

С. Верма, Д. Майлз, Л. Джанни и др. от имени исследовательской группы EMILIA

Трастузумаб эмтансин при HER2-положительном распространенном раке грудной железы

Аmplификация рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2, или ErbB2) определяется примерно в 20% злокачественных опухолей грудной железы и ассоциируется со сниженной выживаемостью и более агрессивным течением. Комбинация HER2-таргетных препаратов со стандартной химиотерапией является эффективным терапевтическим подходом у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком грудной железы (РГЖ). В частности, трастузумаб при использовании в качестве первой линии терапии в сочетании с цитостатиками повышает выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у больных с метастатическим заболеванием. Добавление лапатиниба к капецитабину повышает ВБП у пациентов, ранее получавших трастузумаб, антрациклины и таксаны. Данная комбинация длительное время являлась стандартной при прогрессировании заболевания на фоне лечения трастузумабом.

Трастузумаб эмтансин (T-DM1) — конъюгат антитела и цитотоксического препарата, обладающий HER2-таргетной противоопухолевой активностью трастузумаба и цитотоксическим действием ингибитора микротубулярной сети DM1 (производное майтансина); антитело и цитотоксический препарат конъюгированы с помощью стабильного линкера. T-DM1 обеспечивает селективную внутриклеточную доставку действующих веществ в клетки с гиперэкспрессией HER2, что улучшает терапевтический индекс и минимизирует воздействие на нормальные ткани. В исследованиях II фазы была продемонстрирована клиническая эффективность T-DM1 у пациентов с HER2-положительным распространенным РГЖ.

В исследовании III фазы EMILIA оценивали эффективность и безопасность T-DM1 по сравнению с комбинацией лапатиниб + капецитабин у пациентов с HER2-положительным распространенным РГЖ, ранее получавших трастузумаб и таксаны.

Методы

Дизайн исследования

В рандомизированное открытое международное исследование EMILIA включали пациентов с HER2-положительным нерезектабельным, местнораспространенным или метастатическим РГЖ, ранее леченных трастузумабом и таксаном. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Международной конференции по гармонизации Надлежащей клинической практики и Хельсинской декларации. Пациенты предоставили письменное информированное согласие; исследование было одобрено локальными наблюдательными советами и этическим комитетом.

Участников рандомизировали в соотношении 1:1 для получения T-DM1 или комбинации лапатиниб + капецитабин. При стратификации учитывали такие факторы, как регион (США, Западная Европа или другой), количество предшествующих схем химиотерапии при нерезектабельном, местнораспространенном или метастатическом РГЖ (0 или 1 vs >1) и распространение заболевания (висцеральное vs невисцеральное).

Первичными конечными точками были ВБП, оцененная независимым комитетом, ОВ и безопасность. ВБП определяли как время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти от любых причин. Прогрессирование оценивали согласно модифицированным критериям RECIST (версия 1.0). ОВ определяли как время от рандомизации до смерти от любых причин. Запланированными вторичными конечными точками были ВБП по оценке исследователя, частота объективного ответа (ЧОО), длительность ответа и время до прогрессирования симптомов. ЧОО определяли по модифицированным критериям RECIST на основании независимого анализа пациентов с поддающимся оценке заболеванием на момент включения; ответ опухоли подтверждали не ранее чем через 28 дней после первичной регистрации ответа. Время до прогрессирования симптомов определяли как период от рандомизации до первого снижения оценки по шкале FACT-B TOI (шкала от 0 до 92 баллов; более высокий показатель соответствует лучшему качеству жизни) на 5 баллов и более у женщин, для которых были доступны исходная оценка и по крайней мере одна оценка при дальнейшем наблюдении. Безопасность контролировали независимый комитет по мониторингу данных и комитет по кардиальной безопасности.

Пациенты

В исследование включали пациентов с документированным прогрессированием нерезектабельного, местнораспространенного или метастатического РГЖ, ранее получавших таксан и трастузумаб. Критериями включения были прогрессирование во время или по окончании последнего

курса лечения местнораспространенного или метастатического заболевания либо в пределах 6 мес после лечения заболевания при ранних стадиях; подтвержденный в центральной лаборатории HER2-положительный статус, оцененный с помощью иммуногистохимического анализа (с оценкой 3+, указывающей на положительный статус), флуоресцентной гибридизации in situ (согласно модифицированным критериям RECIST) или обоих методов; фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$ (оцененная с помощью эхокардиографии или MUGA-сканирования); функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0 (отсутствие симптомов) или 1 (пациент ограничен в активности, требующий значительных усилий, но может самостоятельно передвигаться и выполнять легкую работу).

Основные критерии исключения: предшествующее лечение T-DM1, лапатинибом или капецитабином; периферическая нейропатия ≥ 3 степени (согласно критериям CTCAE, версия 3.0); симптомные метастазы в центральной нервной системе или лечение по поводу таких метастазов в пределах 2 мес до рандомизации; наличие в анамнезе застойной сердечной недостаточности или тяжелой сердечной аритмии, требующих лечения; перенесенный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в пределах 6 мес до рандомизации.

Процедуры

Пациенты контрольной группы самостоятельно принимали лапатиниб перорально в дозе 1250 мг/сут + капецитабин перорально в дозе 1000 мг/м² площади тела каждые 12 ч (максимальная суточная доза 2000 мг/м²) с первого по 14-й день каждого 21-дневного цикла, записывая принятые дозы в дневник пациента. Отсрочивания, снижения дозы и прерывание лечения вследствие токсических эффектов были определены в протоколе. Для капецитабина первое снижение дозы составляло до 75%, второе до 50% от общей суточной дозы. Дозу лапатиниба первый раз снижали до 1000 мг/сут, второй раз — до 750 мг/сут. В случае прекращения приема капецитабина пациенты могли продолжать принимать лапатиниб, и наоборот. Если лечение обоими препаратами отсрочивалось более чем на 42 последовательных дня, терапию отменяли.

Участники, рандомизированные в группу терапии T-DM1, получали препарат в дозе 3,6 мг/кг массы тела внутривенно каждый 21 день. Отсрочивания, снижение дозы и прерывание лечения вследствие токсических эффектов были определены в протоколе. Дозу препарата первый раз снижали до 3,0 мг/сут, второй раз — до 2,4 мг/сут. После снижения дозы ее повышение не допускалось. Если токсические эффекты не уменьшались до 1 степени или до исходного состояния в пределах 42 дней после получения последней дозы, терапию отменяли. Пациенты продолжали получать лечение до прогрессирования заболевания (по оценке исследователя) или развития не поддающихся контролю токсических эффектов.

Обследование

Оценку опухоли проводили исследователи и независимый комитет исходно и затем каждые 6 нед до прогрессирования заболевания (по заключению исследователя), через 6 нед после прогрессирования проводили дополнительное обследование. Фракцию выброса левого желудочка определяли эхокардиографически (предпочтительный метод) или методом MUGA-сканирования исходно, через 6, 12 нед и затем каждые 12 нед до завершения терапии исследуемыми препаратами; дополнительное обследование осуществляли через 30 дней после получения последней дозы. Локальные лабораторные исследования проводили исходно, в первый день каждого цикла, на 8-й и 15-й день первых 4 циклов и через 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата. Проводили мониторинг неблагоприятных событий (НС) на протяжении всего периода исследования и классифицировали согласно критериям CTCAE (версия 3.0).

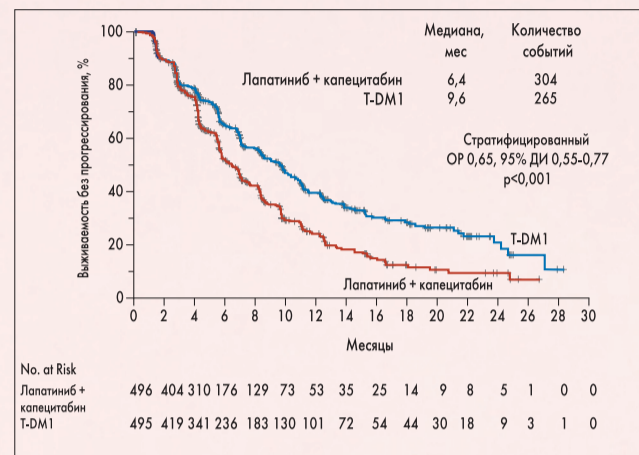


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования, оцененная независимым комитетом

Результаты

Терапия T-DM1 значительно улучшила ВБП, оцененную независимым комитетом (медиана выживаемости 9,6 мес vs 6,4 мес в группе лапатиниб + капецитабин; стратифицированный относительный риск прогрессирования или смерти от любых причин 0,65; 95% доверительный интервал 0,55-0,77; p < 0,001) (рис. 1). Значимое преимущество наблюдалось во всех подгруппах пациентов, при этом оно было менее выраженным у участников в возрасте 75 лет и старше и у больных с невисцеральным или не поддающимся оценке заболеванием.

В первом промежуточном анализе ОВ, проведенном после регистрации 223 случаев смерти, стратифицированный ОР смерти от любых причин в группе T-DM1 по сравнению с группой лапатиниб + капецитабин составил 0,62 (95% ДИ 0,48-0,81; p = 0,0005). Согласно второму промежуточному анализу ОВ (331 случай смерти) T-DM1 значительно увеличивал медиану ОВ (30,9 vs 25,1 мес в группе лапатиниб + капецитабин; ОР смерти от любых причин 0,68; 95% ДИ 0,55-0,85; p < 0,001) (рис. 2). Рассчитанная однолетняя выживаемость составила 85,2% (95% ДИ 82,0-88,5) в группе T-DM1 и 78,4% (95% ДИ 74,6-82,3) в группе лапатиниб + капецитабин; показатели двухлетней выживаемости составили 64,7% (95% ДИ 59,3-70,2) и 51,8% (95% ДИ 45,9-57,7) соответственно.

Запланированные вторичные конечные точки, характеризующие эффективность и безопасность

Терапия T-DM1 улучшала ВБП, оцененную исследователями (медиана 9,4 мес vs 5,8 мес в группе лапатиниб + капецитабин; стратифицированный ОР прогрессирования или смерти от любых причин 0,66; 95% ДИ 0,56-0,77; p < 0,001). ЧОО была выше в группе T-DM1 (43,6%; 95% ДИ 38,6-48,6) по сравнению с группой лапатиниб + капецитабин (30,8%; 95% ДИ 26,3-35,7; p < 0,001). Кроме того, в группе T-DM1 медиана продолжительности ответа была больше, чем в контрольной группе (12,6 vs 6,5 мес соответственно (табл. 1). Медиана времени до снижения оценки по шкале FACT-B TOI на 5 баллов и более была больше в группе T-DM1 (7,1 vs 4,6 мес в группе лапатиниб + капецитабин; ОР 0,80; 95% ДИ 0,67-0,95; p = 0,012).

Продолжение на стр. 32.

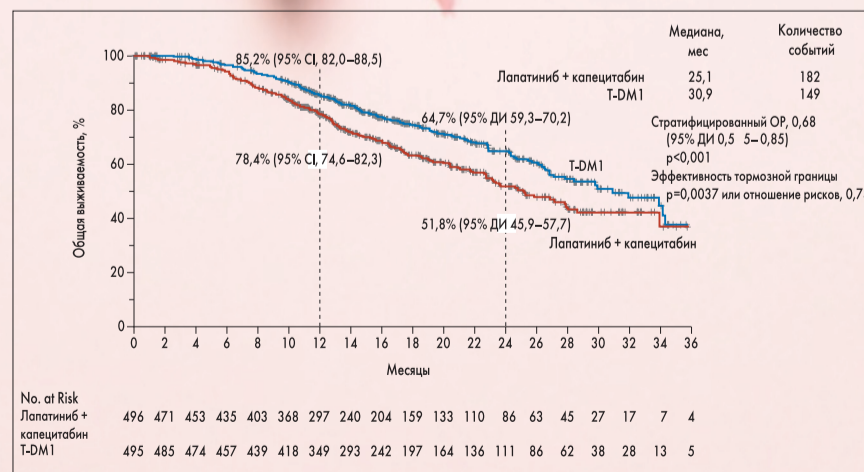
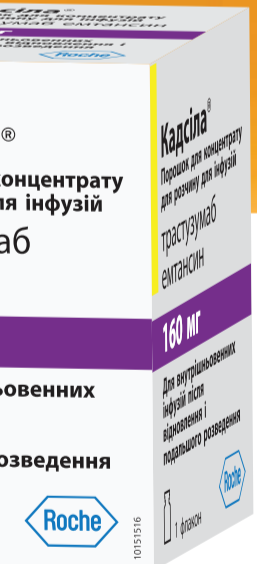


Рис. 2. Второй промежуточный анализ общей выживаемости

ерно
вает
у ОВ
сяца
у ВБП
яцев^{1, 2}



микробиологической точки зрения препарат может храниться в течение 24 часов при валидированных условиях. После 24 часов Капсина® в 0,9% (9 мг/мл) растворе натрия хлорида, что при приготовлении восстановленного раствора в 0,9% растворе натрия хлорида.
Дозировка. Антитод трастузумаба эмтансина клинических исследований в сочетании более термин, тромбоцитопения, рвота, боль в груди трастузумаба эмтансина были кровотечения. Большинство побочных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Слабость, повышение температуры. Хранить при температуре 2-8 °C в оригинальной упаковке.

ация касательно препарата ответственного препарата (при ознакомьтесь с инструкцией Украины № UA/13770/01/01, деятельности медицинских и их изданиях, предназначен-

С. Верма, Д. Майлз, Л. Джанни и др. от имени исследовательской группы EMILIA

Трастузумаб эмтансин при HER2-положительном распространенном раке молочной железы

Продолжение. Начало на стр. 31.

Экспозиция терапии

В снижении дозы нуждалось большее количество пациентов в группе лапатиниб + капецитабин (лапатиниб – 27,3% больных; капецитабин – 53,4%; T-DM1 – 16,3%). В результате медианы суточных доз составили 1250,0 (диапазон 250,0–1332,3) для лапатиниба, 1729,8 мг/м² (диапазон 781,6–2338,4) для капецитабина и 3,5 мг/кг каждый 21-й день (диапазон 2,7–4,0) для T-DM1. В популяции пациентов, в которой оценивалась безопасность, вследствие НС 37 из 488 больных (9,4%) прекратили получать лапатиниб, 46 из 488 (9,4%) – капецитабин и 29 из 490 (5,9%) – T-DM1.

Безопасность

В популяции пациентов, в которой оценивалась безопасность, тяжелые побочные реакции (ПР) имели место у 88 больных (18,0%) группы лапатиниб + капецитабин и у 76 пациентов (15,5%) группы T-DM1. Частота ПР ≥3 степени в группе лапатиниб + капецитабин была выше, чем в группе T-DM1 (57,0 vs 40,8% соответственно) (табл. 2). Диарея и ладонно-подошвенная эритродизестезия были наиболее частыми ПР 3 и 4 степени в группе лапатиниб + капецитабин (наблюдались у 20,7 и 16,4% больных соответственно). В группе T-DM1 самыми частыми ПР 3 и 4 степени были тромбоцитопения (12,9%) и повышение сывороточных концентраций аспаргатаминотрансферазы (4,3%) и аланин-аминотрансферазы (2,9%).

У большинства больных первая манифестация тромбоцитопении 3–4 степени наблюдалась во время первого или второго цикла терапии T-DM1; после модификации дозы большинство этих пациентов смогли продолжить лечение (всего 10 больных, или 2%, прервали терапию T-DM1 вследствие тромбоцитопении). Общая частота геморрагических событий была выше в группе T-DM1 (29,8% vs 15,8% в группе лапатиниб + капецитабин); частота геморрагических событий 3 и 4 степени была низкой в обеих группах (1,4 и 0,8% соответственно). Единственным геморрагическим событием 4 степени было желудочно-кишечное кровотечение у пациента, получавшего T-DM1, у которого тромбоциты на протяжении исследования были в нормальном диапазоне. Случаи гипербилирубинемии любой степени в группе лапатиниб + капецитабин регистрировались чаще, чем в группе T-DM1 (8,2 vs 12,2% соответственно). После модификации дозы большинство участников с повышением сывороточных уровней аминотрансфераз смогли продолжить лечение (3 пациента прекратили терапию T-DM1 вследствие повышения уровней аспаргатаминотрансферазы 3 степени); критериям лекарственно-индуцированного повреждения печени (согласно закону Гая) не соответствовал ни один больной.

У большинства участников на протяжении всего исследования фракция выброса левого желудочка сохранялась на уровне 45% и выше (у 97,1% пациентов группы T-DM1 и у 93,0% больных группы лапатиниб + капецитабин). У трех пациентов каждой группы этот показатель снизился до уровня <40%. Из 481 представителя группы T-DM1 и 445 больных группы лапатиниб + капецитабин у 8 (1,7%) и 7 (1,6%) пациентов соответственно фракция выброса составляла <50% и снижалась на ≥15% по сравнению с исходной. На момент подготовки данной статьи дисфункция левого желудочка 3 степени развилась у 1 больного группы T-DM1.

Показатель	Лапатиниб + капецитабин (n=389)	T-DM1 (n=397)	Разница	p
Полный или частичный ответ				
Количество пациентов	120	173		
% (95% ДИ)	30,8 (26,3-35,7)	43,6 (38,6-48,6)	12,7 (6,0-19,4)	<0,001
Полный ответ, n (%)	2 (0,5)	4 (1,0)		
Частичный ответ, n (%)	118 (30,3)	169 (42,6)		
Длительность полного или частичного ответа, мес				
Медиана	6,5	12,6		
95% ДИ	5,5-7,2	8,4-20,8		

НС	Лапатиниб + капецитабин (n=488)		T-DM1 (n=490)	
	ПР любой степени	ПР ≥3 степени	ПР любой степени	ПР ≥3 степени
	количество пациентов (%)			
Любые ПР	477 (97,7)	278 (57,0)	470 (95,9)	200 (40,8)
Специфические ПР**				
Диарея	389 (79,7)	101 (20,7)	114 (23,3)	8 (1,6)
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	283 (58,0)	80 (16,4)	6 (1,2)	0
Рвота	143 (29,3)	22 (4,5)	93 (19,0)	4 (0,8)
Нейтропения	42 (8,6)	21 (4,3)	29 (5,9)	10 (2,0)
Гипокальциемия	42 (8,6)	20 (4,1)	42 (8,6)	11 (2,2)
Усталость	136 (27,9)	17 (3,5)	172 (35,1)	12 (2,4)
Тошнота	218 (44,7)	12 (2,5)	192 (39,2)	4 (0,8)
Воспаление слизистых оболочек	93 (19,1)	11 (2,3)	33 (6,7)	1 (0,2)
Анемия	39 (8,0)	8 (1,6)	51 (10,4)	13 (2,7)
Повышенная АЛТ	43 (8,8)	7 (1,4)	83 (16,9)	14 (2,9)
Повышенная АСТ	46 (9,4)	4 (0,8)	110 (22,4)	21 (4,3)
Тромбоцитопения	12 (2,5)	1 (0,2)	137 (28,0)	63 (12,9)

* Все пациенты, получившие по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата.

** Перечислены ПР ≥3 степени с частотой ≥2% в любой группе.

Большинство летальных исходов, зарегистрированных на протяжении исследования, были обусловлены прогрессированием заболевания (123 случая, или 96,1%, в группе лапатиниб + капецитабин и 91 случай, или 96,8%, в группе T-DM1). Пять случаев смерти связаны с ПР, развившимися в пределах 30 дней после получения последней дозы исследуемого препарата: 4 случая в группе лапатиниб + капецитабин (вследствие болезни коронарных артерий, полиорганной недостаточности, комы и гидроцефалии) и 1 случай в группе T-DM1 (по причине метаболической энцефалопатии после прогрессирования заболевания центральной нервной системы).

Обсуждение

В настоящем исследовании III фазы конъюгат антитела и цитотоксического агента T-DM1 по сравнению с комбинацией лапатиниба и капецитабина значительно улучшал ВВП и ОВ у пациентов с HER2-положительным метастатическим РГЖ. Преимущество T-DM1 наблюдалось независимо от линии терапии у участников с метастатическим заболеванием, а также у больных с безрецидивным интервалом <6 мес после завершения предшествующей адьювантной или неоадьювантной терапии на основе трастузумаба.

Стабильные благоприятные исходы при использовании T-DM1 в отношении первичных и вторичных конечных точек в данном исследовании свидетельствуют об эффективности

этого конъюгата антитела и цитотоксического агента в лечении HER2-положительного РГЖ. Профиль безопасности T-DM1, а также лучшие показатели ВВП и ОВ по сравнению со стандартной HER2-направленной терапией предоставляют клинические доказательства того, что селективная внутриклеточная доставка цитотоксического агента в клетки с гиперэкспрессией HER2 улучшает терапевтический индекс благодаря минимизации воздействия на нормальные ткани. ПР, ассоциированные с T-DM1, как правило, были низкой степени, и большинство пациентов после модификации дозы смогли продолжить лечение и, следовательно, терапевтическую пользу. Кроме того, T-DM1 значительно отсрочивал момент прогрессирования симптомов.

Таким образом, исследование EMILIA показало, что T-DM1 обладает терапевтическим потенциалом в гетерогенной популяции пациентов с распространенным HER2-положительным раком молочной железы, прогрессирующим во время или после лечения трастузумабом и таксаном.

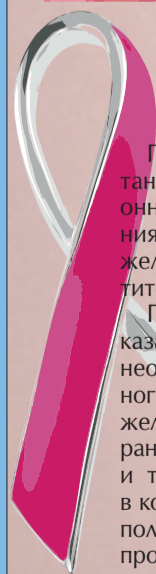
Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана в сокращении.

Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Nov 8; 367 (19): 1783-91.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Препарат Кадсила® компании «Рош» зарегистрирован в Украине для применения при распространенном HER2-положительном раке молочной железы

В Украине препарат Кадсила® был зарегистрирован 7 августа 2014 г.



Препарат Кадсила® (трастузумаб эмтансин, или T-DM1) является инновационным таргетным средством для лечения HER2-положительного рака молочной железы и первым в мире конъюгатом антитело-химиопрепарат.

Препарат Кадсила® как монотерапия показан для лечения HER2-положительного неоперабельного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы у взрослых пациентов, которым раньше назначали лечение трастузумабом и таксаном в режиме монотерапии или в комбинации, а также эти больные ранее получали терапию в связи с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы или рецидив заболевания у пациентов возник в течение 6 мес после окончания адьювантной терапии.

Решение о регистрации основано на результатах международного мультицентрового рандомизированного клинического исследования III фазы EMILIA, в котором пациенты, у которых ранее применяли Герцептин® и таксаны по поводу HER2-положительного распространенного рака молочной железы, были рандомизированы в группы для получения препарата Кадсила® или стандартной терапии – комбинации лапатиниба и препарата Кселода® (капецитабина). У получавших препарат Кадсила® участников исследования было достигнуто значимое увеличение показателя общей выживаемости по сравнению с теми, кому назначали терапию с применением лапатиниба и препарата Кселода® (30,9 и 25,1 мес соответственно). При этом выживаемость без прогрессирования заболевания

составила примерно 10 мес (9,6 мес), что в среднем на 3,2 мес больше, чем у пациентов, получавших стандартное лечение. Кроме того, при применении препарата Кадсила® наблюдалось меньшее количество тяжелых побочных реакций, связанных с химиотерапией, благодаря целенаправленному механизму действия данного лекарственного средства. Цитотоксический препарат доставляется непосредственно в клетки опухоли, что ограничивает повреждение здоровых тканей.

Кадсила® является третьим таргетным препаратом, разработанным компанией «Рош» для лечения HER2-положительного рака молочной железы. Кадсила® представляет собой лекарственное средство нового класса «конъюгат антитело-химиопрепарат», которое сочетает в себе два

противоопухолевых свойства: обеспечиваемое трастузумабом (активный компонент препарата Герцептин®) подавление сигнального пути HER2 и цитотоксическое действие DM1. Трастузумаб и DM1 связаны друг с другом стабильным линкером, что позволяет доставлять DM1 непосредственно в HER2-положительные клетки злокачественной опухоли молочной железы.

Инструкция для медицинского застосування медичного препарату Кадсила® (наказ МОЗ України № 545 від 07.08.2014 р.)
РП МОЗ України № UA/13770/01/01, UA/13770/01/02 від 07.08.2014 р.

Verma S. et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer / N Engl J Med 2012; 367: 1783–1791.