

Сравнение противоопухолевой активности палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим HR+ HER2-РМЖ: результаты итальянского многоцентрового исследования реальной клинической практики PALMARES-2

Vernieri C¹, Provenzano L¹, Giuliano M², Rizzo G³, Toss A⁴, Piras M⁵, Sirico M⁶, Tagliaferri B⁷, Giordano M⁸, Miliziano D¹, Generali D⁹, Sartori D¹⁰, Zambelli A¹¹, Gennari A¹², La Verde N¹³, Pedersini R¹⁴, Lambertini M¹⁵, Botticelli A¹⁶, Curigliano G¹⁷, Dieci MV¹⁸, PALMARES-2 study group

¹ Breast Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy, ² Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples "Federico II", Napoli, Italy, ³ Department of Medical Oncology, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, ⁴ Department of Medical Oncology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, ⁵ Department of Medical Oncology, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy, ⁶ Department of Medical Oncology, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola, Italy, ⁷ Medical Oncology Unit, ICS Maugeri IRCCS, Pavia, Italy, ⁸ Oncology Unit, Sant'Anna Hospital, ASST Lariana, 22042 San Fermo della Battaglia, Italy, ⁹ Multidisciplinary Unit of Breast Pathology and Translational Research, Cremona Hospital, Cremona, Italy and University of Trieste, ¹⁰ Oncology Unit, AULSS 3, Mirano, Italy, ¹¹ Medical Oncology and Hematology Unit, Humanitas Cancer Center, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy, ¹² Medical Oncology, Department of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont, Novara, Italy, ¹³ Medical Oncology, ASST Fatebenefratelli Sacco, PO Luigi Sacco, Milan, Italy, ¹⁴ Medical Oncology Department, ASST Spedali Civili of Brescia, Brescia, Italy, ¹⁵ Department of Medical Oncology, U.O. Clinica di Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy, ¹⁶ Department of Radiological, Oncological and Pathological Science, Sapienza University of Rome, Rome, Italy, ¹⁷ European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy and University of Milano, ¹⁸ Oncology 2, Veneto Institute of Oncology IOV-IRCCS, Padua, Italy

PALMARES-2: ретроспективное/проспективное многоцентровое популяционное исследование (18 центров в Италии)

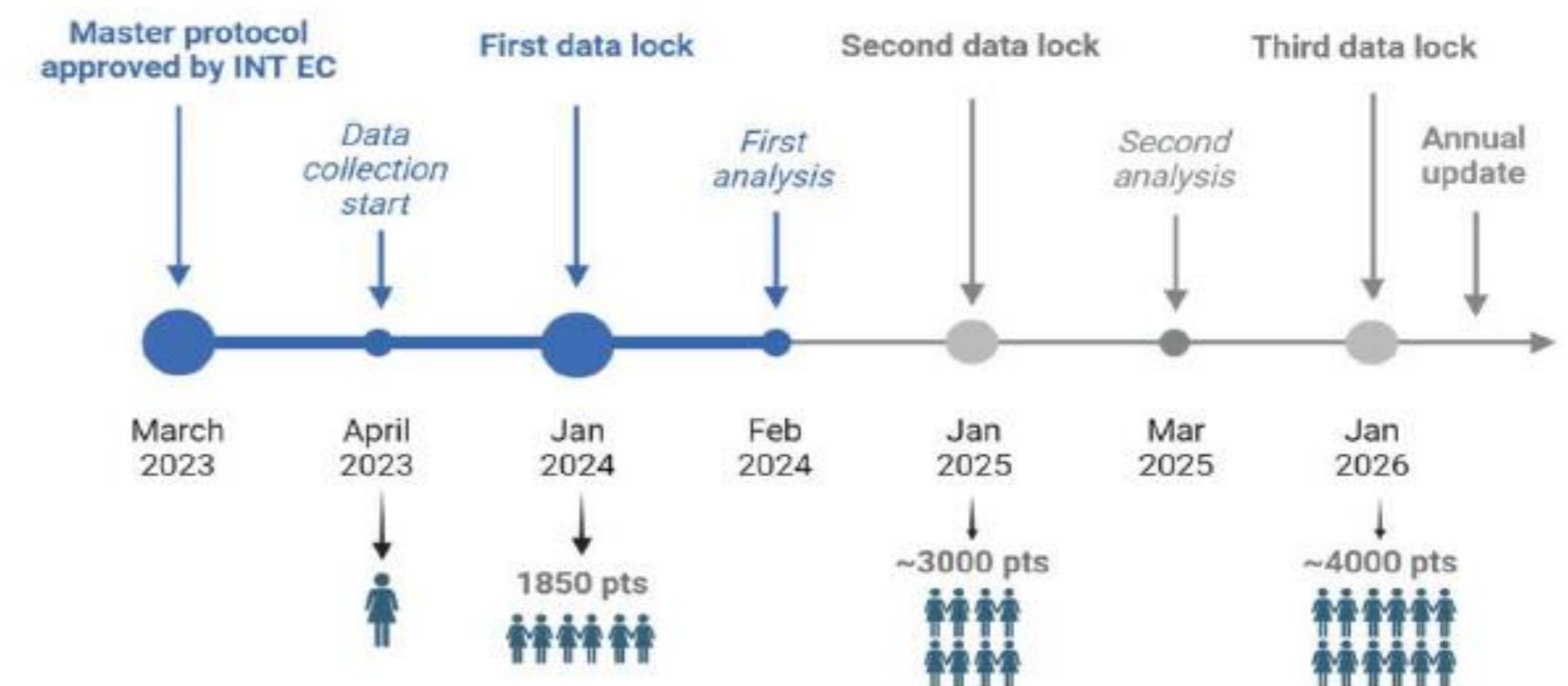
Цели исследования:

- Сравнить эффективность CDK 4/6i в качестве 1-й линии терапии HR+ HER2- мРМЖ (на основании результатов ВБП в реальных условиях)
- Провести подгрупповой анализ для оценки потенциальных различий в эффективности CDK 4/6i в реальной клинической практике
- Представлены данные **первого из трех запланированных** анализов (сбор данных в период с 2016 г. по 2023 гг.

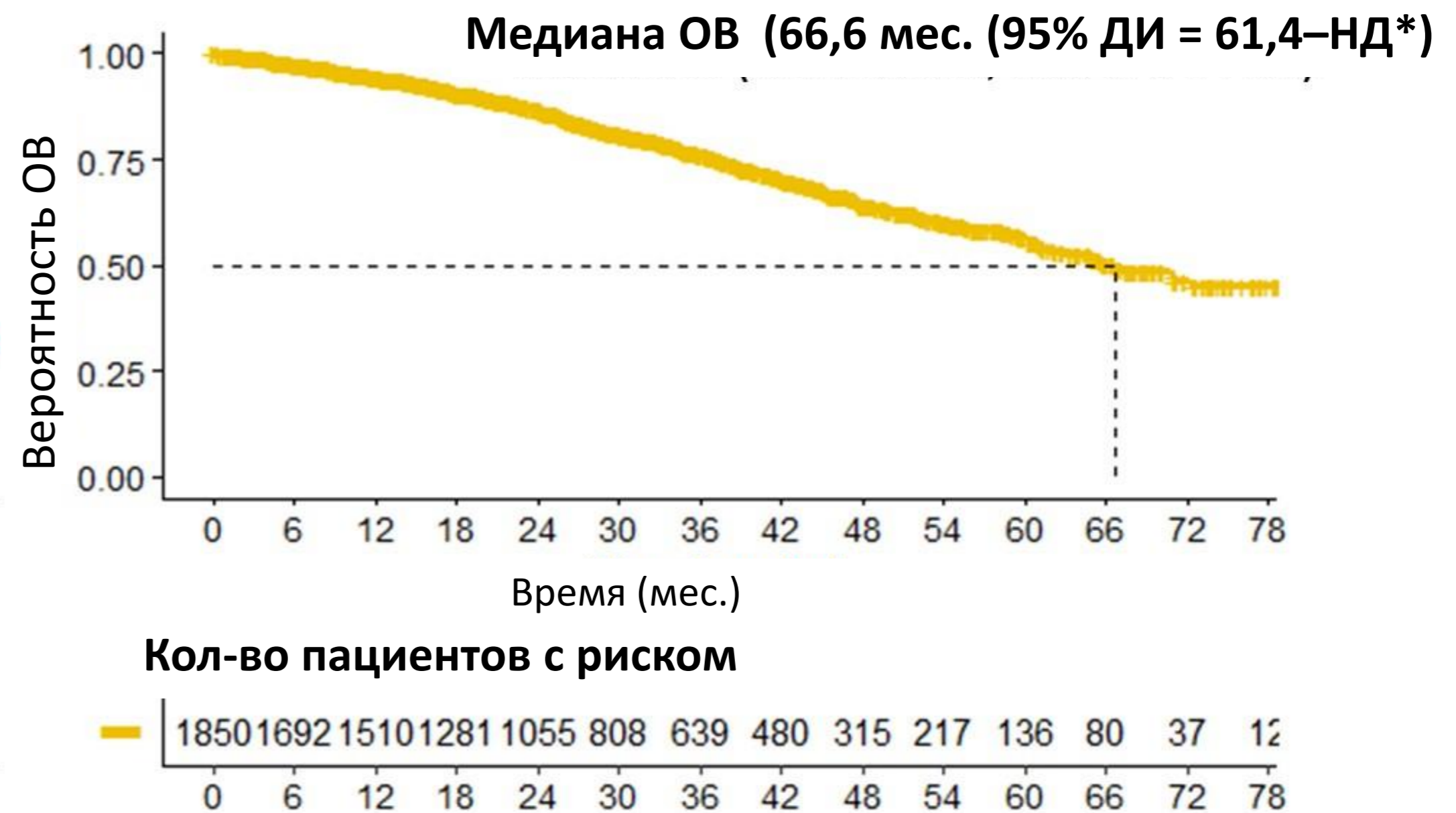
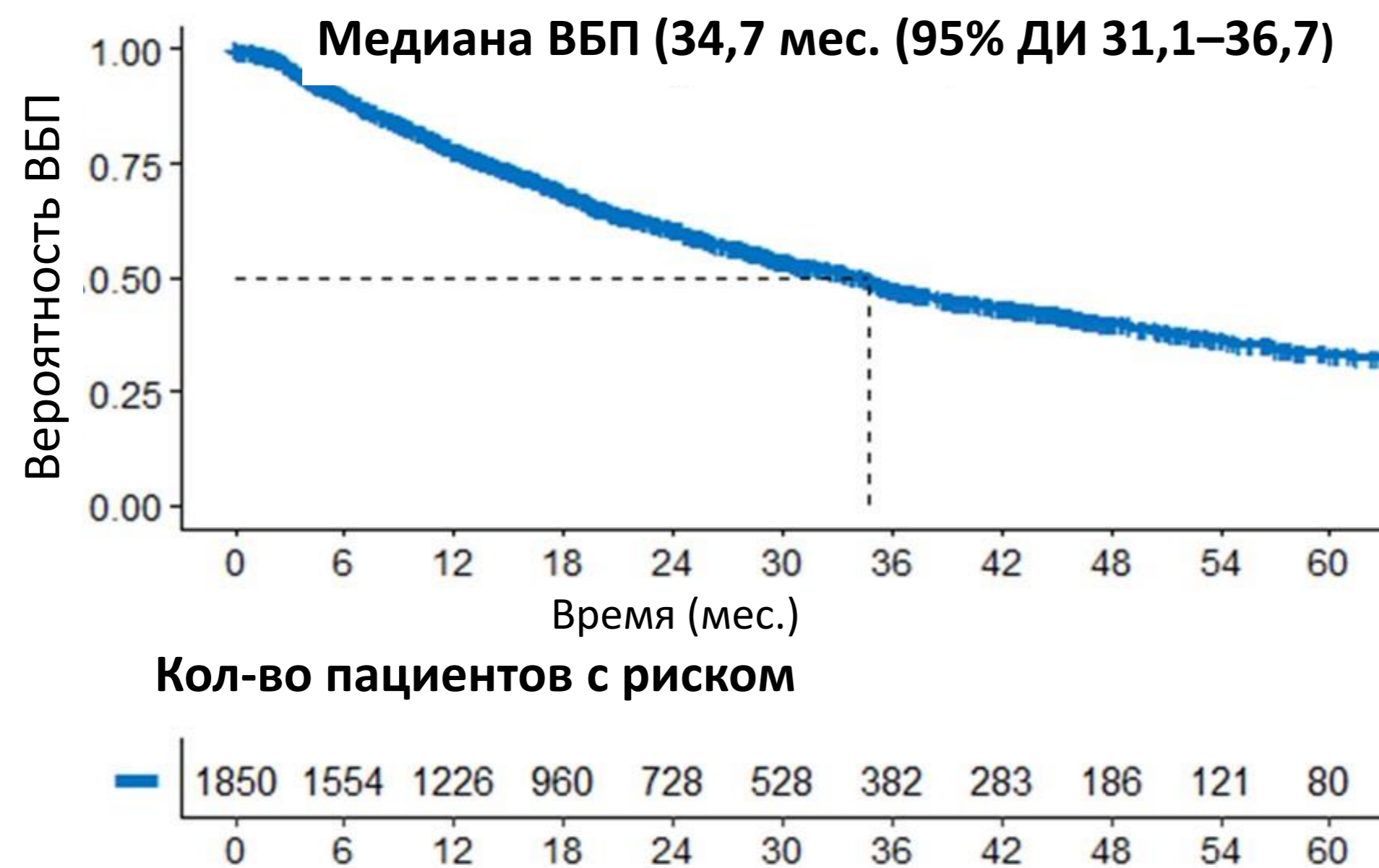
N = 1850 пациентов:

- 750 (40,6%) – палбоциклиб
- 676 (36,5%) – рибоциклиб
- 424 (22,9%) – абемациклиб

График исследования

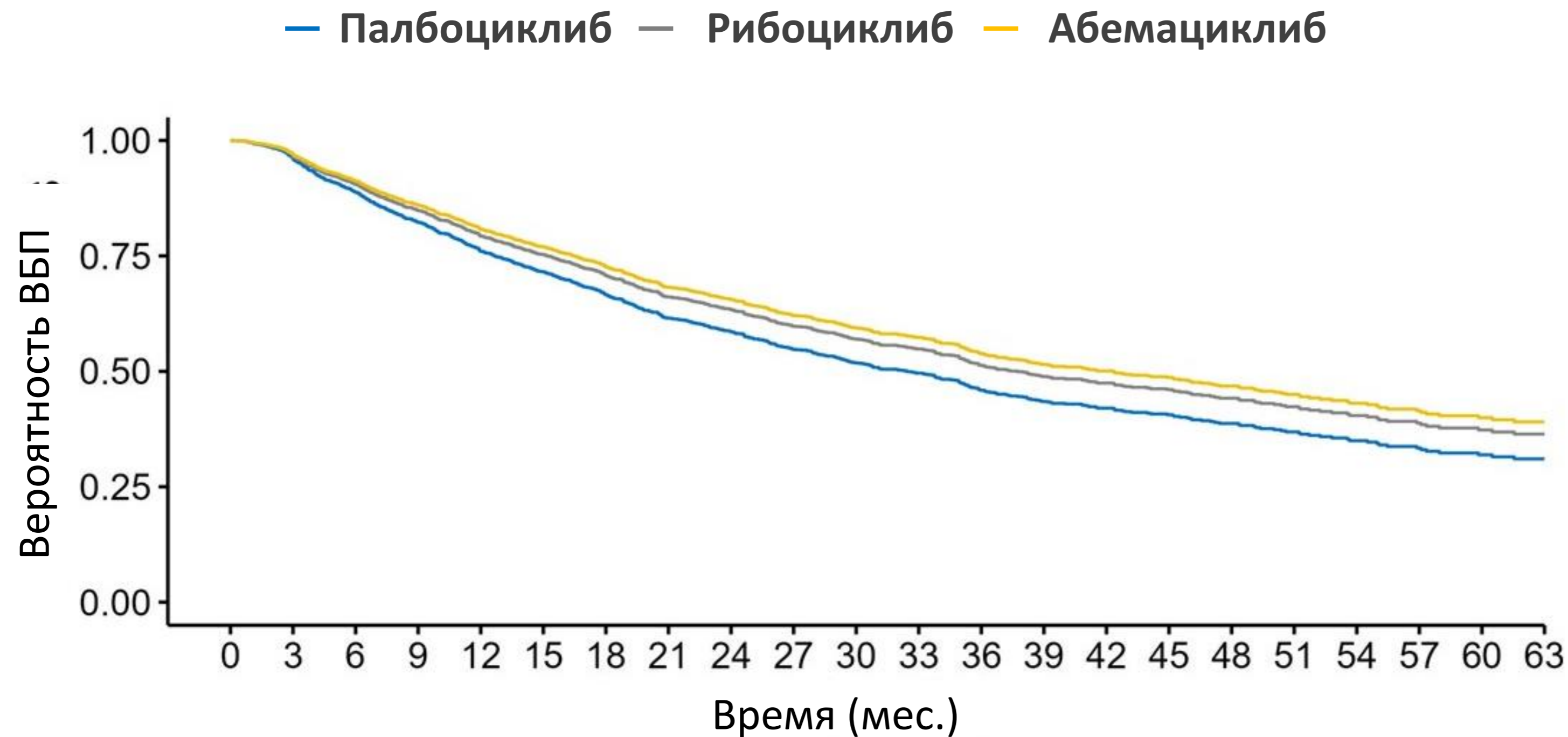


PALMARES-2: медианы ВБП и ОВ в общей группе пациентов



НД* – не достигнута

PALMARES-2: ВБП в 1-й линии в зависимости от назначенного CDK4/6i



Абемациклиб vs палбоциклиб: OR=0,71 (95% ДИ 0,56–0,90; p=0,005)

Рибоциклиба vs палбоциклиб: OR=0,81 (95% ДИ 0,65–0,99, p= 0,048)

Абемациклиб vs рибоциклиб: OR=0,91 (95% ДИ 0,7–1,19; p=0,505)

- Показаны статистически значимые различия в 1-й линии между рибоциклибом/ абемациклибом и палбоциклибом по критерию ВБП в реальных условиях
- **ВАЖНО!** Гормонорезистентность, ECOG PS ≥ 1 и наличие метастазов в печени статистически значимо ассоциируются с более короткой ВБП в данном анализе

PALMARES-2: отмечены значимые различия между группами пациентов на терапии CDK4/6i, что следует учитывать при интерпретации результатов исследования

	Количество участников N=1850	Палбоциклиб N=750	Рибоциклиб N=676	Абемациклиб N=424	p
Возраст	63 (53-71)	66 (56,74)	59 (49,69)	63 (56,71)	<0,001
Гормонорезистентность					<0,001
• Да	624 (34%)	283 (38%)	167 (25%)	174 (41%)	
• Нет	1266 (66%)	467 (62%)	509 (75%)	250 (59%)	
Гистология					<0,001
• NST	1387 (75%)	553 (74%)	553 (79%)	301 (71%)	
• CLI	340 (18%)	136 (18%)	104 (15%)	100 (24%)	
• Другие	123 (7%)	61 (8%)	39 (6%)	23 (5%)	
ER+	90 (90-95)	90 (90,95)	90 (90,95)	90 (85,95)	0,13
PgR+	40 (5-80)	40 (5,80)	50 (10,85)	25 (0,75)	<0,001
Ki67 (%)	20 (15-30)	20 (13,30)	20 (15,30)	20 (15,30)	0,3
HER2 статус					0,6
• 0	796 (43%)	313 (42%)	299 (44%)	184 (43%)	
• Low	1054 (57%)	437 (59%)	377 (56%)	240 (57%)	
De novo мРМЖ (Да)	546 (30%)	198 (26%)	247 (37%)	101 (24%)	<0,001
Менопаузальный статус					<0,001
• Постменопауза	1511 (82%)	651 (87%)	490 (72%)	370 (87%)	
• Пременопауза	339 (18%)	99 (13%)	186 (28%)	54 (13%)	
ECOG PS					<0,001
• 0	1402 (76%)	534 (72%)	547 (81%)	322 (76%)	
• 1	385 (21%)	186 (24%)	110 (16%)	89 (21%)	
• ≥2	62 (3%)	30 (4%)	19 (3%)	13 (3%)	
Метастазы в печени (Да)	387 (21%)	160 (21%)	110 (16%)	117 (28%)	<0,001
Метастазы в кости (Да)	1285 (69%)	509 (68%)	484 (72%)	292 (69%)	0,3
Безрецидивный интервал, медиана, мес. (IQR)	48 (3-120)	48 (3,117)	52 (2,124)	47 (4,114)	0,7

1. Отмечена статистически значимая разница между некоторыми исходными характеристиками пациентов в группах лечения
2. Пациенты в группе палбоциклиба имели клинические признаки более тяжелого течения мРМЖ (гормонрезистентность, метастазы в печени) либо состояния пациента (пожилой возраст, статус ECOG) по сравнению с пациентами в группе рибоциклиба
3. Не учтены другие важные характеристики, влияющие на выбор терапии (коморбидность, сопутствующая терапия и распространенность метастазов)

Результаты PALMARES-2 противоречат накопленной существующей огромной базе данных сравнительных анализов РКП, которые систематично демонстрируют отсутствие статистически значимой разницы в эффективности CDK4/6i

	<u>Cejuela et al., J of Molecular Sci 2023</u>	<u>Kahraman et al., Future Med 2023</u>	<u>Buller et al., J of Onc Pharmacy Practice 2023</u>	<u>Thill et al., SABCS 2023 (poster)</u>
Дизайн	Ретроспективное Истории болезни в госпитале Сравнение нескорректированных популяций	Ретроспективное Истории болезни в госпитале Сравнение нескорректированных популяций	Ретроспективное Медицинские и фармацевтические записи Сравнение нескорректированных популяций	Проспективное Регистр IPTW
Линия терапии			1-я линия	
Время	04.2014 – 09.2021	03.2018 – 08.2022	07.2017 – 12.2021	01.2018 – 07.2021
Страна	Испания	Турция	Великобритания	Германия
Терапия	3 CDK4/6i + ЭТ	Рибо + лет vs Палбо + лет	3 CDK4/6i + ЭТ	Рибо + ЭТ vs Палбо + ЭТ
Конечные точки	ВБП, ОВ, ЧОО	ВБП, ОВ, ЧОО, НЯ	Переносимость, ВБП, ОВ	ВБП, ОВ
Число пациентов	96 (палбо) 54 (рибо) 56 (абема)	272 (палбо) 328 (рибо)	128 (палбо) 55 (абема) 34 (рибо)	388 (палбо) 235 (рибо)
Медиана наблюдения	27.64 мес.	10.8 мес.	Не указана	Не указана
Результаты	ОВ: нет статистически значимой разницы, медианы в группах НД [57.56 мес. во всей популяции] ВБП: нет статистически значимой разницы (мВБП 31.14/ 30.03/ 39.49 мес. = соответственно) рибо/ палбо/ абема соответственно)	ОВ: нет статистически значимой разницы, медианы в группах НД ВБП: нет статистически значимой разницы (мВБП 21.35/ 27.96 мес. = соответственно) соответственно)	ОВ: нет статистически значимой разницы (мОВ 38.0/ 33.9/ 27.3 мес. = палбо/ рибо/ абема соответственно) ВБП: нет статистически значимой разницы (мВБП 27.9/ 29/ 20.6 мес. = палбо/ рибо/ абема соответственно)	ОВ: нет статистически значимой разницы (ОР 0.99 (0.72-1.29), мОВ 41.4/ 49.3 мес = палбо/ рибо соответственно) ОВ: нет статистически значимой разницы (ОР 1.01 (0.80-1.26), мВБП 26.7/ 27.0 мес. = палбо/ рибо соответственно)

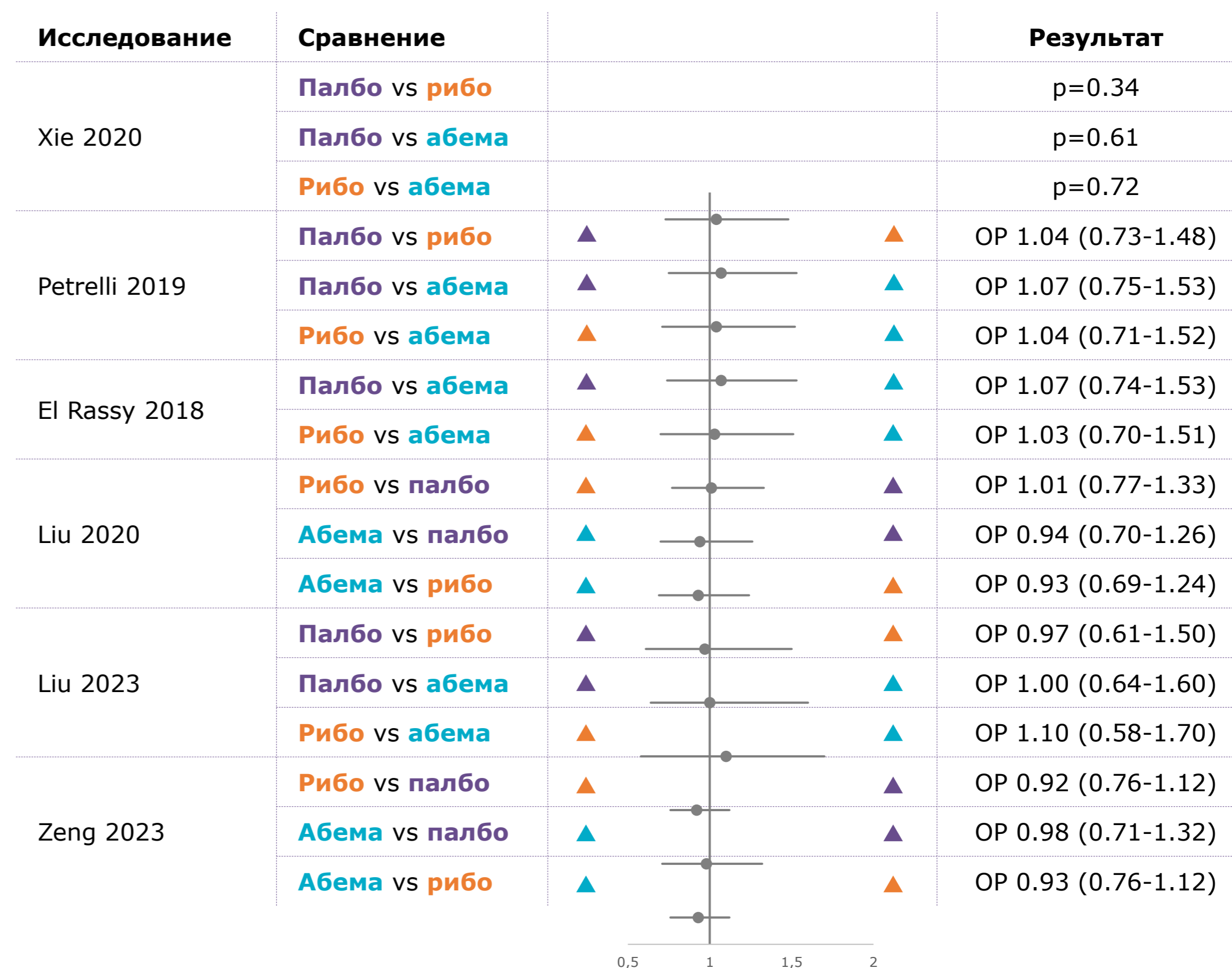
Эффективность CDK4/6i для лечения HR+ HER2- мРМЖ в первой линии терапии: анализ ВБП

Был проведен систематический обзор 19 исследований применения CDK4/6i в лечении HR+ HER2- мРМЖ в сочетании с ИА в 1-й линии



На сегодняшний день **нет убедительных свидетельств** о превосходстве одного из CDK4/6i над другими

Выживаемость без прогрессирования



цветами обозначено преимущество в пользу того или иного препарата

HR – гормональные рецепторы; HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; мРМЖ – метастатический рак молочной железы; CDK4/6i – ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6; ВБП – выживаемость без прогрессирования

Эффективность CDK4/6i для лечения HR+ HER2- мРМЖ в первой линии терапии: анализ ОВ

Был проведен систематический обзор 19 исследований применения CDK4/6i в лечении HR+ HER2- мРМЖ в сочетании с ИА в 1-й линии

Общая выживаемость

Исследование	Сравнение		Результат
Kahraman 2023	Палбо vs рибо		p=0.252
Cejuela 2023	Палбо vs рибо		p=0.904
	Абема vs палбо		p=0.791
	Абема vs рибо		p=0.659
Tremblay 2018	Рибо vs палбо	▲	OR 0.84 (0.44-1.60)
Jhaveri 2022	Рибо vs палбо	▲	OR 0.68 (0.48-0.96)**
Zhao 2023	Рибо vs палбо	▲	OR 0.82 (0.61-1.10)
	Абема vs палбо	▲	OR 0.82 (0.59-1.14)
	Абема vs рибо	▲	OR 0.99 (0.72-1.37)
Liu 2020	Рибо vs палбо	▲	OR 0.89 (0.50-1.58)
Liu 2023	Палбо vs рибо	▲	OR 1.20 (0.67-2.30)
Zeng 2023	Рибо vs палбо	▲	OR 0.94 (0.72-1.22)
	Абема vs палбо	▲	OR 0.93 (0.75-1.14)
	Абема vs рибо	▲	OR 0.94 (0.76-1.14)



На сегодняшний день **нет убедительных свидетельств** о превосходстве одного из CDK4/6i над другими



В исследовании Jhaveri 2022 использовались данные исследований MONALEESA-2 и PALOMA-2, однако **применение данной методики сравнения для анализа остается спорным в силу возможных скрытых различий между исследованиями. Кроме того, оба исходных РКИ характеризуются низкой статистической мощностью (<70 % вероятности подтвердить преимущество по ОВ продолжительностью до 12 мес).

цветами обозначено преимущество в пользу того или иного препарата

HR – гормональные рецепторы; HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа;

мРМЖ – метастатический рак молочной железы; CDK4/6i – ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6; ОВ – Авксентьев Н.А. и др. Опухоли женской репродуктивной системы. 2024;20(1):76

– общая выживаемость

"Какой из CDK4/6i наиболее эффективен для лечения пациенток с HR+ HER2- мРМЖ?" - на основе данных сравнительных анализов исследований РКП

1. В отсутствие прямых сравнительных РКИ CDK 4/6i, результаты анализов РКП - основной источник информации для ответа на вопрос о сравнительной эффективности CDK 4/6i
2. PALMARES-2 – одно из исследований РКП, в рамках которого проводилось сравнение 3 CDK4/6i - палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб
3. У PALMARES-2 существует ряд серьезных ограничений, которые говорят о необходимости с большой осторожностью относиться к полученным результатам и делать выводы с осторожностью
4. Результаты PALMARES-2 противоречат накопленной существующей масштабной базе данных сравнительных анализов РКП, которые систематично демонстрируют отсутствие статистически значимой разницы в эффективности CDK4/6i
5. Выбор конкретного CDK4/6i должен определяться индивидуальными характеристиками пациента и профилем безопасности препарата. В этом отношении палбоциклиб имеет значимое преимущество, поскольку благоприятный и контролируемый профиль безопасности палбоциклиба дает больше свободы от сомнений и минимизирует дополнительные риски (со стороны пациента и врача)

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-RU) 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