

Пертузумаб в ад'ювантній терапії HER2-позитивного раку грудної залози ранніх стадій

Надлишкова експресія рецептора людського епідермального фактора росту 2 (HER2) виявляється приблизно у 20% пацієнток з раком грудної залози (РГЗ) та асоціюється з агресивністю пухлини, зниженою відповіддю на стандартну терапію та низькою виживаністю. Це зумовлено тим, що активація HER2-рецепторів призводить до утворення гомо- та гетеродимерів (HER2/HER2, HER2/HER3), які активують низку молекулярних шляхів з подальшим підвищенням проліферації та виживання пухлинних клітин.

Впровадження у клінічну практику трастузумабу, препарату моноклональних антитіл проти HER2, здійснило революцію у веденні пацієнток з HER2-позитивним РГЗ. У перших дослідженнях додавання трастузумабу до хіміотерапії (ХТ) значно збільшувало виживаність без прогресування і загальну виживаність у пацієнток з РГЗ пізніх стадій. Сьогодні трастузумаб застосовується як стандартний препарат також в ад'ювантній і неoad'ювантній терапії.

Попри високу ефективність трастузумабу при HER-позитивному РГЗ, у деяких пацієнток не досягалася відповідь на лікування або в них розвивався рецидив, що потребувало розробки нових методів терапії, спрямованих проти HER2. Пертузумаб – препарат моноклональних антитіл, перший представник класу інгібіторів димеризації рецепторів HER2, який порушує здатність HER2 зв'язуватися з іншими рецепторами родини HER. Цей унікальний механізм дає змогу доповнити дію трастузумабу, забезпечуючи більш повну блокаду сигнального шляху HER. У разі призначення в комбінації з доцетакселом і трастузумабом у 1-й лінії терапії при метастатичному HER2-позитивному РГЗ пертузумаб покращував загальну виживаність, на підставі чого був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) і сьогодні застосовується як стандартна терапія за цим показанням. Пертузумаб також став першим онкологічним препаратом, який отримав прискорене схвалення FDA для застосування з метою неoad'ювантної терапії.

За результатами рандомізованих досліджень було встановлено, що додавання пертузумабу до терапії трастузумабом підвищує частоту повної патологічної відповіді при HER2-позитивному РГЗ ранніх стадій. Нещодавно було завершено рандомізоване клінічне дослідження III фази APHINITY, у якому оцінювали ефективність і безпеку пертузумабу як ад'ювантної терапії в комбінації з ХТ при РГЗ ранніх стадій (von Minckwitz G. et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017 Jul 13; 377(2): 122-131).

Рак грудної залози ранніх стадій – це пухлини, обмежені грудною залозою та регіонарними лімфатичними вузлами за відсутності віддалених метастазів (протокова карцинома *in situ* – DCIS, а також РГЗ I, ІА, ІВ та ІІА стадій). РГЗ ранніх стадій виділяють тому, що за належного лікування він може бути повністю виліковним.

Для участі у дослідженні APHINITY у 549 клінічних центрах 43 країн (зокрема 7 центрах України) відбирали пацієнток з гістологічно верифікованим інвазивним HER2-позитивним РГЗ з метастазами у регіонарних лімфатичних вузлах (або з неуразженими лімфатичними вузлами при розмірі пухлини >1,0 см). Позитивність за HER2 визначали як імуногістохімічну оцінку 3+ у >10% імунореактивних клітин або ампліфікацію *ERBB2* (гена, який кодує HER2) у тесті з гібридизацією *in situ*. Пацієнток із синхронним двобічним інвазивним захворюванням включали у дослідження за умови HER2-позитивності обох вогнищ. Пацієнтки з N0 і пухлинами 0,5-1,0 см повинні були мати принаймні одну ознаку високого ризику з таких: гістологічний або ядерний ступінь 3, негативний статус за рецепторами естрогенів і прогестерону (ER/PR), вік молодше 35 років. Інтервал між радикальним хірургічним втручанням і введенням першої дози хіміопрепарату мав становити не більше 8 тижнів. Критерії виключення з дослідження: фракція викиду лівого шлуночка <55%; рак іншої локалізації протягом останніх 5 років (крім карциноми *in situ* шийки матки або товстої кишки, меланоми *in situ*, базально- або плоскоклітинного раку шкіри); будь-яка ХТ, променева, анти-HER2-, біологічна або імунотерапія раку в анамнезі; супутні хвороби, наявність яких може вплинути на досліджуване лікування, зокрема тяжкі кардіоваскулярні або легеневі захворювання.

Пацієнток рандомізували 1:1 для лікування пертузумабом або плацебо (навантажувальна доза 840 мг внутрішньовенно – в/в, потім 420 мг в/в через кожні 3 тижні) в комбінації з трастузумабом (навантажувальна

доза 8 мг/кг маси тіла в/в, потім 6 мг/кг в/в через кожні 3 тижні). Пертузумаб і трастузумаб призначали з першого циклу таксанвмісної ХТ і продовжували максимум 18 циклів протягом 1 року. Анти-HER2-терапію застосовували у комбінації з ХТ за однією з таких схем:

- 3 або 4 цикли (через кожні 3 тижні) 5-фторурацилу + епірубідин або доксорубіцин + циклофосфамід, потім 3 або 4 цикли (через кожні 3 тижні) доцетакселу або 12 однотижневих циклів паклітакселу;
- 4 цикли (через кожні 2 або 3 тижні) циклофосфаміду + доксорубідин або епірубідин, потім 4 цикли доцетакселу або 12 циклів паклітакселу;
- 6 циклів (через кожні 3 тижні) доцетакселу + карбоплатин.

Пацієнтки з ER/PR-позитивними пухлинами після завершення ХТ отримували стандартну гормонотерапію з плановою тривалістю 5 років. Променеву терапію призначали за клінічними показаннями наприкінці ХТ одночасно з анти-HER2-терапією.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без інвазивної хвороби (ВБХ), яку визначали як час від рандомізації до фіксування першої події з зазначених: рецидив іпсилатеральної інвазивної пухлини грудної залози, рецидив іпсилатеральної локорегіонарної інвазивної хвороби, віддалений рецидив, контралатеральний інвазивний РГЗ, смерть від будь-якої причини. Як вторинні кінцеві

точки оцінювали загальну виживаність, час до розвитку віддаленого рецидиву, безпеку, якість життя та ін.

Загалом 4805 пацієнток рандомізували для отримання ХТ і трастузумабу в комбінації з пертузумабом (n=2400) або плацебо (n=2405). За початковими клініко-демографічними характеристиками групи були добре збалансованими. Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах мали 63% пацієнток, ER/PR-негативний статус пухлини – 36%. Медіана спостереження становила 45,4 міс.

Один рік терапії завершили 84,5% пацієнток групи пертузумабу та 87,4% хворих групи плацебо. З міркувань безпеки лікування припинили 7,8 та 6,4% пацієнток відповідно.

Аналіз первинної точки показав, що додавання пертузумабу асоціювалося зі значно вищим показником ВБХ порівняно з плацебо (рис. А). Трирічна ВБХ становила 94,1% у групі пертузумабу та 93,2% у групі плацебо (зниження ризику розвитку інвазивного рецидиву або смерті на 19% на користь пертузумабу; p=0,045). Віддалені метастази розвинулись у 112 (4,7%) пацієнток групи пертузумабу та 139 (5,8%) хворих групи плацебо, локорегіонарний рецидив – у 26 (1,1%) та 34 (1,4%) відповідно.

Позитивний вплив пертузумабу на ВБХ був подібним в усіх підгрупах пацієнток. У підгрупі із РГЗ N0 кількість подій була надто малою, щоб продемонструвати статистично значимий ефект терапії (рис. Б). Натомість у підгрупі з метастазами у регіонарних лімфатичних вузлах перевага пертузумабу була ще помітнішою (зниження ризику інвазивного рецидиву або смерті на 23%; p=0,02; рис. В). Загальну виживаність поки оцінювати рано, проте вже спостерігається тенденція до збільшення цього показника у групі пертузумабу.

Частота небажаних подій ≥3 ступеня становила 64,2% у групі пертузумабу та 57,3% у групі плацебо. Найбільша абсолютна різниця між групами терапії спостерігалась щодо частоти діареї будь-якого ступеня (71,2 vs 45% відповідно). Показники якості життя у пацієнток різних груп не відрізнялися й залишалися стабільними протягом лікування, окрім тимчасового клінічно значимого зниження в кінці терапії таксанами.

Отже, у дослідженні APHINITY додавання до ХТ і трастузумабу пертузумабу як ад'ювантної терапії значно покращило результати лікування. Терапевтичний ефект помітніше проявлявся у пацієнток з вищим ризиком рецидиву (з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів або ER/PR-негативними пухлинами), проте статистично був подібним у пацієнток усіх підгруп. Лікування з включенням пертузумабу характеризувалося хорошою переносимістю, жодних нових повідомлень стосовно безпеки не зафіксовано.

На підставі результатів дослідження APHINITY у грудні 2017 р. FDA схвалило пертузумаб як ад'ювантну терапію у комбінації з трастузумабом і ХТ у пацієнток з HER2-позитивним РГЗ ранніх стадій з високим ризиком рецидиву. У квітні 2018 р. Комітет з медичних продуктів для застосування людиною (CHMP) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) також рекомендував розширити показання до застосування пертузумабу.

Відповідно до рекомендацій Американського товариства клінічної онкології (ASCO, 2018), клініцисти можуть призначати ад'ювантну терапію пертузумабом протягом 1 року додатково до трастузумабу та ХТ у пацієнток з HER2-позитивним РГЗ ранніх стадій з високим ризиком рецидиву. У настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN; версія за 8 лютого 2019 р.) ад'ювантна терапія пертузумабом із трастузумабом і ХТ рекомендована пацієнткам з HER2-позитивним РГЗ ранніх стадій у разі позитивного статусу лімфатичних вузлів (≥1 іпсилатерального метастазу діаметром >2 мм).

Таким чином, подвійна анти-HER2-блокада із застосуванням пертузумабу й трастузумабу в комбінації з ХТ стала стандартною опцією ад'ювантної терапії при РГЗ ранніх стадій з позитивним HER2-статусом. Крім усунення високого ризику (метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, негативний статус гормональних рецепторів), предиктором користі від додавання пертузумабу може бути інфільтрація пухлини лімфоцитами. У дослідженні TRYPHAEANA за участю пацієнток з РГЗ ранніх стадій, які отримували пертузумаб/трастузумаб + ХТ, було встановлено, що з кожним збільшенням на 10% початкової кількості лімфоцитів, які інфільтрують пухлину, ризик прогресування або смерті зменшувався на 25% протягом 5 років спостереження (M. Ignatiadis et al., 2019).

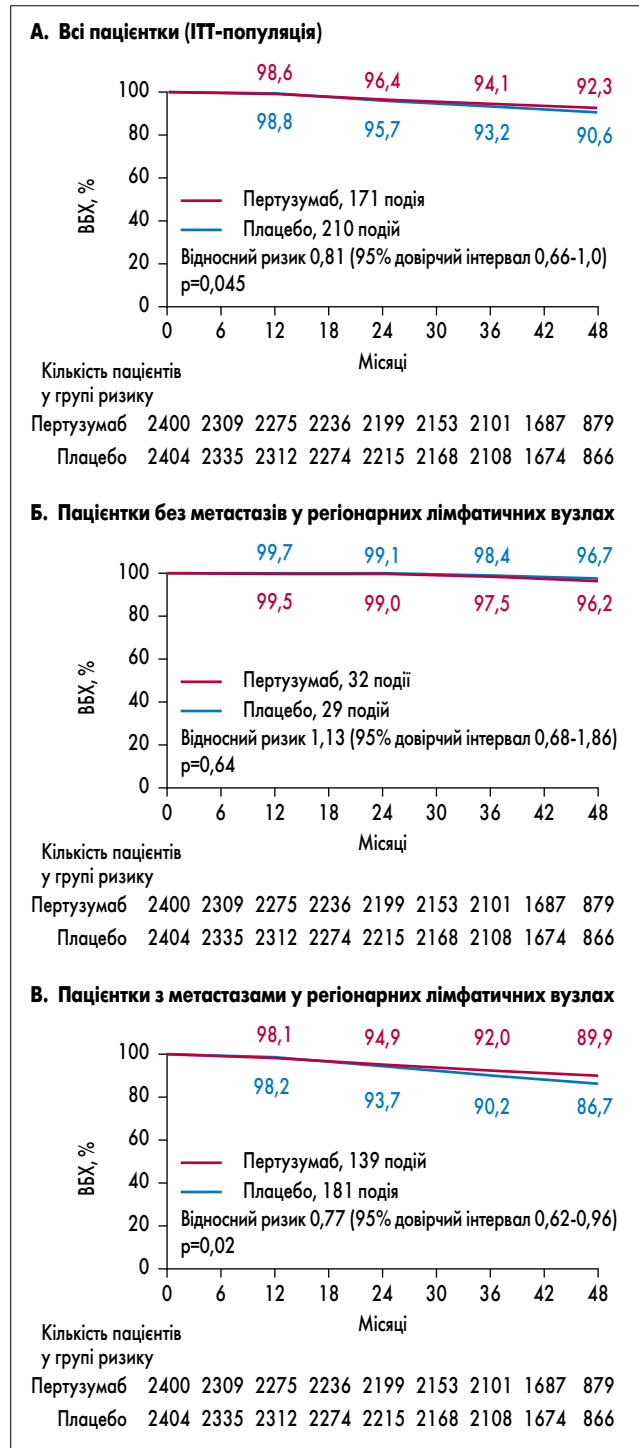


Рис. Виживаність без інвазивної хвороби у пацієнток різних підгруп

Підготував Олексій Терещенко



ПЕРЬЕТА®

НЕОБХОДИМЫЙ ЭТАП

на пути к преодолению заболевания



Применение схемы терапии на основе препарата Перьета® у пациенток с HER2-позитивным раком молочной железы позволяет¹⁻⁶:

- в качестве неoadъювантной терапии почти в 2 раза увеличить уровень достижения pCR в сравнении со схемами терапии без препарата Перьета®
- в качестве терапии первой линии увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) на 15,7 месяцев

Перьета®
Действующее вещество: пертузумаб (pertuzumab). **Форма выпуска:** концентрат для раствора для инфузий. 1 флакон (14 мл концентрата для раствора для инфузий) содержит 420 мг (30 мг/мл) пертузумаба. **Фармакологическая группа** Антинеопластические средства. Моноклональные антитела. Код АТХ L01X C13. **Показания.** **Ранний рак молочной железы.** Лекарственное средство Перьета® показано для применения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией для: • неoadъювантной терапии взрослых пациентов с HER2-положительным местнораспространенным, воспалительным или ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива; • адъювантной терапии взрослых пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива. **Метастатический рак молочной железы.** Лекарственное средство Перьета® показано для применения в комбинации с трастузумабом и доцетакселом взрослым пациентам с HER2-положительным метастатическим или местнорецидивирующим нерезектабельным раком молочной железы, ранее не получавшим предварительную анти-HER2 терапию или химиотерапию по поводу метастатического заболевания. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к пертузумабу или любому компоненту препарата. **Способ применения и дозы:** До начала лечения препаратом Перьета® необходимо провести тестирование на наличие опухолевой экспрессии HER2. Лекарственное средство Перьета® следует вводить путем внутривенной инфузии. Нельзя вводить препарат внутривенно струйно или болюсно. Рекомендуемая начальная нагрузочная доза лекарственного средства Перьета® составляет 840 мг в виде 60-минутной инфузии. Далее через каждые 3 недели вводится поддерживающая доза 420 мг в виде 30-60-минутной инфузии. **Метастатический рак молочной железы.** Лекарственное средство Перьета® следует применять в комбинации с трастузумабом и доцетакселом. Лечение препаратом Перьета® и трастузумабом можно продолжать до прогрессирования заболевания или появления признаков токсичности, которая не поддается лечению, даже когда лечение доцетакселом отменено. **Ранний рак молочной железы.** В режиме неoadъювантной терапии лекарственное средство Перьета® следует применять в течение 3-6 циклов в сочетании с трастузумабом и химиотерапией как часть полной схемы лечения раннего рака молочной железы. В режиме адъювантной терапии лекарственное средство Перьета® следует применять в комбинации с трастузумабом в течение одного года (до 18 циклов или рецидива заболевания, или до развития токсичности, которая не поддается лечению, в зависимости от того, что случится раньше) как часть полной схемы лечения раннего рака молочной железы и независимо от времени операции. Лекарственное средство Перьета® следует вводить последовательно с трастузумабом и не смешивать в одном инфузионном пакете. Лекарственное средство Перьета® и трастузумаб можно применять в любом порядке. При применении с лекарственным средством Перьета® рекомендуется придерживаться схемы введения трастузумаба каждые 3 недели, как указано ниже: • начальная нагрузочная доза трастузумаба составляет 8 мг / кг массы тела в виде инфузии с последующим введением поддерживающей дозы 6 мг / кг каждые 3 недели; • или фиксированная доза трастузумаба (600 мг) независимо от массы тела в виде подкожной инъекции каждые 3 недели. **Коррекция дозы:** снижение дозы препарата Перьета® не рекомендуется. **Побочное действие:** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, фебрильная нейтропения, нейтропения, лейкопения, анемия, гиперчувствительность/анафилактическая реакция, инфузионная реакция/синдром высвобождения цитокинов, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, головная боль, головокружение, нарушение вкуса, усиленное слезотечение, дисфункция левого желудочка (включая застойную сердечную недостаточность), плевральный выпот, интерстициальное заболевание легких, диарея, рвота, стоматит, тошнота, диспепсия, сыпь, нарушения со стороны ногтей, зуд, сухость кожи, миалгия, артралгия. **Несовместимость:** Препарат Перьета® несовместим с 5% раствором глюкозы. **Срок годности:** 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 2 до 8 оС во внешней упаковке с целью защиты от света. Не замораживать. **Упаковка.** По 14 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий во флаконе (30 мг / мл). По 1 флакону в картонной коробке. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария. **Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.** Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария. **Важно!** Если беременность наступает во время терапии препаратами Перьета® и/или Герцептин® или в течение 6 месяцев после последней дозы Перьета® (7 месяцев после последней дозы препарата Герцептин®), пожалуйста, немедленно сообщите о наступлении беременности специалисту по фармаконадзору ООО «Рош Украина» по телефону +38 044 354-30-40 или по e-mail: ukraine.safety@roche.com.

Литература
1. Инструкция для медицинского применения лекарственного средства Перьета® (приказ МЗ Украины № 2362 от 18.12.2018)
2. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial Lancet Oncol 2016; 17: 791–800.
3. Schneeweiss, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of Oncology 24: 2278–2284, 2013
4. PERJETA Prescribing Information. Genentech, Inc. 2016.
5. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366:109-119
6. Инструкция для медицинского применения лекарственного средства Герцептин® (приказ МЗ Украины № 1056 от 04.06.2018)