

Skupina léků anti-HER2 pro pacientky s karcinomu prsu se rozrostla o preparát Phesgo

Tesařová P.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější ženský zhoubný nádor a přes širokou škálu léčebných možností je stále také nejčastější příčinou úmrtí žen na malignitu [1]. Jedním z prognosticky nepříznivých typů je HER2-pozitivní karcinom prsu. V ČR představuje zhruba 15 % všech karcinomů prsu. Nadměrná exprese receptoru pro lidský epidermální růstový faktor typu 2 (human epidermal growth factor receptor 2 – HER2) či amplifikace genu *HER2* způsobují agresivní chování nádoru a horší prognózu nemocných, zároveň je ale využíváme jako léčebný cíl, což zásadně mění osud těchto nemocných [2,3]. Monoklonální protilátka trastuzumab, jejíž standardní zavedení do paliativní terapie zásadně prodloužilo nemocným jejich přežití a v adjuvantní léčbě zachránilo život mnoha ženám s tímto typem karcinomu prsu, byla první cílenou anti-HER2 terapií [5]. Prognózu nemocných postupně mohly ovlivnit i další anti-HER2 molekuly jako lapatinib, pertuzumab či trastuzumab emtansin, které jsou dnes již standardem v paliativní i neo/adjuvantní léčbě pacientek s karcinomem prsu. Efektivní se také ukázala kombinace pertuzumabu a trastuzumabu s chemoterapií [6].

Mechanismus účinku, farmakodynamika a farmakokinetika

Přípravek Phesgo tvoří pertuzumab a trastuzumab. Obsahuje hyaluronidázu, která zvyšuje disperzi a absorpci látek obsažených v léčivu při subkutánním podání (degradace hyaluronanu v místě vpichu) [7]. Pertuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 κ specificky

cílená na extracelulární dimerizační doménu HER2 (doména II). Brání vazbě HER2 s ostatními členy rodiny HER, vč. HER1, HER3 a HER4, a inhibuje tvorbu HER heterodimeru [8]. Trastuzumab je také rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti HER2, která se váže na juxtamembránovou oblast extracelulární domény HER2 (obr. 1). Kromě antiproliferačního účinku na nádorové buňky s overexpresí nebo amplifikací HER2 pertuzumab i trastuzumab také aktivují buňkami zprostředkovanou cytotoxicitu závislou na protilátkách [7]. Účinky pertuzumabu a trastuzumabu se navzájem posilují a je tedy racionální využít jejich kombinaci v léčbě HER2-pozitivních malignit.

S ohledem na primární cílový farmakokinetický parametr C_{trough} po 7 cyklech léčby (tj. před dávkou v cyklu 8) byla prokázána non-inferiorita pertuzumabu v přípravku Phesgo ve srovnání s intravenózním (i.v.) pertuzumabem a také non-inferiorita trastuzumabu v přípravku Phesgo ve srovnání s i.v. trastuzumabem [11,13].

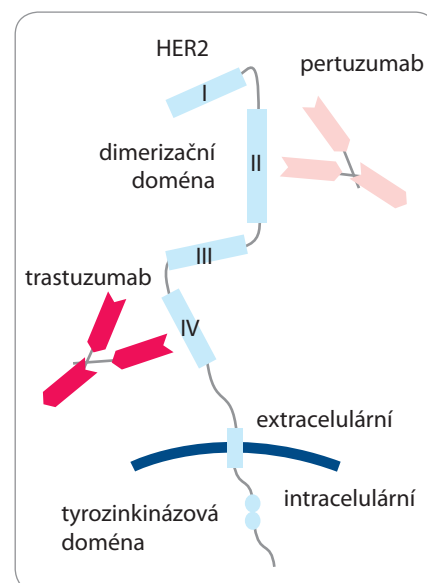
Klinické studie s pertuzumabem a trastuzumabem u HER2-pozitivního karcinomu prsu

První klinické údaje s i.v. pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem poskytla klinická studie fáze III CLEOPATRA u metastazujícího HER2-pozitivního karcinomu prsu. Tato studie s 808 pacienty zařazovala nemocné v poměru 1 : 1 k léčbě placebem + trastuzumabem + docetaxelem nebo pertuzumabem + trastuzumabem + docetaxelem. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla doba do progresu (progression-free survival – PFS), která byla prodloužena

o > 6 měsíců. Celkově přeživalo po 8 letech sledování 37 % (95% CI 31–42 %) nemocných ve skupině s pertuzumabem a 23 % (19–28 %) ve skupině s placebem. Kvalita života a profil dlouhodobé bezpečnosti a srdeční bezpečnosti pertuzumabu, trastuzumabu a docetaxelu byly zachovány v celkové populaci i u pacientů v crossoveru [9].

Indikace neoadjuvantní léčby karcinomu prsu je podložena důkazy o zlepšení procenta kompletní patologické odpovědi (pCr) a trendem k delšímu přežití bez známek onemocnění (disease-free survival – DFS) ve studii fáze III NEOSPHERE [10], a studiích fáze II TRYPHAENA [11] a BERENICE [12].

V rámci adjuvantní terapie proběhla studie APHINITY s pacienty s časným



Obr. 1. Mechanismus účinku pertuzumabu a trastuzumabu [7].

HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor typu 2

Tab. 1. Doporučené dávkování přípravku Phesgo při léčbě časného a metastatického karcinomu prsu [8].

	Dávka (nezávisle na tělesné hmotnosti)	Přibližná délka subkutánní injekce	Délka sledování
nasycovací dávka	1 200 mg pertuzumabu / 600 mg trastuzumabu	8 min	30 min
udržovací dávka (každé 3 týdny)	600 mg pertuzumabu / 600 mg trastuzumabu	5 min	15 min

HER2-pozitivním karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence, která prokázala snížení rizika rekurence nebo smrti u pacientů randomizovaných do ramene s pertuzumabem o 19 % (HR = 0,81; 95% CI 0,66–1,00; $p = 0,0446$) [13].

Klinické studie s Phesgo u HER2-pozitivního karcinomu prsu

Přípravek Phesgo byl prověřen v klinické studii fáze III FEDERICA, do které bylo zařazeno 500 pacientů s časným HER2-pozitivním karcinomem prsu, po operaci nebo s lokálně pokročilým karcinomem (vč. inflamatorního) o velikosti > 2 cm nebo s pozitivitou uzlin, kteří byli indikováni k neoadjuvantní nebo adjuvantní systémové léčbě. Nemocní byli randomizováni k podání 8 cyklů neoadjuvantní chemoterapie se souběžným podáním 4 cyklů přípravku Phesgo nebo i.v. pertuzumabu a trastuzumabu během cyklů 5 až 8. Podávat bylo možné 4 cykly doxorubicinu (60 mg/m²) s cyklofosfamidem (600 mg/m²) každé 2 týdny následované paklitaxelem (80 mg/m²) týdně po dobu 12 týdnů nebo 4 cykly doxorubicinu (60 mg/m²) s cyklofosfamidem (600 mg/m²) každé 3 týdny následované 4 cykly docetaxelu (75 mg/m² v prvním cyklu a 100 mg/m² v dalších cyklech) každé 3 týdny. Po operaci pacienti pokračovali v léčbě přípravkem Phesgo nebo i.v. pertuzumabem a trastuzumabem dalšími 14 cykly. Pokud bylo třeba, nemocní zároveň absolvovali adjuvantní radioterapii a hormonoterapii. Anti-HER2 terapie byla podávána každé 3 týdny v nasycovací dávce Phesgo v subkutánní injekci 1 200/600 mg a dále udržovací 600/600 mg, pertuzumab v i.v. infuzi 840 mg jako nasycovací a v dalších cyklech 420 mg, trastuzumab v i.v. infuzi

8 mg/kg v nasycovací dávce a 6 mg/kg v udržovací terapii a trastuzumab subkutánní injekce 600 mg každé 3 týdny [14].

Hlavním cílem studie FEDERICA bylo prokázat noninferioritu pertuzumabu měřenou jako sérovou Ctrough (minimální koncentraci) pertuzumabu u přípravku Phesgo ve srovnání s i.v. pertuzumabem v cyklu 7 (tj. před dávkou v cyklu 8). Dodatečné sekundární cílové parametry zahrnovaly noninferioritu trastuzumabu měřenou jako sérovou Ctrough trastuzumabu u přípravku Phesgo ve srovnání s i.v. trastuzumabem v cyklu 7, účinnost posuzovanou jako dosažení celkové patologické kompletní odpovědi (tpCR) a bezpečnostní cílové parametry. Obě ramena byla demograficky dobře vyvážená a medián věku pacientů léčených ve studii byl 51 let. Většina pacientů měla hormonálně závislý karcinom (61,2 %), s pozitivními uzlinami (57,6 %) a byla bílé rasy (65,8 %).

Studie splnila svůj primární cílový parametr: kombinace pertuzumabu a trastuzumabu v subkutánní injekci s pevnou dávkou neposkytuje v 7. cyklu léčby C-koncentrace pertuzumabu v séru nižší, než při i.v. aplikaci pertuzumabu plus trastuzumabu v neoadjuvantním podání se srovnatelnou celkovým procentem kompletní patologické odpovědi. Bezpečnost byla mezi léčebnými skupinami podobná jako v dalších studiích s pertuzumabem, trastuzumabem a chemoterapií. Průběžně probíhá sledování dlouhodobých výsledků, vč. účinnosti a dlouhodobé bezpečnosti [14].

Studie fáze II PHRANCESCA zkoumala bezpečnost převedení nemocných z i.v. pertuzumabu a trastuzumabu na subkutánní přípravek Phesgo a naopak, s primárním cílem posoudit preference pacientů: 85 % nemocných preferovalo

subkutánní podání, zatímco 13,8 % upřednostňovalo i.v. podání a 1,2 % nemělo žádné preference. Do této studie bylo zařazeno celkem 160 pacientů: 80 z nich bylo randomizováno do ramene s 3 cykly i.v. pertuzumabu a trastuzumabu s pokračováním 3 cykly přípravku Phesgo a 80 pacientů bylo randomizováno do ramene s 3 cykly přípravku Phesgo následované 3 cykly i.v. pertuzumabu a trastuzumabu. V rámci primární analýzy byl medián expozice adjuvantnímu pertuzumabu a trastuzumabu 11 cyklů (rozmezí 6–15) [15].

Bezpečnost a snášenlivost

Ve studii Federica byla nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3–4 vyskytujícími se během neoadjuvantní léčby pomocí cílené terapie HER2 plus chemoterapie u 5 % nebo více pacientů hematotoxicita v podobě neutropenie u 34 (13 %) z 252 pacientů ve skupině s i.v. infuzí vs. u 35 (14 %) z 248 pacientů ve skupině s fixní kombinací dávek, snížený počet neutrofilů u 31 (12%) vs. 27 (11 %) pacientů, febrilní neutropenie u 14 (6 %) vs. 16 (6 %), leukopenie u 18 (7 %) vs. 9 (4 %) a průjem u 12 (5 %) vs. 17 (7 %) pacientů. Nejméně jedna závažná nežádoucí příhoda související s léčbou byla hlášena u 25 (10 %) pacientů ve skupině s i.v. infuzí a u 26 (10 %) pacientů ve skupině s fixní kombinací dávek. Jeden pacient v každé léčebné skupině měl nežádoucí příhodu, která vedla k úmrtí (uroseps ve skupině s i.v. infuzí a akutní infarkt myokardu ve skupině s fixní dávkou), ale smrt nesouvisela s terapií cílenou na HER2 [14].

Nejčastějšími nežádoucími účinky po terapii Phesgo byly u časného karcinomu prsu alopecie, nauzea, průjem, anémie a astenie, u metastatického

karcinomu při léčbě pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem průjem, alopecie, neutropenie, nauzea, únava, vyrážka a periferní neuropatie [16].

Indikace a dávkování

Přípravek Phesgo je registrován k použití u nemocných s časným i s metastatickým karcinomem prsu, nezbytnou podmínkou je ovšem pozitivita HER2 definovaná jako skóre 3+ při imunohistochemickém vyšetření nebo pozitivní vyšetření pomocí *in situ* hybridizace. V indikaci časného karcinomu prsu je přípravek Phesgo v kombinaci s chemoterapií schválen k neoadjuvantní léčbě dospělých patientek s HER2-pozitivním lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy a k adjuvantní léčbě dospělých patientek s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy. V paliativní indikaci je pak indikován v kombinaci s docetaxelem u dospělých patientek s HER2-pozitivním metastatickým nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, které dosud nebyly léčeny anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastatické onemocnění [8]. Doporučené dávkování přípravku Phesgo při léčbě časného a metastatického karcinomu prsu uvádí tab. 1.

Literatura

1. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1152: 9–29. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_2.
2. De Coucy A, Ollivier J, Malifarge L et al. Safety of pertuzumab and trastuzumab administered in a single infusion bag in breast cancer. A retrospective, single-institution experience. *Eur J Oncol Pharm* 2020; 3(3): 26. doi: 10.1097/OP9.0000000000000026.
3. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2639–2648. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2639.
4. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH Study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(9): 869–878. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7.
5. Pivot X, Gligorov J, Müller V et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013; 14(10): 962–970. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70383-8.
6. Kirschbrown WP, Wynne C, Kågedal M et al. Development of a subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab: results from the phase Ib dose-finding study. *J Clin Pharmacol* 2019; 59(5): 702–716. doi: 10.1002/jcph.1362.
7. Glover ZW, Gennaro L, Yadav S et al. Compatibility and stability of pertuzumab and trastuzumab admixtures in i.v. infusion bags for coadministration. *J Pharm Sci* 2013; 102(3): 794–812.
8. Phesgo. Souhrn údajů o přípravku. [online]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0250270&tab=texts>.
9. Swain SM, Miles D, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 519–530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
10. 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(6): 791–800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
11. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2018; 89: 27–35. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.021.
12. Swain SM, Ewer MS, Viale G et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicentre, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 2018; 29(3): 646–653. doi: 10.1093/annonc/mdx773.
13. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja et al. APHINITY steering committee and investigators. adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(2): 122–131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Erratum in: *N Engl J Med* 2017; 377(7): 702. Erratum in: *N Engl J Med* 2018; 379(16): 1585.
14. Tan AR, Im SA, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(1): 85–97. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30536-2.
15. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J et al. PHRANCESCa study group. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHRANCESCa): a randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer* 2021; 152: 223–232. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.047.
16. DuMond B, Patel V, Gross A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive breast cancer: a multidisciplinary approach. *J Oncol Pharm Pract* 2021; 27(5): 1214–1221. doi: 10.1177/1078155221999712.