

【 上市新药 】

立博昔利布：细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂类抗癌新药

王艳梅, 薛春苗, 于晓维, 曹俊岭*

北京中医药大学东直门医院 药学部, 北京 100700

摘要: 立博昔利布是一种口服的小分子细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂, 通过抑制肿瘤细胞由 G₁ 期向 S 期转换达到抑制肿瘤发展的目的。立博昔利布和来曲唑联用已于 2017 年 3 月 13 日在美国获批, 作为激素受体阳性/人表皮生长因子 2 受体阴性的晚期和转移性乳腺癌患者的治疗药物。临床研究表明该药对晚期和转移性肿瘤有明显的抑制作用; 与来曲唑联用较单独使用来曲唑能显著延长患者的无恶化生存期。该药不良反应发生率较高, 但是耐受性较好。介绍该药的药效学、药动学、临床观察和不良反应研究进展。

关键词: 立博昔利布; 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂; 乳腺癌; 抗肿瘤

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 10- 1520 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.032

Ribociclib: new antitumor drug of cyclindependent kinase 4/6 inhibitor

WANG Yan-mei, XUE Chunmiao, YU Xiao-wei, CAO Jun-ling

Dept. of Pharmacy, Dongzhimen Hospital of Beijing University of TCM, Beijing 100700, China

Abstract: Ribociclib is an oral small molecule cyclindependent kinase 4/6 inhibitor, which inhibits tumor progression by inhibiting the conversion of tumor cells from G₁ phase to S phase. The combination of ribociclib and letrozole was approved in the United States on March 13, 2017 as a treatment for HR+/HER2- advanced and metastatic breast cancer patients. Clinical results showed that the drug on advanced and metastatic tumors had a significant inhibitory effect and could extend the survival of patients without deterioration compared with using letrozole alone. The incidence of adverse drug reactions is higher, but the tolerance is better. This article focuses on pharmacodynamics, pharmacokinetic, clinical results and adverse effects of this drug.

Key words: Ribociclib; CDK 4/6 inhibitor; breast cancer; antitumor

立博昔利布(通用名 Ribociclib, 商品名 Kisqali)是一种口服的小分子细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclindependent kinase, CDK) 4/6 抑制剂^[1]。该药由诺华制药开发, 旨在治疗癌症。CDK4/6 是细胞周期的关键调节因子, 它是一类丝/苏氨酸激酶, CDK4/6 与细胞周期蛋白 D (cyclin D, 由 CCND1 基因编码) 结合后生成的复合物通过使视网膜细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb 蛋白) 磷酸化调节细胞由 G₁ 期(DNA 合成前期)向 S 期(DNA 合成期) 转换^[2]。许多激素受体阳性 (hormone receptor positive, HR+) 的乳腺癌患者中均可以观察

到 CDK4/6 和 CCND 基因的上调表达^[3], 且该上调表达同内分泌治疗抵抗有相关性^[4]。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 在 2017 年 3 月 13 日批准了立博昔利布和芳香化酶抑制剂来曲唑联合作为绝经后妇女激素受体阳性/人表皮生长因子 2 受体阴性 (HR+/HER2-) 晚期或转移的乳腺癌的内分泌疗法。该药通过抑制 CDK 从而达到抑制肿瘤细胞的复制和分裂, 进而抑制肿瘤的进一步增长。立博昔利布的主要适应症为 HR+/HER2-晚期或转移的乳腺癌, 推荐初始剂量为 600 mg/d, 需以 28 d 为周期, 连续用药 21 d 后停药 7 d; 在服用立

收稿日期: 2017-05-18

作者简介: 王艳梅 (1973-), 女, 本科, 主管药师, 研究方向为医院药学。Tel: 13910717316 E-mail: meiyang730128@163.com

*通信作者 曹俊岭 (1972-), 男, 博士, 主任药师, 研究方向为中药学、临床药学、药事管理。Tel: (010)84013381 E-mail: caojunling72@163.com

博昔利布的同时还要服用来曲唑, 剂量为 2.5 mg/d, 连续服用 28 d, 不需停药^[1]。FDA 对该药的批准主要基于临床 III 期 MONALEESA-2 实验的中期结果, 该药还于 2016 年 8 月和 2016 年 11 月分别收到了 FDA 的突破性治疗^[5]和提前审评^[6]的指定。

在我国, 女性乳腺癌发病率呈逐年上升趋势, 已成为威胁女性健康的主要杀手, 每年乳腺癌新发数量和死亡数量分别占全世界的 12.2% 和 9.6%; 中国乳腺癌发病对全球“贡献率”的逐步增加, 主要归因于社会经济地位的提高和特殊的生育模式^[7]。有统计表明, 大连市女性乳腺癌的发病率与世界人口调整发病率分别为 60.9/10 万和 39.5/10 万, 远高于世界发病率^[8]; 重庆市发病率最高的癌症分别为肺癌、乳腺癌、结直肠肛门癌^[9]。可见我国迫切需要针对乳腺癌的特效治疗药物, 且晚期乳腺癌患者易产生内分泌治疗抵抗现象, 更增加了治疗的难度。立博昔利布的上市为乳腺癌治疗又提供了一种有效的选择, 特别是产生内分泌治疗抵抗的患者。本文主要介绍立博昔利布的药效学、药物动力学、临床和不良反应的研究情况, 以便广大医药工作者了解该药, 使更多的患者受益。

1 药效学

与其他 CDK 或非 CDK 相比, 立博昔利布对 CDK4/6 具有高选择性^[10]。在乳腺癌细胞中, 立博昔利布可以抑制 Rb 蛋白磷酸化, 半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 51~89 nmol/L, 对细胞增殖的 IC₅₀ 为 200~260 nmol/L。在大鼠异种移植模型中, 单一剂量 (200 mg/kg) 的立博昔利布可降低肿瘤体积, 该过程与 Rb 蛋白磷酸化相关^[1]。在患者来源的、ER+ 的乳腺癌异种移植模型中, 立博昔利布和抗雌激素剂 (来曲唑或氟维司群) 联用抑制肿瘤生长的效果远超过上述药物单独使; 当磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂加入到该组合中, 可进一步提高对肿瘤生长的抑制率^[11]。在体外培养的白血病细胞模型中也证明了立博昔利布的抗肿瘤作用^[12-13]。

在 HR+/HER2- 早期乳腺癌的患者中, 立博昔利布在实体瘤或淋巴瘤患者的 I 期临床试验 (NCT01237236)^[14] 和 II 期 MONALEESA-1 试验 (NCT01919229)^[15] 患者中降低增殖细胞核抗原 (Ki67) 的表达。立博昔利布治疗也与 Rb 蛋白磷酸化水平的降低、细胞周期蛋白 D-CDK4/6 抑制的 CDK4/6-Rb 途径基因的表达降低、乳腺癌相关基因的改变三者相关。与更短的治疗持续时间相比, 立

博昔利布治疗持续时间越长 (≥8 周), CCND1 的改变发生率越高。

2 药动学

在晚期实体瘤或淋巴瘤患者口服给药后, 达到峰值血浆药物浓度 (C_{max}) 的时间 (T_{max}) 中值为 1~5 h^[14]。在单次和重复给药后, 剂量在 50~1 200 mg 内, 立博昔利布的 C_{max} 和药时曲线下面积 (AUC) 随剂量成比例增加。每天重复给药 600 mg 后, 约 8 d 达到稳态浓度^[14], 几何平均累积比为 2.51^[1]。当在早期乳腺癌患者中联合使用立博昔利布与来曲唑时, 立博昔利布的暴露量不受影响。食物对立博昔利布的 C_{max} 和 AUC 没有明显的影响^[1]。

在体外, 在 10~10 000 ng/mL 浓度范围内立博昔利布与人血浆蛋白的结合率为 70%, 且未呈现浓度相关; 在体内, 立博昔利布在血浆和红细胞之间分布均匀。根据群体药动力学分析, 稳定状态下立博昔利布的表现分布容积为 1 090 L^[1]。

根据体外和体内研究, 立博昔利布通过细胞色素 P450 (CYP) 3A4 在人体内代谢^[1]。立博昔利布首先通过氧化代谢, 然后通过次级结合反应代谢, 涉及 N-乙酰化、硫酸化、半胱氨酸结合、糖基化和葡糖醛酸化。血浆中的原型药物占 44%, 主要循环代谢物包括 N-羟基化产物、N-去甲基化产物和次级葡萄糖醛酸苷; 立博昔利布的临床活性源于原型药物, 循环代谢物的贡献可以忽略不计; 粪便和尿液中原型药物占 17% 和 12%^[1, 14], 表明立博昔利布被广泛代谢。粪便中的主要代谢物为 N-去甲基化产物 (占剂量的 14%)^[1]。

晚期癌症患者服用 600 mg 立博昔利布后发现, 基于累积比的立博昔利布的几何平均有效半衰期为 32.0 h, 在稳定状态时平均口服清除率为 25.5 L/h^[1]。在 6 名健康男性受试者单次口服放射性标记的药物后, 在 22 d 内回收了 92%, 其中 69% 通过粪便排泄, 23% 在尿液中回收^[1]。

根据群体药动力学分析, 年龄、体质量、性别、种族、轻度肝功能损害和轻度或中度肾损伤对立博昔利布的暴露量均无临床意义的影响^[1]。中度和重度肝功能损害使立博昔利布的平均暴露量增加不到 2 倍。在具有严重肾损伤的患者中尚未评估该药的药代动力学参数。

由于立博昔利布主要被 CYP3A4 代谢, 所以应该避免同 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合使用^[1], 因为它们可能分别增加或减少立博昔利布的暴露量。

使用咪达唑仑（敏感的 CYP3A4 底物）联合给药可增加咪达唑仑的暴露量。因此，当与立博昔利布共同用药时，可能需要减少具有较窄治疗指数的灵敏 CYP3A 底物的剂量。

体外研究表明，临床相关浓度的立博昔利布以可逆（CYP1A2、CYP2E1、CYP3A4/5）和时间相关（CYP3A4/5）地抑制一些 CYP 酶，具有较小可能抑制某些药物转运蛋白活性[如 P-糖蛋白（P-gp）、有机阴离子转运多肽 OATP1/B3、有机阴离子转运蛋白 OCT1、转运蛋白（MATEK2）]，可能抑制某些药物转运蛋白[如 C 反应蛋白（BCRP）、有机阴离子转运蛋白 OCT2、转运蛋白 MATE1、肝胆膜转运蛋白（BSEP）]^[1]。根据体外研究，P-gp 和 BCRP 介导的药物转运不太可能影响治疗剂量下立博昔利布的口服吸收程度。在立博昔利布和来曲唑、阿那曲唑、依西美坦等药品在乳腺癌患者中共同给药后发现，这些药物之间没有临床相关的药物相互作用^[1]。

3 临床试验

为证明里立博昔利布的临床治疗效果，开展了多项 II 期和 III 期临床试验。II 期临床试验表明该药对乳腺癌和其他多种癌症有疗效；III 期临床试验表明该药对乳腺癌有效，可显著延长患者的无恶化生存期（progression free survival, PFS）。

3.1 乳腺癌

立博昔利布在晚期乳腺癌患者中的疗效和耐受性主要通过 MONALEESA 临床试验进行评估，其中包括 3 项随机、双盲、多国 III 期试验：MONALEESA-2（NCT01958021）、MONALEESA-3（NCT02422615）、MONALEESA-7（NCT02278120）。现仅有 MONALEESA-2 实验结果可以在网上获取^[16]。

在 MONALEESA-2 试验中，在每个 28 d 循环中，患有局部复发或转移性乳腺癌的 HR+/HER2- 的绝经后妇女服用立博昔利布 600 mg/d，连续 21 d 加用来曲唑 2.5 mg/d 治疗，或单独服用来曲唑治疗。结果发现，与单独使用来曲唑相比，立博昔利布联用来曲唑可以显著延长患者的 PFS。对意向治疗（intent-to-treat, ITT）人群（ $n=243$ ）的中期分析后发现，相较于 14.7 个月来曲唑单独组，在 15.3 个月的中位随访后，立博昔利布加来曲唑组中没有达到中位研究者评估的 PFS[危害比（HR）=0.56, 95%CI（0.43~0.72）， $P=3.29 \times 10^{-6}$ ，主要结束点]。

在第 18 个月时，联用组和来曲唑组的 PFS 比率分别为 63.0%[95%CI（54.6~70.3）]和 42.2%[95%CI（34.8~49.5）]。在意向治疗患者中，联用组的总体反应率（40.7%）显著高于来曲唑组（27.5%），两者比较差异有显著性（ $P<0.001$ ）；对于有可测量病灶的患者反应率分别为联用组 52.7%，来曲唑组 37.1%。临床收益率分别为联用组 79.6%、来曲唑组 72.8%，对于有可测量病灶的收益率分别为联用组 80.1%，来曲唑组 71.8%，两者比较差异明显（ $P=0.02$ ）。总体生存时间在中期分析时还未计算，但是联用组有 23 位患者死亡，来曲唑组有 20 位；联用组在不同年龄、不同性别、不同人种、不同激素受体的亚群中均可以观察到 PFS 的延长^[16]。

在一项 Ib 和 II 期临床试验（NCT01872260）中，HR+/HER2-晚期乳腺癌患者在使用立博昔利布联用来曲唑后，表现出良好的临床活性，尤其是以前未采用药物治疗的患者。在有可测量病灶的患者中（ $n=24$ ），反应率为 46%，控制率为 88%，临床受益率为 79%^[17]。曾接受药物治疗（ $n=19$ ）和从未接受过药物治疗患者（ $n=28$ ）的中位 PFS 分别为 5.5 和 25.3 月^[18]。在一项 I 和 II 期临床试验（NCT02088684）中，耐受芳香化酶抑制剂的 HR+/HER2-晚期乳腺癌绝经患者采用立博昔利布进行治疗。统计结果发现，总体反应率为 23%，疾病控制率为 100%（ $n=13$ ）^[19]。在另一 Ib 和 II 期临床试验（NCT 01857193）中，耐受阿那曲唑的 HR+/HER2-晚期乳腺癌绝经患者采用依西美坦、依维莫司和立博昔利布的三联疗法治疗，总体反应率为 79%，疾病控制率为 73%（ $n=77$ ）^[20]。

3.2 其他癌症

一项 II 期临床试验（NCT02187783）证明立博昔利布对 CDK4/6 通路激活的实体瘤和血液学恶性肿瘤有效^[19]。一项 I 期临床试验（NCT01237236）证明立博昔利布对晚期实体瘤和淋巴瘤有效^[14]。一项 I 期临床试验（EudraCT 2014-005371-83）表明立博昔利布联用西妥昔单抗对头颈部复发或转移性鳞状细胞癌有效^[22]。

在一项 Ib/II 期临床试验（NCT01781572）中，NRAS 基因突变的黑色素瘤患者（ $n=22$ ）使用了立博昔利布联合 binimetinib[一种口服丝裂原活化蛋白激酶（MEK）抑制剂]进行治疗^[23]。其中 5 位患者产生了部分治疗效应，4 位患者产生了未证实的治疗效应，9 位患者肿瘤得到控制，初步估计 PFS

可以延长 6.7 月。

在 I 期临床试验 (NCT01747876) 中, 患有恶性横纹肌瘤、神经母细胞瘤或其他 CDK4/6 通路被激活的儿科肿瘤患者单独使用立博昔利布 ($n=17$), 该试验的最好结果是 1 例原发性中枢神经系统恶性横纹肌瘤得到控制^[24]。

4 不良反应

MONALEESA-2 试验表明, 立博昔利布联合来曲唑在 HR+/HER2-复发或转移性乳腺癌的绝经后妇女中具有可接受的耐受性。有 334 位患者使用立博昔利布联合来曲唑治疗, 有 330 位患者单独使用来曲唑治疗, 其中常见的 (指发生率大于 35%) 不良反应有中性粒细胞减少 (联用组 74.3%, 来曲唑组 5.2%)、恶心 (联用组 51.5%, 来曲唑组 28.5%)、感染 (联用组 50.3%, 来曲唑组 42.4%)、疲倦 (联用组 36.5%, 来曲唑组 30.0%)、腹泻 (联用组 35.0%, 来曲唑组 22.1%)。最常见 (指发生率 > 5%) 的 3 级或者 4 级不良反应有中性粒细胞减少 (联用组 59.3%, 来曲唑组 0.9%)、白细胞减少 (联用组 21.0%, 来曲唑组 0.6%)、高血压 (联用组 9.9%, 来曲唑组 10.9%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (联用组 9.3%, 来曲唑组 1.2%)、淋巴细胞减少 (联用组 6.9%, 来曲唑组 0.9%)、天冬氨酸氨基转移酶升高 (联用组 5.7%, 来曲唑组 1.2%)。严重的不良反应发生率分别为联用组 21.3%、来曲唑组 11.8%, 其中联用组 7.5%、来曲唑组 1.5% 的不良反应与治疗有关^[16]。

联用组出现 5 例发热性中性粒细胞减少症, 而来曲唑组未发生。联用组出现 4 例丙氨酸氨基转移酶或者天冬氨酸氨基转移酶高于 3 倍正常值, 且在未发生胆汁淤积时胆红素高于 2 倍正常值。其中 3 例与治疗相关, 且 4 位患者停药后均恢复正常。治疗过程中, 联用组 3 位患者去世, 来曲唑组 1 位患者去世。其中联用组 1 例突然死亡, 认为与治疗相关, 该患者服用了美沙酮, 可能会延长 QT 间期^[16]。

由于不良反应, 联用组中有 45% 的患者选择减少剂量, 而来曲唑组为 3%; 联用组有 7% 的患者选择退出实验, 而来曲唑组为 2%。导致患者退出实验的最常见不良反应分别为丙氨酸氨基转移酶升高、天冬氨酸氨基转移酶升高、呕吐^[16]。

立博昔利布可以延长晚期癌症患者的 QTc 间期。在 MONALEESA-2 实验中, 联用组患者 QTcF 间期较基线延长超过了 60 ms, 而来曲唑组没有延

长。在每日口服 600 mg 立博昔利布后, 在立博昔利布达到最大平均稳态浓度时, 较基线相比 QTcF 间期平均延长了 22.9 ms (90%CI 为 21.6~24.1)。因此该药应避免与可延长 QT 间期的药品联合服用。剂量减少或者停用立博昔利布可以管理 QTc 期的延长^[16]。

5 结语

临床试验结果表明立博昔利布可明显延长 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的无恶化生存期。美国 FDA 针对此结果批准了该药上市, 同时该药还于 2016 年 11 月向欧洲药品局提交了上市申请^[25]。在世界范围内该药针对乳腺癌还在进行进一步的 III 期临床试验, 此外该药还在进行针对血液学恶性肿瘤的 I 期和 II 期临床试验。

我国由于肿瘤患者数目较大和治疗成本的原因, 乳腺癌的主要治疗方式为手术切除和放射疗法, 但是这两种治疗方法效果欠佳, 且易复发。随着靶向治疗的普及, 相信在不久的将来我国的乳腺癌患者也会使用立博昔利布这类新药作为对抗肿瘤的有效手段, 同时期待国内的新药研发机构也会研究出同类新药, 以丰富对抗该类肿瘤的治疗方法。

参考文献

- [1] Novartis Pharmaceuticals. KISQALI (ribociclib) tablets, for oral use: US prescribing Information [EB/OL]. (2017-03-31)[2017-05-07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209092s000lbl.pdf.
- [2] Caldon C E, Daly R J, Sutherland R L, et al. Cell cycle control in breast cancer cells [J]. J Cell Biochem, 2006, 97(2): 261-274.
- [3] Network Cancer Genome Atlas. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2012, 490(7418): 61-70.
- [4] Zardavas D, Baselga J, Piccart M. Emerging targeted agents in metastatic breast cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10(4): 191-210.
- [5] Novartis. Novartis CDK4/6 inhibitor LEE011 (ribociclib) receives FDA Breakthrough Therapy designation as first-line treatment for HR+/HER2- advanced breast cancer [EB/OL]. (2016-08-03)[2017-05-07]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-cdk46-inhibitor-lee011-ribociclib-receives-fda-breakthrough-therapy>.
- [6] Novartis. Novartis LEE011 (ribociclib) granted FDA Priority Review for first-line treatment of HR+/HER2-

- advanced breast cancer [EB/OL]. (2016-11-02)[2017-05-07]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-lee011-ribociclib-granted-fda-priority-review-first-line-treatment>.
- [7] 李 静, 范金虎, 庞 轶, 等. 以医院为基础的全国多中心女性原发性乳腺癌临床流行病学调查 [J]. 中国肿瘤, 2013, 22(4): 254-259.
- [8] 姜 杰, 杨世宏, 孙 楠. 大连市 2001-2010 年女性乳腺癌发病趋势分析 [J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(2):32-33.
- [9] 丁贤彬, 吕晓燕, 毛德强, 等. 2015 年重庆市恶性肿瘤发病率与死亡率分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2017(1): 73-77.
- [10] Chen P, Lee N V, Hu W, et al. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance [J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(10): 2273-2281.
- [11] O'Brien N A, Tomaso E D, Ayala R, et al. *In vivo* efficacy of combined targeting of CDK4/6, ER and PI3K signaling in ER+ breast cancer [J]. Cancer Res, 2014, 74(19 S1): 4756.
- [12] Tao Y F, Wang N N, Xu L X, et al. Molecular mechanism of G1 arrest and cellular senescence induced by LEE011, a novel CDK4/CDK6 inhibitor, in leukemia cells [J]. Cancer Cell Int, 2017, 17(35): 1-17.
- [13] Bortolozzi R, Mattiuzzo E, Mariotto E, et al. CDK4/CDK6 inhibition in childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a new strategy to mediate glucocorticoid sensitivity [J]. Cancer Res, 2016, 76(14S): 1297.
- [14] Infante J R, Cassier P A, Gerecitan J F, et al. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(23): 5696-5705.
- [15] Curigliano G, Gomez Pardo P, Meric-Bernstam F, et al. Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: a presurgical, window-of-opportunity study [J]. Breast, 2016, 28: 191-198.
- [16] Hortobagyi G N, Stemmer S M, Burris H A, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1738-1748.
- [17] Juric D, Minister P N, Campone M, et al. Ribociclib (LEE011) and letrozole in estrogen receptor-positive (ER+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC): phase Ib safety, preliminary efficacy and molecular analysis [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(15S): 568.
- [18] Munster P, Ismail-Khan R, Garcia-Estevez L, et al. Phase Ib safety, efficacy, and molecular analysis of ribociclib (LEE011) plus letrozole for the treatment of ER+, HER2-advanced breast cancer [J]. Cancer Res, 2017, 77(4S): P4-22-18. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P4-22-18.
- [19] Tolaney S M, Forero-Torres A, Boni V, et al. Ribociclib+fulvestrant in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC) [J]. Cancer Res, 2017, 77(4S): P4-22-12. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P4-22-12.
- [20] Bardia A, Modi S, Oliveira M, et al. Triplet therapy with ribociclib, everolimus, and exemestane in women with HR+/HER2-advanced breast cancer [J]. Cancer Res, 2016, 76(4S): P6-13-01. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS15-P6-13-01.
- [21] Peguero J A, O'Neil B H, Sohal D, et al. Genomic mutation profiling (GMP) and clinical outcome in patients (pts) treated with ribociclib (CDK4/6 inhibitor) in the SIGNATURE program [J] J Clin Oncol, 2016, 34(S): 2528.
- [22] Seront E, Schmitz S, Rottey S, et al. Phase I study of ribociclib plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Ann Oncol, 2016, 27(S6): 1002.
- [23] Van Herpen C, Postow M A, Carlino M S, et al. A phase 1b/2 study of ribociclib (LEE011; CDK4/6 inhibitor) in combination with binimetinib (MEK162; MEK inhibitor) in patients with NRAS-mutant melanoma [J]. Eur J Cancer, 2015, 51(S3): S663.
- [24] Geoerger B, Bourdeaut F, Dubois S G, et al. Phase I study of LEE011 (CDK4/6 inhibitor) in patients with malignant rhabdoid tumors, neuroblastoma, and cyclin D-CDK4/6 pathway-activated tumors [J]. Ann Oncol, 2014, 25(S4): 455.
- [25] Astex Pharmaceuticals. Astex achieves milestone on US FDA filing of New Drug Application (NDA) for LEE011 (ribociclib) plus letrozole as a first-line treatment for HR+/HER2- advanced breast cancer [EB/OL]. (2016-11-03)[2017-05-07]. <http://www.businesswire.com/news/home/20161031006270/en/Astex-Achieves-Milestone-FDA-Filing-Drug-Application>.