

# Лапатиніб та терапія після лапатинібу у пацієнтів, які отримували лікування з приводу HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози

## Результати багатоцентрового ретроспективного дослідження

**Лапатиніб застосовується у лікуванні HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози (МРМЗ). Ампліфікація експресії HER2 відбувається у 20-25% хворих на рак молочної залози та асоційована з поганим прогнозом [1]. Комбінація трастузумабу з лапатинібом (HL) характеризується вираженим синергічним впливом препаратів [2, 3], що дозволяє досягти кращого клінічного ефекту, ніж при монотерапії лапатинібом [4]. Результатами досліджень було встановлено, що продовження терапії трастузумабом після прогресування захворювання супроводжувалося вищою ефективністю лікування. Цей ефект пояснювався антитілозалежною клітинно-опосередкованою цитотоксичністю трастузумабу [5, 6]. Лапатиніб має інший механізм дії, для нього не характерна антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність. Виникає запитання: чи буде ефективним продовження лікування лапатинібом? Доказова база щодо терапії лапатинібом після прогресування захворювання все ще відсутня.**

Метою дослідження було визначити ефективність та безпеку комбінації лапатинібу з капецитабіном (LX) та HL з хіміотерапією (HLC) у хворих, які раніше отримували лікування трастузумабом і таксанами, а також окреслити план лікування пацієнтів з прогресуванням захворювання після терапії лапатинібом у клінічній практиці.

**Матеріали та методи.** Ретроспективно проаналізовано дані пацієнтів з HER2-позитивним МРМЗ, які отримували лікування у п'яти лікарнях Китаю протягом 2015-2019 рр. Попереднє лікування включало таксани та трастузумаб. Хворі отримували лапатиніб (1250 мг/добу) з капецитабіном (2000 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла) або лапатиніб (750-1250 мг/добу) з трастузумабом (6 мг/кг після навантажувальної дози 8 мг/кг) та з одним із режимів хіміотерапії (капецитабін, препарати платини тощо). Основним критерієм оцінювання результату була виживаність без прогресування. Оцінювали також загальну виживаність, безпеку, ефективність лікування після прогресування захворювання.

**Результати.** Загалом у дослідження включено дані 242 хворих. Терапія за схемою LX проведена у 164 (68%) пацієнтів, HLC – у 78 (32%). Більшість хворих отримували хірургічне лікування; встановлена *de novo* IV стадія була у 15% випадків. Гістологічно у 85% пацієнтів була протокова карцинома, у 10% – часточкова карцинома, у 5% – інший гістотип пухлини. Вісцеральне метастатичне ураження спостерігалось у 72% хворих групи LX та 73% групи HLC. Рефрактерність до трастузумабу була більш характерною, ніж резистентність. Загалом групи LX та HLC істотно не відрізнялися за базовими характеристиками хворих (вік, тривалість безрецидивного періоду, статус естрогенових рецепторів, наявність вісцерального метастатичного ураження, резистентність до трастузумабу).

**Ефективність лікування.** Медіана спостереження становила 21 міс. Комбінація HLC забезпечувала статистично значуще покращення виживаності без прогресування порівняно з LX (відносний ризик – ВР – 0,44; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,33-0,59;  $p < 0,000001$ ; рис. 1). Медіана виживаності без прогресування становила 5 міс у групі LX та 8,8 міс у групі HLC. Медіана загальної виживаності на момент аналізу не була досягнута.

За наявності резистентності до трастузумабу медіана виживаності без прогресування становила 4 міс у групі LX та 11 міс у групі HLC (ВР 0,26; 95% ДІ 0,12-0,54;  $p = 0,00032$ ). Аналогічні показники у хворих із рефрактерністю до трастузумабу становили 5 і 8 міс відповідно (ВР 0,51; 95% ДІ 0,36-0,71;  $p = 0,000056$ ; рис. 2).

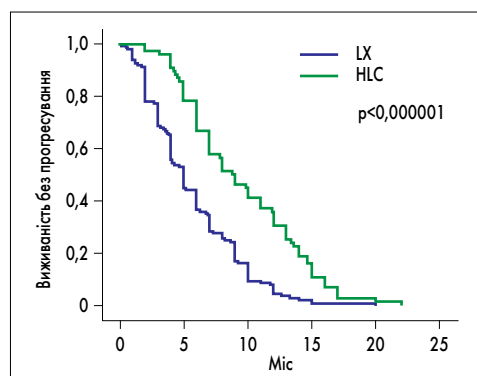


Рис. 1. Виживаність без прогресування при лікуванні HLC та LX

При аналізі даних підгруп було виявлено, що перевага схеми HLC над LX спостерігалась майже у всіх випадках, за винятком групи пацієнтів віком старше 60 років, у яких ефективність обох схем лікування була майже однаковою. Відповідні показники медіани виживаності без прогресування становили 6 і 7 міс ( $p = 0,11$ ).

За результатами однофакторного аналізу, терапія HLC (ВР 0,44; 95% ДІ 0,33-0,59;  $p < 0,000001$ ) та попередня кількість ліній терапії МРМЗ  $< 3$  (ВР 0,65; 95% ДІ 0,49-0,89;  $p = 0,005$ ) були предикторами більш тривалого безрецидивного періоду. Багатофакторний аналіз дав змогу виявити, що ці самі позиції (ВР 0,42; 95% ДІ 0,31-0,57;  $p < 0,000001$ ; ВР 0,6; 95% ДІ 0,44-0,81;  $p = 0,001$ ) є незалежними прогностичними факторами зниження ризику прогресування захворювання.

**Безпека.** Загалом як схема терапії HLC, так і LX добре переносилися пацієнтами. Частота побічних явищ 3 і 4 ступенів тяжкості становила 16,5% у групі LX та 21,8% у групі HLC ( $p = 0,57$ ). При лікуванні за схемою LX виникали такі небажані явища, як діарея (5,5%), нейтропенія (6,7%), лейкопенія (6,1%), пальмарно-плантарний синдром еритроцитозезії (3%). Відповідні дані у групі HLC

були такими: нейтропенія (11,5%), лейкопенія (11,5%), діарея (7,7%), блювання (3,8%). Жодного летального випадку внаслідок ускладнень не зафіксовано.

**Терапія після прогресування захворювання.** Аналіз даних проведено за 175 випадками прогресування після лікування із включенням лапатинібу. 34,8% ( $n = 61$ ) пацієнтів отримували терапію трастузумабом, 19,4% ( $n = 27$ ) – піротинібом, 12% ( $n = 21$ ) – лапатинібом, 8% ( $n = 14$ ) – трастузумабом і лапатинібом, 24% ( $n = 42$ ) – не продовжували анти-HER2 терапію. Продовження лікування із застосуванням лапатинібу забезпечило кращу медіану виживаності без прогресування порівняно з відсутністю анти-HER2 терапії (4 та 2 міс відповідно; ВР 0,59; 95% ДІ 0,37-0,94;  $p = 0,01$ ) та аналогічну ефективність при зміні на інше анти-HER2 лікування (4 міс; ВР 0,97; 95% ДІ 0,70-1,36;  $p = 0,88$ ). Продовження анти-HER2 терапії було більш ефективним, ніж припинення (4 та 2 міс відповідно; ВР 0,58; 95% ДІ 0,41-0,83;  $p = 0,001$ ). Відповідні криві виживаності наведені на рис. 3.

**Обговорення.** За результатами проведеного дослідження в клінічній практиці для лікування HER2-позитивного МРМЗ частіше застосовувалась комбінація LX (68%). Причиною

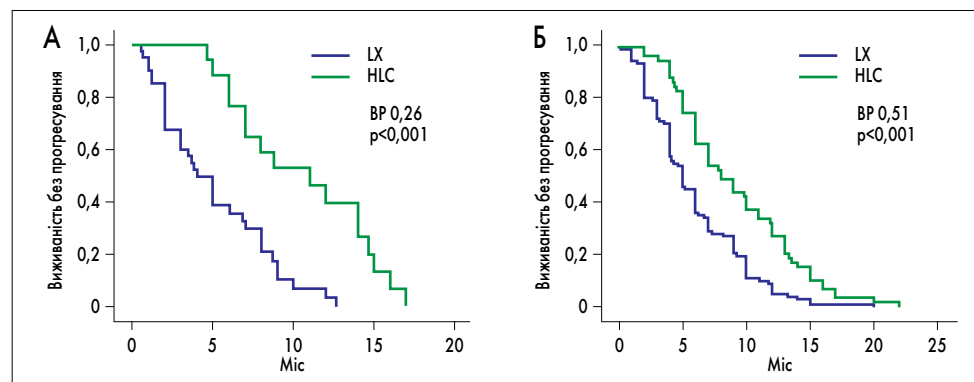


Рис. 2. Виживаність без прогресування при лікуванні HLC та LX хворих із резистентністю до трастузумабу (А) та рефрактерністю до трастузумабу (Б)

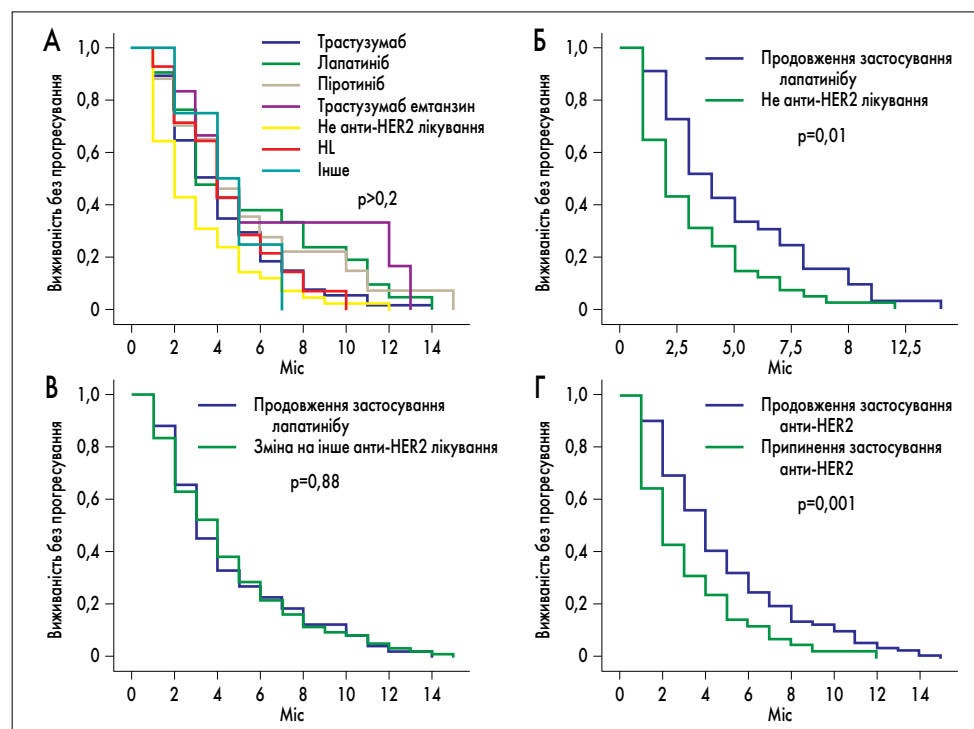


Рис. 3. Виживаність без прогресування у пацієнтів з рецидивом після терапії лапатинібом: А – всі види лікування; Б – продовження терапії лапатинібом у порівнянні з припиненням анти-HER2 терапії; В – продовження терапії лапатинібом у порівнянні зі зміною на іншу анти-HER2 терапію; Г – продовження анти-HER2 терапії у порівнянні з припиненням анти-HER2 терапії

цього могла бути вища вартість лікування з використанням HLC та менша доказова база щодо доцільності для не першої, а наступних ліній системного протипухлинного лікування.

За даними дослідження, виконаного у Німеччині з залученням 451 пацієнтки з HER2-позитивним МРМЗ, у 53% випадків для лікування був призначений трастузумаб, у 52% – трастузумаб з пертузумабом, у 19% – лапатиніб, у 28% – трастузумаб емтанзин (T-DM1) [7]. Проте це дослідження стосувалося першої лінії терапії. У світовій літературі відсутні дані щодо особливостей призначення та ефективності наступних ліній анти-HER2 терапії.

Результати рандомізованого дослідження EGF100151 із включенням 399 хворих з HER2-позитивним МРМЗ показали, що комбінація лапатинібу з капецитабіном є більш ефективною, ніж монотерапія капецитабіном. Це виражалось більш тривалим безрецидивним періодом, хоча статистично достовірних відмінностей щодо загальної виживаності між групами не було [8]. Саме результати дослідження EGF100151 стали підґрунтям для рекомендації схеми LX до застосування у клінічній практиці.

У трайлі CEREBEL порівнювали комбінацію LX та трастузумабу з капецитабіном при HER2-позитивному МРМЗ. Автори дійшли висновку, що обидва режими системного протипухлинного лікування мають зівставну ефективність [9].

У рандомізованому дослідженні EMILIA, що включало 991 хвору, яка отримувала лікування з приводу HER2-позитивного МРМЗ, порівнювали ефективність LX та T-DM1. Виживаність без прогресування була вищою при терапії T-DM1 (9,6 проти 6,4 міс;  $p < 0,01$ ). Слід зазначити, що частина пацієнтів з цього дослідження отримувала першу лінію терапії, що може впливати на отриманий результат [10].

Комбінація лапатинібу з трастузумабом за результатами доклінічних досліджень характеризується вищою ефективністю. У дослідженні III фази EGF104900 було продемонстровано, що призначення трастузумабу з лапатинібом порівняно з монотерапією лапатинібом характеризується більш тривалим безрецидивним періодом, хоч і не впливає на загальну виживаність пацієнтів з HER2-позитивним МРМЗ, які отримали численні лінії системного протипухлинного лікування [4].

У рандомізованому дослідженні ALTERNATIVE ( $n = 355$ ; HER2-позитивний гормоночутливий МРМЗ) було показано, що комбінація трастузумабу з лапатинібом та інгібіторами ароматази є більш ефективною, ніж терапія трастузумабом з інгібіторами ароматази. Медіана виживаності без прогресування становила 11,0 та 5,7 міс відповідно ( $p = 0,0064$ ). У цьому дослідженні встановлено ефективність та безпеку подвійної анти-HER2 терапії у комбінації з ендокринною терапією [11].

**Висновки.** Лікування за схемою HLC (порівняно з LX) дозволяє подовжити тривалість безрецидивного періоду з прийнятним рівнем побічних явищ у хворих з HER2-позитивним МРМЗ. Продовження лікування з використанням лапатинібу чи іншого анти-HER2 препарату супроводжується вищою виживаністю без прогресування, якщо порівнювати з відмовою від анти-HER2 терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Xie Y. et al. Real-world data of lapatinib and treatment after lapatinib in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: A multicenter, retrospective study. *Cancer Med.* 2020; 9: 2981-2988. <https://doi.org/10.1002/cam4.2943>.

Реферативний переклад з англ.  
Олени Поступаленко

Більше матеріалів тут:



Профіль пацієнта: HER2-позитивний поширений рак молочної залози після прогресування на тлі терапії, яка містила трастузумаб\*

Тайверб®  
лапатиніб

Без продовження анти-HER2 блокади  
ваші пацієнти мають підвищений ризик  
прогресування захворювання<sup>1</sup>



## Затримка прогресування та досягнення максимальних результатів при комбінованому лікуванні з препаратом Тайверб® 2,4

**Показання:** лікування дорослих жінок із раком молочної залози з гіперекспресією HER2 (ErbB-2):

- у складі комбінованої терапії з капецитабіном для пацієнтів із розповсюдженим або метастатичним раком, який прогресує на фоні попередньої терапії трастузумабом у комбінації з антрациклінами та таксанами у зв'язку з метастатичною хворобою;
- у складі комбінованої терапії з трастузумабом у пацієнтів із метастатичним гормононегативним раком, що прогресує після трастузумабовмісної хіміотерапії;
- у складі комбінованої терапії з інгібітором ароматази для жінок у постменопаузальному періоді з метастатичним гормононегативним раком, яким не призначена хіміотерапія (пацієнти в реєстраційному дослідженні не були попередньо ліковані трастузумабом або інгібіторами ароматази\*\*).

\*Схеми лікування, які містять трастузумаб: трастазумаб + комбінована терапія, пертузумаб або адо-трастузумаб емтанзин.

\*\* Немає даних щодо ефективності цієї комбінації в порівнянні з трастузумабом у комбінації з інгібітором ароматази у вказаній групі пацієнтів.

**ТАЙВЕРБ® (TYVERB®).** Склад: діюча речовина: лапатиніб; 1 таблетка містить лапатиніб 250 мг у формі лапатинібу дитосилату моногідрату. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Лапатиніб. Код АТХ L01X E07.

**Клінічні характеристики. Показання.** Лікування дорослих з раком молочної залози з гіперекспресією HER2 (ErbB2): у складі комбінованої терапії з капецитабіном для пацієнок з розповсюдженим або метастатичним раком, який прогресує на тлі попередньої терапії трастузумабом у комбінації з антрациклінами та таксанами у зв'язку з метастатичною хворобою; у складі комбінованої терапії з трастузумабом у пацієнтів із метастатичним гормононегативним раком, що прогресує після трастузумабовмісної хіміотерапії; у складі комбінованої терапії з інгібітором ароматази для жінок у постменопаузальному періоді з метастатичним гормонопозитивним раком, яким не призначена хіміотерапія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При застосуванні препарату Тайверб з іншими лікарськими засобами слід дотримуватись обережності і ретельно спостерігати за клінічним станом хворого та можливими побічними реакціями. **Особливості застосування.** Кардіотоксичність. Застосовувати лапатиніб для лікування хворих з порушеннями функції лівого шлуночка слід з обережністю (включаючи одночасне застосування з потенційно кардіотоксичними лікарськими засобами). Інтерстиціальні захворювання легень та пневмонії. Застосування лапатинібу асоціюється з розвитком легеневої токсичності, включаючи інтерстиціальні захворювання легень та пневмонії. Гепатотоксичність. Повідомлялось про явища гепатотоксичності, які в рідкісних випадках можуть призвести до летальних наслідків. Функцію печінки (рівень трансаминаз, білірубину та лужної фосфатази) слід перевіряти перед початком лікування, щомісячно під час лікування та відповідно до клінічного стану. Діарея. Можливий розвиток діареї, включаючи тяжку. Діарея може бути потенційно життєво небезпечною, якщо супроводжується дегідратацією, нирковою недостатністю, нейтропенією та/або дисбалансом електролітів. Тяжкі шкірні реакції. Є повідомлення про тяжкі шкірні реакції при застосуванні препарату Тайверб. Одночасне застосування з інгібіторами та індукторами CYP3A4. Одночасне застосування лапатинібу з інгібіторами та індукторами CYP3A4 слід проводити з обережністю через збільшення або зменшення концентрації лапатинібу відповідно. Слід уникати застосування грейпфрутового соку та одночасного застосування препарату Тайверб з іншими лікарськими засобами з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами для CYP3A4 та/або CYP2C8. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Жінок репродуктивного віку слід попередити про необхідність використовувати відповідні заходи контрацепції та уникати вагітності під час лікування та протягом щонайменше 5 днів після застосування останньої дози. Дані щодо застосування препарату вагітними відсутні. Безпеку застосування Тайверб під час годування груддю не встановлено. **Спосіб застосування та дози.** Курс лікування призначає лише лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів. Статус гіперекспресії HER2 (ErbB2) має бути встановлений за наявності IHC3+ чи IHC2+ з ампліфікацією генів або за ампліфікацією генів окремо. Статус HER2 має бути визначений за допомогою точних і валідованих методів. Препарат Тайверб призначений для перорального застосування. Дозову дозу препарату Тайверб не слід ділити. Пропущені дози препарату не слід приймати додатково. При одночасному застосуванні з іншими препаратами необхідно ознайомитись з інструкціями для медичного застосування цих препаратів. Тайверб у комбінації з капецитабіном. Рекомендована доза препарату Тайверб становить 1250 мг (5 таблеток) 1 раз на добу щодня; доза капецитабіну – 2000 мг/м<sup>2</sup> на добу за 2 прийоми (через кожні 12 годин) щодня з 1-го по 14-й день 21-добового циклу лікування. Тайверб у комбінації з трастузумабом. Рекомендована доза – 1000 мг (4 таблетки) 1 раз на добу щодня; доза трастузумабу – 4 мг/кг маси тіла як внутрішньовенна навантажувальна доза, потім 2 мг/кг маси тіла внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Тайверб у комбінації з інгібітором ароматази. Рекомендована доза Тайверб становить 1500 мг (6 таблеток) 1 раз на добу щодня. **Хворі літнього віку.** Дані щодо застосування комбінації Тайверб з капецитабіном та комбінації Тайверб з трастузумабом у пацієнтів віком від 65 років обмежені. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Тайверб у дітей (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні. **Побічні реакції.** Безпека застосування препарату Тайверб вивчалась як при монотерапії, так і при одночасному застосуванні з іншими хіміотерапевтичними препаратами для лікування різних типів раку. Найпоширенішими небажаними реакціями (>25%) під час лікування лапатинібом були явища з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота та блювання) та висип. При застосуванні лапатинібу в комбінації з капецитабіном також часто (>25%) спостерігалась долонно-підшовна еритродизестезія (ПДЕ). Частота ПДЕ була подібною до такої в групах застосування лапатинібу з капецитабіном та капецитабіну як монотерапії. Діарея була найбільш поширеною небажаною реакцією, яка призводила до припинення лікування, при застосуванні лапатинібу в комбінації з капецитабіном чи з летрозолом. При застосуванні лапатинібу в комбінації з трастузумабом не було зареєстровано додаткових небажаних реакцій. Була відзначена підвищена частота серцевої токсичності, але ці явища за характером та тяжкістю були аналогічними тим, що спостерігались у програмі клінічних досліджень лапатинібу. Повідомлення про підозрювані небажані реакції. Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Спеціалістів сфери охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції через державну систему звітування. **Термін придатності.** 2 роки. **Упаковка.** Блістери по 10 таблеток, 7 блістерів, вміщених у картонну упаковку, або блістери по 12 таблеток, 7 блістерів, вміщених у картонну упаковку. Або по 70 таблеток у флаконі, вміщеному у картонну упаковку, або по 84 таблетки у флаконі, вміщеному у картонну упаковку. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату ТАЙВЕРБ®. **Реєстраційне посвідчення** № UA/8847/01/01. Наказ МОЗ України № 1860 від 21.08.2019, зміни внесено наказом МОЗ України № 1394 від 15.06.2020. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тайверб®. Перед призначенням лікарського засобу обов'язково ознайомитесь з повним обсягом інструкції для медичного застосування.

1. Piccart M. Circumventing de novo and acquired resistance to trastuzumab: new hope for the care of ErbB2-positive breast cancer. Clin Breast Cancer. 2008; 8(suppl 3): S100-S113. 2. Wang YC. et al. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER2-positive breast cancers – role of estrogen receptor and HER2 reactivation. Breast Cancer Res. 2011; 13(6): R121. 3. Gori S. et al. Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2012; 23(6): 1436-1441. 4. Marty M. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol. 2005; 23(19): 4265-4274.

Ця інформація призначена лише для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню на медичних чи фармацевтичних виставках, семінарах, конференціях та інших заходах чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонене. Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартис».

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу Тайверб® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389 39 33; e-mail: drugs\_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.