

# Лапатиніб у лікуванні HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози

**Рак молочної залози (PM3) є найчастішим онкологічним захворюванням у жінок. Надмірна експресія рецепторів епідермального фактора росту (EGFR), особливо рецептора людського епідермального фактора росту типу 2 (HER2), що часто зустрічається при PM3, є несприятливим прогностичним чинником. Застосування анти-HER2 терапії, яка включає моноклональні антитіла та інгібітори тирозинкінази, істотно покращує прогноз для пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним PM3 (J.-C. Xuhong et al., 2019).**

Лапатиніб – це інгібітор тирозинкінази, який зворотно та селективно пригнічує позаклітинний домен рецепторів епідермального фактора росту людини обох типів: типу 1 (HER1, або ErbB1) і типу 2 (HER2, або ErbB2). Лікарський засіб застосовується при поширеному або метастатичному PM3 з гіперекспресією HER2 у складі комбінованої терапії у разі прогресування хвороби після попереднього лікування трастузумабом, а також у складі комбінованої терапії інгібіторами ароматази (IA) у жінок у постменопаузі, яким призначена супутня ендокринна терапія (ЕТ). Пропонуємо ознайомитися з даними доказової медицини щодо ефективності лапатинібу як анти-HER2 терапії у пацієнток з HER2-позитивним метастатичним або поширеним PM3.

## Рандомізоване дослідження III фази ALTERNATIVE: подвійна блокада рецептора епідермального фактора росту за допомогою комбінації лапатиніб + трастузумаб та інгібітора ароматази у жінок у постменопаузі з HER2-позитивним гормоночутливим метастатичним PM3

Орієнтація терапевтичної схеми на HER2 додатково до ЕТ у пацієнток з HER2-позитивним гормоночутливим метастатичним PM3 демонструє більшу ефективність порівняно із застосуванням лише ЕТ. Крім того, блокада HER2 за допомогою двох препаратів є ефективнішою, ніж застосування одного лікарського засобу. Метою дослідження ALTERNATIVE було вивчення ефективності та безпеки подвійної блокади HER2 з одночасним застосуванням IA у пацієнток з HER2-позитивним гормоночутливим PM3, які раніше отримували гормональну терапію (нео)ад'ювантну/трастузумаб у першій лінії у комбінації з хіміотерапією (ХТ).

У дослідження загалом було включено 355 пацієнток, які були розподілені на 3 групи: лапатиніб + трастузумаб + IA (n=120), трастузумаб + IA (n=117), лапатиніб + IA (n=118). Базові характеристики хворих у групах були збалансованими. Групу виключення склали пацієнтки, котрим була призначена ХТ. Первинною кінцевою точкою дослідження була оцінка виживаності без прогресування (ВБП) у пацієнток, які отримували лапатиніб + трастузумаб + IA або трастузумаб + IA. Вторинними кінцевими точками дослідження були ВБП у різних групах, загальна виживаність (ЗВ), загальний рівень відповіді (ЗРВ) на лікування, рівень клінічної користі (РКК)<sup>1</sup> та безпека.

При аналізі ВБП вищі показники отримано в групі лапатиніб + трастузумаб + IA порівняно з групою трастузумаб + IA (11,0 та 5,7 міс відповідно; відношення ризиків – ВР – 0,62; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,45-0,88; p=0,0064). Також у групі лапатиніб + трастузумаб + IA отримано кращі показники ЗРВ, ЗВ, РКК і безпеки. Медіана ВБП у групах лапатиніб + IA та трастузумаб + IA склала 8,3 та 5,7 міс відповідно (ВР 0,71; 95% ДІ 0,51-0,98; p=0,0361). Поширеними побічними ефектами (≥15%) лікування у групах лапатиніб + трастузумаб + IA, трастузумаб + IA та лапатиніб + IA були: діарея (69; 9 та 51% відповідно), висип на шкірі (36; 2 та 28% відповідно), нудота (22; 9 та 22% відповідно) та пароніхія (30; 0 та 15% відповідно). У більшості випадків мали місце побічні явища 1 та 2 ступеня. У всіх трьох групах повідомлялося про тяжкі побічні явища. У групі лапатиніб + трастузумаб + IA частота побічних ефектів, які потребували припинення терапії, була нижчою.

Таким чином, подвійна блокада HER2 у рамках лікувальної схеми лапатиніб + трастузумаб + IA є ефективнішою, ніж трастузумаб + IA, у пацієнток з HER2-позитивним гормоночутливим PM3.

Stephen R.D. Johnston et al. J. Clin. Oncol. 2018 Mar 10; 36(8): 741-748.

## Ефективність анти-HER2 терапії другої лінії у пацієнток з метастатичним PM3 та HER2-позитивним статусом, які раніше отримували трастузумаб: результати клінічного дослідження

Результати кількох досліджень демонструють різні переваги подальшого лікування у пацієнток, у котрих метастатичний PM3 прогресував на тлі застосування трастузумабу в першій лінії терапії. Враховуючи обмеженість даних із клінічної практики, завданням цього клінічного дослідження було оцінити ефективність різних схем терапії (трастузумаб/лапатиніб + ХТ або лише ХТ) у пацієнток, які вже отримували терапію, що містила трастузумаб, та виявити фактори, які впливають на неї.

Загалом у дослідженні взяли участь 342 пацієнтки з HER2-позитивним метастатичним PM3, у яких захворювання прогресувало після проведення стандартної ХТ та початкової анти-HER2 терапії трастузумабом у відділенні онкології молочної залози госпіталю в Китаї з серпня 2010 по грудень 2016 р. З 342 пацієнток 78 отримували лише ХТ, 148 – продовжили лікування трастузумабом і перейшли на іншу схему хіміотерапії, 116 хворих отримували інгібітор тирозинкінази (лапатиніб) і ХТ. Основними показниками, які оцінювалися дослідниками, були ВБП, ЗРВ та РКК. Також був проведений аналіз підгруп для виявлення характеристик пацієнток із найкращою клінічною динамікою.

Медіана спостереження склала 26,2 міс (2,0-56,0 міс). ВБП була значно вищою у групі осіб, які отримували анти-HER2 терапію + ХТ, ніж у групі ХТ без застосування анти-HER2 агентів: медіана ВБП у групі лапатиніб + ХТ становила 6,0 міс (95% ДІ 4,53-7,47), групі трастузумаб + ХТ – 4,5 міс (95% ДІ 3,99-5,01), групі лише ХТ – 3,0 міс (95% ДІ 2,42-3,58). ЗРВ у підгрупах склала 33,6; 25,0 і 12,8% відповідно, РКК – 60,3; 48,6 та 26,9% відповідно. Дослідники провели аналіз ефективності лапатинібу та трастузумабу. У ході багатофакторного аналізу було виявлено, що застосування лапатинібу асоціюється з більшою ВБП із врахуванням інших елементів, які можуть мати значення.

Таким чином, у хворих із метастатичним PM3 після неефективної терапії трастузумабом подальше застосування лікувальної схеми, яка включає інгібітор тирозинкінази у комбінації з ХТ, є ефективним. Тому ця комбінація є терапевтичною опцією у пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3 у Китаї, котрі отримували трастузумаб як первинну анти-HER2 терапію.

W. Zhao et al. Chin. J. Cancer. Res. 2020; 32(3): 361-369.

## Ретроспективне багатоцентрове дослідження ефективності лапатинібу та трастузумабу у пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3, які раніше отримували трастузумаб, лапатиніб або обидва засоби: дослідження Trastyvere

Метою дослідження Trastyvere було вивчення ефективності та безпеки комбінації лапатиніб + трастузумаб у пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3 (а також з місцево-поширеним PM3), котрі раніше отримували лапатиніб та/або трастузумаб.

Загалом у дослідженні взяли участь 115 хворих із 14 медичних центрів. Середній вік пацієнток – 59,8 року. Серед усіх учасників дослідження 73 (63,5%) мали гормоночутливий рак, 89 (77,4%) – вісцеральне захворювання. У 89 (77,4%) пацієнток було 3 та більше метастатичних вогнищ, у 38 (33,0%) – виявлені метастази в центральній нервовій системі. У середньому хворі з запущеним PM3 отримували 1 режим терапії лапатинібом та 3 – трастузумабом. 10 (8,5%) хворих разом з лапатинібом та/або трастузумабом отримували супутню ЕТ.

РКК від терапії склав 34,8% (95% ДІ 26,1-43,5), загальний коефіцієнт відповіді – 21,7%, медіана ВБП – 3,9 міс, медіана ЗВ – 21,6 міс. У пацієнток, які раніше отримували інтенсивну терапію та мали ≥3 метастатичних вогнищ, спостерігалися гірші РКК та ВБП порівняно з особами, що перенесли менше лікувальних схем і мали ≤3 метастатичних вогнищ. Також слід зазначити, що не відмічалось істотної різниці між РКК у хворих, які раніше отримували або не отримували лапатиніб (31,5 та 40,5% відповідно). Побічні явища 3-4 ступеня були зафіксовані у 19 (16,5%) пацієнток.

Таким чином, комбінація лапатиніб + трастузумаб є ефективною схемою терапії, що добре переноситься пацієнтами, яким попередньо було проведено інтенсивне лікування, а також зберігає свою активність у хворих, котрі мали прогресування захворювання на тлі лікування лапатинібом. Результати цього дослідження вказують на те, що комбінація лапатиніб + трастузумаб без ХТ є безпечною й активною терапевтичною опцією у пацієнток з метастатичним PM3.

J. Gavila et al. Clin. Transl. Oncol. 2020; 22: 420-428.

## Активність лапатинібу у пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3, які попередньо отримували терапію трастузумабом, пертузумабом та/або трастузумабом емтанзином

Лапатиніб схвалений для лікування резистентного до трастузумабу HER2-позитивного метастатичного PM3 у комбінації з капецитабіном або летрозолом. Однак даних щодо ефективності лапатинібу у хворих, які раніше отримували пертузумаб або трастузумабу емтанзин (T-DM1), що входять до складу стандартної терапії першої та другої лінії, немає. Відповідно метою цього дослідження було оцінити ефективність лапатинібу у таких хворих.

У дослідженні було включено 520 пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3, які лікувалися в онкоцентрі Anderson з 2003 до 2017 р. З них 43 хворі були виділені в окрему групу, оскільки вони отримували лапатиніб після попередньої терапії пертузумабом або T-DM1. Решта 477 учасників дослідження склали групу порівняння. Оцінювалися такі показники: РКК, тривалість застосування лапатинібу та час до прогресування. Для аналізу виживаності використовували статистичну модель Каплана – Маєра.

Після аналізу даних отримано такі результати: РКК для цільової групи склав 28% (95% ДІ 10-32), а для групи порівняння – 40% (95% ДІ 36-45). Середня тривалість застосування лапатинібу дорівнювала 5 міс (95% ДІ 3,0-9,0) у цільовій групі та 6,7 міс (95% ДІ 5,9-8,0) – у групі порівняння. В обох групах медіана часу до прогресування та ЗВ були більшими у пацієнток з метастатичними захворюваннями *de novo* порівняно з тими, хто мав рецидив хвороби.

Таким чином, терапевтична схема на основі лапатинібу є ефективною терапевтичною опцією та дієвим режимом у лікуванні пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3, які раніше отримували трастузумаб, пертузумаб або T-DM1.

L. Baez-Vallecillo et al., Breast Cancer Res. Treat. 2019 Jul; 176(1): 227-234.

Підготувала Ілона Цюпа

Більше матеріалів тут:



<sup>1</sup> Рівень клінічної користі (англ. clinical benefit rate) – це частка пацієнтів з метастатичною хворобою або запущеним раком, які досягли повної, часткової відповіді або стабілізації захворювання завдяки терапевтичному втручанням в клінічних дослідженнях протипухлинних засобів.

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 лапатинібу 250 мг у формі лапатинібу дитосилату моногідрату. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні та імуномодулюючі 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 пацієнок з 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 хімотерапевтичними 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.