

Katarzyna Pogoda, Anna Niwińska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Trastuzumab podawany podskórnice — najnowsze doniesienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi

Subcutaneous trastuzumab — recent evidence on efficacy and safety in HER2-positive breast cancer patients

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Pogoda
 Klinika Nowotworów Piersi
 i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 24 35
 Faks: +48 (22) 546 32 11
 e-mail: katarzynapogoda@coi.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie trastuzumabu do praktyki klinicznej stanowiło przełom w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi. W licznych badaniach klinicznych wykazano jego skuteczność u chorych na wczesnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi. Niedawno opracowano bardziej wygodną do podawania formę podskórną (s.c.) tego leku. Na podstawie wyników badania HannaH, w którym porównano postać dożylną (*i.v.*) z s.c., *European Medicines Agency* zarejestrowała formę s.c. trastuzumabu. W badaniu wykazano, że odsetek patologicznych odpowiedzi całkowitych, a także minimalne stężenie leku przed 8. cyklem terapii nie były gorsze w przypadku stosowania trastuzumabu s.c. w porównaniu z formą *i.v.* Ostatnio przedstawiono wyniki badania HannaH dotyczące skuteczności terapii po medianie czasu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy. Odsetki chorych bez niekorzystnych zdarzeń (nawrotu, progresji lub zgonu z każdej przyczyny) po 3 latach były porównywalne w obu ramionach badania (76% trastuzumab s.c. vs. 73% trastuzumab we wlewie *i.v.*). Z kolei w badaniu PrefHer zdecydowana większość chorych oraz przedstawiciele personelu medycznego preferowała postać s.c. leku. Reakcje związane z podaniem leku wystąpiły tylko u chorych stosujących formę s.c., niemniej ich nasilenie było niewielkie. Obecnie trwa duże badanie SafeHer oceniające bezpieczeństwo i tolerancję trastuzumabu s.c. Wstępne wyniki tego badania potwierdzają dotychczasowe doniesienia i bezpieczeństwo terapii. Dodatkowo stosowanie formy s.c. skraca czas podawania leku i pobytu chorych w przychodni, zmniejsza ryzyko błędów w dawkowaniu leku dzięki zastosowaniu stałej dawki i stwarza możliwość wykonywania innych obowiązków w ramach istniejących zasobów personelu medycznego.

Słowa kluczowe: bezpieczeństwo, HER2, hialuronidaza, rak piersi, preferencje chorej, podanie podskórnice

ABSTRACT

Trastuzumab represented a breakthrough in the treatment of patients with HER2-positive breast cancer. Numerous clinical trials have shown its efficacy in patients with early, locally advanced and metastatic breast cancer. A more convenient formulation of subcutaneous (s.c.) trastuzumab has been developed. Based on the HannaH trial, which compared s.c. trastuzumab with the intravenous (*i.v.*) formulation, the European Medicines Agency has registered s.c. trastuzumab. The study showed that pathologic complete response and serum trough concentration at predose cycle 8, were non-inferior to *i.v.* administration. Recently, the results of the HannaH study were presented with a median follow-up of 40 months. Event-free survival (no recurrence, progression or death due to any cause) rates at 3 years were similar in two arms (76% in trastuzumab s.c. and 73% in trastuzumab *i.v.* arm). In the PrefHer study most patients, as well as health-care professionals, preferred trastuzumab s.c. Injection-site reactions were mild and observed only in patients with trastuzumab s.c. Large SafeHer trial evaluating safety and tolerability of this drug formulation is ongoing. Preliminary results confirm the previous reports and safety of this

therapy. Additionally, s.c. administration of trastuzumab reduces time of injection, patient time in care unit, risk of errors in drug dosage (fixed dose) and allows the performance of other duties within existing health-care resources.

Key words: safety, HER2, hyaluronidase, breast cancer, patient preference, subcutaneous injection

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, 2: 93–99

Wprowadzenie

Nadmierną ekspresję receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) stwierdza się w około 15–20% wszystkich raków piersi [1]. HER2 jest zarówno czynnikiem prognostycznym — wiąże się z gorszym rokowaniem, jak i predykcynym — opracowano leki skierowane przeciw temu receptorowi, które są skuteczne u chorych na nowotwory wykazujące nadmierną ekspresję/amplifikację genu *HER2* [2]. Pierwszym przełomowym lekiem, który istotnie poprawił odległe wyniki leczenia HER2-dodatniego raka piersi, był trastuzumab — humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 przyłączające się do IV domeny zewnątrzkomórkowej receptora HER2 i zapobiegające przekazywaniu sygnału, a przez to zmniejszające przeżywalność i proliferację komórek nowotworowych. Dodatkowy mechanizm tego leku opiera się na cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała [3]. Trastuzumab najpierw wprowadzono do terapii paliatywnej, a następnie do leczenia uzupełniającego i przedoperacyjnego. Ostatnio opracowano bardziej wygodną do podawania podskórną (*s.c.*, *subcutaneous*) postać tego leku. W 2013 roku *European Medicines Agency* (EMA) zarejestrowała lek Herceptin® do stosowania *s.c.* u chorych na wczesnego i zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. W niniejszym artykule omówiono najnowsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności tej formy podawania trastuzumabu (tab. 1).

Skuteczność trastuzumabu

Dotychczas przeprowadzono liczne badania oceniające bezpieczeństwo i skuteczność trastuzumabu.

Leczenie uzupełniające

Ostatnio opublikowano aktualizację wyników analizy łącznej 2 badań NCCTG N9831 i NSABP B-31 [4]. W badaniach tych trastuzumab stosowano w ramach terapii uzupełniającej po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny i taksoidy lub podawano go razem z taksoidem, a następnie kontynuowano w monoterapii. Odsetek chorych bez objawów choroby (DFS, *disease-free survival*) po 10 latach był istotnie większy w przypadku stosowania tego przeciwciała anti-HER2 w porównaniu z grupą kontrolną [73,7% vs. 62,2%; hazard

względny (HR, *hazard ratio*) = 0,60; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,53–0,68; $p < 0,001$]. Podobnie stwierdzono znacznie większy odsetek chorych przeżywających (OS, *overall survival*) 10 lat w przypadku leczenia trastuzumabem (84% vs. 75,2%; HR = 0,63; 95% CI: 0,54–0,73; $p < 0,001$). Tak więc, po 10 latach obserwacji wykazano bezwzględną 11,5-procentową korzyść w DFS i bezwzględną 9-procentową korzyść w OS po dołączeniu trastuzumabu do chemioterapii.

Wyniki te potwierdzają wcześniejsze doniesienia z badań HERA, FinHer i BCIRG 006 [5–7].

Na podstawie analiz ustalono, że:

- standardowa terapia uzupełniająca trastuzumabem powinna trwać 1 rok;
- jednoczesne leczenie taksoidem z trastuzumabem jest skuteczniejsze w porównaniu z terapią sekwencyjną tymi lekami;
- skuteczność schematów AC-TH (doksorubicyna + cyklofosfamid → docetaksel + trastuzumab) i TCH (trastuzumab + docetaksel + karboplatyna) jest porównywalna w zakresie DFS i OS (opcja terapeutyczna bez antracyklin jest interesująca zwłaszcza w przypadku chorych z współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi).

Leczenie przedoperacyjne

Z dołączenia trastuzumabu do przedoperacyjnej chemioterapii odnoszą korzyść również chore leczone z powodu miejscowo zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. W badaniu Buzdara i wsp. uzyskano istotnie większy odsetek patologicznych odpowiedzi całkowitych (pCR, *pathologic complete response*) w grupie chorych poddanych dodatkowo terapii trastuzumabem [8]. Z kolei w badaniu NOAH terapia trastuzumabem przełożyła się na większy odsetek pCR, znamienne większe po 5 latach odsetki chorych bez niekorzystnych zdarzeń (nawrotu, progresji lub zgonu z każdej przyczyny) (EFS, *event-free survival*: 58% vs. 43%; HR = 0,64, 95% CI: 0,44–0,93; $p = 0,016$) i mniejszą liczbę zgonów związanych z rakiem piersi [9].

Leczenie choroby przerzutowej

Natomiast u chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi trastuzumab poprawia wyniki leczenia, gdy jest zastosowany:

- w 1. linii leczenia [w badaniu Slamona i wsp. mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS,

Tabela 1. Podsumowanie wyników badań z trastuzumabem podawanym podskórnym (s.c.)

| Akronim/numer badania | Rodzaj badania | Leczenie | Liczba chorych | Pierwszorządowy punkt końcowy | Drugorzędowe punkty końcowe |
|-----------------------------------|--|---|---|---|---|
| NCT00800436 | I faza, określenie i potwierdzenie dawki T | I część: 6 mg/kg i.v. vs. 6–10 mg/kg s.c. II część: s.c. 8 mg/kg vs. 12 mg/kg | 66 (26 zdrowych mężczyzn oraz 42 chore na HER2-dodatniego raka piersi) | Trastuzumab w dawce 8 mg/kg s.c. odpowiada dawce 6 mg/kg i.v. | Zdarzenia niepożądane u prawie wszystkich uczestników (92% i.v. vs. 95% s.c.) |
| HannaH/NCT00950300 | III faza non-inferiority | 600 mg s.c. + chemioterapia vs. 6 mg/kg i.v. + chemioterapia | 596 (chore na operacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub zapalnego raka piersi: I-IIIC) | Trastuzumab s.c. nie jest gorszy niż forma i.v. pod względem c_{min} i pCR | Odszetk chorych z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym: 98% s.c. vs. 95% i.v.; z ≥ 1 epizodem SAE: 21% s.c. vs. 14% i.v. |
| PrefHer/NCT01401166 | II faza cross-over | 600 mg s.c. vs. 6 mg/kg i.v. | 488 | Preferencje chorej dotyczące formy leku — 88,9% chorych forma s.c., 9,6% i.v. | Satisfakcja i preferencje personelu medycznego — 77% s.c., 3% i.v. |
| SafeHer/NCT01566721 (badanie twa) | III faza | s.c. bezpośrednio ze strzykawki lub przy użyciu SID | 2578 | Bezpieczeństwo — wyniki analizy okresowej u chorych, u których lek podawano bezpośrednio ze strzykawki; znany profil toksyczności | DFS, OS, satysfakcja chorych ze stosowania SID |

c_{min} — minimalne stężenie trastuzumabu; pCR (pathologic complete response) — patologiczna odpowiedź całkowita; SAE (serious adverse event) — poważne zdarzenia niepożądane; DFS (disease-free survival) — czas przeżycia bez objawów choroby; OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; SID (single-use injection device) — urządzenie do iniekcji

progression-free survival) (7,4 vs. 4,6 mies., $p < 0,001$) oraz mediana OS (25,1 vs. 20,3 mies., $p = 0,046$) [10] były większe; podobnie w badaniu Marty'ego i wsp. osiągnięto znamienne lepsze wyniki w zakresie mediany czasu do progresji (TTP, time to progression) (11,7 vs. 6,1 mies., $p = 0,0001$) oraz mediany OS (31,2 vs. 22,7 mies., $p = 0,0325$) [11];

- w kolejnych liniach leczenia;
- w przypadku kontynuacji leczenia trastuzumabem po progresji (ze zmianą leku cytotoksycznego) [12];
- w połączeniu z inhibitorem aromatazy (z anastrozolem — badanie TAndEM) [13];
- w połączeniu z nowymi lekami anty-HER2 (z pertuzumabem — badanie CLEOPATRA lub jako koniugat z lekiem cytotoksycznym — T-DM1 — badanie EMILIA) [14, 15].

Opracowanie postaci podskórnej trastuzumabu

Do niedawna jedyną formą podawania trastuzumabu był wlew dożylny (i.v., intravenous) w schemacie co tydzień (dawka nasycająca 4 mg/kg masy ciała, kolejne 2 mg/kg masy ciała) lub co 3 tygodnie (dawka nasycająca 8 mg/kg masy ciała, dawka podtrzymująca 6 mg/kg masy ciała). Z uwagi na powszechne stosowanie tego przeciwciała monoklonalnego w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi zaczęto pracować nad bardziej wygodną w stosowaniu, ale równie skuteczną, formą tego leku.

Wyzwanie stanowiło opracowanie postaci, która pozwoli na podanie odpowiedniej objętości leku do tkanki podskórnej. W warunkach prawidłowych hialuronian zawarty w tkance podskórnej ma krótki okres półtrwania wynoszący około 12 godzin, co powoduje, że jest dobrym celem, który można modyfikować w celu zwiększenia przestrzeni dla innych leków. Można to osiągnąć za pomocą hialuronidazy, która degraduje hialuronian. Opracowano bezpieczną formę tego enzymu — rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), którą powszechnie stosuje się w połączeniu m.in. z analogami insuliny. W trastuzumabie podawanym s.c. również wykorzystuje się ten enzym.

Kolejnym etapem było określenie dawki trastuzumabu podawanego s.c., która jest równoważna dawce tego leku stosowanego i.v. W tym celu przeprowadzono 2-etapowe badanie I fazy, w którym wzięło udział 24 zdrowych mężczyzn i 42 chore na niezaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi [16]. Badanie składało się z 2 części. Na podstawie analiz farmakokinetyki stwierdzono, że dawka 8 mg/kg masy ciała podawana s.c. odpowiada dawce trastuzumabu 6 mg/kg masy ciała podawanej i.v. Częstość zdarzeń niepożądanych była nieco mniejsza u uczestników, u których stosowano

postać *s.c.* trastuzumabu. Toksyczności najczęściej były łagodne i miały odwracalny charakter. Co więcej, mniej działań niepożądanych związanych z podawaniem leku wystąpiło w grupie z trastuzumabem podawanym *s.c.* w porównaniu z grupą stosującą wlew *i.v.*

Wyniki badania rejestracyjnego HannaH

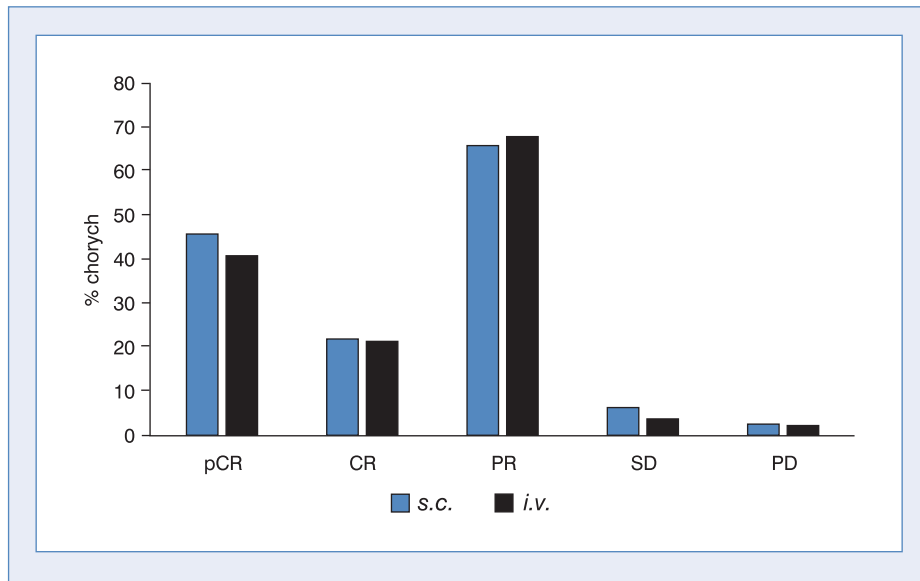
Po potwierdzeniu dobrej tolerancji trastuzumabu *s.c.* i opracowaniu farmakokinetyki tej postaci leku zaprojektowano badanie z udziałem 596 chorych na miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego HER2-dodatniego raka piersi w I–III stopniu zaawansowania klinicznego (HannaH: *enHANCed treatment with NeoAdjuvant Herceptin*) [17]. W tym wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją, przeprowadzonym metodą otwartej próby, porównano terapię trastuzumabem *s.c.* w stałej dawce wynoszącej 600 mg (o objętości 5 ml, w tym 10 000 U rHuPH20; czas podawania 5 min) przez 8 cykli z chemioterapią, a następnie przez 10 kursów po leczeniu operacyjnym z leczeniem trastuzumabem *i.v.*: dawka nasycająca 8 mg/kg masy ciała — wlew 90 minut, dawki podtrzymujące 6 mg/kg masy ciała — wlew 30 minut w tym samym schemacie. W ramach chemioterapii stosowano 4 cykle docetakselu (75 mg/m²), a następnie 4 cykle FEC [fluorouracyl (500 mg/m²) + epirubicyna (75 mg/m²) + cyklofosfamid (500 mg/m²)]. W obydwu grupach trastuzumab i chemioterapię podawano co 3 tygodnie. Po leczeniu operacyjnym chore również poddawano uzupełniającej radioterapii lub hormonoterapii, zgodnie z lokalnymi zaleceniami postępowania.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania HannaH były: minimalne stężenie trastuzumabu przed 8. cyklem leczenia (c_{\min}) (analiza *non-inferiority*, iloraz stężeń > 0,8) oraz pCR określona jako brak raka naciekającego w piersi, ewentualnie obecność raka przewodowego *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*), czyli ypT0/is (analiza *non-inferiority*, różnica odsetków między grupami < 12,5%). Za drugorzędowe punkty końcowe badania przyjęto: ocenę farmakokinetyki, całkowitą pCR (obejmującą pierś i pachowe węzły chłonne), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*), czas do uzyskania odpowiedzi, EFS, OS, bezpieczeństwo i tolerancję terapii oraz immunogenność.

W 2012 roku opublikowano pierwsze wyniki badania HannaH po medianie czasu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy w obu grupach [17]. Średnie c_{\min} trastuzumabu w dniu podania 8. cyklu terapii było większe u chorych stosujących trastuzumab *s.c.* (78,7 µg/ml) w porównaniu z grupą leczoną formą *i.v.* tego leku (57,8 µg/ml). Odsetek pCR był większy u chorych stosujących trastuzumab *s.c.* (45,4% vs. 40,7%). W obydwu ramionach badania ORR [87,2% (trastuzumab *i.v.*) i 88,8% (trastuzumab

s.c.)] oraz mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (6 tygodni) były podobne (ryc. 1). Częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach. Do najczęstszych powikłań należały: wyłysienie, nudności, neutropenia, biegunka, astenia i zmęczenie. Większa liczba zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia wystąpiła w grupie z trastuzumabem *i.v.* (377 vs. 335 zdarzeń), niemniej w grupie poddanej terapii *s.c.* częstość poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE, *serious adverse event*) była większa (20,9% vs. 12,4% chorych z ≥ 1 epizodem SAE). Najczęstszymi SAE były neutropenia, leukopenia i gorączka neutropeniczna. Wpływ na te wyniki mógł mieć fakt, że w przypadku chorych stosujących trastuzumab *s.c.* zdarzenia niepożądane 2. i 3. stopnia częściej uznawano za SAE (2. stopnia: 1,5% vs. 0,5%; 3. stopnia: 18,1% vs. 7,7%). Nasilenie i częstość kardiotoxyczności były porównywalne w obu grupach i odpowiadały dotychczasowym doniesieniom. U 11,1% chorych stosujących trastuzumab *s.c.* wystąpiły reakcje związane z podaniem leku — wśród nich najczęstszy był ból o niewielkim nasileniu związany z wkłuciem. Dodatkowo stwierdzono, że obecność przeciwciał skierowanych przeciw trastuzumabowi lub hialuronidazie nie miała wpływu na c_{\min} trastuzumabu przed 8. cyklem, pCR ani reakcje związane z podaniem leku.

Po kolejnych 3 latach, w 2015 roku, opublikowano aktualizację wyników badania HannaH [18]. W prezentowanej analizie 86% chorych zakończyło terapię w ramach badania, a mediana czasu obserwacji wyniosła 20 miesięcy. Wykazano, że po roku w obu ramionach badania u 95% chorych nie doszło do progresji, nawrotu choroby ani zgonu. Utrzymywała się większa częstość SAE raportowanych u chorych poddawanych terapii trastuzumabem *s.c.* (21,5% vs. 14,1% chorych z ≥ 1 epizodem SAE). Różnica w dużej mierze wynikała z zakażeń, które wystąpiły w trakcie terapii uzupełniającej, zwłaszcza w obrębie rany pooperacyjnej. Obawy związane ze stałą dawką trastuzumabu podawanego *s.c.* (600 mg) bez względu na masę ciała chorej rozwiła przeprowadzona analiza dodatkowa. Stwierdzono, że średnie c_{\min} trastuzumabu oceniane przed 8. cyklem terapii było podobne w przypadku trastuzumabu stosowanego *s.c.* i *i.v.* u chorych o większej masie ciała (≥ 79 kg), natomiast u chorych o mniejszej masie ciała (< 59 kg) mediana c_{\min} leku była większa, gdy stosowano go *s.c.* (92,6 vs. 44,1 µg/ml). Wykazano, że u chorych o większej masie ciała (> 79 kg) forma podawania leku nie miała wpływu na pCR. Natomiast u chorych o mniejszej masie ciała częściej osiągnięto pCR, zwłaszcza w przypadku jednocześnie dużego c_{\min} trastuzumabu. Nie stwierdzono zależności pomiędzy częstością zdarzeń niepożądanych, w tym SAE, a małą masą ciała i dużą wartością c_{\min} trastuzumabu *s.c.* Nie wykazano również związku pomiędzy obecnością przeciwciał skierowanych przeciw trastuzumabowi lub hialuronidazie a częstością



Rycina 1. Porównanie formy podskórnej (s.c.) i dożylniej (i.v.) trastuzumabu na podstawie wyników badania HannaH. pCR (*pathologic complete response*) — patologiczna odpowiedź całkowita; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PD (*progression disease*) — progresja choroby

pCR lub odczynów związanych z podaniem leku (formy s.c. i i.v.).

Ostatnio podczas *14th St Gallen International Breast Cancer Conference* (marzec 2015 r.) zaprezentowano wyniki badania po medianie obserwacji wynoszącej 40 miesięcy [19]. Ponownie nie wykazano różnic w skuteczności trastuzumabu w zależności od formy jego podania. Oszacowano, że odsetek chorych po 3 latach bez zdarzenia takiego jak progresja lub wznowa choroby albo zgon z każdej przyczyny wyniósł 76% w ramieniu z trastuzumabem s.c. i 73% w grupie z trastuzumabem i.v. (HR = 0,95; 95% CI: 0,69–1,30). Nie wykazano związku pomiędzy EFS a masą ciała lub c_{\min} trastuzumabu przed 8. cyklem terapii u chorych stosujących różne postaci leku. Odsetek chorych przeżywających 3 lata był podobny w obu ramionach i wyniósł $\geq 90\%$ (92% trastuzumab s.c. i 90% trastuzumab i.v.; HR = 0,76, 95% CI: 0,44–1,32). Wykazano, że u prawie każdej chorej, bez względu na formę podawania trastuzumabu, wystąpiło zdarzenie niepożądane (uwzględniając wszystkie stopnie nasilenia toksyczności). Odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym 3.–5. stopnia był taki sam w obu grupach badania i wyniósł 53%. Natomiast SAE, podobnie jak poprzednio, nieco częściej odnotowano w grupie stosującej trastuzumab s.c. (21,9 vs. 14,4%), przy czym liczbowo wyniki te były bardzo podobne do wcześniej opisywanych, co świadczy o bezpieczeństwie terapii w dłuższej obserwacji. Powikłania po zakończeniu terapii w badaniu obserwowano bardzo rzadko. Z kolei kardiotoxyczność wystąpiła z podobną częstością i nasileniem w obu ramionach badania — u 14,1% chorych

stosujących trastuzumab s.c. i 13,4% leczonych formą i.v. (najczęściej obserwowano zaburzenia czynności lewej komory serca i tachykardię). Nie stwierdzono zależności pomiędzy masą ciała, formą podawania leku a częstością kardiotoxyczności.

Wyniki badania PrefHer

Przeprowadzono również międzynarodowe badanie kliniczne II fazy PrefHer (*The Preference for Herceptin SC or IV Administration*) oceniające wybór formy podawania trastuzumabu przez pacjentki [20]. W badaniu wzięły udział chore na HER2-dodatniego raka piersi po zakończeniu leczenia operacyjnego i chemioterapii (przedoperacyjnej lub uzupełniającej), w dobrym stanie ogólnym [wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0–1], z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynoszącą $\geq 55\%$. Dopuszczano możliwość rozpoczęcia wcześniej standardowej dożylniej terapii uzupełniającej trastuzumabem. W zależności od wskazań stosowano radioterapię i hormonoterapię. Chore losowo przydzielono do 2 grup, w których przez 4 pierwsze cykle co 3 tygodnie stosowano formę s.c. [podawanie wprost ze strzykawki lub przy użyciu urządzenia do iniekcji (SID, *single-use injection device*)] lub formę i.v. trastuzumabu, a następnie zmieniano odpowiednio sposób podania leku (i.v. na s.c. i odwrotnie) i stosowano ją przez kolejne 4 cykle. Dawkowanie leku było takie samo jak we wcześniej opisanym badaniu HannaH. Chore kontynuowały

terapię trastuzumabem do 18 podań (podawano formę leku, jaką stosowano po *cross-over*). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania PrefHer był odsetek chorych preferujących poszczególne formy podawania trastuzumabu. Za drugorzędowe punkty końcowe badania przyjęto: bezpieczeństwo i tolerancję terapii, EFS, immunogenność, satysfakcję personelu medycznego oraz oszczędność czasu związanego z opieką nad chorą w wyniku stosowania terapii *s.c.* Dodatkowo przeprowadzono badanie obserwacyjne metodyki czasu. W trakcie badania niezależni ankieterzy 2-krotnie przeprowadzali z chorymi rozmowę dotyczącą preferencji formy podawania leku — przed randomizacją oraz po podaniu 8 cykli trastuzumabu (po 4 kursy każdej formy leku) w ramach badania.

Pierwszą analizę preferencji przeprowadzono u 236 chorych [20]. W grupie tej do podskórnego podawania trastuzumabu stosowano SID; 91,5% pacjentek w tej grupie wybrało formę *s.c.* terapii ($p < 0,0001$), 6,8% wolało formę *i.v.*, a dla 1,7% droga podania leku nie miała znaczenia. Również chore, które przed włączeniem do badania stosowały wlewy *i.v.*, zdecydowanie preferowały formę *s.c.* leku. Wśród chorych, które wolały trastuzumab *s.c.*, najważniejszymi czynnikami decydującymi o wyborze były: oszczędność czasu, mniejsze nasilenie bólu/dyskomfortu w miejscu podania i większa wygoda dla pacjenta. Z kolei chore, które preferowały wlew *i.v.*, swój wybór argumentowały mniejszą liczbą reakcji miejscowych, takich jak ból, podbiegnięcia krwawe, podrażnienie okolicy wkłucia. Przeprowadzono również ankietę wśród 103 przedstawicieli personelu medycznego — 73,8% z nich preferowało formę *s.c.* podawania trastuzumabu, 1,9% opowiadało się za formą *i.v.*, a dla 24,3% postać leku nie miała znaczenia. Nasilenie zdarzeń niepożądanych w analizowanym okresie 8 cykli terapii było niewielkie, niemniej u 67,2% wszystkich chorych biorących udział w badaniu wystąpił chociaż jeden taki epizod. W analizie łącznej u chorych stosujących trastuzumab *s.c.* częściej odnotowano reakcje miejscowe związane z podaniem leku (19% vs. 0%; były one 1. lub 2. stopnia toksyczności).

W 2014 roku opublikowano wyniki analizy końcowej badania PrefHer, w którym wzięło udział 488 chorych, a dane dotyczące 467 chorych pozwoliły na przeprowadzenie analizy preferencji formy podawania leku [21]. Spośród wszystkich chorych 88,9% wybrało trastuzumab *s.c.*, 9,6% preferowało wlew *i.v.*, a dla 1,3% forma leku nie miała znaczenia. Przyczyny wyboru formy *s.c.* były takie same jak we wcześniejszej analizie — oszczędność czasu i mniejszy ból/dyskomfort związany z podawaniem leku. 60,4% chorych chętnie stosowałoby terapię w domu, gdyby była taka możliwość. Spośród 235 przedstawicieli personelu medycznego w analizie końcowej 77% preferowało formę *s.c.* trastuzumabu, 3% wlew *i.v.*, a dla 20% sposób podania leku nie miał znaczenia. Profil

toksyczności był podobny jak we wcześniejszej analizie — u chorych stosujących trastuzumab *s.c.* dodatkowo wystąpił ból lub rumień w okolicy podania leku.

Opublikowano również wyniki analizy metodyki pracy (*time and motion*) ocenianej w ramach badania PrefHer [22]. Analizie poddano czas i koszty związane ze stosowaniem obu form leku (12 podań *s.c.* i 12 podań *i.v.*). Średni czas pracy w przypadku wlewu *i.v.* wyniósł 92,6 min w porównaniu z 24,6 min w przypadku podania *s.c.* Średni czas spędzony przez chorą w placówce zdrowia i średni czas zajęcia stanowiska do podawania leków wyniosły odpowiednio 94,5 min i 75 min podczas wlewów *i.v.* trastuzumabu w porównaniu z 30,3 min i 19,8 min dla formy *s.c.* leku. Również koszty związane z przygotowaniem i podaniem postaci *s.c.* leku były mniejsze (33,15 vs. 144,96 funty).

Wstępne wyniki badania SafeHer

Trzecim dużym badaniem oceniającym trastuzumab *s.c.* jest wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy SafeHer, do którego włączono 2578 chorych na HER2-dodatniego raka piersi w I-III stopniu zaawansowania klinicznego, w dobrym stanie ogólnym, z LVEF $\geq 55\%$, u których dotychczas nie stosowano terapii skierowanej przeciw HER2 [23]. Badanie prowadzono metodą otwartej próby. U wszystkich chorych stosowano trastuzumab *s.c.* — u 1868 chorych lek podawano bezpośrednio ze strzykawki, a u 710 chorych stosowano SID. Lekarz prowadzący badanie wybierał sposób podania trastuzumabu (jeśli była taka możliwość) oraz rodzaj chemioterapii. Leczenie trastuzumabem *s.c.* rozpoczynano po zakończeniu przedoperacyjnej lub uzupełniającej chemioterapii (terapia sekwencyjna) lub jednocześnie z paklitaksemem, docetaksemem lub chemioterapią opartą na taksoidach. U około 10% chorych nie stosowano żadnej chemioterapii. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. Natomiast za drugorzędowe punkty końcowe badania przyjęto DFS, OS, satysfakcję chorych ze stosowania SID. Dodatkowo analizie zostanie poddana immunogenność, wczesna tolerancja (po 2 i 6 godzinach od podania podskórnego) i użyteczność SID.

Podczas 14th St Gallen International Breast Cancer Conference przedstawiono wyniki okresowej analizy przeprowadzonej na podstawie danych chorych, u których trastuzumab podawano *s.c.* bezpośrednio ze strzykawki [24]. Mediana czasu obserwacji wyniosła 13 miesięcy. U 1563 z 1864 tych chorych podano dotychczas 18 cykli trastuzumabu. W analizie wykazano większą częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku jednoczesnej chemioterapii (ze względu na powikłania z nią związane). Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia najczęściej miały charakter hematologiczny. Kardiotok-

syczność ≥ 3 . stopnia wystąpiła u 1% chorych poddanych jednoczesnej chemioterapii i u 2% chorych w przypadku terapii sekwencyjnej. Natomiast reakcje związane z podaniem leku o każdym nasileniu obserwowano u 19% i 17% chorych, u których stosowano odpowiednio chemioterapię jednocześnie lub sekwencyjnie. Wyniki potwierdziły znany profil toksyczności trastuzumabu podawanego s.c. oraz bezpieczeństwo terapii.

Druga część badania z SID jest obecnie prowadzona, nie dysponujemy jeszcze jej wynikami i oceną drugorzędowych punktów końcowych badania.

Podsumowanie

Przeprowadzono liczne badania kliniczne wykazujące skuteczność trastuzumabu w terapii chorych na wczesnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi. Zastosowanie postaci s.c. i i.v. tego leku pozwala na uzyskanie porównywalnych DFS i OS po 3 latach obserwacji (badanie HannaH). Profil bezpieczeństwa terapii jest porównywalny. Dodatkowo stosowanie formy podskórnej skraca czas podawania leku i pobytu chorych w przychodni, zmniejsza ryzyko błędów w dawkowaniu leku dzięki zastosowaniu stałej dawki (bez względu na masę ciała chorej, brak dawki nasycającej) i stanowi mniejsze obciążenie pracą personelu medycznego, dzięki czemu możliwe jest większe zaangażowanie w opiekę nad chorymi poddawanyymi na przykład chemioterapii podawanej i.v. Ponadto trastuzumab s.c. jest preferowaną formą leku przez pacjentów (badanie PrefHer). W obecnie prowadzonym dużym badaniu klinicznym SafeHer oceniane jest bezpieczeństwo trastuzumabu s.c. (podawanego bezpośrednio ze strzykawki lub za pomocą SID). Wstępne wyniki tego badania są zgodne z dotychczasowymi doniesieniami i potwierdzają dobrą tolerancję tej terapii.

Piśmiennictwo

- Zhang D., Salto-Tellez M., Do E., Putti T.C., Koay E.S. Evaluation of HER-2/neu oncogene status in breast tumors on tissue microarrays. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 362–368.
- Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
- Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin®.
- Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3744–3752.
- Piccant-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659–1672.
- Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Bono P. i wsp. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 809–820.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1273–1283.
- Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. i wsp. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3676–3685.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. i wsp. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 640–647.
- Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 783–792.
- Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. i wsp. 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: 4265–4274.
- von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M. i wsp. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 20: 1999–2006.
- Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. i wsp. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5529–5537.
- Swain S.M., Baselga J., Kim S.B. i wsp. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 724–734.
- Verma S., Miles D., Gianni L. i wsp. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1783–1791.
- Wynne C., Harvey V., Schwabe C., Waaka D., McIntyre C., Bittner B. Comparison of Subcutaneous and Intravenous Administration of Trastuzumab: A Phase I/II Trial in Healthy Male Volunteers and Patients With HER2-Positive Breast Cancer. *J. Clin. Pharmacol.* 2013; 53: 192–201.
- Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. i wsp. 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: 869–878.
- Jackisch C., Kim S.B., Semiglazov V. i wsp. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. *Ann. Oncol.* 2015; 26: 320–325.
- Subcutaneous versus intravenous trastuzumab in early breast cancer: 2-year follow-up of HannaH. 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015. Abstrakt P201.
- Pivot X., Gligorov J., Muller V. i wsp. 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: 962–970.
- Pivot X., Gligorov J., Muller V. i wsp. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1979–1987.
- Burcombe R., Chan S., Simcock R., Samanta K., Percival F., Barrett-Lee P. Subcutaneous Trastuzumab (Herceptin®): A UK Time and Motion Study in Comparison with Intravenous Formulation for the Treatment of Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer. *Adv. Breast Cancer Res.* 2013; 2: 133–140.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566721>
- Gligorov J., De Laurentiis M., Verrill M. i wsp. Subcutaneous trastuzumab plus chemotherapy for early breast cancer: Interim safety from SafeHer. 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015. Abstrakt P103.