

Новости SABCS 2025: алпелисиб в сочетании с фулвестрантом после ингибитора CDK4/6 при HR+ HER2– рМЖ с мутацией PIK3CA (результаты исследования EPIK-B5) Image



Новости SABCS 2025: алпелисиб в сочетании с фулвестрантом после ингибитора CDK4/6 при HR+ HER2– рМЖ с мутацией PIK3CA (результаты исследования EPIK-B5)¹

Введение

Стандартом первой линии терапии распространенного гормон-рецептор-положительного и HER2-негативного распространенного рака молочной железы (HR+ HER2– рМЖ) является комбинация эндокринной терапии (ЭТ) с ингибиторами CDK4/6, однако развитие резистентности к такому лечению остается частой клинической проблемой.

В исследовании SOLAR-1 комбинация алпелисиба с фулвестрантом показала преимущество у пациентов с мутацией в гене PIK3CA, однако лишь немногие из них ранее получали ингибиторы CDK4/6².

Для целенаправленного изучения этой популяции было проведено рандомизированное исследование EPIK-B5, в котором сравнивали лечение алпелисибом в комбинации с фулвестрантом и монотерапию фулвестрантом у пациентов с HR+ HER2– рМЖ с мутацией PIK3CA после прогрессирования на фоне терапии ингибитором CDK4/6 + ЭТ. Целью было подтвердить эффективность данной схемы и дополнить данные SOLAR-1.

Результаты исследования EPIK-B5 были представлены на Симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио (SABCS) в декабре 2025 года¹.

Дизайн исследования

EPIK-B5 — это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором приняли участие 66 медицинских центров

в 17 странах. Дизайн исследования представлен на **рис. 1**.

В исследование включали женщин в постменопаузе и мужчин с HR+ HER2– рРМЖ с подтвержденной мутацией в гене PIK3CA, у которых отмечалось прогрессирование на фоне или после терапии ингибиторами CDK4/6 + ЭТ. На дату сбора данных (15 октября 2024 г.) общая популяция (N) составила 188 пациентов. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения алпелисиба (300 мг/сут) + фулвестранта или плацебо + фулвестранта. Стратификацию проводили по наличию метастазов в легких и/или печени, а также по условиям предшествующей терапии ингибитором CDK4/6 (адъювантная vs метастатическая). Пациентам из группы плацебо было разрешено перейти на алпелисиб при прогрессировании заболевания.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке независимого централизованного комитета (BIRC) по критериям RECIST 1.1. Вторичными конечными точками были общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО), продолжительность ответа, безопасность, качество жизни и др. (**рис. 1**).

Ниже представлены первичные результаты анализа (дата сбора данных 15 октября 2024) и обновленные данные по ОВ с дополнительными 6 месяцами наблюдения (дата сбора данных 26 мая 2025).

Image

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы; 66 центров в 17 странах

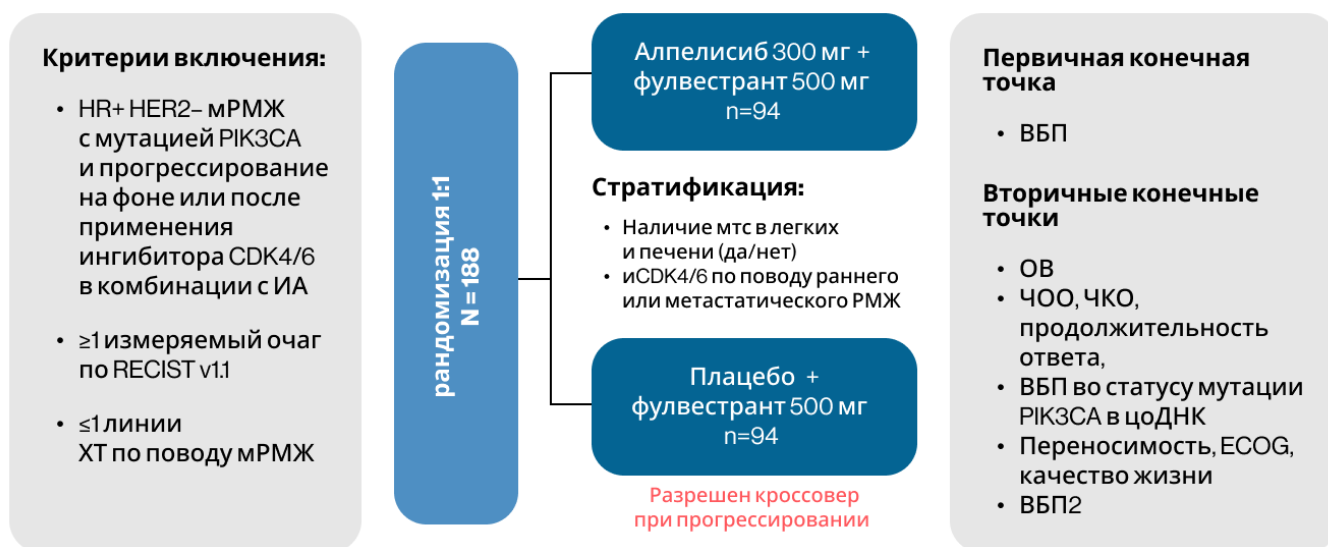


Рисунок 1. Дизайн исследования EPIK-B5

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов

Группы лечения сбалансированы по всем ключевым характеристикам (табл. 1): возрасту и функциональному статусу пациентов, агрессивности заболевания (высокая доля висцеральных метастазов, множественные очаги), длительности предшествующей терапии ингибитором CDK4/6 (более 6 месяцев у большинства).

Таблица 1. Ключевые исходные характеристики пациентов и длительность

предшествующего лечения ингибиторами CDK4/6 в исследовании EPIK-B5

Image

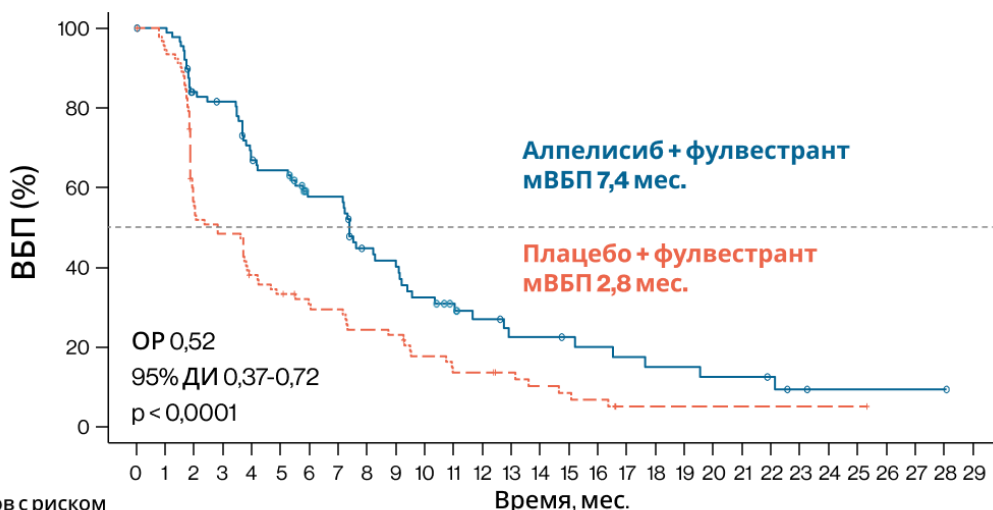
| Исходные характеристики | Апеллисиб + фулвестрант; N=94 | Плацебо + фулвестрант; N=94 |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| Медиана возраста (годы) | 62,0 | 61,5 |
| ECOG 0/1 (%) | 56,4/ 41,5 | 63,8/ 35,1 |
| Висцеральные мтс (%) | 78,7 | 76,6 |
| Печень и/или легкие (%) | 71,3 | 71,3 |
| Предшествующая терапия (%) | | |
| Ингибитор CDK4/6* (%) | 100 | 100 |
| Адьювантная ХТ | 28,7 | 31,9 |
| ХТ по поводу мРМЖ | 12,8 | 18,1 |
| Продолжительность применения иCDK4/6 при мРМЖ | | |
| < 6 месяцев; (%) | 11,7 | 10,6 |
| ≥ 6 месяцев; (%) | 86,2 | 89,4 |
| Количество зон метастазирования - (%) | | |
| 1 | 16,0 | 23,4 |
| 2 | 45,7 | 42,6 |
| ≥ 3 | 37,2 | 34,0 |

*1 пациент получил ингибитор CDK4/6 по поводу раннего РМЖ.

Эффективность терапии

При медиане наблюдения в 17,7 мес. медиана ВБП составила 7,4 мес. в группе апеллисиба и 2,8 мес. в группе плацебо (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,37-0,72; $p < 0,0001$) (рис. 2). Среди пациентов с измеримым заболеванием ЧОО составила 23,4% при применении апеллисиба против 4,3% в группе плацебо.

Image



Кол-во пациентов с риском

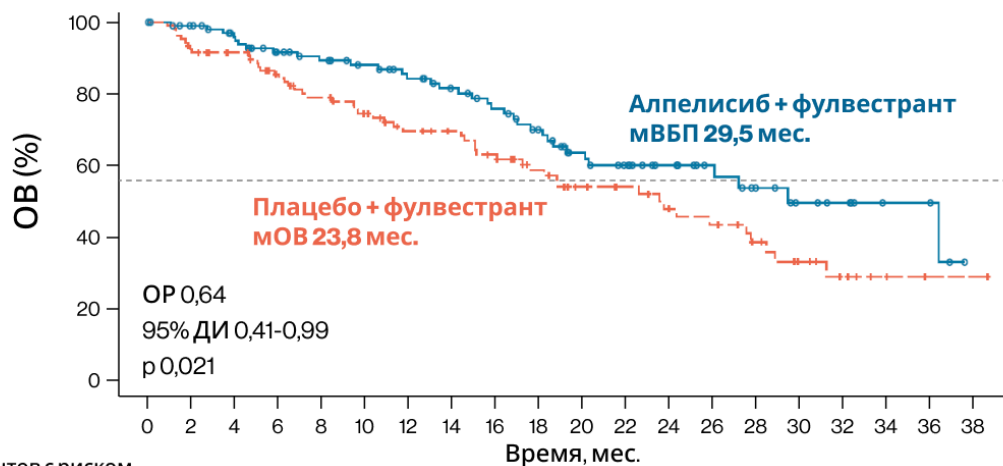
Апеллисиб + фулвестрант 94 88 70 67 54 51 41 41 29 27 21 17 13 10 10 9 8 7 6 6 5 5 4 2 1 1 1 1 1 0

Плацебо+фулвестрант 94 86 49 42 32 28 24 23 19 18 13 10 10 8 6 5 4 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в исследовании ЕРІК-В5

Медиана ОВ составила 29,5 месяцев в группе алпелисиба и 23,8 мес. в группе плацебо (ОР 0,64; 95% ДИ: 0,41-0,99; $p = 0,021$), снижение риска смерти при добавлении алпелисиба составило 36% (рис. 3).

Image



Кол-во пациентов с риском

Алпелисиб + фулвестрант 10 510 399 95 91 85 81 77 76 74 71 69 65 63 59 56 53 49 46 41 36 33 31 27 25 22 19 18 15 13 10 9 8 5 4 4 4 1 0 0

Плацебо+фулвестрант 10 710 698 94 92 88 81 75 73 68 64 59 56 55 53 51 47 43 39 34 31 30 27 26 23 21 20 19 15 12 10 8 6 4 3 2 1 1 10

Данные включают 43 пациентов (40,2%) из группы плацебо, которые после прогрессирования получили алпелисиб.

Рисунок 3. Общая выживаемость (ОВ) в исследовании ЕРІК-В5

Переносимость терапии

Наиболее распространенными НЯ ≥ 3 степени в группе алпелисиба были гипергликемия (32,6%) и сыпь (13%) (табл. 2). Прекращение лечения чаще всего было связано с прогрессированием заболевания (40,2% против 75,5% в группах алпелисиба и плацебо, соответственно), в то время как НЯ привели к прекращению лечения у 27,2% и 2,1% пациентов соответственно; редукция дозы алпелисиба из-за НЯ потребовалась 45,7%.

Таблица 2. Профиль переносимости лечения в исследовании ЕРІК-В5

Image

| Нежелательное явление (НЯ) | Апеллисиб + фулвестрант; (N=92) | | Плацебо + фулвестрант; (N=94) | |
|---------------------------------|---------------------------------|------------|-------------------------------|------------|
| | Все степени | Степень ≥3 | Все степени | Степень ≥3 |
| Кол-во пациентов хотя бы с 1 НЯ | 92 (100) | 65 (70.7) | 81 (86.2) | 31 (33.0) |
| Гипергликемия | 67 (72.8) | 30 (32.6) | 11 (11.7) | 0 |
| Диарея | 47 (51.1) | 2 (2.2) | 11 (11.7) | 0 |
| Тошнота | 41 (44.6) | 1 (1.1) | 13 (13.8) | 0 |
| Снижение аппетита | 28 (30.4) | 4 (4.3) | 6 (6.4) | 0 |
| Сыпь | 28 (30.4) | 12 (13.0) | 1 (1.1) | 0 |
| Астения | 25 (27.2) | 4 (4.3) | 15 (16.0) | 0 |
| Мукозит | 20 (21.7) | 3 (3.3) | 0 | 0 |
| Рвота | 17 (18.5) | 0 | 6 (6.4) | 0 |
| Стоматит | 15 (16.3) | 4 (4.3) | 2 (2.1) | 1 (1.1) |
| Снижение веса | 14 (15.2) | 5 (5.4) | 1 (1.1) | 0 |
| Слабость | 13 (14.1) | 0 | 8 (8.5) | 1 (1.1) |
| Пирексия | 13 (14.1) | 1 (1.1) | 7 (7.4) | 0 |
| Анемия | 12 (13.0) | 0 | 12 (12.8) | 1 (1.1) |
| Повышение креатинина | 11 (12.0) | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| Макулопапулезная сыпь | 10 (10.9) | 7 (7.6) | 0 | 0 |
| Повышение АСТ | 9 (9.8) | 3 (3.3) | 13 (13.8) | 6 (6.4) |
| Артралгия | 8 (8.7) | 1 (1.1) | 15 (16.0) | 0 |
| Повышение АЛТ | 7 (7.6) | 3 (3.3) | 14 (14.9) | 5 (5.3) |
| Запор | 3 (3.3) | 0 | 10 (10.6) | 1 (1.1) |
| Повышение ГГТ | 3 (3.3) | 1 (1.1) | 14 (14.9) | 7 (7.4) |

Заключение

Исследование EPIK-B5 достигло своей основной цели: комбинация апеллисиба и фулвестранта показала статистически и клинически значимое улучшение ВБП у пациентов с HR+ HER2– рPMЖ, имеющих мутацию PIK3CA и прогрессировавших во время или после лечения ингибиторами CDK4/6.

В ходе первичного анализа (медиана наблюдения 17,7 мес.) наблюдалась положительная тенденция к увеличению ОБ в пользу комбинации апеллисиба и фулвестранта по сравнению с плацебо и фулвестрантом, которая подтвердилась и достигла статистической достоверности при более длительном наблюдении (медиана 23,5 мес.).

Новых сигналов безопасности по сравнению с установленным профилем безопасности апеллисиба не наблюдалось.

Результаты EPIK-B5 подтверждают данные исследования SOLAR-1 и поддерживают применение комбинации апеллисиба с фулвестрантом в качестве лечения для пациентов с HR+ HER2– рPMЖ и мутацией PIK3CA.

Список сокращений

- **CDK4/6** — циклинзависимые киназы 4 и 6;
- **HR+ HER2- pPMЖ** — положительный по гормональным рецепторам и отрицательный по человеческому рецептору эпидермального фактора роста 2 типа распространенный рак молочной железы;
- **ДИ** — доверительный интервал;
- **ВБП** — выживаемость без прогрессирования;
- **ИА** — ингибитор ароматазы;
- **ОВ** — общая выживаемость;
- **ОР** — отношение рисков;
- **НЯ** — нежелательное явление;
- **ЧОО** — частота объективного ответа;
- **ЭТ** — эндокринная терапия.

ЕРК-В5 — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, проводимое с целью оценки эффективности комбинации алпелисиба с фулвестрантом у пациентов с HR+ HER2- мPMЖ с мутацией PIK3CA с прогрессированием на фоне приема ингибитора CDK4/6 с ИА. Первичная конечная точка достигнута: медиана ВБП 7,4 мес. в группе алпелисиба и 2,8 мес. в группе плацебо (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,37-0,72; $P < 0,0001$). Наиболее распространенными НЯ любой степени в группе алпелисиба были гипергликемия (72,8%), диарея (51,1%), тошнота (44,6%), снижение аппетита (30,4%) и сыпь (30,4%)¹.

Список литературы

1. De Laurentiis M, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (EPIK-B5): Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Presented at SABCS 2025. December 9 - 12, 2025. San Antonio, Texas. Abstract RF7-02.
2. Andre F et al. N Engl J Med 2019; 380 (20): 1929-1940.

11604181/ALP/web/02.26/0

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://pro.novartis.ru/therapeutical-areas/oncology/breast-cancer/reviews/novosti-sabcs-2025-alpelisib-v-sochetanii-s-fulvestrantom-posle-ingibitora-cdk46-pri-hr-her2-rrmzh-s-mutaciy-pik3ca-rezultaty-issledovaniya-epik-b5>