

Sylwia Dębska-Szmich, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

Wskazania do zastosowania inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią paliatywną oraz pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią przedoperacyjną u chorych na raka piersi oraz praktyczne aspekty ich refundacji w programie lekowym Ministra Zdrowia

Indications for CDK 4/6 inhibitors combined with palliative hormone therapy and for pertuzumab combined with trastuzumab and neoadjuvant chemotherapy in treatment of breast cancer patients and practical aspects of their reimbursement in Poland

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Sylwia Dębska-Szmich
Klinika Chemioterapii Nowotworów
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum
Onkologii i Traumatologii
im. M. Kopernika w Łodzi
e-mail: sylwia.debska@o2.pl

STRESZCZENIE

We wrześniu 2019 roku listę leków refundowanych w ramach programu lekowego Ministra Zdrowia (MZ) u chorych na raka piersi poszerzono o pertuzumab do stosowania w leczeniu przedoperacyjnym oraz inhibitory kinazy cyklozależnych — palbocyklib i rybocyklib — do stosowania w skojarzeniu z hormonoterapią paliatywną. Palbocyklib jest refundowany u chorych na zaawansowanego raka piersi ER+/HER2-, niezależnie od stanu menopauzalnego, w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w ramach 1. linii leczenia paliatywnego lub z fulwestranem w przypadku progresji po uprzednio stosowanej hormonoterapii (HT). Jeśli palbocyklib stosowany jest w skojarzeniu z fulwestranem, dopuszczalne jest przebycie 1 linii chemioterapii paliatywnej, a oporność na wcześniejszą HT definiuje się jako progresję w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia HT uzupełniającej albo w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia HT paliatywnej 1. linii. Z kolei leczenie rybocyklibem w skojarzeniu z IA refundowane jest u chorych po menopauzie z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi ER+ i/lub PR+/HER2- w ramach 1. linii leczenia. Pertuzumab jest refundowany w leczeniu przedoperacyjnym w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u chorych na raka piersi HER2+. Pertuzumab może być stosowany u chorych z III stopniem zaawansowania klinicznego z możliwością radykalnego leczenia chirurgicznego po leczeniu przedoperacyjnym lub ze średnicą guza piersi > 2 cm z zajętymi węzłami chłonnoymi lub brakiem koekspresji receptorów hormonalnych. W niniejszym artykule przedstawiono badania rejestracyjne dla omawianych wskazań oraz niektóre aspekty praktyczne zapisów programu lekowego. Zwrócono także uwagę na słabe strony zapisów dotyczących inhibitorów CDK 4/6, wynikające z niedostosowania programu do najnowszych wyników badań klinicznych z randomizacją.

Słowa kluczowe: palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib, hormonoterapia, pertuzumab

ABSTRACT

The spectrum of reimbursed molecular targeted agents for patients with breast cancer has been increased in Poland since September 2019. In the updated drug program there are pertuzumab for neoadjuvant breast cancer treatment and palbociclib and ribociclib (cyclin dependent kinase 4/6 inhibitors) for hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative advanced or metastatic breast cancer, in combination with hormonal treatment. Palbociclib is reimbursed in the treatment of premenopausal and postmenopausal patients in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy or with fulvestrant in patients with disease progression following endocrine therapy. In case of treatment with palbociclib and fulvestrant patients are allowed to be pretreated with one line of palliative chemotherapy and they must have had disease progression during prior endocrine therapy, defined as progression during or within 1 month after the end of prior endocrine therapy in the context of metastatic disease or progression during or within 12 months after discontinuation of adjuvant hormonal treatment. On the other hand, ribociclib is reimbursed in the first line of palliative treatment of postmenopausal patients in combination with an aromatase inhibitor. Similarly to reimbursement of palbociclib in the first line, previous neoadjuvant or adjuvant therapy with a nonsteroidal aromatase inhibitor is not allowed, unless the disease-free interval is more than 12 months. Pertuzumab is reimbursed in combination with trastuzumab and chemotherapy as neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer as part of a radical treatment. Patients must have TNM stage III or primary tumor greater than 2 cm in diameter and axillary lymph nodes involved or negative hormonal receptors expression. This paper summarizes clinical trials which grounded above mentioned drugs registration as well as some practical considerations of the new drug program, especially its weak points resulting from outdated medical knowledge.

Key words: palbociclib, ribociclib, abemaciclib, hormonotherapy, pertuzumab

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2450–1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6, 2: 88–104

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet w Polsce i drugą przyczyną zgonów. W 2016 roku odnotowano ponad 18 tysięcy nowych zachorowań [1]. Obecnie w krajach rozwiniętych ok. 6% raków piersi diagnozowanych jest w IV stopniu zaawansowania [2]. U ponad 90% chorych choroba wykrywana jest w zaawansowaniu miejscowym i regionalnym, co pozwala na leczenie radykalne. U części chorych leczonych z intencją wyleczenia w ciągu 10 lat obserwacji dochodzi do nawrotu. Według metaanalizy EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*) odsetki te wynoszą odpowiednio 27% u chorych poniżej 50. rż., 40% u chorych w wieku 50–59 lat i 50% u chorych w wieku 60–69 lat [3]. Chore z nawrotem i pierwotnym rozsiewem wymagają sekwencyjnego leczenia systemowego, które ma na celu wydłużenie życia i poprawę jego jakości. Możliwości leczenia systemowego raka piersi zależą od fenotypu receptorowego nowotworu ocenionego immunohistochemicznie (IHC) i obejmują chemioterapię, hormonoterapię (HT, *hormonotherapy*) u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych (HR, *hormonal receptors*) oraz leczenie anty-HER2 u chorych z nadmierną ekspresją ludzkiego receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*). W krajach rozwiniętych ok. 80% raków piersi wykazuje ekspresję HR (receptor estrogenowy — ER, *estrogen receptor* i/lub receptor progesteronowy — PR, *progesterone*

receptor), u ok. 15–20% chorych występuje cecha HER2, 10–15% to tak zwane raki potrójnie ujemne (ER–/PR–/HER2–), ok. 8% — potrójnie dodatnie (ER+ i/lub PR+/HER2+), a fenotyp ER+ i/lub PR+/HER2– występuje u ok. 70% chorych [4, 5].

W Polsce dostępność refundacji kosztownych leków przeciwnowotworowych ściśle regulują zapisy programów lekowych MZ. W przypadku leków stosowanych u chorych na raka piersi w ten sposób regulowany jest dostęp do leków anty-HER2: trastuzumabu w ramach leczenia radykalnego oraz trastuzumabu, pertuzumabu i lapatynibu w leczeniu paliatywnym. We wrześniu 2019 roku listę tych leków poszerzono o pertuzumab do stosowania w leczeniu przedoperacyjnym oraz o inhibitory kinaz cyklicznych 4/6 (CDK 4/6, *cyclin-dependent kinase 4/6*) — palbociclib i rybociclib — do stosowania w skojarzeniu z HT paliatywną. Niniejszy artykuł przybliży dane z badań klinicznych, które stały się podstawą rejestracji tych leków w wymienionych wskazaniach.

Hormonoterapia paliatywna

Hormonoterapia stanowi leczenie z wyboru u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych bez cechy HER2 i bez zajęcia krytycznych narządów wewnętrznych, grożącego ich niewydolnością w razie braku szybkiej odpowiedzi na leczenie. Jest to uzasadnione jej mniejszą toksycznością w porównaniu z chemioterapią i możliwością zachowania lepszej jakości życia. Dostępne

leki to tamoksyfen, inhibitory aromatazy [IA, *aromatase inhibitors*; w tym niesteroidowe (NSAI, *non steroidal aromatase inhibitors*): anastrozol i letrozol oraz steroidowy eksemestan] i fulwestrant. Wymienione preparaty mogą być podawane jako kolejne linie leczenia hormonalnego. Wybór terapii 1. linii zależy od rodzaju ewentualnej wcześniej stosowanej HT uzupełniającej i spodziewanych działań niepożądanych. Inhibitory aromatazy wykazują niewielką przewagę nad tamoksyfenem ze względu na mniejsze ryzyko progresji [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,78] i zwiększenie odsetka chorych uzyskujących tzw. korzyść kliniczną (CBR, *clinical benefit rate*) [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 0,70], ale nie w zakresie przeżycia całkowitego [6, 7]. Fulwestrant jest w Polsce zarejestrowany m.in. w monoterapii raka piersi ER+ miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u kobiet po menopauzie wcześniej nieleczonych terapią hormonalną albo z nawrotem/progresją podczas lub po zakończeniu leczenia antyestrogenem. W tym wskazaniu fulwestrant jest nie gorszy niż IA [8, 9].

Spodziewane korzyści z hormonoterapii 1. linii to CBR ok. 70%, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) ok. 35%, czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) ok. 10–15 miesięcy, czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) 35–50 miesięcy [6–9]. W kolejnych liniach leczenia należy się spodziewać coraz krótszych czasów trwania odpowiedzi — jest to związane ze zjawiskiem wtórnej hormonooporności. Strategią mającą na celu uniknięcie lub odwrócenie tego zjawiska jest połączenie leku hormonalnego z lekiem celowanym, np.: inhibitorem kinazy mTOR (saczy cel rapamycyny — *mammalian target of rapamycin kinase*) [10], lekiem anti-HER2 [11], inhibitorem kinazy 3 fosfoinozytolu (PI3K, *phosphoinositide 3-kinases*) [12] czy inhibitorem CDK 4/6. Pośród wymienionych terapii skojarzonych wyróżniło się połączenie HT z inhibitorami CDK 4/6 jako leczenie przynoszące istotną korzyść kliniczną przy względnie korzystnym profilu toksyczności. Dotychczas oceniono skuteczność skojarzenia HT paliatywnej z trzema lekami z tej grupy — palbocyklibem, rybocyklibem i abemacyklibem. Inhibitory CDK 4/6 są zarejestrowane do leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych bez cechy HER2. W niniejszym omówieniu najwięcej miejsca poświęcono palbocyklibowi i rybocyklibowi, gdyż te leki objęte są refundacją.

Palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią paliatywną

Palbocyklib został zarejestrowany w trybie przyspieszonym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi ER+/HER2– w lutym 2015 roku na podstawie pozytywnych wyników

badania 2. fazy PALOMA-1 (*Palbociclib: Ongoing Trials in the Management of Breast Cancer*). Dwa lata później, po opublikowaniu pozytywnych wyników badania 3. fazy PALOMA-2, w normalnym trybie zarejestrowano lek w skojarzeniu z IA w 1. linii leczenia paliatywnego u pomenopauzalnych chorych na raka piersi HR+/HER2–. Ponadto w lutym 2016 roku lek zarejestrowano w skojarzeniu z fulwestrantem do leczenia chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+/HER2–, które doświadczyły progresji po leczeniu hormonalnym. Podstawą rejestracji były wyniki badania PALOMA-3.

Zapisy rejestracyjne w Europie wskazują, że palbocyklib jest zalecany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z IA lub w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej HT. U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym HT należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (aLHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone agonist*).

Palbocyklib w skojarzeniu z IA — 1. linia

Badanie PALOMA-1/TRIO-18 było badaniem 2. fazy, do którego włączono chore po menopauzie z profilem receptorowym ER+/HER2–, które nie otrzymały dotychczas paliatywnego leczenia systemowego [13]. Chore przydzielano do dwóch kohort: w pierwszej kwalifikacja opierała się na fenotypie immunohistochemicznym, tzn. włączano chore ER+/HER2–; w kwalifikacji do drugiej grupy oprócz odpowiedniego fenotypu konieczne były także odpowiednie cechy molekularne o potencjalnej wartości predykcyjnej dla palbocyklibu [amplifikacja genu kodującego cyklinę D1 (*CCND1*), utrata genu białka P16 (*INK4A/CDKN2A*) lub obie te cechy]. Chore z obu kohort przydzielano do dwóch ramion badania: otrzymujące letrozol 2,5 mg *p.o.* lub letrozol w skojarzeniu z palbocyklibem 125 mg/d. przez 3 tygodnie z przerwą trwającą 1 tydzień (cykl 28-dniowy). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS oceniany przez badacza, drugorzędowymi punktami były ORR, CBR, czas trwania odpowiedzi (*duration of response*), OS oraz analiza bezpieczeństwa i biomarkerów tkankowych i surowiczych. Kwalifikację do drugiej kohorty zatrzymano po nieplanowanej analizie etapowej wyników z kohorty pierwszej, a plan analizy statystycznej skorygowano tak, by przeprowadzić wspólną analizę wyników dla chorych z obu grup. Do badania włączono 165 chorych. Po ok. 28–29 miesiącach obserwacji mediana PFS wyniosła odpowiednio 10,2 i 20,2 miesiąca dla chorych otrzymujących sam letrozol albo leczenie skojarzone [HR 0,488; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,319–0,748; $p = 0,0004$]. Do grudnia 2016 roku odnotowano 116 zgonów. Mediana OS wyniosła odpowiednio 34,5 i 37,5 miesiąca

($p = 0,281$) dla letrozolu i dla leczenia skojarzonego [14]. W analizie podgrup wykazano większą korzyść z leczenia skojarzonego w zakresie PFS, niezależnie od tego, czy chore włączono do badania na podstawie fenotypu IHC guza czy też dodatkowych cech molekularnych. Chore odniosły korzyść z dodania palbocyklibu niezależnie od wieku (< 65 lat, ≥ 65 lat), typu histologicznego (rak przewodowy, zrazikowy), poddania okołooperacyjnemu leczeniu systemowemu (tak, nie), otrzymania HT uzupełniającej (tak, nie), zasięgu choroby (ograniczona do kości, obecność przerzutów w narządach trzewnych i innych) [15].

Odkryte badanie PALOMA-1 miało potwierdzić teoretyczną skuteczność inhibitora CDK 4/6 w praktyce klinicznej (*proof-of-concept study*). Dodatkowo wykazano brak wartości predykcyjnej ocenianych markerów molekularnych.

Cele badania 3. fazy PALOMA-2 obejmowały potwierdzenie wyników badania PALOMA-1 i dalszą ocenę bezpieczeństwa i skuteczności skojarzenia palbocyklibu z letrozolem w ramach 1. linii leczenia kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi ER+/HER2-. Kryteria włączenia do podwójnie zaślepionego randomizowanego badania PALOMA-2 były podobne jak w przypadku pierwszej (selekcjonowanej na podstawie fenotypu IHC) kohorty omawianego wyżej badania PALOMA-1. Wśród kryteriów włączenia znalazły się także stan sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0–2 oraz czas od zakończenia ewentualnego leczenia uzupełniającego IA ≥ 12 miesięcy. Chore przydzielano w stosunku 2:1 do dwóch ramion — leczenia doświadczalnego (palbocyklib i letrozol) oraz standardowego (placebo i letrozol) [16]. Zmiana ramienia badania po stwierdzeniu progresji (*crossover*) nie była dozwolona. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS oceniany przez badacza, drugorzędowymi punktami końcowymi były: OS, ORR, CBR, wyniki leczenia oceniane przez pacjentki, farmakokinetyka i bezpieczeństwo. Do badania włączono 666 chorych. Po wydłużonej obserwacji wynoszącej 38 miesięcy mediany PFS wyniosły odpowiednio 27,6 i 14,5 miesiąca dla palbocyklibu z letrozolem i letrozolu (HR 0,563; 1-stronne $p < 0,0001$) [17]. Analiza podgrup wykazała większą skuteczność leczenia skojarzonego niezależnie od wieku (< 65 lat lub ≥ 65 lat), rasy (kaukaska lub azjatycka), lokalizacji przerzutów (trzewne lub inne), przebycia uzupełniającej HT czy chemioterapii, rodzaju ostatnio otrzymanego leku hormonalnego (IA lub antyestrogen) czy podtypu histologicznego (rak przewodowy lub zrazikowy), co potwierdziło wyniki uzyskane w badaniu PALOMA-1. Jakkolwiek dla chorych z badania PALOMA-2 odnotowano najdłuższy czas obserwacji spośród uczestniczek badań 3. fazy oceniających skuteczność inhibitorów CDK4/5 w ramach 1. linii HT, to obecnie wyniki tego badania w zakresie

OS są wciąż niedojrzałe (zbyt mała liczba zgonów, aby przeprowadzić analizę).

Ważnym elementem badania PALOMA-2 była ocena jakości życia pacjentek. Pod uwagę wzięto pięć aspektów dobrostanu chorych: fizyczny, społeczny, emocjonalny, funkcjonalny i związany z chorobą. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie jakości życia chorych podczas terapii palbocyklibem i letrozolem w porównaniu z samą HT. Dane te potwierdzono po 38-miesięcznej obserwacji. Autorzy badania wnioskują, że leczenie skojarzone, podobnie jak standardowa HT 1. linii, umożliwia utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQOL, *health related quality of life*). Za dodatkową korzyść wynikającą ze skojarzenia inhibitorów CDK 4/6 z HT można uznać opóźnienie momentu włączenia chemioterapii i związanego z tym potencjalnego pogorszenia jakości życia. Dlatego w badaniu PALOMA-2 w analizie eksploracyjnej oceniono czas do włączenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego. Mediany czasu od randomizacji do rozpoczęcia 2. linii leczenia wyniosły odpowiednio 28 i 17,7 miesiąca (HR 0,637; $p < 0,0001$) dla leczenia skojarzonego i letrozolu, a od randomizacji do chemioterapii odpowiednio 40,4 i 30 miesięcy (HR 0,735; $p < 0,005$).

Palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem u chorych po przebytej hormonoterapii

W podwójnie zaślepionym badaniu 3. fazy PALOMA-3 oceniono wartość kliniczną palbocyklibu u chorych w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1), które doświadczyły nawrotu lub progresji podczas wcześniejszej HT — porównano skojarzenie palbocyklibu (dawowanie jak wyżej) i fulwestrantu (500 mg, dawowanie standardowe) z monoterapią fulwestrantem (z placebo), a randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1 [18, 19]. Do badania włączono 521 chorych na zaawansowanego raka piersi, niezależnie od stanu menopauzalnego, z profilem receptorowym HR+/HER2-. Kryterium włączenia obejmowało progresję nowotworu podczas dotychczasowej HT, definiowaną jako progresja w trakcie lub w ciągu miesiąca od zakończenia dotychczasowej HT paliatywnej, albo progresję/nawrót w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia HT uzupełniającej. Podczas randomizacji nie miał znaczenia rodzaj ostatnio stosowanej HT (tamoksyfen czy IA), ale progresja podczas jej stosowania (oporność wg powyższej definicji). Chore mogły przebyć 1 linię chemioterapii paliatywnej. Dwadzieścia jeden procent pacjentek włączonych do badania było przed menopauzą — zastosowano u nich dodatkowo farmakologiczną supresję czynności jajników. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS, drugorzędowymi punktami były: OS, ORR, CBR, skuteczność oceniona przez chore, bezpieczeństwo i ocena biomarkerów w tkance guzów (mutacje genu *PIK3CA*, ilościowa ocena ER i PR) [19]. Protokół badania nie

zezwał na zmianę ramienia badania po stwierdzeniu progresji (*crossover*). Leczenie skojarzone okazało się skuteczniejsze w odniesieniu do PFS — mediany wyniosły odpowiednio 11,2 i 4,6 miesiąca (HR 0,50; 95% CI 0,40–0,62; $p < 0,0001$).

Wśród wyników raportowanych przez chore znalazła się ocena jakości życia związana ze zdrowiem. Leczenie skojarzone pozwoliło chorym na utrzymanie ogólnej jakości życia, podczas gdy w grupie pacjentek leczonych fulwestrantem i placebo uległa ona istotnemu pogorszeniu ($p = 0,03$). Leczenie eksperymentalne umożliwiło także chorym poprawę funkcjonowania emocjonalnego w porównaniu z placebo ($p = 0,002$) [18]. Ostatecznej oceny OS dokonano po 45 miesiącach obserwacji i odnotowaniu 60% zdarzeń [20]. Mediany OS wyniosły odpowiednio 35 i 28 miesięcy dla chorych otrzymujących leczenie skojarzone i fulwestrant, ale różnica nie była istotna statystycznie (HR 0,81; $p = 0,09$). Oszacowane odsetki przeżyć 3-letnich wyniosły odpowiednio 50% i 41%. Analizy OS dokonano we wstępnie zdefiniowanych podgrupach na podstawie cech klinicznych (wrażliwość na wcześniejszą HT, obecność przerzutów narządowych, stan menopauzalny), a także dokonano eksploracyjnej analizy podgrup zdefiniowanych molekularnie (obecność lub brak mutacji *ESR1* i *PIK3CA* ocenionych przed leczeniem w krążącym wolnym DNA guza).

Działania niepożądane palbocyklibu

W omawianych badaniach wśród działań niepożądanych 3. i 4. stopnia najczęściej odnotowywano neutropenię — u 54% chorych leczonych palbocyklibem i letrozolem [13] i u 65% chorych leczonych palbocyklibem i fulwestrantem [18]. Dla porównania, u chorych otrzymujących tylko lek hormonalny odsetki te wyniosły po 1%. Leukopenię odnotowano odpowiednio u 19% i 28% chorych, u których stosowano wymienione wyżej terapie skojarzone. Pomimo często występujących neutropenii chore leczone palbocyklibem rzadko doświadczały gorączki neutropenicznej (FN, *febrile neutropenia*) — w badaniu PALOMA-1 nie odnotowano takich przypadków, a w badaniach PALOMA-2 i PALOMA-3 jej epizody wystąpiły u < 2% chorych [13, 16, 18]. W badaniach PALOMA-2 i PALOMA-3 poważne działania niepożądane odnotowano odpowiednio u 20% i 13% chorych leczonych w sposób skojarzony oraz u 10% i 14% chorych otrzymujących wyłącznie leki hormonalne. Do innych niż hematologiczne działań niepożądanych w 3.–4. stopniu, występujących u przynajmniej 1% chorych należały: zmęczenie, niedokrwistość, małopłytkowość i duszność. U 33% chorych otrzymujących palbocyklib z letrozolem wystąpiła utrata włosów G1–2, w porównaniu z 16% chorych leczonych tylko letrozolem. W badaniu PALOMA-3 odsetki te wyniosły odpowiednio 15% i 6%. W obu cytowanych badaniach przerwano terapię z powodu działań niepożądanych

w grupach otrzymujących leczenie skojarzone i standardową HT, odpowiednio u 9,7% i 5,9% oraz u 2,6% i 1,7% pacjentek. Podsumowując, można stwierdzić, że skojarzenie palbocyklibu z IA albo fulwestrantem w ramach leczenia paliatywnego 1. lub kolejnej linii okazało się bezpieczną i względnie dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną.

Rybocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią paliatywną

Rybocyklib został zarejestrowany przez FDA w marcu 2017 roku do leczenia pomenopauzalnych chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka piersi HR+/HER2– w skojarzeniu z IA w ramach HT 1. linii. Podstawą rejestracji było podwójnie zaślepienie badanie 3. fazy z randomizacją MONALEESA-2. W lipcu 2018 roku FDA rozszerzyła wskazania na chore około- i przedmenopauzalne na podstawie wyników badania MONALEESA-7. Lek zarejestrowany jest także w skojarzeniu z fulwestrantem do leczenia pomenopauzalnych chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka piersi HR+/HER2– w ramach 1. lub kolejnej linii HT (MONALEESA-3). Według europejskich zapisów rybocyklib jest wskazany w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością HR, bez nadmiernej ekspresji HER2, w skojarzeniu z IA lub z fulwestrantem jako leczenie hormonalne 1. lub kolejnej linii. U kobiet w okresie przed- lub okółomenopauzalnym HT należy stosować w skojarzeniu z agonistą gonadoliberyny (aLHRH). Program lekowy MZ finansuje leczenie rybocyklibem w skojarzeniu z IA u chorych, które dotychczas nie były leczone systemowo z powodu zaawansowanego raka piersi.

Rybocyklib w skojarzeniu z IA — 1. linia

W kontrolowanym placebo badaniu 3. fazy z randomizacją MONALEESA-2 porównano skuteczność skojarzenia rybocyklibu (600 mg/d. przez 3 tygodnie z zachowaniem tygodniowej przerwy, cykl 28-dniowy) z letrozolem (dawkowanie standardowe) ze skutecznością letrozolu z placebo w 1. linii leczenia paliatywnego u pomenopauzalnych chorych na raka piersi HR+/HER2– [21, 22]. Do badania włączono chore na nawrotowego lub rozsianego raka piersi, które wcześniej nie otrzymały paliatywnego leczenia systemowego. Okołooperacyjne leczenie NSAI było dopuszczalne, jeśli czas od zakończenia leczenia do nawrotu był dłuższy niż 12 miesięcy. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS oceniony przez badacza, drugorzędowymi punktami były: OS, ORR, CBR, bezpieczeństwo, ocena jakości życia, farmakokinetyka i ocena biomarkerów predykcyjnych. Badanie nie zezwalało na zmianę ramienia badania po stwierdzeniu progresji (*crossover*). Włączono do niego 668 chorych. Po obserwacji trwającej 26,4 miesiąca (druga analiza etapowa) mediany PFS

wyniosły odpowiednio 25,3 i 16 miesięcy (HR 0,568; $p = 9,63 \times 10^{-8}$) dla leczenia skojarzonego i standardowej HT. Dane dotyczące OS były jeszcze niedojrzałe, aczkolwiek odnotowano trend w kierunku zmniejszenia odsetka zgonów u chorych otrzymujących rybocyklib (15 vs. 20%; HR 0,75; $p = 0,059$). Odsetki obiektywnych odpowiedzi wyniosły odpowiednio 42,5 vs. 29% w całej grupie chorych oraz 54,5 vs. 39% u chorych ze zmianami mierzalnymi. Większą korzyść z leczenia skojarzonego odnotowano we wszystkich analizowanych podgrupach chorych, niezależnie od ich wieku (< 65 lat, ≥ 65 lat), rasy (azjatycka, nieazjatycka), ekspresji PR, obecności przerzutów w wątrobie lub płucach, diagnozy pierwotnie rozsianego raka piersi, rodzaju poprzedzającej HT czy stosowania chemioterapii uzupełniającej. Jednym z celów badania było poszukiwanie biomarkerów o wartości predykcyjnej dla rybocyklibu w materiale tkankowym z guza oraz w krążącym wolnym DNA guza. Korzyść z zastosowania inhibitora CDK 4/6 odnotowano niezależnie od obecności mutacji *PIK3CA* lub *TP53*, ekspresji białek RB, Ki67 i p16 czy poziomu mRNA *CDKN2A*, *CCND1* i *ESR1*.

Dodatkowo wykazano, że podczas leczenia jakość życia zależna od zdrowia była utrzymana i podobna niezależnie od stosowanej terapii. Nie odnotowano istotnych różnic w raportowanych przez chore objawach, takich jak zmęczenie, nudności czy wymioty, autorzy podkreślają natomiast klinicznie ważną różnicę w zmniejszeniu dolegliwości bólowych na korzyść rybocyklibu.

Celem podwójnie zaślepionego kontrolowanego placebo badania 3. fazy z randomizacją MONALEESA-7 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia rybocyklibu z HT 1. linii u przed- i okołomenopauzalnych chorych na HR+/HER2- zaawansowanego/przerzutowego raka piersi [24]. Do badania włączono 672 chore w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1). Chore mogły przebyć HT i chemioterapię okołoperacyjną, jak również co najwyżej 1 linię chemioterapii paliatywnej. Czynniki wykluczające z badania były m.in.: rozpoznanie zapalnego raka piersi, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), objawowe przerzuty do narządów miękkich, istotna klinicznie niekontrolowana choroba serca oraz zaburzenia reparyzacji kardiomiocytów, w tym wydłużenie QTcF (*QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula*) > 450 ms. Ostatnie dwa kryteria wyłączenia zastosowano w związku z odnotowanym w poprzednim badaniu wpływem rybocyklibu na wydłużenie QTc. Chore były przydzielane do dwóch ramion badania w stosunku 1:1; otrzymały rybocyklib (dawkowanie standardowe) lub placebo w skojarzeniu z tamoksyfenem (20 mg/d.) albo NSAI (letrozol 2,5 mg/d. lub anastrozol 1 mg/d.) — wybór leku hormonalnego zależał od wcześniej stosowanego leczenia okołoperacyjnego oraz preferencji pacjentki i badacza. Wszystkie chore ponadto otrzymywały goserelinę (3,6 mg s.c. w dniu 1.

28-dniowego cyklu). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena PFS, drugorzędowymi punktami były: OS, ORR, CBR, czas do uzyskania odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do pogorszenia stanu zdrowia/jakości życia o 10%. Po 19 miesiącach obserwacji mediana PFS wyniosły odpowiednio 23,8 i 13 miesięcy dla leczenia skojarzonego i standardowej HT (HR 0,55; $p < 0,0001$). Wśród chorych otrzymujących tamoksyfen wartości te wyniosły 22,1 i 11 miesięcy (HR 0,59; 95% CI 0,39–0,88), a wśród leczonych NSAI — 27,5 i 13,8 miesiąca (HR 0,57; 95% CI 0,44–0,74). Wyraźną korzyść z leczenia skojarzonego w zakresie PFS odnotowano w większości predefiniowanych podgrup oprócz chorych z przerzutami ograniczonymi do kości, z czasem od pierwotnego rozpoznania do pierwszego nawrotu lub progresji (DFI, *disease-free interval*) ≤ 12 miesięcy i z czasem od zakończenia leczenia okołoperacyjnego do nawrotu (TFI, *treatment-free interval*) > 12 miesięcy (liczebność dwóch ostatnich podgrup była bardzo mała). Drugą etapową analizę OS wykonano po odnotowaniu 189 zgonów i medianie czasu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy [25]. Estymowane odsetki OS po 42 miesiącach obserwacji wyniosły 70,2% dla chorych leczonych rybocyklibem i 46% w grupie placebo, a różnica między nimi była istotna statystycznie, przekraczając wcześniej ustalony próg $p = 0,01018$ (HR 0,71; 95% CI 0,54–0,95; $p = 0,00973$). Pośród chorych leczonych NSAI odsetki te wyniosły odpowiednio 69,7% i 43% (HR 0,70; 95% CI 0,50–0,98), a pośród leczonych tamoksyfenem — 71,2% i 54,5% (HR 0,79; 95% CI 0,45–1,38). Mediana OS w grupie leczonej w sposób skojarzony nie została osiągnięta, w grupie placebo wyniosła 40,9 miesiąca. W eksploracyjnej analizie podgrup korzyści z rybocyklibu w zakresie OS nie stwierdzono u chorych z przerzutami ograniczonymi do kości (HR 1) i u chorych z TFI > 12 miesięcy (HR 1,53). Mediana czasu do definitywnego ($\geq 10\%$) pogorszenia stanu zdrowia/jakości życia w grupie leczonej rybocyklibem nie została osiągnięta, w grupie placebo wyniosła zaś 21,2 miesiąca (HR 0,70; 95% CI 0,53–0,92; $p = 0,004$). Istotną klinicznie poprawę (> 5 punktów) w zakresie dolegliwości bólowych chore otrzymujące rybocyklib osiągnęły w ciągu pierwszych 8 tygodni i utrzymały w trakcie dalszego leczenia.

Program lekowy MZ umożliwia zastosowanie rybocyklibu wyłącznie u chorych po menopauzie, a zatem pozytywny wynik badania MONALEESA-7 nie jest praktycznie wykorzystywany.

Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach 1. lub kolejnej linii hormonoterapii

Wprowadził program lekowy MZ w obecnej formie nie umożliwia refundacji rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem, jednak poniżej omówiono badanie rejestracyjne dla takiego skojarzenia, gdyż ostatnio udokumentowano jego pozytywny wpływ na wydłużenie OS.

W badaniu 3. fazy MONALEESA-3 porównano skojarzenie rybocyklibu z fulwestrantem do fulwestrantu u pomenopauzalnych chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, które nie otrzymały dotychczas paliatywnej HT albo przebyły najwyżej 1 linię takiego leczenia [26]. Mogły to być chore z nowo rozpoznanym rozsianym rakiem piersi lub nawrotem po leczeniu okołoperacyjnym, ale chore, które doświadczyły nawrotu w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia HT uzupełniającej i otrzymały 1 linię hormonoterapii paliatywnej, nie mogły być włączone do badania. Innymi kryteriami uniemożliwiającymi udział w badaniu były: przebyte leczenie fulwestrantem albo inhibitorem CDK 4/6, rozpoznanie zapalnego raka piersi, obecność objawowych przerzutów do narządów miękkich, istotna klinicznie arytmia, niekontrolowana choroba serca, w tym wydłużenie QTcF > 450 ms. Łącznie 726 chorych przydzielono do dwóch ramion badania w stosunku 2:1. Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS, punktami drugorzędowymi były: OS, ORR, CBR, bezpieczeństwo i tolerancja. Mediana PFS była istotnie większa u chorych otrzymujących terapię skojarzoną: 20,5 vs. 12,8 miesiąca (HR 0,593; 95% CI 0,480–0,732; $p = 0,001$). Korzyść z leczenia skojarzonego odnotowano we wszystkich predefiniowanych podgrupach, oprócz rasy azjatyckiej, która charakteryzowała się małą liczebnością. W grupie chorych z mierzalną chorobą ORR wyniosły odpowiednio 41 vs. 29%. Wyniki dotyczące OS przedstawiono na tegorocznym kongresie ESMO [27]. Po obserwacji, której mediana wyniosła 39,4 miesiąca, mediana OS chorych otrzymujących leczenie skojarzone nie została osiągnięta, a u chorych leczonych fulwestrantem była równa 40 miesięcy. Wartość p przekroczyła założoną granicę 0,01129 i wykazano istotny statystycznie wpływ rybocyklibu na OS. Korzyść z dodania rybocyklibu w zakresie OS odnotowano u chorych otrzymujących go w ramach zarówno pierwszej [mediana OS NR (*not reached*) vs. 45,1 miesiąca; HR 0,700; 95% CI 0,479–1,021], jak i kolejnej linii hormonoterapii (mediana OS 40,2 vs. 32,5 miesiąca; HR 0,730; 95% CI 0,530–1,004). Zaktualizowano także dane dla PFS. U chorych otrzymujących leczenie w ramach 1. linii wartości te wyniosły 33,6 vs. 19,2 miesiąca (HR 0,546; 95% CI 0,415–0,718), a u chorych leczonych kolejną linią — 14,6 vs. 9,1 miesiąca (HR 0,571; 0,443–0,737) odpowiednio dla rybocyklibu z fulwestrantem i fulwestrantu.

Działania niepożądane rybocyklibu

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia u chorych leczonych rybocyklibem były neutropenia występująca u ok. 60% chorych i leukopenia u 13–21% chorych [22, 24, 26]. Inne niż hematologiczne działania niepożądane 3.–4. stopnia obejmowały: zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (AlAT) (5–9% chorych) i aminotransferazy

asparaginianowej (AspAT) (4–6%), infekcje (4%), zmęczenie (1–2,4%), biegunkę (ok. 1%), wymioty (1–3,6%), zaparcia (1,2%), ból pleców (2,1%). Z powodu działań niepożądanych leczenie przerwano u odpowiednio 7,5% i 2,1% chorych w badaniu MONALEESA-2, u 4% i 3% w MONALEESA-7 i u 8% i 4% w MONALEESA-3 w ramionach z rybocyklibem albo z placebo. W badaniu MONALEESA-2 wykazano, że ryzyko wystąpienia neutropenii ≥ 2 . stopnia wzrastało wraz ze stężeniem rybocyklibu w osoczu. Mimo że było to najczęstsze powikłanie leczenia rybocyklibem, to stanowiło przyczynę zakończenia terapii tylko u mniej niż 1% chorych. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 1,5% chorych i nie wiązała się z koniecznością zakończenia leczenia. Natomiast neutropenia skutkowałą przerwami w leczeniu oraz zmniejszeniem dawki rybocyklibu, co umożliwiło zmniejszenie częstości występowania tego powikłania w miarę trwania terapii. Nowym działaniem niepożądanym odnotowanym u chorych leczonych rybocyklibem było wydłużenie QTcF. Odnotowano je odpowiednio u 3,3% i 0,3% chorych otrzymujących rybocyklib z letrozolem i letrozol w badaniu MONALEESA-2. Spośród nich 3 pacjentki miały przerwę w leczeniu, ale tylko u jednej z nich bezpośrednim powodem wstrzymania terapii było związane z lekiem wydłużenie odcinka QT. W badaniu MONALEESA-7 wydłużenie QTcF > 480 ms odnotowano u 7% chorych leczonych rybocyklibem i u 1% z grupy kontrolnej. Z kolei wydłużenie o > 60 ms odnotowano u odpowiednio 10% i 2% chorych, przy czym wśród chorych otrzymujących tamoksyfen i rybocyklib odsetek ten wyniósł 16%, a wśród chorych leczonych NSAI i rybocyklibem — 7%. Konieczność zmniejszenia dawki lub przerwy w leczeniu z powodu wydłużenia QTcF wystąpiła u 4% chorych leczonych rybocyklibem oraz u pojedynczych chorych przyjmujących placebo. U żadnej chorej nie wystąpiły kliniczne objawy arytmii ani przypadki *torsades de pointes*. W badaniu MONALEESA-3 wydłużenia QTcF każdego stopnia odnotowano u 6,2% chorych leczonych rybocyklibem i fulwestrantem i u 0,8% chorych przyjmujących placebo i fulwestrant.

Skojarzenie rybocyklibu z IA lub fulwestrantem jest bezpieczne, a postępowanie u chorych z działaniami niepożądanymi obejmuje przede wszystkim zmniejszenie dawki dziennej. Nieoczekiwanie duża częstość wydłużenia QTcF u chorych przyjmujących rybocyklib w skojarzeniu z tamoksyfenem nie ma praktycznego znaczenia, ponieważ lek jest stosowany albo z IA, albo z fulwestrantem.

Abemacyklib w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2–

Na tegorocznym kongresie ESMO zaprezentowano dane potwierdzające korzystny wpływ dodania abemacyklibu do HT paliatywnej fulwestrantem na OS.

Z tego względu w niniejszej pracy umieszczono także informacje dotyczące wartości klinicznej trzeciego leku z grupy inhibitorów CDK 4/6. W Stanach Zjednoczonych jest on zarejestrowany w monoterapii do leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego/rozszianego raka piersi HR+/HER2– z progresją po uprzedniej HT i chemioterapii paliatywnej, w skojarzeniu z fulwestrantem do leczenia chorych z progresją po uprzedniej HT lub w skojarzeniu z IA w ramach 1. linii HT u chorych pomenopauzalnych. Podstawą rejestracji abemacyklibu w tych wskazaniach były odpowiednio badanie 2. fazy MONARCH-1 oraz badania 3. fazy MONARCH-2 i MONARCH-3. W Europie zapis rejestracyjny dla abemacyklibu jest podobny jak dla dwóch omawianych wcześniej inhibitorów i brzmi następująco: lek wskazany jest w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozszianego raka piersi HR+/HER2– w skojarzeniu z IA lub fulwestrantem w ramach leczenia hormonalnego 1. linii lub po przebyciu leczenia hormonalnym. U chorych przed- i okołomenopauzalnych razem z leczeniem hormonalnym należy zastosować aLHRH. Dawka abemacyklibu stosowanego w monoterapii wynosi 200 mg 2 × d., a w skojarzeniu z HT — 150 mg 2 × d. Lek podawany jest w sposób ciągły.

Kryteria włączenia oraz plan badania MONARCH-3 były podobne jak przypadku badań PALOMA-2 i MONALEESA-2 [28]. Do badania włączono chore po menopauzie. Abemacyklil mógł być skojarzony z letrozolem lub anastrozolem, zależnie od wyboru badacza. Także i tym razem leczenie skojarzone okazało się korzystniejsze niż HT i umożliwiło istotne wydłużenie PFS (28,2 vs. 14,8 miesiąca; HR 0,54; p = 0,000002) oraz zwiększenie ORR (61 vs. 45,5%; p = 0,003 dla chorych ze zmianami mierzalnymi) [29]. Podobnie jak dla palbocyklilu i rybocyklilu, wyniki dotyczące OS są jeszcze niedojrzałe.

Wcześniej rozpoczętym badaniem było MONARCH-2, w którym porównano skuteczność skojarzenia fulwestrantu i abemacyklilu z monoterapią fulwestrantem [30]. Do badania włączono 669 chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2– niezależnie od stanu menopauzalnego, u których wystąpiła progresja podczas stosowania neoadiuwantowej lub uzupełniającej HT, w ciągu 12 miesięcy od zakończenia HT uzupełniającej albo w trakcie hormonalnego leczenia paliatywnego 1. linii. Chore nie mogły zostać włączone do badania, jeśli otrzymały chemioterapię paliatywną albo więcej niż 1 linię HT paliatywną, były wcześniej leczone fulwestrantem, ewerolimusem czy inhibitorem CDK 4/6, miały objawy niewydolności narządowej lub przerzutów do mózgu. Chore przydzielano do dwóch ramion badania w stosunku 2:1 — otrzymywały abemacyklil w skojarzeniu z fulwestrantem lub placebo i fulwestrant. Chore przed- i okołomenopauzalne otrzymały także aLHRH (17%). Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS oceniony przez badacza, drugorzędowymi punktami

końcowymi były m.in.: OS, ORR, CBR, jakość życia chorych i bezpieczeństwo leczenia. Dodanie abemacyklilu do HT wiązało się z korzyścią w zakresie PFS (mediana odpowiednio 16,4 vs. 9,3 miesiąca; HR 0,553; p = 0,001), ORR (48 vs. 21%; p < 0,001) i CBR (72 vs. 56%; p < 0,001), ale także umożliwiło istotnie statystycznie wydłużenie OS (mediana 46,7 vs. 37,3 miesiąca; HR 0,757; p = 0,0137) [31]. Poprawę PFS wykazano dla wszystkich analizowanych podgrup (wiek, hormonooporność pierwotna lub wtórna, ekspresja PR, lokalizacja przerzutów, stan menopauzalny). Podobnie we wszystkich podgrupach odnotowano korzyść w zakresie OS, chociaż najwyraźniejszy efekt uzyskano u chorych z przerzutami do narządów trzewnych (HR 0,675) i pierwotną hormonoopornością (HR 0,686). Zastosowanie abemacyklilu istotnie opóźniło moment włączenia chemioterapii (HR 0,622; 95% CI 0,499–0,775).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych abemacyklilu występujących w 3.–4. stopniu należą [32]: biegunka (13%), neutropenia (27%), nudności (2,7%), zmęczenie (2,7%), ból brzucha (2,5%), niedokrwistość (7%), leukopenia (9%), zwiększenie stężenia AlAT (4%) i AspAT (2%). Podobnie jak w przypadku palbocyklilu i rybocyklilu, pomimo dużej częstości neutropenii wśród chorych leczonych abemacyklilem gorączka neutropeniczna występowała rzadko. Toksyczność charakterystyczna dla abemacyklilu to biegunka, która w różnym nasileniu występuje u większości pacjentek (86% chorych leczonych abemacyklilem i fulwestrantem) i wiąże się z koniecznością stosowania leczenia objawowego i modyfikacji dawki abemacyklilu. Dla omawianych wyżej badań nie opublikowano jeszcze oceny jakości życia chorych.

Omówienie możliwości refundacji palbocyklilu i rybocyklilu w ramach programu lekowego MZ

Program lekowy MZ umożliwia refundację palbocyklilu i rybocyklilu u chorych na zaawansowanego (wznowa lokoregionalna, gdy niemożliwe jest leczenie miejscowe, lub obecność przerzutów odległych) raka piersi ER+/HER2– (palbocyklil) albo ER+ i/lub PR+/HER2– (rybocyklil) z obecnością zmian możliwych do oceny według RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Palbocyklil może być skojarzony z IA w ramach 1. linii leczenia paliatywnego u osób wcześniej nieleczonych systemowo z powodu choroby przerzutowej. W przypadku skojarzenia z fulwestrantem oporność na uprzednią hormonoterapię definiowana jest jako progresja w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia HT uzupełniającej albo w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia HT paliatywną 1. linii. Dopuszczalne jest przebycie 1 linii chemioterapii paliatywną. Zapisy programu nie określają, kiedy ta chemioterapia miałaby być stosowana (przed czy po HT 1. linii). Palbocyklil refundowany jest niezależnie od

stanu menopauzalnego, a u chorych przed menopauzą konieczne jest jednoczesne podawanie aLHRH. Refundacja skojarzenia palbocyklibu z IA nie dotyczy chorych, które doświadczyły wznowy/progresji w trakcie leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem IA lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia. Podobnie, rybocyklib nie jest refundowany u pacjentek, u których wystąpiła progresja po przebytych leczeniu okołoperacyjnym z wykorzystaniem NSAI przed upływem 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii.

Niestety obecne zapisy refundacyjne dla inhibitorów CDK 4/6 w ramach programu lekowego MZ nie uwzględniają aktualnej wiedzy o skuteczności tych preparatów w leczeniu zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-. Warunki refundacji leków w ramach 1. linii HT w skojarzeniu z IA są oparte na kryteriach włączenia do badań rejestracyjnych PALOMA-2 i MONALEESA-2. Program nie uwzględnia danych z badania MONALEESA-7, do którego włączono chore przed menopauzą, a skuteczność leczenia rybocyklibem potwierdzono nie tylko w zakresie PFS, ale także wykazano jego istotny wpływ na wydłużenie OS. Zatem — paradoksalnie — program umożliwia leczenie chorych przed menopauzą tylko palbocyklibem, podczas gdy do badania PALOMA-2 włączono wyłącznie chore po menopauzie.

Przy planowaniu 1. linii leczenia inhibitorem CDK 4/6 w skojarzeniu z IA, mając do wyboru dwa preparaty, należy brać pod uwagę ich nieco odmienny profil toksyczności oraz możliwość interakcji z lekami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Rybocyklib może powodować wydłużenie QTcF, co stwarza ryzyko wystąpienia klinicznie jawnych arytmii, chociaż nie odnotowano ich w badaniach rejestracyjnych. Lek jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i produkty lecznicze, które wpływają na jego aktywność, mogą zmieniać właściwości farmakokinetyczne rybocyklibu. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku konieczności równoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, w tym m.in.: rytonawiru, klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru, nefazodonu, nelfinawiru, pozakonazolu, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny, werapamilu i worykonazolu. Zarówno palbocyklib, jak i rybocyklib mogą wchodzić w liczne interakcje lekowe, co szczegółowo omówiono w ChPL obu produktów. Dane dla obydwu leków wskazują, że pozwalają one na utrzymanie jakości życia i dla żadnego nie ustalono czynników predykcyjnych.

Kryteria refundacji palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem są podobne do kryteriów włączenia do badania PALOMA-3, którego uczestniczki charakteryzowały się opornością na przynajmniej 1 linię HT stosowanej w ramach leczenia uzupełniającego lub paliatywnego. W razie wątpliwości, czy chora kwalifikuje się do skojarzenia palbocyklibu z IA czy fulwestrantem, należy się

kierować kryteriami włączenia do badań rejestracyjnych. Warto mieć także na uwadze, że spośród trzech badań, w których oceniano skojarzenie inhibitora CDK 4/6 z fulwestrantem, to właśnie tylko dla palbocyklibu nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na OS, podczas gdy rybocyklib i abemacyklib stosowane w tym wskazaniu wydłużają OS.

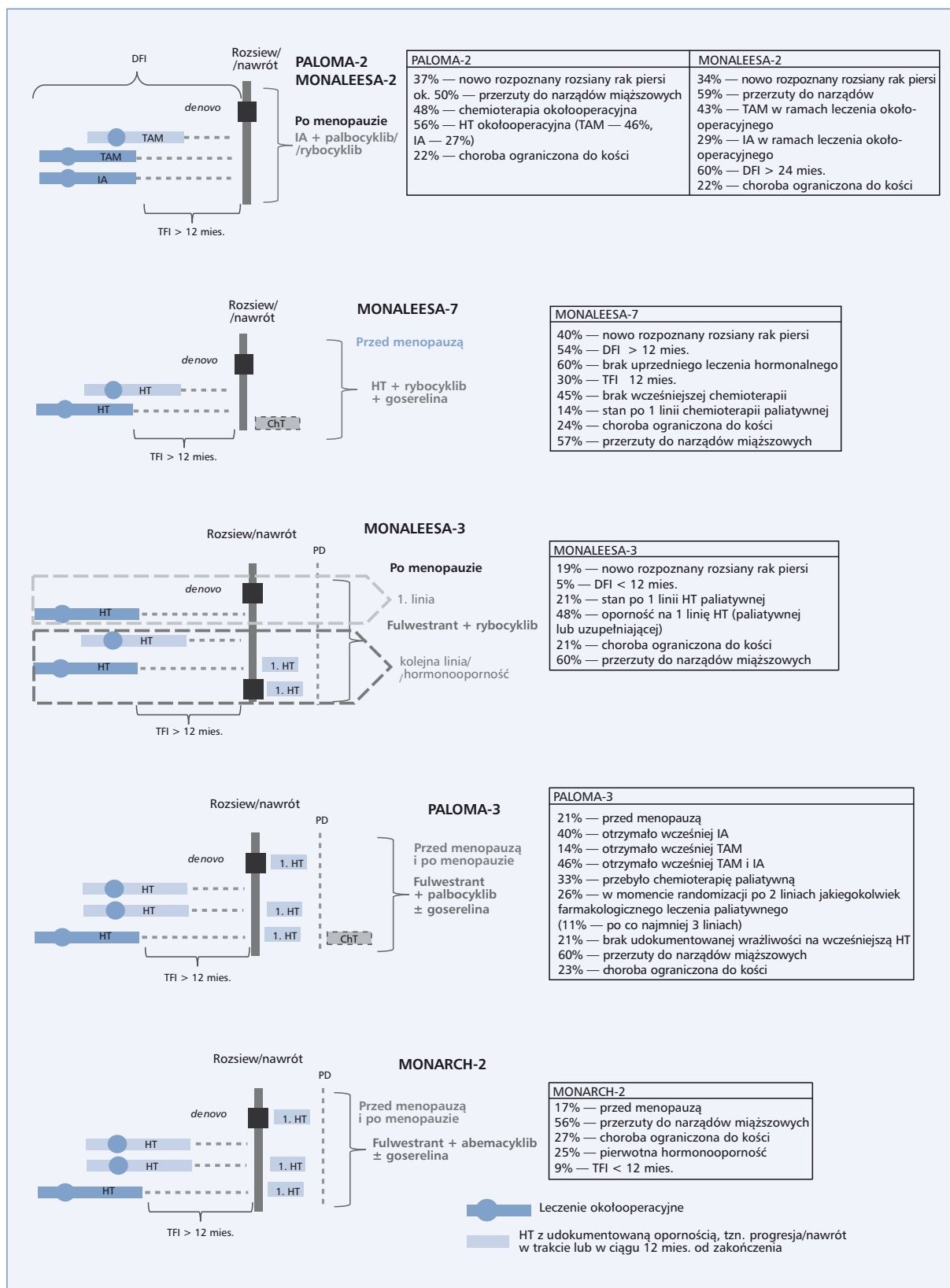
Wraz z zarejestrowaniem inhibitorów CDK 4/5 do leczenia hormonowrażliwego raka piersi zmieniły się wskazania do stosowania fulwestrantu. Obecnie jego europejska rejestracja uwzględnia zastosowanie w monoterapii albo w skojarzeniu z palbocyklibem u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne. Wśród wskazań dla fulwestrantu zarejestrowanych przez FDA znajduje się także skojarzenie z rybocyklibem w ramach 1. lub kolejnej linii leczenia hormonalnego, co jest konsekwencją opublikowania wyników badania MONALEESA-3.

Refundacja inhibitorów CDK 4/6 w ramach programu lekowego MZ z pewnością stanowi także oczekiwaną odpowiedź na głośnie apele medialne środowisk wspierających chore na raka piersi. Niestety jego obecne zapisy nie uwzględniają aktualnych wyników badań MONALEESA-7, MONALEESA-3 i MONARCH-2, o tyle ważnych, że po raz pierwszy wykazują wpływ inhibitorów CDK 4/6 na OS. Dodatkowo, to właśnie badanie MONALEESA-7 dostarcza bezpośrednich dowodów na skuteczność rybocyklibu w skojarzeniu z IA u chorych przed menopauzą, czego brakuje dla palbocyklibu, a stosowanie tego leku u kobiet przed menopauzą jest ekstrapolacją wskazań. Ponadto wyniki badań oceniających wpływ na OS palbocyklibu, rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z IA w ramach 1. linii leczenia u chorych po menopauzie są jeszcze niedojrzałe. Zatem w przyszłości należy oczekiwać zmian w programie lekowym, dostosowanych do uaktualnianych wyników wspomnianych badań.

Na rycinie 1 przedstawiono schematycznie kryteria włączenia do omawianych badań z uwzględnieniem leczenia przebytego przed randomizacją oraz charakterystyki chorych. Tabela 1 podsumowuje dawkowanie i działania niepożądane inhibitorów CDK 4/6, a tabela 2 zawiera podsumowanie wyników badań rejestracyjnych dla omawianych leków stosowanych w ramach 1. i kolejnych linii HT paliatywnej.

Wartość leczenia przedoperacyjnego

Leczenie przedoperacyjne u chorych na raka piersi jest zalecane w przypadku zapalnego raka piersi oraz guzów miejscowo zaawansowanych i dużych operacyjnych zmian wymagających mastektomii w celu umożliwienia zabiegu operacyjnego lub zmniejszenia jego zakresu. U chorych z operacyjnym rakiem piersi zastosowanie



Rycina 1. Schematyczne podsumowanie kryteriów włączenia do omawianych badań z uwzględnieniem leczenia przebytego przed randomizacją oraz charakterystyki chorych. PD (*progression of disease*) — progresja choroby; DFI (*disease-free interval*) — czas od pierwotnego rozpoznania do pierwszego nawrotu lub progresji; TFI (*treatment-free interval*) — czas od zakończenia leczenia okołoperacyjnego do nawrotu; IA — inhibitory aromatazy; TAM — tamoksyfen

Tabela 1. Dawkowanie i działania niepożądane palbocyklibu, rybocyklibu i abemacyklibu

	Palbocyklib	Rybocyklib	Abemacyklib
Postać	Kapsułki twarde 75 mg, 100 mg, 125 mg	Tabletki powlekane 200 mg	Tabletki powlekane 50 mg, 100 mg, 150 mg
Dawkowanie	125 mg/d. przez 21 dni, następnie 7 dni przerwy (schemat 3/1, cykl 28 dni)	600 mg/d. przez 21 dni, następnie 7 dni przerwy (schemat 3/1, cykl 28 dni)	150 mg 2 × d., codziennie
Działania niepożądane	Neutropenia 3.–4. stopnia ok. 60% Leukopenia 3.–4. stopnia ok. 20% FN < 2% Alopecja: — skojarzenie z IA 33% — skojarzenie z fulwestrantem 15%	Neutropenia 3.–4. stopnia ok. 60% Leukopenia 3.–4. stopnia ok. 20% FN 1,5% ↑ stężenia transaminaz 3.–4. stopnia AlAT 9% AspAT 6% Alopecja: — skojarzenie z IA 33% — skojarzenie z fulwestrantem 18% Wpływ na QTcF w skojarzeniu z IA lub fulwestrantem: — wydłużenie QTcF 3,3–6% — wydłużenie QTcF o > 60 ms 7%	Działania niepożądane 3.–4. stopnia: — biegunka 13–20% — neutropenia 27% — leukopenia 9–28% — nudności 3–5% — zwiększenie stężenia AlAT 1,5–4% — zmęczenie 1–3%

FN (*febrile neutropenia*) — gorączka neutropeniczna; IA — inhibitory aromatazy

leczenia systemowego przed zabiegiem w porównaniu z jego zastosowaniem po zabiegu nie ma wpływu na rokowanie. W opublikowanej w 2018 roku metaanalizie EBCTCG, którą objęto ponad 4700 chorych uczestniczących w 10 badaniach klinicznych z randomizacją (RCTs, *randomized clinical trials*) rozpoczętych przed 2005 rokiem, z medianą obserwacji wynoszącą 9 lat, wykazano, że chemioterapia przedoperacyjna w porównaniu z pooperacyjną umożliwiła uzyskanie odpowiedzi klinicznych u 69% chorych i zwiększenie odsetka zabiegów oszczędzających z 49% do 65% [33]. Chore objęte metaanalizą były leczone różnymi rodzajami chemioterapii przedoperacyjnej albo pooperacyjnej: CMF, opartą na antracyklinach, skojarzeniem antracyklin i taksoidów. Co najważniejsze, autorzy nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic między obydwoma strategiami w zakresie częstości nawrotów odległych, zgonów z powodu raka piersi czy zgonów w ogóle. Natomiast w grupie chorych otrzymujących leczenie przedoperacyjne odnotowano istotnie więcej miejscowych nawrotów w ciągu 15 lat [21,4 vs. 15,9%; ryzyko względne (RR, *relative risk*) 1,3; $p = 0,0001$]. Autorzy publikacji zwracają uwagę na konieczność właściwego oznakowania guza przed włączeniem przedoperacyjnego leczenia systemowego, podkreślają wagę dokładnej oceny patologicznej materiału pooperacyjnego i zastosowania uzupełniającej radioterapii.

Przedoperacyjne leczenie systemowe może wyindukować całkowitą odpowiedź potwierdzoną patologicznie (pCR, *pathologic complete response*; ypT0ypN0cM0), tzn. brak raka naciekającego w piersi i regionalnych węzłach chłonnych [34]. Opublikowana w 2012 roku praca obejmująca dane ponad 6000 chorych z siedmiu

RCTs pokazuje, że pCR można się spodziewać z różnym prawdopodobieństwem u chorych z różnymi biologicznymi podtypami raka piersi [35]. U chorych z biologicznie bardziej agresywnymi podtypami, charakteryzującymi się większą proliferacją, szansa na pCR jest większa — wynosi od 6% u chorych z podtypem luminalnym A do 30% u chorych na raka tzw. potrójnie ujemnego. U chorych z cechą HER2 dodanie trastuzumabu do chemioterapii przedoperacyjnej zwiększa szanse na uzyskanie pCR z 12–28% na 22–33% (w zależności od współwystępowania ekspresji receptorów hormonalnych). W omawianej pracy wykazano, że uzyskanie pCR było korzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych na raka luminalnego B HER2–, HER2+/HR– i potrójnie ujemnego. Z kolei w pracy przedstawionej podczas SABCS 2018, którą objęto dane 27 000 pacjentek poddanych przedoperacyjnemu leczeniu systemowemu, wykazano poprawę rokowania po uzyskaniu pCR niezależnie od podtypu biologicznego [36]. U chorych kwalifikowanych do systemowego leczenia przedoperacyjnego znane jest dokładne rozpoznanie histopatologiczne, ale zaawansowanie ocenione jest klinicznie. Obecnie u takich chorych zwykle stosuje się pełne leczenie sekwencyjne z antracykliną i taksoidem, po którym można się spodziewać najlepszych odpowiedzi. Natomiast w przypadku planowania leczenia systemowego dopiero po operacji, kiedy możliwa jest całościowa ocena ryzyka nawrotu na podstawie typu biologicznego i zaawansowania ocenionego histopatologicznie, u chorych mniejszego ryzyka można wybrać mniej agresywne schematy chemioterapii (np. TC, TCH, paklitaksel + trastuzumab), których skuteczność oceniono w badaniach klinicznych w leczeniu pooperacyjnym.

Tabela 2. Podsumowanie wyników badań rejestracyjnych dla palbocyklibu, rybocyklibu i abemacyklibu stosowanych w ramach 1. i kolejnych linii hormonoterapii paliatywnej

	Palbocyklib	Rybocyklib			Abemacyklib
Pierwsza linia HT	PALOMA-2	MONALEESA-2	MONALEESA-7	MONALEESA-3 (podgrupa)	MONARCH-3
Leczenie	Palbocyklib + letrozol vs. placebo + letrozol	Rybocyklib + letrozol vs. placebo + letrozol	Rybocyklib + TAM lub NSAI (L/A) vs. placebo + HT + goserelina 3,6 mg s.c. q4w	Rybocyklib + fulwestrant vs. placebo + fulwestrant	Abemacyklib + letrozol/ /anastrozol vs. placebo + L/A
PFS	27,6 vs. 14,5 mies. (HR 0,563; 1-stronne p < 0,0001)	25,3 vs. 16 mies. (HR 0,568; p = 9,63 × 10 ⁻⁸)	23,8 vs. 13 mies. (HR 0,55; p < 0,0001) R + NSAI: 27,5 i 13,8 mies. (HR 0,57; 95% CI 0,44–0,74)	33,6 vs. 19,2 mies. (HR 0,546; 95% CI 0,415–0,718)	28,2 vs. 14,8 mies. (HR 0,54; p = 0,000002)
OS	Niedojrzałe	Niedojrzałe	OS po 42 mies. obserwacji: 70,2 vs. 46% (HR 0,71; 95% CI 0,54–0,95; p = 0,00973) Podgrupa otrzymująca NSAI: 69,7 vs. 43% (HR 0,70; 95% CI 0,50–0,98)	Mediana NR (<i>not reached</i>) vs. 45,1 mies. (HR 0,700; 95% CI 0,479–1,021)	Niedojrzałe
Jakość życia	Utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem	Utrzymanie jakości życia zależnej od zdrowia, szybsze zmniejszenie bólu	Dłuższy czas do definitywnego (≥ 10%) pogorszenia stanu zdrowia/ /jakości życia (HR 0,70; 95% CI 0,53–0,92; p = 0,004), szybsze zmniejszenie bólu	Brak danych	Brak danych
Czynniki predykcyjne	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak
Kolejne linie HT	PALOMA-3	MONALEESA-3 (1. lub kolejna linia)		MONARCH-2	
Leczenie	Palbocyklib + fulwestrant vs. placebo + fulwestrant ± goserelina	Rybocyklib + fulwestrant vs. placebo + fulwestrant		Abemacyklib + fulwestrant vs. placebo + fulwestrant	
PFS	11,2 vs. 4,6 mies. (HR 0,50; 95% CI 0,40–0,62; p < 0,0001)	Cała grupa: 20,5 vs. 12,8 mies. (HR 0,593; 95% CI 0,480–0,732; p = 0,001) Podgrupa leczona kolejną linią: 14,6 vs. 9,1 mies. (HR 0,571; 95% CI 0,443–0,737)		Mediana 16,4 vs. 9,3 mies. (HR 0,553; p = 0,001)	
OS	35 vs. 28 mies. (HR 0,81; p = 0,09)	Cała grupa — mediana NR vs. 40 mies.; OS po 42 mies. 57,8 vs. 45,9% Podgrupa leczona kolejną linią: mediana 40,2 vs. 32,5 mies. (HR 0,730; 95% CI 0,530–1,004)		Mediana 46,7 vs. 37,3 mies. (HR 0,757; p = 0,0137)	
Jakość życia	Dłuższe utrzymanie ogólnej jakości życia	Brak danych		Brak danych	
Czynniki predykcyjne	Brak	Brak		Brak	

q4w (*every 4 weeks*) — co 4 tygodnie; L/A — letrozol lub anastrozol; R — rybocyklib; wyjaśnienia pozostałych skrótów znajdują się w tekście

Obecnie wiadomo, że u chorych na raka HER2+ lepsze wyniki pooperacyjnego leczenia trastuzumabem można uzyskać dzięki jego wcześniejszemu rozpoczęciu razem z chemioterapią opartą na taksoidzie w porównaniu z jego podaniem po zakończonej chemioterapii [37], brakuje jednak danych z RCTs, że rozpoczęcie

immunoterapii przed operacją poprawia rokowanie. Jedynym udokumentowanym zyskiem z przedoperacyjnego leczenia anty-HER2 jest zwiększenie odsetka chorych uzyskujących pCR. Wiadomo też, że zastosowanie podwójnej blokady HER2 razem z chemioterapią przynosi w tym zakresie większą korzyść niż skojarzenie tylko

trastuzumabu z chemioterapią [38]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych oceniono wartość podwójnej blokady polegającej na skojarzeniu trastuzumabu z lapatynibem i trastuzumabu z pertuzumabem.

Obecnie w Polsce możliwa jest refundacja pertuzumabu w omawianym wskazaniu w ramach programu lekowego MZ. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, skierowane przeciwko subdomenie II zewnątrzkomórkowej domeny HER2 [39, 40], która jest zaangażowana w dimeryzację, a tym samym pobudzenie receptora. Pertuzumab uniemożliwia wspomnianą aktywację poprzez blokowanie dimeryzacji. Istnieją również dane, że może indukować cytotoksyczność zależną od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*). Trastuzumab skierowany jest przeciw subdomenie IV, po przyłączeniu do niej hamuje przekazywanie sygnału i także wywołuje ADCC. Zastosowanie obu leków wywołuje komplementarny efekt zahamowania szlaków sygnałowych zależnych od receptorów z rodziny HER [szlak kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) i kinazy 3 fosfoinozytoli (PI3K-AKT-mTOR)]. Poniżej omówiono najważniejsze badania kliniczne oceniające wartość podwójnej blokady trastuzumab + pertuzumab w leczeniu przedoperacyjnym.

Skojarzenie pertuzumabu i trastuzumabu z chemioterapią przedoperacyjną — omówienie badań klinicznych

Badanie Neosphere

Do odkrytego badania 2. fazy Neosphere włączono 417 chorych na HER2+ operacyjnego (T2–3, N0–1, M0), miejscowo albo regionalnie zaawansowanego (T2–3, N2–3, M0) lub zapalnego (T4d, N0–3, M0) raka piersi, które nie były dotychczas leczone. Warunkiem udziału w badaniu była średnica guza piersi > 2 cm, niezależnie od obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych [40]. U ok. 30% chorych wyjściowo występowała cecha cN0. Przydzielano je do czterech ramion w stosunku 1:1:1:1 z następującym leczeniem:

- A. trastuzumab (*i.v.* 8 mg/kg dawka nasycająca, 6 mg/kg co 3 tyg.) + docetaksel (75 mg/m², w razie dobrej tolerancji zwiększenie dawki do 100 mg/m² co 3 tyg.);
- B. pertuzumab (*i.v.* 840 mg dawka nasycająca, następnie 420 mg co 3 tyg.) + trastuzumab + docetaksel;
- C. pertuzumab + trastuzumab;
- D. pertuzumab + docetaksel.

Po zakończeniu leczenia przedoperacyjnego chore poddawane były zabiegowi, a następnie kontynuowały uzupełniającą chemioterapię FEC (3 cykle fluorouracyl 600 mg/m² + epirubicyna 90 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m² co 3 tyg.), oprócz chorych z grupy C, które otrzymywały 4 cykle docetakselu przed FEC. Wszystkie chore kontynuowały immunoterapię trastuzumabem

do 1 roku. Uzupełniająca radioterapia i hormonoterapia były stosowane zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek całkowitych odpowiedzi w piersi potwierdzonych patologicznie. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek odpowiedzi klinicznych (CRR, *clinical response rate*), czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej, odsetek chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu, PFS, DFS i bezpieczeństwo leczenia.

Chore otrzymujące podwójną blokadę i docetaksel uzyskiwały całkowitą odpowiedź w piersi istotnie częściej (46%) niż chore leczone trastuzumabem i docetakselem (29%; *p* = 0,0141). U chorych leczonych pertuzumabem i docetakselem oraz pertuzumabem i trastuzumabem odsetki te wyniosły odpowiednio 24% i 17%. Całkowitą odpowiedź w piersi potwierdzoną patologicznie u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych odnotowano w grupach A, B, C i D z następującą częstością: 20%, 26%, 6% i 17%. Wśród chorych bez ekspresji receptorów hormonalnych odsetki te wyniosły: 37%, 63%, 27% i 30%. Odsetek pCR (patologicznie potwierdzona całkowita odpowiedź w piersi i wolne węzły chłonne) wyniósł odpowiednio 22%, 39%, 11%, i 18%. Analizy wtórne i eksploracyjne nie miały mocy formalnego testowania hipotezy statystycznej, dlatego dostępne są wyniki opisowe. Odsetki 5-letnich PFS wyniosły: 81% (A), 86% (B), 73% (C) i 73% (D). Odsetki 5-letnich DFS były podobne do PFS — odpowiednio: 81%, 84%, 80% i 75%. Odsetek 5-letnich PFS był większy u chorych, które uzyskały całkowitą odpowiedź w piersi (85 vs. 76%).

Najczęstszym działaniem niepożądanym ≥ 3 stopnia była neutropenia (61/107 w grupie A, 48/107 w B, 1/108 w C i 52/94 w D), FN (odpowiednio: 8, 9, 0 i 7 chorych) i leukopenia (odpowiednio: 13, 5, 0 i 7 chorych). Liczby poważnych działań niepożądanych były podobne w grupach A, B i D (10–17%), ale większe niż w grupie C (4%). U 6 chorych uczestniczących w badaniu odnotowano zmniejszenie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) ≥ 10 punktów procentowych w porównaniu z wartością wyjściową i < 50% podczas przedoperacyjnej części badania. U 5 spośród nich nastąpiła poprawa LVEF do wartości > 50%, a różnica wobec wartości wyjściowej osiągnęła < 10 punktów procentowych do czasu 4. cyklu. Tylko u 1 chorej zakończono leczenie przedwcześnie z powodu zastoinowej niewydolności serca. Pacjentka ta chorowała na nadciśnienie tętnicze i chorobę niedokrwienną serca, przeżyła implantację stentu do naczynia wieńcowego i w momencie rekrutacji do badania była leczona digoksyną. Włączenie tej chorej do badania było niezgodne z protokołem.

Wyniki badania Neosphere pokazują, że dodanie pertuzumabu do skojarzenia trastuzumabu i docetakselu w ramach leczenia przedoperacyjnego zwiększa odsetek chorych osiągających całkowitą odpowiedź w piersi po-

twierdzonej patologicznie oraz odsetek pCR i że leczenie nie jest związane z nową nadmierną toksycznością. Słaby punkt badania stanowi zastosowanie części chemioterapii opartej na antracyklinach po zabiegu operacyjnym. Z jednej strony nie zaoszczędzono chorym krytykowanej obecnie ekspozycji na antracykliny, a z drugiej badanie nie mogło pokazać, czy dodanie pertuzumabu do leczenia sekwencyjnego przynosi chorym rzeczywistą korzyść.

Badanie TRYPHAENA

Głównym celem odkrytego badania 2. fazy TRYPHAENA [41] była ocena tolerancji podwójnej blokady HER2 w ramach leczenia przedoperacyjnego ze szczególnym uwzględnieniem kardiotoxyczności jej skojarzenia z chemioterapią opartą na antracyklinach lub niezawierającą antracyklin. Do badania włączono 225 chorych na operacyjnego (T2–3, N0–1, M0), lokalnie i regionalnie zaawansowanego (T2–3, N2–3, M0; T4a–c, N0–3, M0) lub zapalnego (T4d, N0–3, M0) raka piersi HER2+, u których średnica guza piersi przekraczała 2 cm. Chore przydzielano do 3 ramion w stosunku 1:1:1. Otrzymały 6 cykli leczenia przedoperacyjnego podawanych co 3 tygodnie:

- A. fluorouracyl 500 mg/m² + epirubicyna 100 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m² [FEC] + trastuzumab (H) + pertuzumab (P) × 3 → docetaksel (T) 75 mg/m² ze zwiększeniem dawki do 100 mg/m² w razie dobrej tolerancji [T] + H + P × 3;
- B. FEC × 3 → T + H + P × 3;
- C. T 75 mg/m² + karboplatyna AUC 6 + H [TCH] + P × 6.

Po zabiegu operacyjnym kontynuowano immunoterapię trastuzumabem łącznie do 1 roku. Uzupełniającą radioterapię i hormonoterapię zastosowano zgodnie z lokalną praktyką. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były bezpieczeństwo i tolerancja leczenia przedoperacyjnego: częstość objawowej skurczowej niewydolności lewej komory (LVSD, *symptomatic left ventricular systolic dysfunction*), zmniejszenie wartości LVEF o ≥ 10 punktów procentowych w porównaniu z wartością wyjściową i do $< 50\%$. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: częstość całkowitych odpowiedzi guza w piersi potwierdzonych patologicznie (ypT0/is), CRR, czas do uzyskania odpowiedzi, częstość leczenia oszczędzającego u chorych, które wstępnie kwalifikowano do mastektomii (T2–3), DFS, PFS, OS.

Podczas leczenia przedoperacyjnego u 2 chorych z ramienia B (2,7%) wystąpiła LVSD, a u 11 chorych z ramienia A (5,6%), 4 z ramienia B (5,3%) i 3 z ramienia C (3,9%) odnotowano zmniejszenie LVEF o ≥ 10 punktów procentowych w porównaniu z wartością wyjściową i do wartości $< 50\%$. Do działań niepożądanych, które w dowolnym nasileniu wystąpiły u $> 50\%$ chorych, należały biegunka, alopecia i nudności. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły w nasileniu

≥ 3 . stopnia, były neutropenia, FN i leukopenia. Częstość poważnych działań niepożądanych była największa w grupie C (35,5%), w grupach A i B wyniosła zaś 27,8% i 20%. Najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym była FN, która wystąpiła u odpowiednio 13,9%, 5,3% i 14,5% chorych z grup A, B i C. Biegunkę raportowano jako ciężkie zdarzenie niepożądane u odpowiednio 1,4%, 4% i 5,3% chorych z kolejnych grup

Odsetki całkowitych odpowiedzi w piersi potwierdzonych patologicznie (ypT0/is) wyniosły 61,6% (A), 57,3% (B) i 66,2% (C), podczas gdy pCR (ypT0ypN0) odnotowano u odpowiednio 50,7%, 45,3% i 51,9% chorych. Do mastektomii wyjściowo zakwalifikowano 46, 36 i 37 chorych z kolejnych grup. Wśród nich wykonanie zabiegu oszczędzającego było możliwe u odpowiednio 21,7%, 16,7% i 27%.

Po 5 latach od randomizacji ostatniej chorej opublikowano dane dotyczące przeżycia [42]. Odsetki 3-letnich DFS wyniosły 87%, 88% i 90%, odpowiednio dla grup A, B i C. Odsetki 3-letnich PFS wyniosły 89%, 89% i 87%, a 3-letnich OS 94%, 94% i 93%. Podczas obserwacji po zakończonym leczeniu przedoperacyjnym odpowiednio u 2/72 (3%), 3/75 (4%) i 4/76 (5%) chorych z poszczególnych grup odnotowano LVSD dowolnego stopnia, a u odpowiednio 8 (11%), 12 (16%) i 9 (12%) chorych wystąpiło zmniejszenie LVEF o ≥ 10 punktów procentowych w porównaniu z wartością wyjściową i do $< 50\%$. Badanie nie było zaplanowane do oceny wyższości którejkolwiek terapii i każda z nich miała charakter eksperymentalny, co ogranicza możliwości interpretacji jego wyników. Pokazuje ono, że zastosowanie pertuzumabu z trastuzumabem zarówno w skojarzeniu z chemioterapią opartą na antracyklinach, jak i ze schematem bezantracyklinowym są opcjami leczenia dobrze tolerowanymi, z dobrą odpowiedzią bezpośrednią. Niestety badanie nie pokazuje, jaką dodatkową korzyść przynosi dodanie pertuzumabu do skojarzenia trastuzumabu z chemioterapią. Chore z grupy A leczone były jednocześnie antracykliną i przeciwciałami anti-HER2. Wprawdzie nie odnotowano u nich kardiotoxyczności większej niż u chorych z grup B i C, ale w związku z faktem, że nie udowodniono również, aby takie leczenie wiązało się z większą korzyścią kliniczną, nie jest ono zalecane.

Badanie BERENICE

Podobnie jak w przypadku badania TRYPHAENA, celem odkrytego badania 2. fazy bez randomizacji BERENICE była ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego leczenia przedoperacyjnego z zastosowaniem pertuzumabu [43]. Tym razem porównano dwa schematy chemioterapii sekwencyjnej zawierającej antracykliny i taksoidy z zagęszczeniem dawki i w dawkowaniu standardowym. W tym badaniu także nie zaplanowano formalnego testowania hipotezy badawczej i wyniki

podano opisowo. U 8% chorych średnica guza piersi była mniejsza niż 2 cm. Chore z kohorty A (n = 199) w ramach leczenia przedoperacyjnego otrzymały 4 cykle AC z zagęszczeniem dawki (ddAC), a następnie 12 cotygodniowych podań paklitakselu. Chore z kohorty B (n = 198) otrzymały 4 cykle FEC co 3 tygodnie, a następnie 4 cykle docetakselu podawanego co 3 tygodnie. W obu kohortach chore otrzymały 4 podania trastuzumabu i pertuzumabu co 3 tygodnie razem z taksoidem. Leczenie obydwoma przeciwciałami kontynuowano po zabiegu — łącznie do 1 roku. Pierwszorządowe punkty końcowe odnosiły się do bezpieczeństwa leczenia. Punktem końcowym odnoszącym się do skuteczności leczenia był odsetek całkowitych odpowiedzi potwierdzonych patologicznie (ypT0/is ypN0). U 3 chorych z kohorty A odnotowano niewydolność serca klasy III/IV według NYHA (*New York Heart Association*). U 13 chorych (6,5%) i u 4 (2%) z odpowiednich kohort wystąpiło przynajmniej 1-krotne zmniejszenie LVEF o ≥ 10 punktów procentowych i do wartości $< 50\%$. Nie odnotowano nowych działań niepożądanych. Odsetek pCR wyniósł 62% i 61%, odpowiednio w kohortach A i B. Największy odsetek pCR odnotowano u chorych z molekularnym podtypem *HER2-enriched*, ocenionym testem PAM50 (odpowiednio 75% i 74%). Wyniki dotyczące czasu przeżycia są jeszcze niedojrzałe.

Omówienie możliwości zastosowania pertuzumabu w ramach leczenia przedoperacyjnego

Od września bieżącego roku istnieje możliwość refundacji przedoperacyjnego leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u chorych na raka piersi HER2+ w ramach programu lekowego MZ. Kryteria włączenia do programu to — oprócz nadmiernej ekspresji HER2 — wyjściowe zaawansowanie TNM (*tumour, node, metastasis*) III z możliwością zastosowania radykalnej chirurgii po leczeniu przedoperacyjnym lub średnica guza piersi > 2 cm z zajętymi węzłami chłonnymi lub brakiem koekspresji receptorów hormonalnych. Chore muszą się także charakteryzować dobrym stanem sprawności (ECOG 0–1) oraz adekwatnymi parametrami kardiologicznymi. Przeciwciał nie należy stosować jednocześnie z antracyklinami.

Dane potwierdzające korzyść kliniczną z zastosowania pertuzumabu w leczeniu neoadiuwantowym pochodzą z badań 2. fazy, przy czym tylko w jednym z nich leczenie z podwójną blokadą HER2 porównano do standardu z trastuzumabem. We wszystkich trzech badaniach wykazano bezpieczeństwo (w tym także w kontekście kardiotoxyczności) skojarzenia podwójnej blokady z chemioterapią opartą na taksoidzie, leczeniem sekwencyjnym z antracykliną i taksoidem (w tym z zagęszczeniem dawki) oraz ze schematem bezantracyklinowym (TCH). W przypadku leczenia sekwencyjnego

przeciwciał nie należy podawać jednocześnie z antracykliną. Korzyść kliniczna wynikająca z zastosowania podwójnej blokady polega na zwiększeniu odsetka pCR (u chorych z pCR wykazano lepsze rokowanie), ale nie udowodniono, by takie postępowanie miało wpływ na wydłużenie przeżycia.

Podsumowanie

Nowy program lekowy leczenia raka piersi — mimo że nie uwzględnia aktualnych wyników badań klinicznych wykazujących pozytywny wpływ rybocyklibu i abemacyklibu na wydłużenie życia — poszerza możliwości leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-. Potencjalnymi korzyściami wynikającymi z zastosowania refundowanych obecnie leków zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego są: wydłużenie PFS podczas HT, dłuższe utrzymanie jakości życia i opóźnienie momentu włączenia chemioterapii. Palbocyklib skojarzony z fulwestrantem nie wpłynął na wydłużenie OS i jak dotąd nie udowodniono, aby palbocyklib stosowany razem z 1. linią HT wpływał na wydłużenie tego parametru; nie ma też jeszcze takich danych dla rybocyklibu w skojarzeniu z IA w ramach 1. linii u chorych po menopauzie. Ponadto bezpośrednie dane dotyczące wartości dodania inhibitora CDK 4/6 do HT 1. linii u chorych przed menopauzą istnieją tylko dla rybocyklibu i wskazują one na korzyść w zakresie nie tylko PFS, ale także OS. Pozostaje mieć nadzieję, że obecne, częściowo paradoksalne, zapisy wynikające z braku uwzględnienia bieżących wyników badań zostaną wkrótce zaktualizowane, tak aby zapewnić chorym dostęp do leków o udowodnionym wpływie na wydłużenie życia.

Nowy program lekowy stwarza również możliwość zastosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą antracykliny lub bezantracyklinową w ramach leczenia przedoperacyjnego chorych HER2+. Największą korzyść z tej opcji terapeutycznej odniosą chore, u których szansa na lepszą odpowiedź bezpośrednią przełoży się na umożliwienie radykalnego zabiegu operacyjnego albo ograniczenie jego zakresu. Należy jednak pamiętać, że jak dotąd nie ma żadnych danych wskazujących na korzyść z takiego postępowania w postaci poprawy jakiegokolwiek parametru przeżycia.

Piśmiennictwo

1. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-piersi-kobiet/>.
2. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
3. Clarke M, Coates AS, Darby SC, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2008; 371(9606): 29–40, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60069-0, indexed in Pubmed: 18177773.

4. Engström MJ, Opdahl S, Hagen AI, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 140(3): 463–473, doi: [10.1007/s10549-013-2647-2](https://doi.org/10.1007/s10549-013-2647-2), indexed in Pubmed: 23901018.
5. Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol.* 2013; 8(2): 135–155, indexed in Pubmed: 23062036.
6. Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1): CD003370, doi: [10.1002/14651858.CD003370.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003370.pub2), indexed in Pubmed: 17253488.
7. Riemsma R, Forbes CA, Amonkar MM, et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 123(1): 9–24, doi: [10.1007/s10549-010-0974-0](https://doi.org/10.1007/s10549-010-0974-0), indexed in Pubmed: 20535542.
8. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(27): 4530–4535, doi: [10.1200/JCO.2008.21.1136](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1136), indexed in Pubmed: 19704066.
9. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(32): 3781–3787, doi: [10.1200/JCO.2015.61.5831](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5831), indexed in Pubmed: 26371134.
10. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(6): 520–529, doi: [10.1056/NEJMoa1109653](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653), indexed in Pubmed: 22149876.
11. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. 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(33): 5529–5537, doi: [10.1200/JCO.2008.20.6847](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847), indexed in Pubmed: 19786670.
12. Stirrups R. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated breast cancer. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): e347, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30372-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30372-9), indexed in Pubmed: 31130321.
13. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 25–35, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3), indexed in Pubmed: 25524798.
14. Finn R, Crown J, Lang I, et al. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2– advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *J Clin Oncol.* 2017; 35(15_suppl): 1001, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.1001](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.1001).
15. Finn RS, Crown JP, Ettl J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res.* 2016; 18(1): 67, doi: [10.1186/s13058-016-0721-5](https://doi.org/10.1186/s13058-016-0721-5), indexed in Pubmed: 27349747.
16. Turner NC, Finn RS, Martin M, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(20): 1925–1936, doi: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303), indexed in Pubmed: 27959613.
17. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 174(3): 719–729, doi: [10.1007/s10549-018-05125-4](https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4), indexed in Pubmed: 30632023.
18. Turner NC, Ro J, André F, et al. PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(3): 209–219, doi: [10.1056/NEJMoa1505270](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270), indexed in Pubmed: 26030518.
19. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 425–439, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0), indexed in Pubmed: 26947331.
20. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(20): 1926–1936, doi: [10.1056/NEJMoa1810527](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527), indexed in Pubmed: 30345905.
21. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(18): 1738–1748, doi: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709), indexed in Pubmed: 27717303.
22. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(7): 1541–1547, doi: [10.1093/annonc/mdy155](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155), indexed in Pubmed: 29718092.
23. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 170(3): 535–545, doi: [10.1007/s10549-018-4769-z](https://doi.org/10.1007/s10549-018-4769-z), indexed in Pubmed: 29654415.
24. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 904–915, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4), indexed in Pubmed: 29804902.
25. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 307–316, doi: [10.1056/nejmoa1903765](https://doi.org/10.1056/nejmoa1903765).
26. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2465–2472, doi: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909), indexed in Pubmed: 29860922.
27. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. LBA7_PROverall survival (OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol.* 2019; 30(Supplement_5), doi: [10.1093/annonc/mdz394.007](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.007).
28. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(32): 3638–3646, doi: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155), indexed in Pubmed: 28968163.
29. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019; 5: 5, doi: [10.1038/s41523-018-0097-z](https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z), indexed in Pubmed: 30675515.
30. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35(25): 2875–2884, doi: [10.1200/JCO.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585), indexed in Pubmed: 28580882.
31. LBA6_PR Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. Monarch 2: overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2– advanced breast cancer. *ESMO Congress 2019, LBA6_PR.* *Ann Oncol.* 2019, Volume 30, Supplement 5.
32. Dębska-Szmich S, Potemski P. Clinical use of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors in patients with breast cancer — literature review. *Oncol Clin Pract.* 2017; 13: 281–294, doi: [10.5603/OCP.2017.0034](https://doi.org/10.5603/OCP.2017.0034).
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 27–39, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5), indexed in Pubmed: 29242041.
34. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: v8–30, doi: [10.1093/annonc/mdv298](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298), indexed in Pubmed: 26314782.
35. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathological complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 30(15): 1796–1804, doi: [10.1200/JCO.2011.38.8595](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595), indexed in Pubmed: 22508812.
36. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. Published February 2019. Abstract GS2-03, doi: [10.1158/1538-7445.SABCS18-GS2-03](https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-GS2-03).
37. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(34): 4491–4497, doi: [10.1200/JCO.2011.36.7045](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.7045), indexed in Pubmed: 22042958.

38. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al.; NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 379(9816): 633–640. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3.
39. Dubiański R, Górniak A. Practical aspects of pertuzumab treatment in patients with breast cancer — management of the most common adverse events. *Oncol Clin Pract*. 2017; 13: 61–66, doi: 10.5603/OCP.2017.0010.
40. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(1): 25–32, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9, indexed in Pubmed: 22153890.
41. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, 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). *Ann Oncol*. 2013; 24(9): 2278–2284, doi: 10.1093/annonc/mdt182, indexed in Pubmed: 23704196.
42. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA 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, indexed in Pubmed: 29223479.
43. 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, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2017; 29(3): 646–653, doi: 10.1093/annonc/mdx773.