

Účinnost a bezpečnost režimů cílených proti HER2 u pacientek s neresekovatelným nebo metastatickým HER2-pozitivním karcinomem prsu předléčených trastuzumabem a taxanem – systematický přehled a metaanalýza

Úvod

Pozitivita HER2, tj. zvýšená exprese proteinu HER2 či amplifikace genu HER2, je prokazována asi v 15 % případů karcinomu prsu (BC). Karcinom prsu s pozitivitou HER2 se vyznačuje agresivním chováním, před zavedením léků cílených na molekulu HER2 proto byla prognóza pacientek s tímto onemocněním špatná.

Trastuzumab emtansin (T-DM1) je konjugát protilátka-léčivo obsahující trastuzumab a cytotoxicky působící látku DM1 (derivative of maytansine). Schválen je k léčbě dospělých nemocných s neresekovatelným lokálně pokročilým (LABC) nebo metastatickým (MBC) HER2-pozitivním karcinomem prsu, které byly dříve léčeny trastuzumabem a taxanem. Jeho účinnost byla prokázána v randomizované kontrolované studii III. fáze EMILIA, ve které vedlo jeho podávání k signifikantnímu prodloužení přežití bez progresse (PFS) i celkového přežití (OS) v porovnání s kombinací lapatinibu a kapecitabinu. Kromě T-DM1 a kombinace lapatinibu s kapecitabinem byly u nemocných s HER2-pozitivním LABC nebo MBC předléčených trastuzumabem a taxanem zkoušeny i jiné léčebné strategie, zahrnující trastuzumab v kombinaci s kapecitabinem či vinorelbinem nebo neratinib.

Při absenci tzv. head-to-head studií může být relativní účinnost léčiv porovnávána nepřímo, například pomocí sítové metaanalýzy, která umožňuje kombinovaně vyhodnotit přímé a nepřímé důkazy z mnoha nezávislých klinických studií.

Cíl studie

Cílem tohoto systematického přehledu a sítové metaanalýzy bylo posoudit klinickou účinnost a bezpečnost T-DM1 v porovnání s jinými léčebnými strategiemi u před-

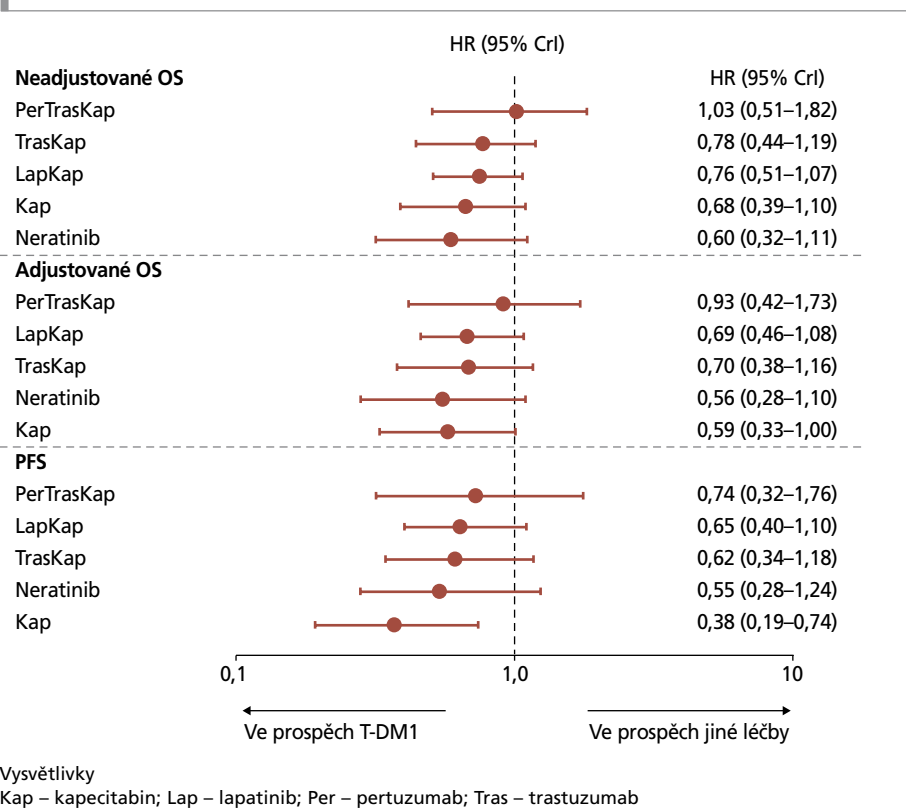
léčených nemocných s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým HER2-pozitivním BC.

Metodika

Bylo provedeno systematické vyhledávání kontrolovaných studií hodnotících účinnost farmakoterapie pacientek s HER2-pozitivním LABC s časným relapsem (do 6 měsíců) po adjuvantní léčbě nebo s MBC progredující po terapii trastuzumabem a taxanem. Studie byly vyhledávány v databázích MEDLINE, Embase, MEDLINE

In-Process, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Cochrane Methods studies, CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews) a DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), jakož i mezi abstrakty z konferencí ASCO (American Society of Clinical Oncology), ESMO (European Society for Medical Oncology), SABC (San Antonio Breast Cancer Symposium) a ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research); zařazeny mohly být studie probíhající od ledna 1998 do ledna 2018.

obrázek 1 Komparativní účinnost T-DM1 z hlediska celkového přežití (OS) a přežití bez progresse (PFS) (Podle 1)



Ke sledovaným parametrům patřily PFS, OS, četnost objektivních léčebných odpovědí (ORR) a výskyt nežádoucích účinků (NÚ); pomocí analýzy SUCRA (Surface Under the Cumulative RAnking curve) byl proveden „ranking“ jednotlivých léčebných strategií z hlediska OS, PFS, ORR a výskytu NÚ.

Výsledky

Do síťové metaanalýzy bylo zařazeno celkem 7 studií – EMILIA, GBG 26 (trastuzumab + kapecitabin vs. kapecitabin), EGF100151 (lapatinib + kapecitabin vs. kapecitabin), studie II. fáze porovnávající neratinib oproti kombinaci lapatinibu a kapecitabinu, PHEREXA (pertuzumab + trastuzumab + kapecitabin vs. trastuzumab + kapecitabin), ELTOP (trastuzumab + kapecitabin vs. lapatinib + kapecitabin) a CEREBEL (lapatinib + kapecitabin vs. trastuzumab + kapecitabin; podskupina pacientek předléčených trastuzumabem), – ve kterých bylo léčeno více než 3 000 pacientek. Medián věku nemocných se pohyboval od 51 do 59 let a medián doby od stanovení diagnózy mezi 2,6 a 4,1 lety, viscerální postižení mělo 61–79 % pacientek.

Při terapii T-DM1 ve srovnání s ostatními léčebnými strategiemi byl pozorován trend k delšímu OS: HR pro OS pro porovnání T-DM1 vs. kapecitabin činil 0,68 (95%

CrI: 0,39–1,10), pro porovnání T-DM1 vs. lapatinib + kapecitabin byl 0,76 (95% CrI: 0,51–1,07) a pro porovnání T-DM1 vs. trastuzumab + kapecitabin byl 0,78 (95% CrI: 0,44–1,19) (obrázek 1). Pořadí stanovené analýzou SUCRA bylo: (1) T-DM1, (2) pertuzumab + trastuzumab + kapecitabin, (3) trastuzumab + kapecitabin, (4) lapatinib + kapecitabin, (5) kapecitabin a (6) neratinib. Také pravděpodobnost prodloužení PFS byla vyšší při terapii T-DM1 ve srovnání s ostatními léčebnými strategiemi: HR pro PFS pro porovnání T-DM1 vs. kapecitabin činil 0,38 (95% CrI: 0,19–0,74), pro porovnání T-DM1 vs. lapatinib + kapecitabin byl 0,65 (95% CrI: 0,40–1,10) a pro porovnání T-DM1 vs. trastuzumab + kapecitabin byl 0,62 (95% CrI: 0,34–1,18) (obrázek 1). Pořadí stanovené analýzou SUCRA bylo: (1) T-DM1, (2) pertuzumab + trastuzumab + kapecitabin, (3) lapatinib + kapecitabin, (4) trastuzumab + kapecitabin, (5) neratinib a (6) kapecitabin. Rovněž ORR byla nejvyšší při terapii T-DM1 v porovnání s ostatními léčebnými strategiemi, pořadí stanovené analýzou SUCRA bylo: (1) T-DM1, (2) pertuzumab + trastuzumab + kapecitabin, (3) trastuzumab + kapecitabin, (4) lapatinib + kapecitabin, (5) neratinib a (6) kapecitabin.

Přerušeni léčby pro nežádoucí účinky bylo méně pravděpodobné při terapii

T-DM1 v porovnání se všemi ostatními léčebnými strategiemi s výjimkou neratinibu, pravděpodobnost výskytu závažných NÚ byla nižší při terapii T-DM1 v porovnání s léčbou neratinibem a lapatinibem v kombinaci s kapecitabinem. Ve srovnání s ostatními léčebnými strategiemi bylo s terapií T-DM1 asociováno obecně nižší riziko gastrointestinálních NÚ (průjem, nauzea), únavy či neutropenie, a naopak vyšší riziko elevace AST a ALT.

Závěr

Tento systematický přehled a síťová metaanalýza, provedené u pacientek s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým HER2-pozitivním BC předléčených trastuzumabem a taxanem, svědčí o tom, že T-DM1 má velmi příznivý profil účinnosti a bezpečnosti v porovnání s dalšími léčebnými strategiemi schválenými v této indikaci.

|| Zpracovala MUDr. Jana Fabiánová

Literatura

1 Paracha N, Reyes A, Diéras V, et al. Evaluating the clinical effectiveness and safety of various HER2-targeted regimens after prior taxane/trastuzumab in patients with previously treated, unresectable, or metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2020 Feb 25. [Epub ahead of print]