершенствования лечебного и организационного процесса для данного класса препаратов является крайне актуальным. Возможно, такая тактика позволит эффективнее внедрять результаты клинических исследований в повседневные алгоритмы ведения больных.

Формирование представлений об управлении клеточным циклом – фундаментальная основа рандомизированных клинических исследований рибоциклиба

Как правило, отсутствие удовлетворенности клинических потребностей специалистов и пациентов, реже – поиск фармакоэффективности, является двигателем прогресса в поиске новых терапевтических опций, в том числе при лечении HR+/Her-2- РМЖ [6]. В исследовании, включившем 815 пациентов с метастатическим РМЖ, была показана самая продолжительная выживаемость для больных с иммуногистохимическим подтипом РМЖ HR+/Her-2+ (медиана 34,4 месяца) по сравнению с 24,8 месяцами для подтипа HR+/Her-2- [7], что говорит о значительных более ранних успехах в лечении Her-2 позитивного РМЖ. Несмотря на высокую эффективность гормонотерапии в лечении HR+/Her-2- РМЖ, значительного прироста выживаемости до появления CDK4/6-ингибиторов достичь не удалось, в том числе за счет формирования гормонорезистентности. Преодоление гормонорезистентности путем индукции клеточного старения вне зависимости от функционального состояния и уровня активности эстрогенового рецептора за счет воздействия на экспрессию циклина D1 и фосфорилирования белка-супрессора опухоли ретинобластомы зарекомендовало себя в качестве эффективной концепции [8].

Вопрос управления клеточным циклом как терапевтической мишенью не так молод, как может показаться на первый взгляд. Исследования *in vitro*, начавшиеся в первом десятилетии текущего века, показали значение ингибирования различных фаз клеточного цикла для регрессии опухоли [9]. Интерес к циклинзависимым киназам был обусловлен тем, что в генезе большинства неоплазий были характерные совпадения: в качестве ключевых регуляторов клеточного цикла, вызывающих гиперфосфорилирование гена-супрессора ретинобластомы, сдерживающего прогрессирование от G1 до S-фазы, выступали именно данные соединения [10, 11]. Однако концепция неселективного CDK-ингибирования не была принята в связи с высокой токсичностью препаратов первого поколения. Высокоспецифичные ингибиторы CDK4/6, вызывающие обратимую приостановку клеточного цикла в фазе G1 стали новым классом высокоэффективных соединений для лечения метастатического гормонозависимого РМЖ [12, 13].

Рибоциклиб (LEE011), один из селективных ингибиторов CDK4/6, зарегистрировался для медицинского применения в марте 2017 г. на основании успешных доклинических и клинических испытаний, в которых он проявил свою активность в отношении ряда опухолей (меланома, рак легкого, нейробластома, лимфома, рак молочной железы). Однако наилучшую активность удалось запечатлеть при использовании на эстрогензависимых клеточных линиях [14]. Клиническая активность рибоциклиба впервые была оценена в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании MONALEESA-2, включившем 668 больных с HR+/Her-2- метастатическим РМЖ в постменопаузе. Комбинация рибоциклиб +

летрозол значительно выигрывала в показателе времени без прогрессирования по сравнению с комбинацией плацебо + летрозол в первой линии терапии (медиана времени без прогрессирования не достигнута в группе рибоциклиба по сравнению с 14,7 месяца в группе плацебо; OR = 0,56; $p = 3,29 \times 10^{-6}$). Показатель выживаемости без прогрессии по истечении 12 месяцев терапии составил 72,8% в группе рибоциклиб + летрозол по сравнению с 60,9% в группе плацебо +летрозол [15, 16].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы MONALEESA-7, более позднее, было проведено для оценки эффективности и безопасности комбинации рибоциклиба и эндокринной терапии у больных в пременопаузе с HR+/Her-2- метастатическим РМЖ. Комбинированная гормонотерапия предусматривала использование в качестве гормонотерапевтического препарата тамоксифен либо нестероидный ингибитор ароматазы на фоне овариальной медикаментозной супрессии. Увеличение интервала без прогрессирования составило 11 месяцев при снижении относительного риска прогрессирования и смерти на 45%, что дополнительно подтвердило эффективность добавления CDK4/6 ингибиторов к стандартной эндокринотерапии первой линии вне зависимости от менопаузального статуса больных [17]. В дальнейшем в точке среза данных 42 месяца медиана общей выживаемости в группе рибоциклиба достигнута не была, однако было показано увеличение общей расчетной выживаемости до 70,2% (95% ДИ, 63,5–76,0) в группе рибоциклиба по сравнению с группой плацебо 46,0% (95% ДИ, 32,0–58,9; $p = 0,00973$ по критерию логарифмического ранга) [18].

В сочетании с фулвестрантом в первой или второй линиях эндокринной терапии HR+/Her-2- метастатического РМЖ рибоциклиб также продемонстрировал свою эффективность в рандомизированном исследовании III фазы MONALEESA-3; медиана времени без прогрессирования составила 20,5 месяца (95% ДИ, 18,5–23,5) по сравнению с 12,8 месяцами в группе монотерапии фулвестрантом (95% ДИ, 10,9–16,3 месяцев; OR = 0,593; 95% ДИ, от 0,480 до 0,732; $p < 0,001$) [19]. Обновление данных при последующем наблюдении за больными показало увеличение общей выживаемости в группе комбинированной гормонотерапии рибоциклиб + фулвестрант по сравнению с фулвестрантом в монорежиме: скорректированная общая выживаемость через 42 месяца составила 57,8% (95% ДИ, 52,0–63,2) в группе рибоциклиб + фулвестрант и 45,9% (95% ДИ, 36,9–54,5) в группе плацебо + фулвестрант, при снижении относительного риска смерти на 28% в группе комбинированной гормонотерапии (OR = 0,72; 95% ДИ 0,57–0,92; $p = 0,00455$) [20].

Поздние наблюдения за больными в рандомизированных исследованиях показали однозначное увеличение показателя общей выживаемости при добавлении рибоциклиба к стандартной гормонотерапии у больных HR+/Her-2- метастатическим РМЖ как в первой, так и во второй линиях с любым гормонотерапевтическим партнером, продемонстрировав увеличение медианы

общей выживаемости на 10–12 месяцев по сравнению со стандартной гормонотерапией. При этом результаты анализа подгрупп существенно не отличались от данных по общей выживаемости в цельных когортах [21, 22].

Расширение популяции больных как инструмент интеграции данных регистрационных исследований в клиническую практику

Регистрационные клинические исследования любого лекарственного препарата, и рибоциклиб не исключение, являются золотым стандартом получения и систематизации данных об эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов. Регистрационные исследования также дают ученым и врачам ответы на такие вопросы, как определение целевой популяции, оптимизация дозового режима [23]. Однако в настоящее время наметился тренд на исследование данных реальной клинической практики, дающих понимание эффективности и безопасности препарата в расширенной популяции, в том числе у больных групп особого интереса (с поражением центральной нервной системы (ЦНС), старшей возрастной группы, высокой коморбидности, с большой степенью распространенности опухолевого процесса с явлениями висцерального криза) [24]. Такие исследования позволяют оценить реальную пользу от лекарственного препарата в условиях различной приверженности больных лечению, необходимости коррекции соматической патологии и риска лекарственных взаимодействий, а также организационных и социальных трудностей, сопряженных с ограниченными ресурсами здравоохранения. По нашему мнению, исследования реальной клинической практики – это также дополнительный повод проанализировать собственный стиль повседневной лечебной работы для последующей возможной оптимизации и внедрения новых алгоритмов в лечение больных.

Исследование безопасности и эффективности рибоциклиба ComPLEEment-1, включившее 3246 пациентов, максимально приближенное к реальной клинической практике, подтвердило данные исследований MONALEESA-2 и MONALEESA-7 по использованию рибоциклиба в сочетании с нестероидным ингибитором ароматазы летрозолом в первой линии лекарственного лечения у пациентов с HR+/Her-2- метастатическим РМЖ [25]. Анализ подгрупп показал, что пользу от добавления рибоциклиба к стандартной терапии ингибитором ароматазы получили также пациенты с висцеральными метастазами, больные, ранее проходившие лечение цитостатическими препаратами по поводу метастазов заболевания, пациенты с поражением ЦНС, тяжелым общим состоянием по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [26, 27]. Крупное исследование расширенной когорты больных HR+/Her-2- метастатическим РМЖ позволило выработать различные подходы и алгоритмы в повседневной медицинской деятельности специалистов.

Понимание «ландшафта» собственных клинических данных и исходов лечения конкретных больных всегда крайне важно для каждого клинициста. Совместные разборы клинических случаев стали обычной практикой для

специалистов различных центров. Более продвинутые и амбициозные варианты – обзор собственного опыта применения методики или препарата и попытка сравнения личной практики конкретного центра с регистрационными исследованиями.

Анализ регистра пациентов KARMA, проведенный в Австралии, включивший 160 пациентов из 17 центров, продвинул понимание реальной клинической практики применения рибоциклиба значительно дальше: выживаемость без прогрессирования достигла более высоких по сравнению с данными исследования MONALEESA-2 значений (>36,5 месяцев). Токсичность была легко управляема с помощью стандартной редукции дозы [28]. Итальянские клиницисты также провели собственное наблюдение регистра из 64 больных HR+/Her-2- метастатическим РМЖ, получивших рибоциклиб в сочетании с эндокринотерапией, предприняв попытку сопоставления собственных данных с результатами исследования MONALEESA-7. У 57 пациентов были получены данные о клинических исходах: у 48 из них (84,2%) был достигнут клинический эффект (полный ответ у 7 больных (12,3%), частичный ответ – 17 больных (29,8%), стабилизация заболевания – 24 больных (42,1%), у 9 (15,8%) – прогрессирование опухолевого процесса. Часть пациентов (n = 15, 23,4%) нуждались в снижении дозы рибоциклиба в связи с развитием нежелательных реакций. Результаты были практически сопоставимы с регистрационным исследованием MONALEESA-7 [29].

Таким образом, регистры больных имеют огромное практическое значение, но также некоторые ограничения, т. к. не являются клиническим исследованием, но именно такой вариант самостоятельного анализа клинической практики позволяет оценить готовность конкретной территории или центра к внедрению результатов клинических испытаний в практику.

Клинический онкологический диспансер №1 Краснодара получил возможности применения рибоциклиба в сочетании с эндокринотерапией в 2019 г. Организация лекарственного обеспечения, нехватка информационных материалов на старте применения CDK4/6 ингибиторов, затруднения в понимании «портрета» пациента и недостаток мониторинга нежелательных явлений явились факторами, формирующими необходимость исследования территориальной когорты больных путем создания регистра для оценки и корректировки собственной клинической практики применения рибоциклиба.

Оценка предварительных результатов лечения больных HR+/Her-2- метастатическим РМЖ с использованием ингибитора CDK4/6 рибоциклиба в условиях реальной клинической практики онкологических учреждений Краснодарского края явилась основной **целью** исследования. Вторичной точкой, запланированной для обсуждения, явилось влияние территориальных особенностей и стиля организации лекарственного обеспечения на результаты комбинированной гормонотерапии с использованием CDK4/6 ингибиторов на примере рибоциклиба.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 01.01.2019 на территории Краснодарского края произошла кардинальная смена системы организации программ льготного лекарственного обеспечения в виде его централизации Министерством здравоохранения. Это потребовало создания персонализированных реестров обеспечения льготных категорий граждан в рамках реализации программ лекарственного обеспечения на базе Клинического онкологического диспансера №1 и интеграции медицинской информации и базисных знаний о клинических рекомендациях и данных регистрационных исследований лекарственных препаратов клиницистами – онкологами в систему планирования и распределения ресурсов территориального здравоохранения. На примере анализа территориального опыта использования рибоциклиба в схемах комбинированной гормонотерапии была продемонстрирована эффективность данной стратегии.

Мы провели анализ закупок, поставок и реализации рибоциклиба на территории Краснодарского края в период с 01.01.2020 по 31.12.2022, а также анализ возможного влияния организационных факторов на клинические параметры эффективности терапии. Все поставки лекарственного препарата с 2020 г. в аптечные организации края осуществлялись персонализировано, согласно реестрам, поддерживаемым в актуальном состоянии специалистами Клинического онкологического диспансера №1. Всего за исследованный период обеспечено рибоциклибом в сочетании с препаратами для эндокринотерапии метастатического РМЖ 157 больных. В связи с особенностями документооборота нам удалось проанализировать медицинскую документацию и исходы лечения 56 больных из данного регистра.

В клиническую часть анализа включались все пациенты с HR+/Her-2- метастатическим РМЖ, которые получали рибоциклиб в указанные временные промежутки и для которых были извлечены все полноценные необходимые клинические данные, вне зависимости от возраста, стадии заболевания, размера первичного очага, количества пораженных лимфатических узлов, степени злокачественности опухоли. Расчеты выборки в этой связи не производились, и исследование базировалось на доступных данных (табл.).

Исследование не ставило перед собой цель тестирования конкретной статистической гипотезы, в связи с наблюдательным характером анализа. При этом был предварительно запланирован анализ общей выживаемости пациентов, выживаемости без прогрессирования, со стратификацией пациентов по факторам неблагоприятного прогноза (уровню экспрессии прогестеронового рецептора (PR), показателям статуса Her-2-neu, величине индекса пролиферативной активности Ki67), комбинаторному партнеру для терапии в сочетании с рибоциклибом (ингибиторы ароматазы или фулвестрант), статусу и распространенности болезни на момент выявления диагноза (прогрессирование после радикального лечения по поводу РМЖ или исходно метастатический рак),

● **Таблица.** Исходные характеристики больных (n = 56) в зависимости от стадии заболевания, степени злокачественности опухоли, факторов стратификации

● **Table.** Baseline characteristics of patients (n = 56) according to clinical disease stage, tumour grade, and stratification factors

Стадирование, степень злокачественности, клинические/иммуногистохимические данные		n	%
		56	100
T	1	16	28,60
	2	29	51,80
	3	4	7,10
	4	7	12,50
N	1	16	28,60
	2	7	12,50
	3	4	7,10
	0	29	51,80
M	1	11	19,60
	0	45	80,40
G	1	10	17,80
	2	26	46,40
	3	17	30,40
ECOG	0	37	66,10
	1	17	30,40
	2	2	3,50
PRcat20	Менее 20%	20	85,70
	20–30%	36	64,30
	Более 30%	20	35,70
Ki67 cat20	Низкий	29	51,80
	Высокий	27	48,20
Her-2-neu	1+, 2+ (FISH негативные)	34	60,70
	0	22	39,30
Хирургическое лечение	Удаления первичной опухоли не было	9	16,10
	Удаление первичной опухоли выполнено	47	83,90
Препарат в комбинации с рибоциклибом	ИА (летрозол или анастрозол)	35	62,50
	Фулвестрант	21	37,50

а также в зависимости от сайтов метастазирования на момент назначения комбинированной гормонотерапии CDK4/6 ингибитором (наличие или отсутствие висцеральных метастазов).

Анализ проводился с использованием программного пакета SPSS 26 и включал методы описательной статистики, анализа выживаемости Каплана – Майера и стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса. Эти методы позволили оценить взаимосвязь между различными исходными показателями пациентов и опухоли

и временем выживания без прогрессирования. В анализе выживаемости было проведено цензурирование данных на выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 12 и 18 месяцев. Это позволило получить более точные оценки среднего и медианного времени выживания без прогрессирования с учетом различной длительности лечения пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди больных, включенных в исследование, менее половины получили комбинированную эндокринотерапию с включением CDK4/6 ингибитора рибоциклиба в начальных линиях (2 и менее). Большая часть пациентов получила рибоциклиб в сочетании с любым гормональным партнером в третьей и последующих линиях (рис. 1).

При анализе медицинской документации с целью уточнения причин позднего обеспечения больных ингибиторами CDK4/6 нам удалось выявить три основных фактора, влияющих на данный процесс. Большая часть проблем, связанных с задержкой терапии, была обусловлена затруднениями в реализации своевременных закупок препарата на первичных больных, получивших назначения в онкологических диспансерах Краснодарского края и Федеральных научных центрах, поскольку на время ожидания формирования дополнительных заявок в орган территориального здравоохранения, а также учитывая сроки проводимой закупочной процедуры согласно требованиям Федерального закона от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», было необходимо назначение альтернативного лечения в соответствии с возможными вариантами, представленными в клинических рекомендациях, с целью недопущения прогрессирования заболевания. Недостаточная информированность и осведомленность районных онкологов и низкий уровень приверженности отдельных больных лечению также стали дополнительными факторами, влияющими на своевременность получения терапии CDK4/6 ингибиторами. Создание в 2020 г. в Клиническом онкологическом

● **Рисунок 1.** Исходные характеристики больных в зависимости от количества линий полученной ранее терапии по поводу метастатического HR+/Her-2 РМЖ

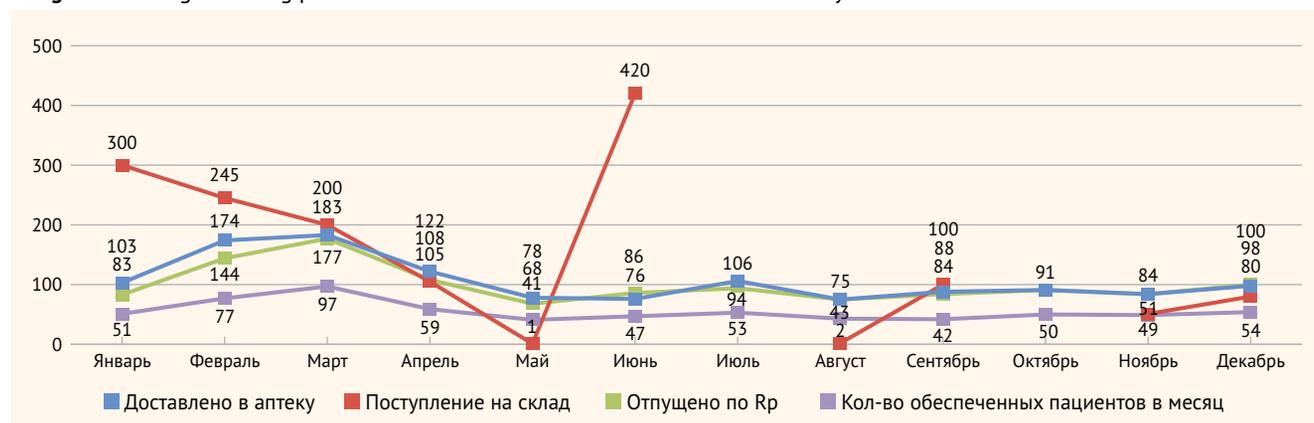
● **Figure 1.** Baseline characteristics of patients according to the number of prior lines of treatment for HR+/Her-2 metastatic BC



диспансере №1 учетной реестровой системы больных и персонализация процедуры их лекарственного обеспечения способствовали своевременному получению назначенной терапии.

По данным проведенного нами анализа «движения» лекарственных препаратов на примере рибоциклиба было показано достаточно равномерное обеспечение пациентов в течение года (кривая фиолетового цвета на диаграмме (рис. 2)). В среднем в год было зарегистрировано 55 реестровых пациентов. При этом отмечалось увеличение количества обеспеченных пациентов в начале каждого года, что было обусловлено нарастанием накопленного контингента в связи с высокой эффективностью и снижением частоты отмены препарата,

● **Рисунок 2.** Динамика льготного лекарственного обеспечения пациентов в Краснодарском крае на примере рибоциклиба
 ● **Figure 2.** Changes in drug provision in Krasnodar Krai over time as illustrated by ribociclib



обусловленных эскалацией знаний клиницистов в вопросе управления токсичностью. Анализ обеспечения продемонстрировал относительную равномерность (кривые голубого и зеленого цвета на диаграмме (рис. 2) поставок и выдачи лекарственных препаратов на примере рибоциклиба пациентам в течение года, в среднем 97 упаковок в месяц. Также наблюдался рост количества упаковок препарата, отгруженных в аптечные организации и отпущенных в феврале и марте каждого нового года. Персонафицированная отгрузка также дала возможность прогнозировать объем потребности в плановом периоде, позволяя не иметь на остатках в аптечных организациях невостребованное количество лекарственного препарата. Прогнозируемый рост выписываемого объема лекарственного препарата на примере рибоциклиба позволил своевременно провести необходимые процедуры по дополнительной закупке лекарственного препарата – кривая красного цвета на диаграмме (рис. 2).

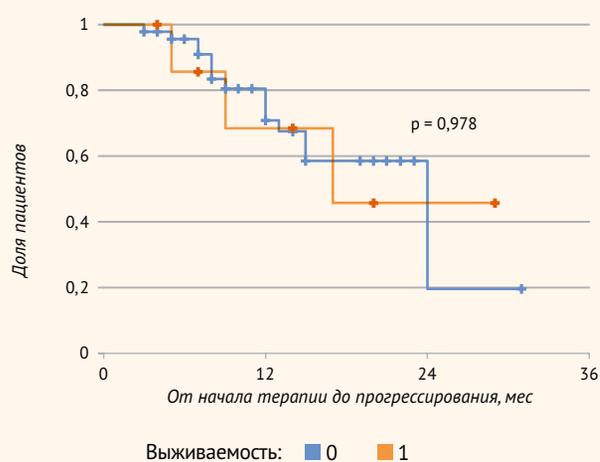
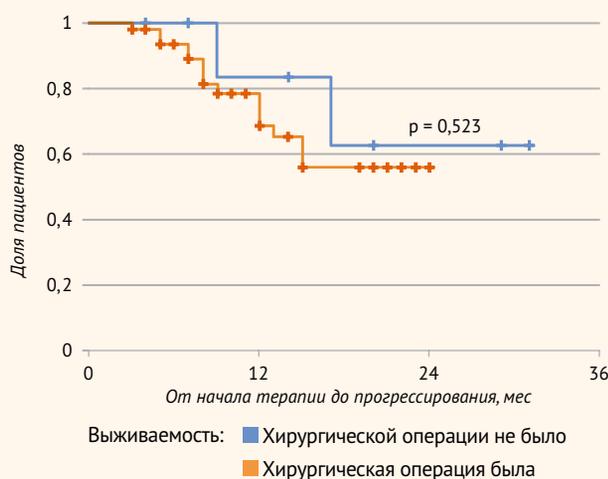
Формирование устойчивого учета пациентов позволило нам в дальнейшем осуществить сбор дополнительной клинической информации и оценить характер влияния оптимизации алгоритмов лекарственного обеспечения на собственную клиническую практику. Несмотря на существующую проблему позднего назначения ингибиторов циклинзависимых киназ, собственные предварительные результаты лечения рибоциклибом больных HR+/Her-2- метастатическим РМЖ существенно не отличались от результатов мировой реальной клинической практики. Период клинического наблюдения составил 29 месяцев. Включались больные с различным функциональным статусом по шкале ECOG (ECOG 0 баллов – 37 пациентов (66,1%), ECOG 1 балл – 17 пациентов (30,4%), ECOG 2 балла – 2 пациента (3,5%)) (табл.). Медиана общей выживаемости к моменту окончания сбора данных (ноябрь 2022 г.) не достигнута. Живы и продолжали лечение и наблюдение 52 пациента (92,9%).

Медиана времени без прогрессирования также не была достигнута: прогрессирование заболевания на фоне комбинированной гормонотерапии с использованием рибоциклиба было зарегистрировано у 19 больных (33,9%), 37 пациентов (66,1%) продолжали лечение в дальнейшем.

При оценке безрецидивной выживаемости эффективности комбинированной гормонотерапии с использованием рибоциклиба не зависела от применения при прогрессировании HR+/Her-2- РМЖ после радикального лечения или назначении для лечения исходно метастатического РМЖ (66,0 против 66,7% соответственно; $p = 0,978$), а также от наличия в анамнезе хирургического лечения по поводу удаления первичного опухолевого узла (68,1% в группе с хирургическим лечением в анамнезе, 77,8% в группе без предшествующего хирургического лечения; $p = 0,523$) (рис. 3).

Учитывая, что низкая экспрессия PR и индекс пролиферативной активности Ki67 являются факторами неблагоприятного прогноза, мы рассмотрели эти показатели, выделив пограничные значения обоих на уровне 20%. Всего в анализ было включено 20 человек с низким уровнем экспрессии PR (35,7%), 36 пациентов (64,3%) с уровнем PR более 20%. Подразделение по величине индекса пролиферативной активности также с границей 20% оказалось практически равнозначным: 29 пациентов (51,8%) с высокими значениями Ki67, 27 пациентов (48,2%) с низкими значениями. Была показана лучшая эффективность рибоциклиба в комбинации с эндокринотерапией у больных с высокими уровнями экспрессии PR как в случае цензурирования данных на уровне 12-месячной ВБП (55,0% в группе с низким и 88,9% в группе с высоким уровнем экспрессии PR; $p = 0,005$), так и при оценке расчетной 18-месячной ВБП (45,0% в группе с низким и 83,3% в группе с высоким уровнем экспрессии PR; $p = 0,003$) (рис. 4).

● **Рисунок 3.** Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия / отсутствия в анамнезе хирургического лечения по поводу HR+/Her-2- РМЖ (слева), в зависимости от наличия исходно метастатической болезни (справа)
 ● **Figure 3.** Progression-free survival rates according to the history of surgical treatment due to HR+/Her-2-BC (left), and according to the presence or absence of metastatic disease at baseline (right)



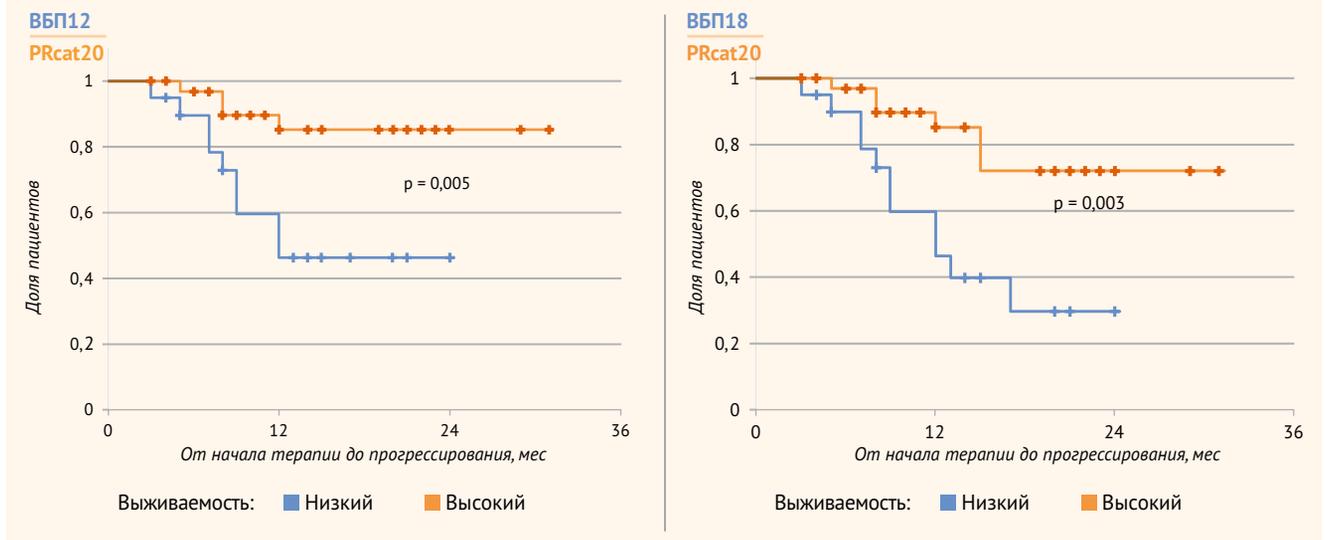
Примечание. 0 – пациенты с прогрессированием после радикального лечения РМЖ, 1 – пациенты с метастатическим РМЖ *de novo*.

Однако, что касается значений индекса пролиферативной активности Ki67, несмотря на лучшую сбалансированность групп, оценка выживаемости на уровне 12 и 18 месяцев не была так однозначна. Оценка ВБП на уровне 12-месячного интервала наблюдения показала, что пациенты с низкими значениями Ki67 20% и менее имели лучшие показатели безрецидивной выживаемости (89,7%) по сравнению с больными с высоким индексом пролиферативной активности (63,0%) по данным иммуногистохимического исследования ($p = 0,035$), но при цензурировании данных на уровне ВПБ на 18 месяцев терапии статистическая достоверность результатов не была достигнута, несмотря на сохраняющийся разрыв в процентном соотношении (79,3% в группе с низким Ki67 и 59,3% в группе

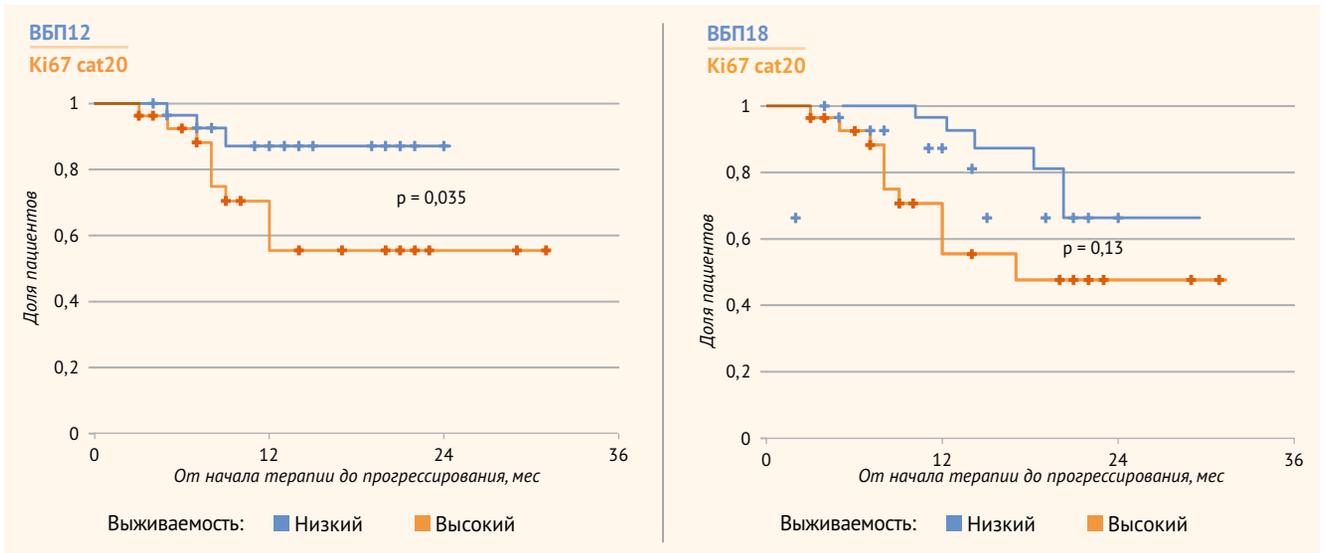
с высоким Ki67; $p = 0,13$) (рис. 5). Не было показано изменения безрецидивной выживаемости у больных с различным статусом Her-2-neu (пациенты с неопределенным результатом иммуногистохимического анализа Her-2 (2+) в случае отсутствия амплификации гена Her-2-neu по данным метода гибридизации *in situ* (FISH) были отнесены к статусу «1+») ($p = 0,743$) (рис. 6).

Как было описано выше, рибоциклиб в регистрационных исследованиях применялся с различными гормональными партнерами. В нашей клинической практике среди больных, включенных в анализ, традиционным явилось использование рибоциклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы (ИА) анастрозолом или летрозолом или фулвестрантом в зависимости от предшествующей в анамнезе гормонотерапии предыдущих

● **Рисунок 4.** Показатели скорректированной выживаемости без прогрессирования в зависимости от уровня экспрессии PR на 12 месяцев (слева) и 18 месяцев (справа) наблюдения
 ● **Figure 4.** Adjusted progression-free survival rates according to PR expression level at 12-month (left) and 18-month follow-up (right)

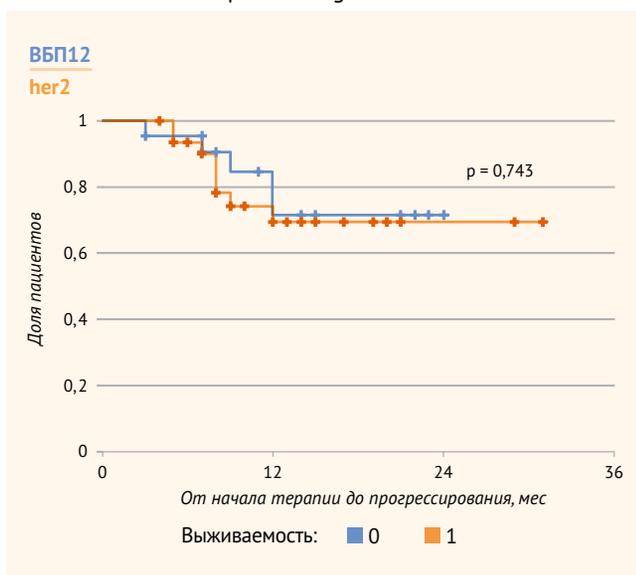


● **Рисунок 5.** Показатели скорректированной выживаемости без прогрессирования в зависимости от уровня индекса пролиферативной активности Ki67 на 12 месяцев (слева) и 18 месяцев (справа) наблюдения
 ● **Figure 5.** Adjusted progression-free survival rates according to Ki67 proliferative activity index level at 12-month (left) and 18-month follow-up (right)



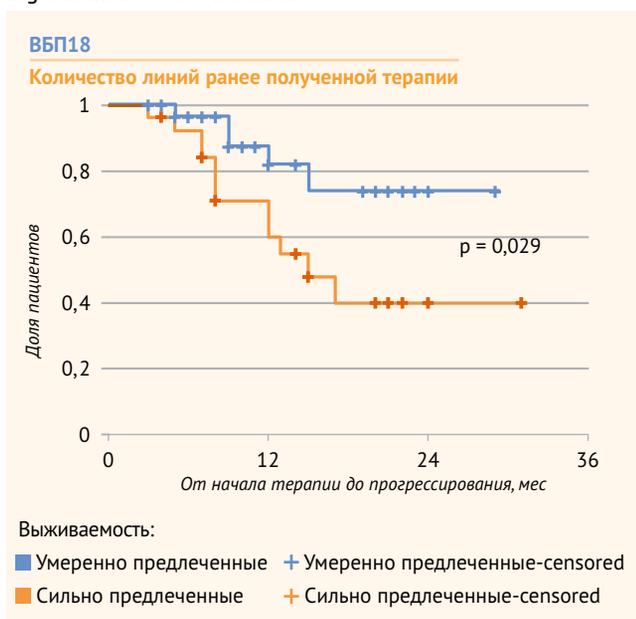
● **Рисунок 6.** Показатели скорректированной выживаемости без прогрессирования на 12 месяцев наблюдения в зависимости от статуса Her-2-neu

● **Figure 6.** Adjusted progression-free survival rates at 12-month follow-up according to Her-2-neu status



● **Рисунок 8.** Показатели скорректированной выживаемости без прогрессирования на 18 месяцев в зависимости от количества линий полученной терапии до назначения рибосиклиба

● **Figure 8.** Adjusted progression-free survival rates at 18 months according to the number of prior therapy lines before initiating treatment with ribociclib

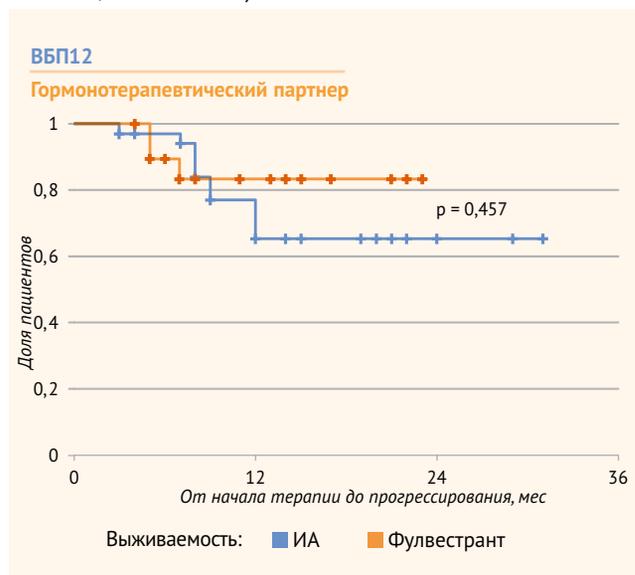


Примечание. Категория «умеренно предлеченные» – больные, получившие 2 и менее линий предшествующей терапии, категория «сильно предлеченные» – больные, получившие >2 линий предшествующей терапии.

линий. Всего в комбинации с нестероидными ИА рибосиклиб был использован у 35 больных (62,5%), в комбинации с фулвестрантом в стандартном режиме у 21 больного (37,5%). Овариальная супрессия (хирургическая или медикаментозная) проводилась всем больным, не достигшим менопаузы в момент назначения комбинированной гормонотерапии. Сочетаний рибосиклиба со стероидными

● **Рисунок 7.** Показатели скорректированной выживаемости без прогрессирования на 12 месяцев в зависимости от гормонотерапевтического партнера, применяемого в комбинации с рибосиклибом (ингибиторы ароматазы, анастрозол / летрозол, или фулвестрант)

● **Figure 7.** Adjusted progression-free survival rates at 12 months according to the endocrine therapy (ET) partner used in combination with ribociclib (aromatase inhibitors, anastrozole/letrozole, or fulvestrant)



ингибиторами ароматазы и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов не было. В результате оценки влияния комбинаторного партнера на эффективность терапии рибосиклибом различий в выживаемости получено не было (71,4% в группе ИА против 85,7% в группе фулвестранта, $p = 0,457$) (рис. 7).

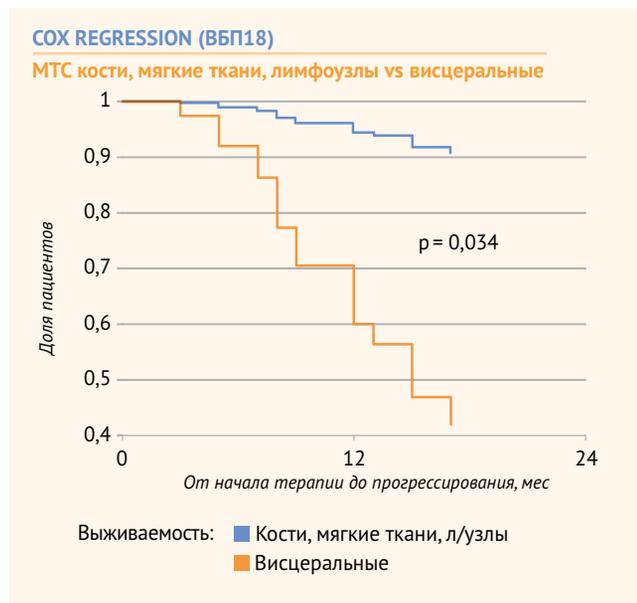
Анализ ВБП у больных в зависимости от объема предшествующей терапии показал, что пациенты, получившие >2 линий лекарственного лечения по поводу метастатической болезни до назначения комбинированной гормонотерапии с включением рибосиклиба ($n = 26$, 46,4%), имели сниженную ее эффективность по сравнению с менее предлеченными больными ($n = 30$, 53,6%): 83,3% больных в группе с меньшей «лекарственной нагрузкой» в анамнезе не имели прогрессирования к 18 месяцам терапии в отличие от группы с большим количеством линий терапии, в которой не прогрессировали к аналогичному интервалу времени приема комбинированной гормонотерапии только 53,8% больных, расчет ВБП на 18 месяцев достиг статистической достоверности ($p = 0,029$) (рис. 8).

Больные без висцерального метастатического поражения с метастазами в костях, лимфатических узлах и мягких тканях ($n = 19$, 33,9%) получали значимую пользу по сравнению с больными с локализацией метастатического процесса во внутренних органах ($n = 37$, 66,1%), однако медиана времени без прогрессирования не была достигнута ни в одной из указанных подгрупп (ОР = 0,113; 95% ДИ от 0,02 до 0,85; $p = 0,034$) (рис. 9).

Таким образом, несмотря на ограничения, существующие в нашем исследовании реальной региональной

● **Рисунок 9.** Анализ скорректированной на 18 месяцев выживаемости методом стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса в зависимости от наличия / отсутствия висцеральных метастазов на момент назначения рибозицикла

● **Figure 9.** Analysis of adjusted survival rates at 18 months using the stratified Cox proportional hazards model according to presence/absence of visceral metastases at the time of ribociclib administration



практики назначения ингибиторов CDK4/6 на примере рибозицикла, нам удалось продемонстрировать результаты, максимально приближенные к данным проведенных ранее наблюдательных исследований. Преимущество в выживаемости получили больные, иммуногистохимические характеристики опухоли которых отличались высоким уровнем экспрессии прогестероновых рецепторов, низким уровнем индекса пролиферативной активности, отсутствием метастазов в висцеральных органах, а также с минимальным количеством линий лекарственной терапии в анамнезе. Организационные сложности в виде отсрочки назначения ингибиторов CDK4/6, связанные с длительностью процедуры закупки лекарственного препарата, обусловили необходимость формирования дополнительной лекарственной нагрузки в анамнезе у включенных в исследование больных с целью сдерживания прогрессирования метастатической. Централизация и персонификация лекарственного обеспечения позволили сохранить относительное постоянство когорты больных за счет своевременного информирования органа территориального здравоохранения

о необходимости дополнительных закупок препаратов, значительного снижения вероятности возникновения стрессорных факторов, связанных с отсутствием препарата в аптечной сети, произвести разносторонний анализ собственных регистров пациентов, выявить факторы, влияющие на эффективность терапии, выделить группы приоритета в назначении ингибиторов CDK4/6 на примере рибозицикла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку лечение рака на сегодняшний день является крайне ресурсоемким процессом, становится очевидной необходимость слияния клинического и экономического понимания данного вопроса. В ряде случаев нагрузка на бюджет здравоохранения и клиническая польза от применения препарата бывают не ясны [30]. Применение CDK4/6 ингибиторов зарекомендовало себя как эффективная стратегия лекарственной терапии метастатического рака молочной железы, превосходящая химиотерапевтические режимы, однако эта тенденция характерна только для начальных линий лечения [31]. Кроме того, важным вопросом является понимание значения феномена ингибирования CDK4/6 как механизма изменения биологии опухоли и повышения ее чувствительности к последующим линиям терапии [32]. Нарастание информированности клиницистов и формирование представлений об оптимальном времени назначения, идеальном «портрете» пациента, правильной последовательности линий терапии будут способствовать увеличению социальной эффективности лечения в целом. Координация лекарственного обеспечения на территориальном уровне с учетом особенностей каждого конкретного региона, анализ собственных клинических данных позволят выделить группы приоритета больных и сбалансировать бюджетную и медицинскую составляющие, упорядочив этапы лечения и улучшая его эффект. Также анализ собственной рутинной практики применения препарата даст возможность выявить существующие проблемы и вовремя провести работу по оптимизации традиционных алгоритмов. Синтез понимания клинических и организационных вопросов может быть важным инструментом повышения как клинической, так и экономической эффективности терапии HR+/Her-2- метастатического РМЖ с использованием CDK4/6 ингибиторов. 

Поступила / Received 03.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2023

Принята в печать / Accepted 05.06.2023

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред). *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2020_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: Hertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of FSBI NMRR of the Ministry of Health of Russia; 2021. 252 p. Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2020_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред). *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) *Status of cancer care in Russia, 2021* Moscow: Hertsen Moscow Research Institute of Oncology –

- branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia; 2022. 239 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
3. O'Leary B., Finn R.S., Turner N.C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(7):417–430. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.26>.
 4. Vokinger K.N., Hwang T.J., Grischoff T., Reichert S., Tibau A., Rosemann T., Kesselheim A.S. Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):664–670. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30139-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30139-X).
 5. Cameron D., Kumar Sharma V., Biswas C., Clarke C., Chandiwana D., Pathak P. Cost-effectiveness of ribociclib versus palbociclib in combination with an aromatase inhibitor as first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer: analysis based on final OS results of MONALEESA-2 and PALOMA-2. *J Med Econ.* 2023;26(1):357–365. <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2182051>.
 6. Başaran G.A., Twelves C., Diéras V., Cortés J., Awada A. Ongoing unmet needs in treating estrogen receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:144–155. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.002>.
 7. Lobbzoo D.J., van Kampen R.J., Voogd A.C., Dercksen M.W., van den Berkmoortel F., Smilde T.J. et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):507–514. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2711-y>.
 8. Thangavel C., Dean J.L., Ertel A., Knudsen K.E., Aldaz C.M., Witkiewicz A.K. et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):333–345. <https://doi.org/10.1530/ERC-10-0262>.
 9. Shapiro G.I. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24(11):1770–1783. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.7689>.
 10. Senderowicz A.M. Development of cyclin-dependent kinase modulators as novel therapeutic approaches for hematological malignancies. *Leukemia.* 2001;15(1):1–9. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401994>.
 11. Senderowicz A.M. Novel direct and indirect cyclin-dependent kinase modulators for the prevention and treatment of human neoplasms. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;52(Suppl 1):S61–73. <https://doi.org/10.1007/s00280-003-0624-x>.
 12. Ingham M., Schwartz G.K. Cell-Cycle Therapeutics Come of Age. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2949–2959. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.0032>.
 13. Hosford S.R., Miller T.W. Clinical potential of novel therapeutic targets in breast cancer: CDK4/6, Src, JAK/STAT, PARP, HDAC, and PI3K/AKT/mTOR pathways. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2014;7(7):203–215. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S52762>.
 14. Tripathy D., Bardia A., Sellers W.R. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):3251–3262. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3157>.
 15. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>.
 16. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541–1547. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>.
 17. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
 18. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307–316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765>.
 19. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465–2472. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909>.
 20. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514–524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>.
 21. Lu Y.S., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Cardoso F., Harbeck N. et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):851–859. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3032>.
 22. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Jerusalem G., De Laurentiis M., Im S. et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1015–1024. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353>.
 23. Li M., Chen S., Lai Y., Liang Z., Wang J., Shi J. et al. Integrating Real-World Evidence in the Regulatory Decision-Making Process: A Systematic Analysis of Experiences in the US, EU, and China Using a Logic Model. *Front Med.* 2021;8:669509. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.669509>.
 24. Flynn R., Plueschke K., Quinten C., Strassmann V., Duijnhoven R.G., Gordillo-Marañón M. et al. Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018–2019: What was the Contribution of Real-World Evidence? *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):90–97. <https://doi.org/10.1002/cpt.2461>.
 25. De Laurentiis M., Borstnar S., Campone M., Warner E., Bofill J.S., Jacot W. et al. Full population results from the core phase of ComplEEment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;189(3):689–699. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06334-0>.
 26. Campone M., De Laurentiis M., Zamagni C., Kudryavcev I., Agterof M., Brown-Glaberman U. et al. Ribociclib plus letrozole in male patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: subgroup analysis of the phase IIIb ComplEEment-1 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;193(1):95–103. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06543-1>.
 27. Cottu P., Ring A., Abdel-Razeq H., Marchetti P., Cardoso F., Salvador Bofill J. et al. Ribociclib plus letrozole in subgroups of special clinical interest with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Subgroup analysis of the phase IIIb ComplEEment-1 trial. *Breast.* 2022;62:75–83. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.016>.
 28. Wong V., de Boer R., Baron-Hay S., Blum R., Boyle F., Chua S. et al. Real-World Outcomes of Ribociclib and Aromatase Inhibitor Use in First Line Hormone Receptor Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2022;22(8):792–800. <https://doi.org/10.1016/j.ctbc.2022.08.011>.
 29. Staropoli N., Geuna E., Rinaldi G., Bisagni G., Scotti V., Faggioni G. et al. Real-World Clinical Outcomes of Ribociclib in Combination with a Non-Steroidal Aromatase Inhibitor and a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist in Premenopausal HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Patients: An Italian Managed Access Program. *Curr Oncol.* 2022;29(9):6635–6641. <https://doi.org/10.3390/curroncol29090521>.
 30. Molto C., Hwang T.J., Borrell M., Andres M., Gich I., Barnadas A. et al. Clinical benefit and cost of breakthrough cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration. *Cancer.* 2020;126(19):4390–4399. <https://doi.org/10.1002/cncr.33095>.
 31. Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1360–1369. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30420-6).
 32. Pandey P., Khan F., Upadhyay T.K., Sharangi A.B. Deciphering the Immunomodulatory Role of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2236. <https://doi.org/10.3390/ijms24032236>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ю. Горяинова, Е.В. Лымарь

Написание текста – А.Ю. Горяинова

Перевод на английский язык – А.И. Стукань

Проверка критически важного интеллектуального содержания – С.В. Шаров

Анализ материала – А.Ю. Горяинова, А.И. Стукань, Д.Н. Кугаевский

Окончательное утверждение для публикации статьи – Р.А. Мурашко

Contribution of authors:*Study concept and design* – **Alla Yu. Goryainova, Elena V. Lyamar***Text development* – **Alla Yu. Goryainova***Translation into English* – **Anastasia I. Stukan***Revision of critically important intellectual content* – **Sergey V. Sharov***Material analysis* – **Alla Yu. Goryainova, Anastasia I. Stukan, Dmitry N. Kugaevsky***Final approval for publication of the article* – **Roman A. Murashko****Информация об авторах:****Горяинова Алла Юрьевна**, заведующий координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>; mashelueva@yandex.ru**Мурашко Роман Алексеевич**, к.м.н., главный врач, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>; kkod@kkod.ru**Шаров Сергей Викторович**, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственному обеспечению, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>; dr_sch@mail.ru**Дмитрий Николаевич Кугаевский**, провизор координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; <https://orcid.org/0009-0005-6153-3059>; lgotakuban@gmail.com**Стукань Анастасия Игоревна**, к.м.н., врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>; jolie86@bk.ru**Лымарь Елена Владимировна**, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>; tsari29@mail.ru**Information about the authors:****Alla Yu. Goryainova**, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Kuban State Medical University; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>; mashelueva@yandex.ru**Roman A. Murashko**, Cand. Sci (Med.), Head, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>; kkod@kkod.ru**Sergey V. Sharov**, Cand. Sci (Med.), Deputy Head for Drug Supply, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>; dr_sch@mail.ru**Dmitry N. Kugaevsky**, Pharmacist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-6153-3059>; lgotakuban@gmail.com**Anastasia I. Stukan**, Cand. Sci (Med.), Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Kuban State Medical University; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>; jolie86@bk.ru**Elena V. Lyamar**, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>; tsari29@mail.ru