

Обновленные данные исследования Young-PEARL

**РКИ 2-й фазы по прямому сравнению комбинации
палбоциклиб + эксеместан на фоне овариальной супрессии
и ХТ у пациенток с HR+ HER2- мРМЖ в пременопаузе**

Young-PEARL: первое прямое сравнение комбинации ингибитор CDK4/6 + ИА (+ овариальная супрессия) и ХТ

Критерии включения

- Пременопауза
- HR+/HER2- мРМЖ
- Рецидив/прогрессия /после/на фоне ГТ тамоксифеном
- ≤ 1 предшествующая линия ХТ
- ECOG 0-2
- Измеримые очаги



Первичная конечная точка:

Медиана **ВБП** по оценке исследователей*

Вторичные конечные точки:

- Общая выживаемость (**ОВ**)
- Частота объективного ответа (**ЧОО**)[†]
- Клиническая эффективность (**КЭ**)[‡]
- Длительность ответа (**ДО**)
- Результаты по оценке пациентов
- Безопасность

* Оценка по «Критериям оценки ответа при солидных опухолях» (**RECIST**) версии 1.1;

** Пациенты получали агонист **ЛГРГ** лейпролид 3,75 мг, п/к каждые 4 недели;

[†] **ЧОО** = (**ПО**) + частичный ответ (**ЧО**); [‡] **КЭ** = **ПО** + **ЧО** + стабилизация заболевания (**СЗ**) в течение ≥24 недель.

мРМЖ – метастатический рак молочной железы, ГТ - гормонотерапия, ХТ – химиотерапия, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ЧОО – частота объективного ответа, КЭ – клиническая эффективность, ДО – длительность ответа, ОС – овариальная супрессия, ЧОО – частота объективного ответа, ЛГРГ - лютеинизирующий гормон релизинг-гормона

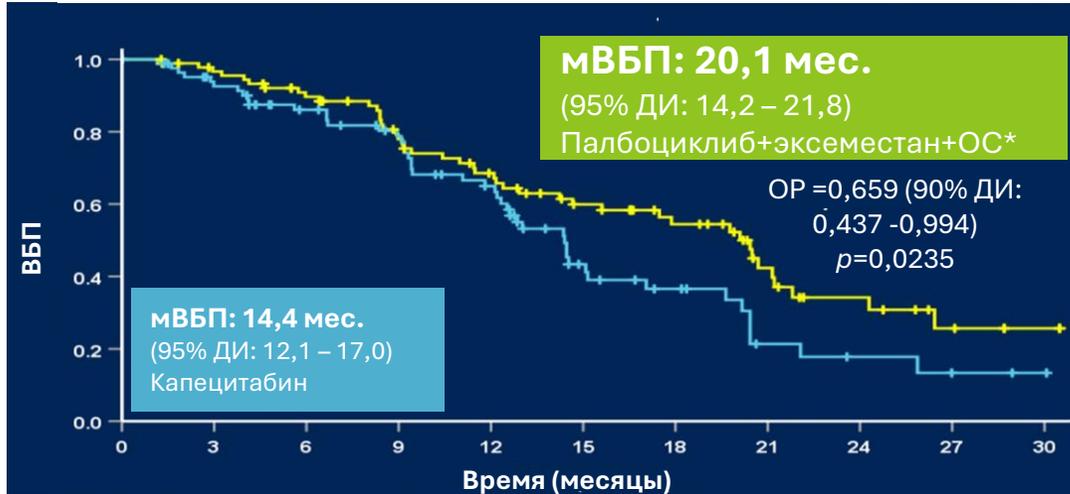
Young-PEARL: особенности исходных характеристик пациентов

Критерий	Палбоциклиб + эксеместан + ОС N=92	Капецитабин N=86
Возраст, медиана (разброс)	44 (31-58)	44 (28-53)
Ранний рецидив на тамоксифене (n, %)	76 (83)	77 (90)
ECOG 1-2 (n, %)	38 (41)	38 (44)
Время до прогрессии (n, %)		
<24 мес.	12 (13)	15 (17)
≥24 мес.	52 (57)	45 (52)
de novo	28 (30)	26 (30)
Локализация метастазов (n, %)		
висцеральные	45 (49)	43 (50)
• печень	17 (19)	19 (22)
• легкие	29 (32)	22 (26)
только костные	22 (24)	18 (21)
Число предшествующих линий терапии мРМЖ (n, %)		
0	46 (50)	45 (51)
1	30 (33)	30 (52)
2	16 (17)	11 (13)
Предшествующая ХТ по поводу мРМЖ (n, %)	22 (24)	18 (21)

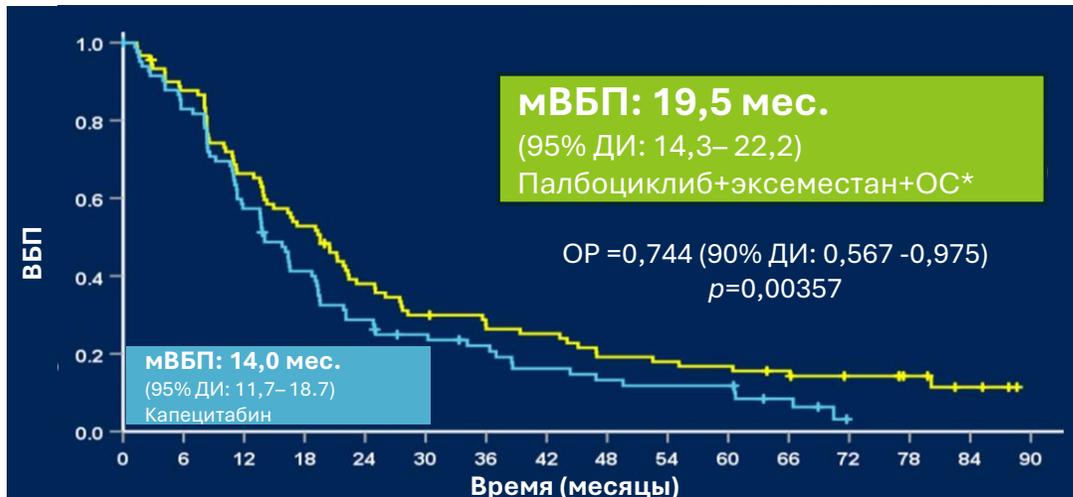
- >80% - ранний рецидив на тамоксифене
- >40% - ECOG PS 1+
- 50% - висцеральные метастазы
- 50% - 1+ предшествующая линия лечения мРМЖ
- >20% - предшествующая линия ХТ по поводу мРМЖ

Young-PEARL: палбоциклиб + ГТ статистически и клинически значимо превзошел ХТ у пациенток с HR+ HER2- мРМЖ в пременопаузе

ВБП (2019 г., медиана наблюдения – 17 мес.)



Обновленная ВБП (2024 г.,
медиана наблюдения – 54 мес.)

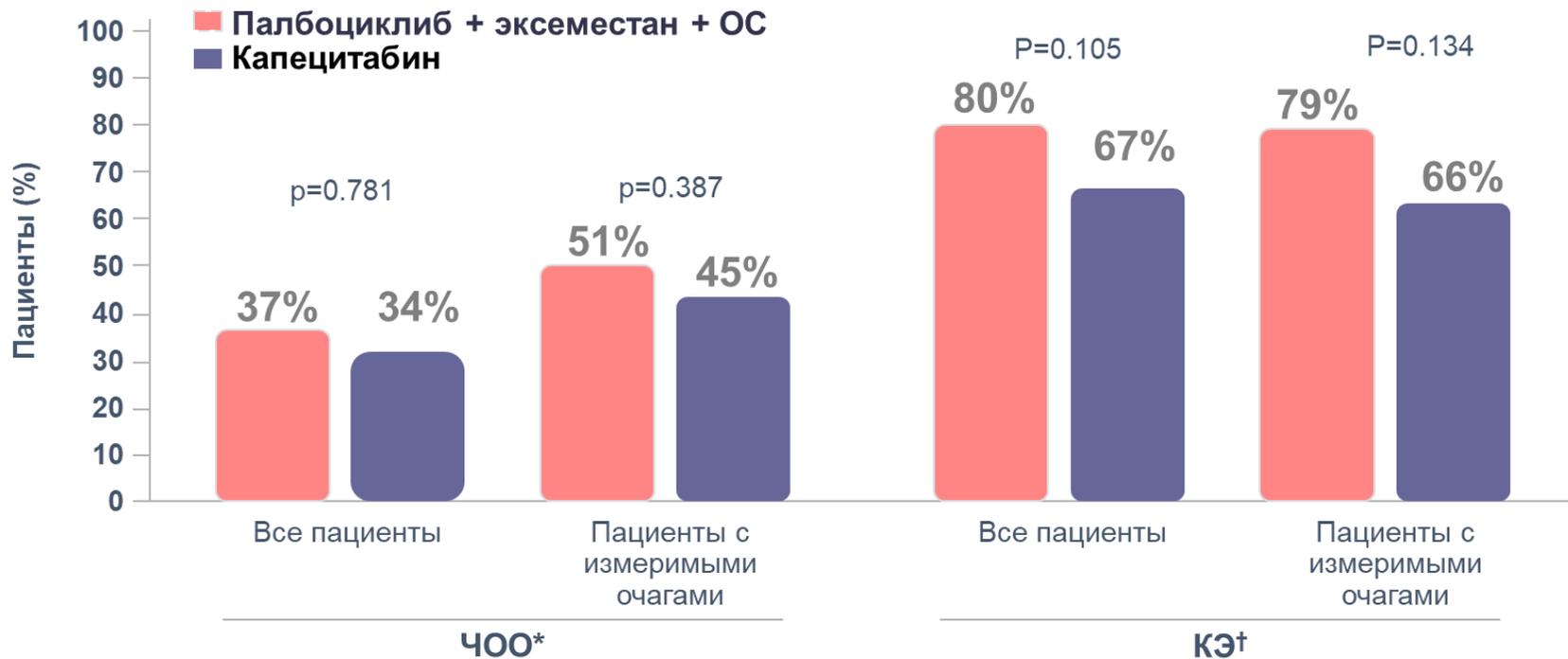


мРМЖ – метастатический рак молочной железы, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ГТ - гормонотерапия, мВБП – медиана ВБП, ОС – овариальная супрессия

Первичная конечная точка исследования (ВБП) успешно достигнута:

- палбоциклиб + эксеместан + ОС* впервые обеспечил статистически и клинически значимое увеличение ВБП у пациенток в пременопаузе vs ХТ
- статистически и клинически значимое преимущество в ВБП сохраняется в продленном наблюдении

Young-PEARL: численно большая ЧОО, КЭ в группе палбоциклиб + ГТ при сопоставимом времени до развития ответа



	Палбоциклиб + ИА (+ОС)	Капецитабин
Число пациентов с измеримыми очагами, n	61	58
Медиана времени до ответа (95% ДИ), мес.	4,3 (3,0–5,6)	2,9 (2,6–4,3)
p	0,111	

* ЧОО определялся как полный ответ (ПО) + частичный ответ (ЧО)

† КЭ определялась как ПО + ЧО + стабилизация заболевания (СЗ) в течение ≥24 недель

Young-PEARL: использование CDK4/6i после прогрессирования статистически значимо ассоциируется с увеличением ОВ

Первая назначенная после прогрессирования терапия определялась решением лечащего врача

	Группа палбоциклиб + ГТ N=71		Группа капецитабина N=71	
ГТ	20	28.2%	57	80.3%
• CDK4/6i + ГТ	4*	5.6%	19**	26.8%
• там или ИА	6	8.5%	35	49.3%
• фулвестрант	8	11.3%	2	2.8%
• алпелисиб + ГТ	2	2.8%	1	1.4%
ХТ	45	63.4%	13	18.3%
Клинический протокол	6	8.5%	1	1.4%

*19/71 пациента, из них 14 – палбоциклиб, 3 – абемациклиб, 2 – рибоциклиб

** 4/71 пациента, все получили палбоциклиб

МРМЖ – метастатический рак молочной железы, ГТ - гормонотерапия, ХТ – химиотерапия, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, CDK4/6i - ингибитор циклинзависимых киназ 4/6

Не было показано статистически значимой разницы в ОВ между группами лечения

После проведения мультивариантного анализа **только использование CDK4/6i (74% получили палбоциклиб в группе капецитабина) после прогрессирования статистически значимо ассоциируется с увеличением ОВ** (ОР 0,057; 95% ДИ 0,003 - 0,938; p=0,0450) вне зависимости от числа предшествующих линий терапии



CDK4/6i + ГТ, в том числе после назначенной ранее линии ХТ, может увеличивать продолжительность жизни

Выводы

- РКИ Young-PEARL – **пример научной смелости и лидерства палбоциклиба**, который в комбинации с ЭТ первым продемонстрировал преимущество перед ХТ у гетерогенной популяции пациенток с HR+ HER2- мРМЖ в пременопаузе
- Исследование Young-PEARL четко обозначило **отсутствие целесообразности назначения ХТ в ранних линиях** лечения HR+ HER2- мРМЖ у пациенток без признаков висцерального криза
- В рамках исследования назначение **CDK4/6i (74% получили палбоциклиб в группе капецитабина) после прогрессирования статистически значимо ассоциировалось с увеличением ОВ** вне зависимости от числа предшествующих линий терапии

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИТУЛСИ

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: Итулси. **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ:** Действующее вещество: палбоциклиб. Итулси, 75 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 75 мг палбоциклиба. Итулси, 100 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 100 мг палбоциклиба. Итулси, 125 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 125 мг палбоциклиба. **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Капсулы. **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ. Показания к применению:** Препарат Итулси показан для лечения 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. **Режим дозирования и способ применения:** Лечение препаратом Итулси необходимо начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт в применении противоопухолевых лекарственных препаратов. Препарат Итулси 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 один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом полный цикл составляет 28 дней). 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, 29 день и далее 1 раз в месяц. Перед началом и во время комбинированной терапии препаратом Итулси и ингибитором ароматазы/фулвестрантом женщинам в преили перименопаузе необходимо назначать агонисты лютеинизирующего гормона-высвобождающего фактора (ЛГРГ) в соответствии с локальной клинической практикой (см. раздел 4.4 ОХЛП). Мужчинам, получающим комбинированную терапию препаратом Итулси и ингибитором ароматазы, рекомендуется назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой. **Пропуск дозы:** При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. **Модификация дозы:** Модификация дозы препарата Итулси 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 ОХЛП (см. разделы 4.4 и 4.8 ОХЛП). **Особые группы пациентов:** Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата Итулси у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по схеме 3/1 (см. раздел 5.2 ОХЛП). Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (клиренс креатинина ≥ 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 (см. разделы 4.4 и 5.2 ОХЛП). Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2 ОХЛП). Безопасность и эффективность препарата Итулси у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к палбоциклибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 ОХЛП. 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). **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Препарат Итулси следует применять с осторожностью: у пациентов с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени; у пациентов с тяжелым нарушением функции почек; у женщин в пре- или перименопаузе; при нейтропении (см. раздел 4.4 ОХЛП). **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия:** Следует избегать совместного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел 4.5 ОХЛП). **Фертильность, беременность и лактация:** Палбоциклиб не рекомендуется применять у беременных женщин и у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции. Способность палбоциклиба проникать в женское грудное молоко не установлена. Пациентки, принимающие палбоциклиб, не должны кормить грудью. **Нежелательные реакции:** Самыми частыми нежелательными лекарственными явлениями любой степени тяжести у пациентов, получавших палбоциклиб в клинических исследованиях, были нейтропения, лейкопения, инфекции, утомляемость, тошнота, анемия, стоматит, алоpecia и диарея (полный перечень нежелательных реакций, отмеченных в ходе клинических исследований, представлен в разделе 4.8 ОХЛП). **Передозировка:** Антидот палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Итулси должна включать общую поддерживающую терапию. **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Фармакодинамические свойства:** Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK). Код АТХ: L01EF01. **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Срок годности:** 3 года **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Особые меры предосторожности при хранении:** Хранить при температуре ниже 30°C. **Регистрационный документ:** ЕАЭС РУ ЛП-№(000570)-(РГ-РУ) от 14.02.2022 См. полную информацию о препарате в следующих утвержденных документах: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Итулси от 21.12.2023. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Итулси от 21.12.2023.



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д.10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00



Служба медицинской информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru