

**Обновленные результаты  
исследования Герцептина в качестве  
адъювантной терапии (HERA),  
полученные в течение 4-летнего  
периода наблюдения**

---

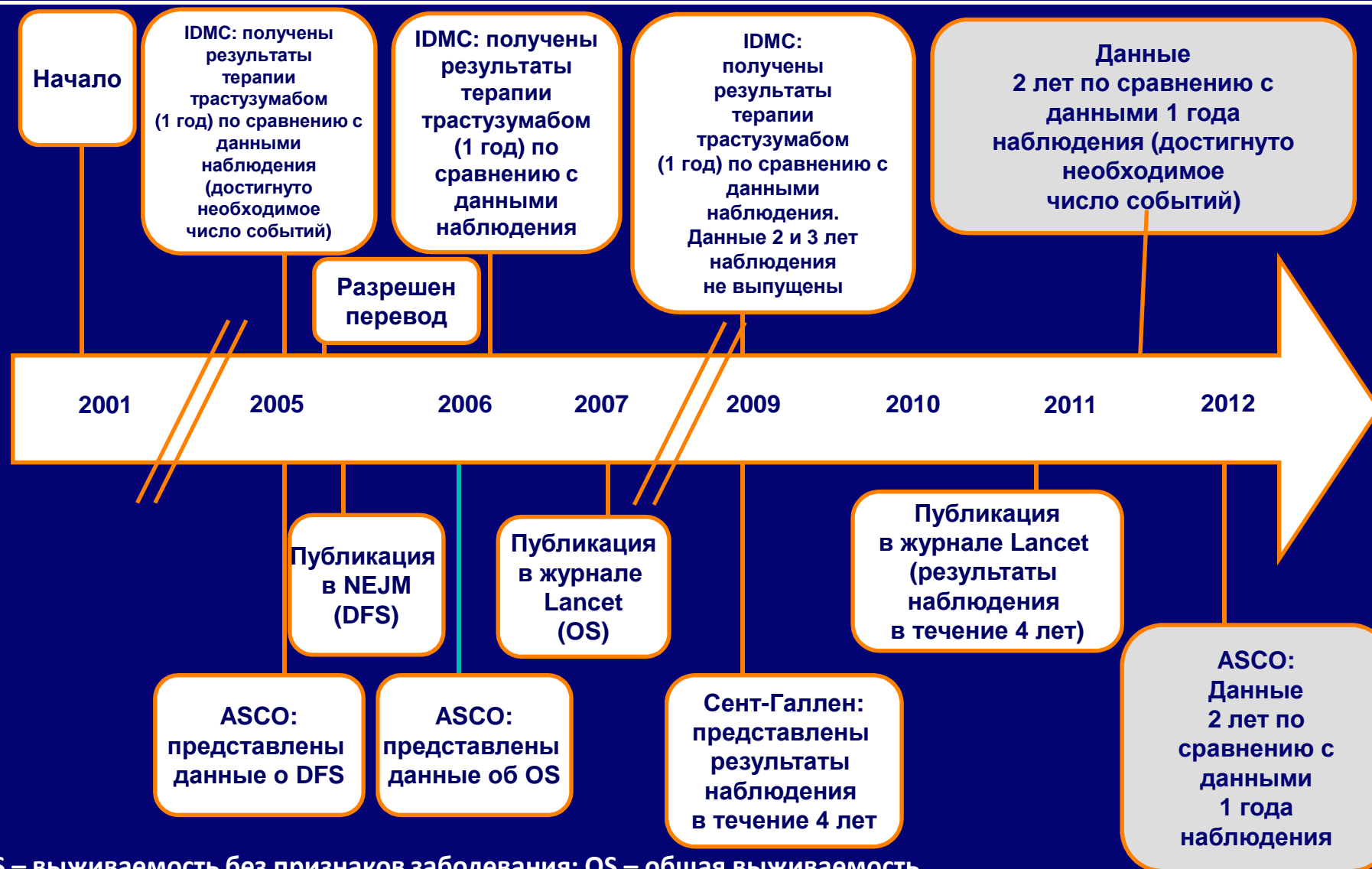
**Gianni L, Dafni U, Gelber R, et al.**

***Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial.***

***Lancet Oncology. Epub 25 Feb, 2011.***

***DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70033-X***

# Схема исследования HERA



DFS – выживаемость без признаков заболевания; OS – общая выживаемость.

# HERA: дизайн исследования

HER2-позитивный инвазивный рак молочной железы ранней стадии (ИГХ 3+ или FISH+ по результатам централизованного исследования) у женщин

Хирургическое вмешательство + (нео)адьювантная ХТ ± ЛТ

Стратификация

Состояние регионарных лимфоузлов, режим адьювантной ХТ, рецепторный статус, эндокринная терапия, возраст, географический регион

Рандомизация

Трастузумаб (2 года,  
8 мг/кг → 6 мг/кг,  
каждые 3 недели

Трастузумаб (1 год,  
8 мг/кг → 6 мг/кг,  
каждые 3 недели

Наблюдение

ХТ - химиотерапия; FISH – флуоресцентная гибридизация in-situ;  
ИГХ – иммуногистохимическое исследование; ЛТ – лучевая терапия;

Smith, et al. 2007

# Конечные точки и анализы

---

- **Конечные точки.**
  - **Основная: DFS.**
  - **Дополнительные: OS, TTR, TTDR.**
- **Терапия трастузумабом (1 год) по сравнению с данными наблюдения: анализы эффективности.**
  - **Первый промежуточный анализ (n = 475 событий).**
    - **Piccart-Gebhart MJ, et al. N Engl J Med, October 2005.**
  - **Второй промежуточный анализ (n = 539 событий).**
    - **Smith I, et al. Lancet, January 2007.**
  - **Результаты 4 лет наблюдения (n = 827 событий).**
    - **Gianni L, et al. Lancet Oncology, February 2011.**

TTDR - время до развития отдаленных метастазов; TTR – время до развития рецидива опухоли.

## Конечные точки безопасности

---

- **Переносимость и частота нарушений функции сердца.**
- **Три промежуточных анализа конечных точек, имеющих отношение к влиянию на функцию сердца, после того, как  $n = 300$ ,  $n = 600$  и  $n = 900$  пациентов будут пролечены или завершат период наблюдения длительностью 6 месяцев.**
- **Рекомендация по досрочному завершению исследования: абсолютное повышение частоты данных событий на  $\geq 4\%$ .**

## Ключевые критерии включения

- Гиперэкспрессия HER2, подтвержденная результатами анализа, выполненного в центральной лаборатории (ИГХ 3+) или амплификация (FISH+).
- Опухоль >T1c, вне зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов.
- Завершена зарегистрированная адъювантная или неоадъювантная ХТ (>4 циклов).
- Исходное значение ФВЛЖ >55 % (по результатам эхокардиографии или радиоизотопной вентрикулографии) после завершения (нео)адъювантной ХТ и ЛТ.
- Известный рецепторный статус опухоли (ER+/PgR+ или только ER+)

ER - рецептор эстрогенов; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка;  
MUGA – радиоизотопная вентрикулография; PgR - рецептор прогестерона.

Smith, et al. 2007

## Характеристики пациенток (1)

	Пациенты, n (%)	
	Наблюдение (n = 1698)	Трастузумаб, 1 год (n = 1703)
<b>Возраст, годы</b>		
<35	7,4	7,5
35–49	44,3	44,4
50–59	32,3	32,2
≥60	16,0	16,0
<b>Предшествующая (нео)адьювантная ХТ</b>		
Без антрациклинов	5,9	5,9
Антрациклины, без таксанов	68,1	67,8
Антрациклины + таксаны	26,0	26,3

## Характеристики пациенток (2)

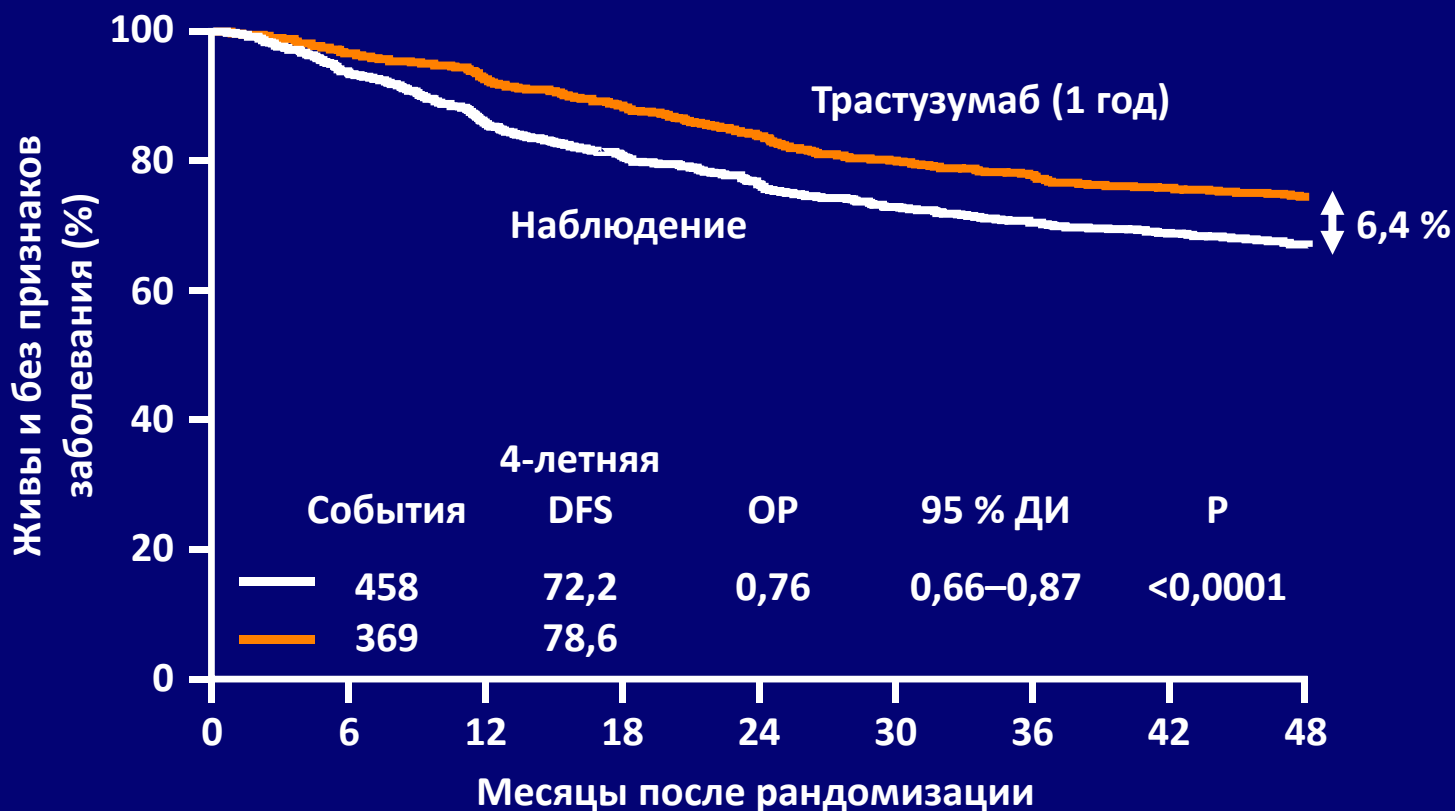
	Пациенты, n (%)	
	Наблюдение (n = 1698)	Трастузумаб, 1 год (n = 1703)
<b>Менструальная функция на момент рандомизации</b>		
Пременопауза	45,3	44,9
Неизвестно	13,8	15,1
Постменопауза	40,8	40,0
<b>Рецепторный статус</b>		
Негативный	50,4	50,5
Позитивный	49,6	49,5
<b>Состояние регионарных лимфоузлов</b>		
Неoadъювантная ХТ	10,5	11,4
Метастазы отсутствуют	32,7	31,9
Метастазы в 1–3 узлах	28,9	28,5
Метастазы в $\geq 4$ узлах	27,9	28,1



# Группа наблюдения: состояние на 16 мая 2005 года



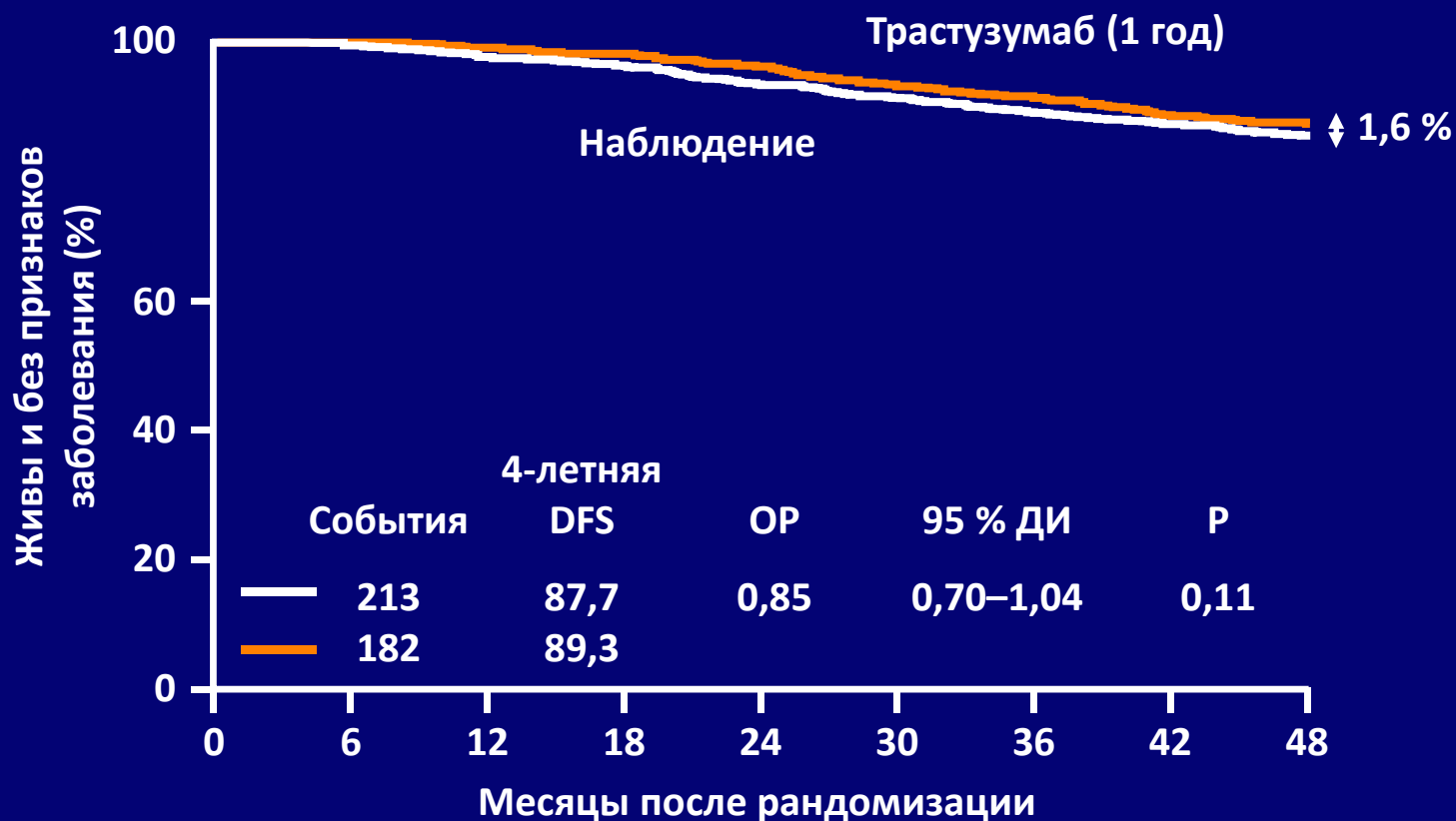
# Различие DFS, обусловленное терапией трастузумабом длительностью 1 год, сохранялось через 4 года (популяция ИТТ)



Количество пациенток в группе риска	—	1698	1564	1440	1363	1297	1240	1180	992	712
—	1703	1619	1552	1485	1414	1352	1280	1280	1020	854

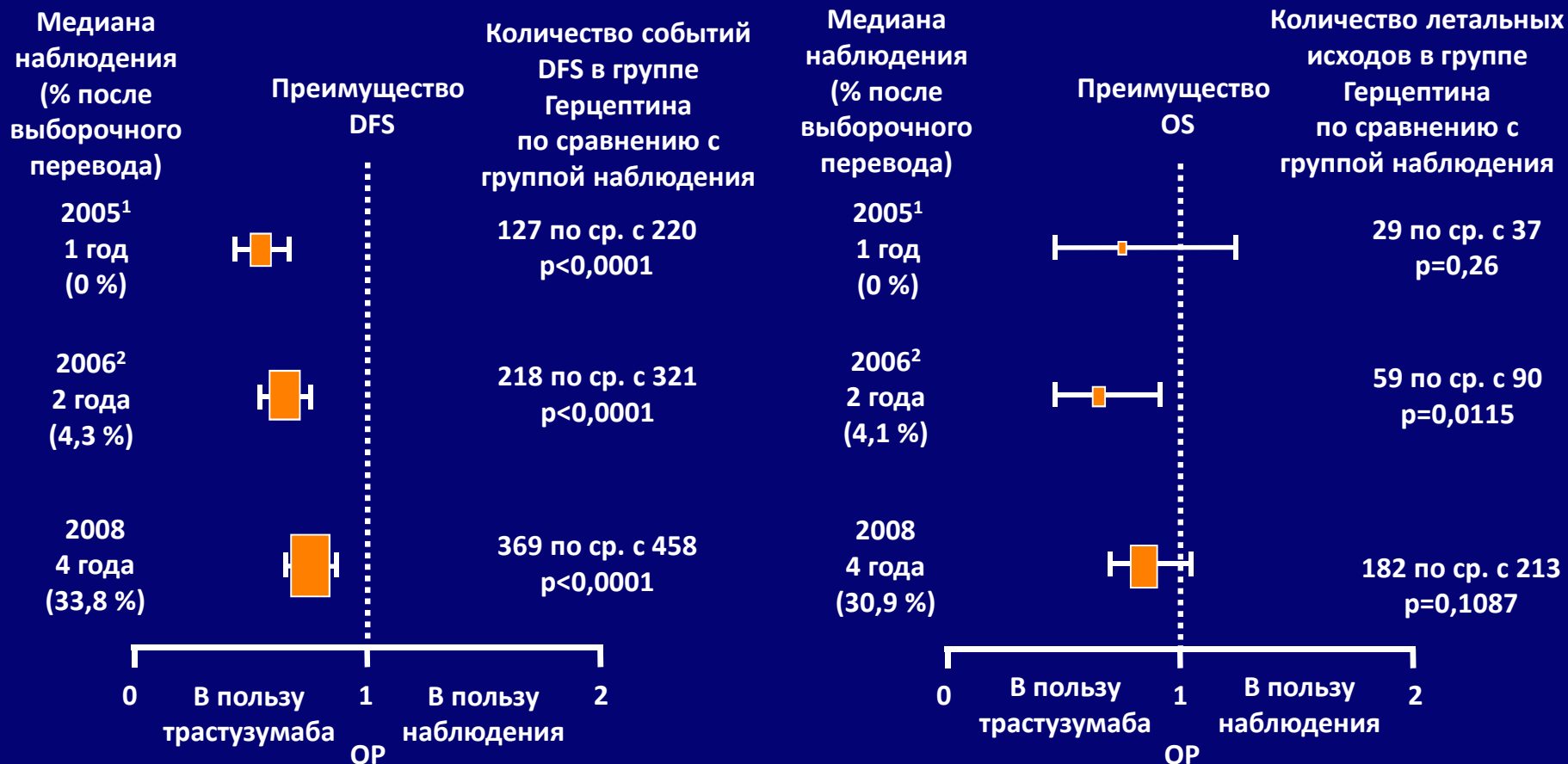
ДИ - доверительный интервал; ОР - отношение рисков; ИТТ - в зависимости от назначенного лечения

# Анализ OS в течение 4 лет наблюдения с наличием вмешивающегося фактора – перевода с наблюдения на трастузумаб (популяция ITT)



Количество										
пациенток в	—	1698	1642	1601	1566	1519	1471	1398	1175	828
группе риска	—	1703	1660	1640	1615	1577	1524	1447	1149	953

# Анализы DFS продемонстрировали преимущество трастузумаба (1 год) по сравнению с наблюдением во всех временных точках

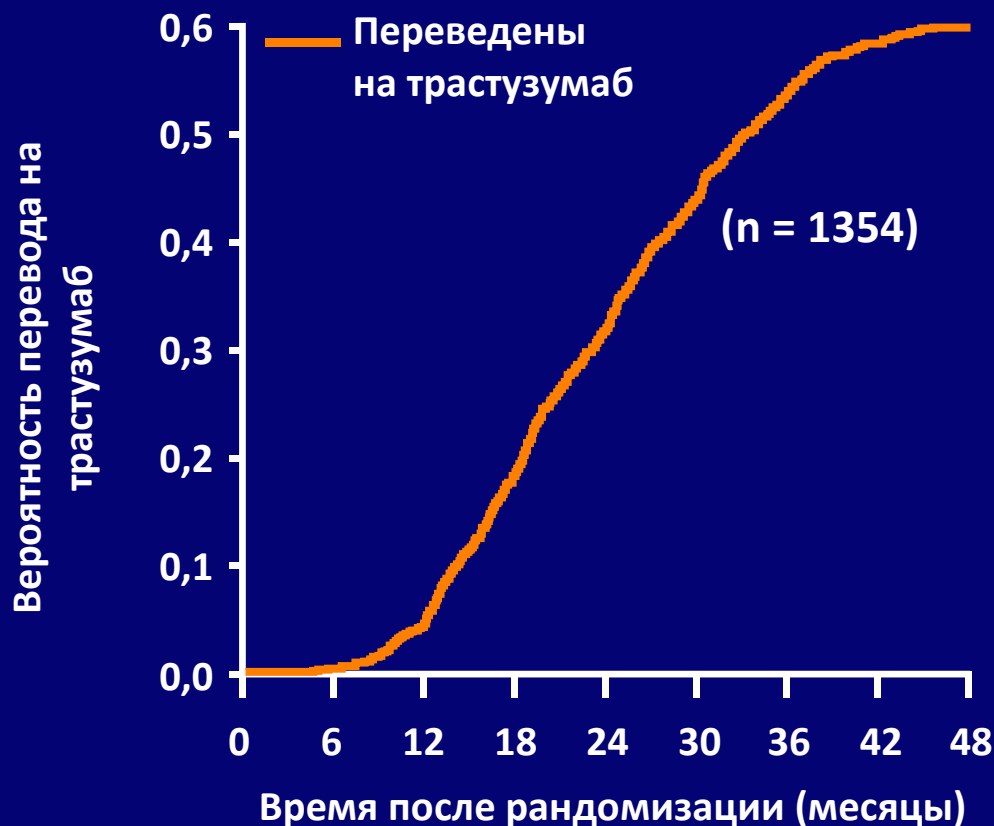


## Эффекты перевода

---

- По результатам анализа, выполненного после завершения 1 года наблюдения, 64 % (n = 885) пациентов, остававшихся в живых и не демонстрировавших признаков заболевания (n = 1354), были переведены на терапию трастузумабом.
- Этот перевод стал вмешивающимся фактором в анализе OS.
  - В результате, эффективность трастузумаба в удлинении OS не достигла статистической значимости по результатам анализа, выполненного через 4 года наблюдения.
- Был выполнен эксплоративный анализ, в котором были цензурированы данные DFS и OS, полученные после перевода, с целью устранения вмешивающегося влияния.

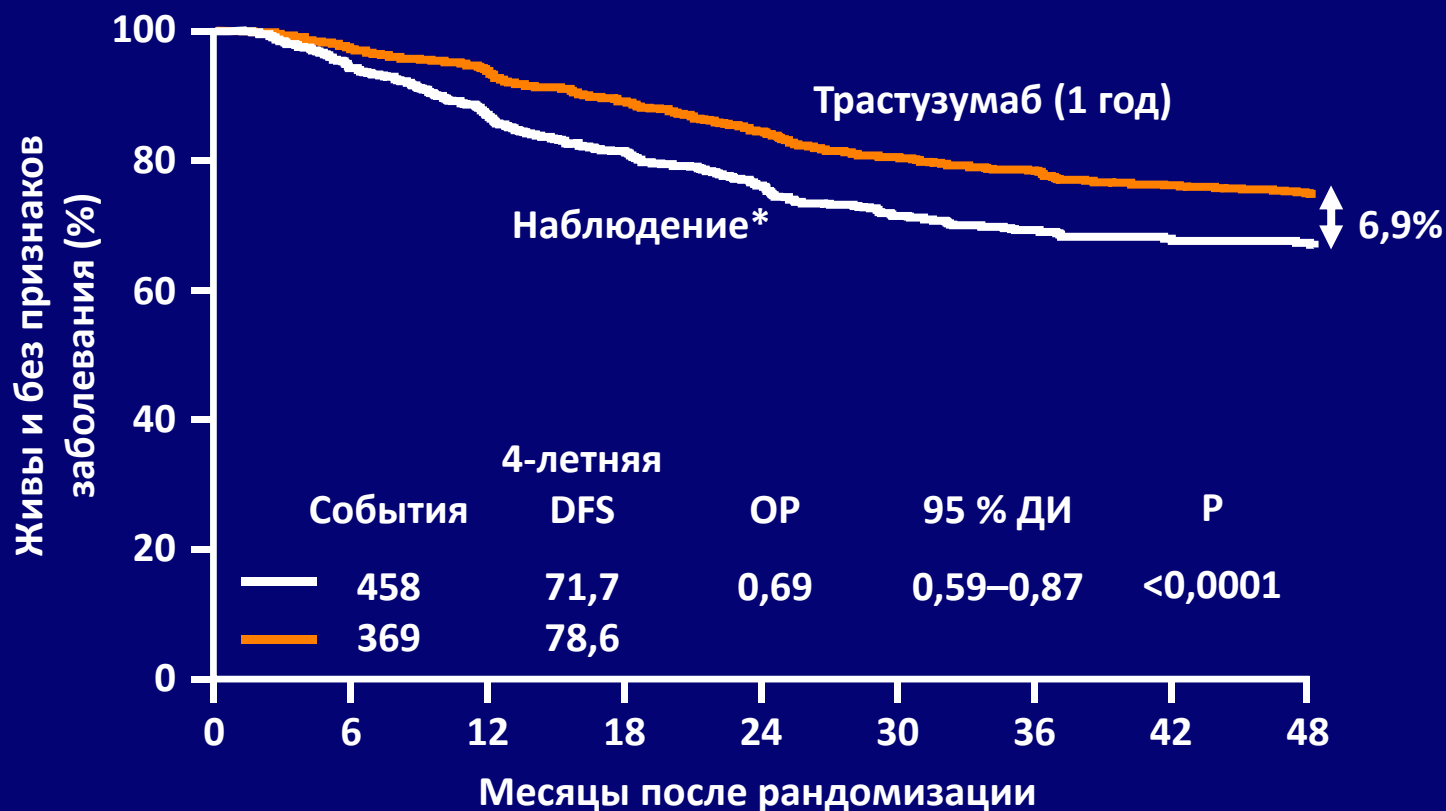
# Доля пациенток, переведившихся с наблюдения на трастузумаб, увеличивалась со временем



	Медиана времени, месяцы (размах вариации)
Рандомизация до получения первой дозы	22,8 (4,5–52,7)
Наблюдение после получения первой дозы	29,1 (0,8–34,5)

Количество пациенток в группе риска	1698	1557	1359	1040	722	432	194	65	19
-------------------------------------	------	------	------	------	-----	-----	-----	----	----

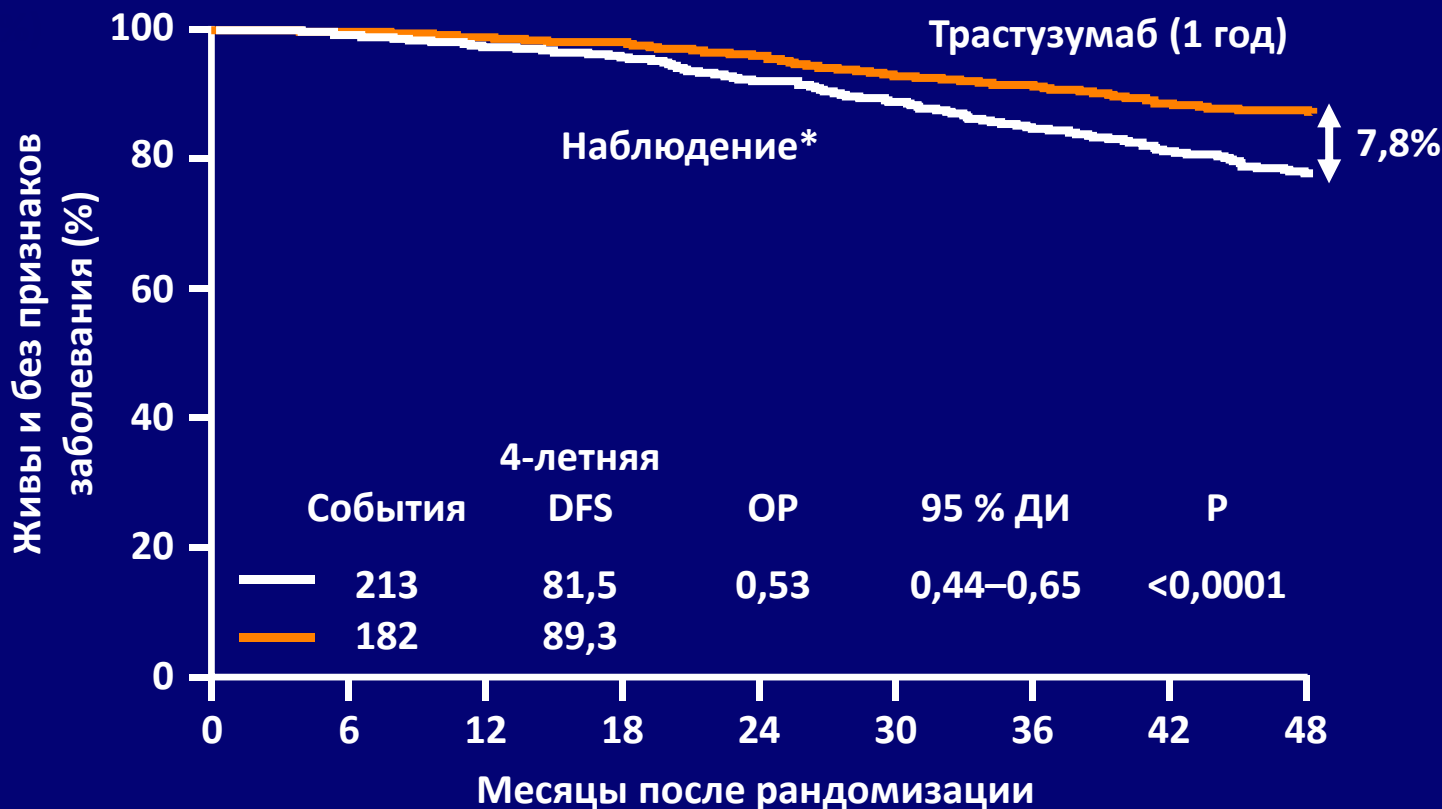
# В рамках цензурированного анализа подтвержден эффект адъювантной терапии трастузумабом в течение 1 года в виде удлинения DFS



Количество пациенток в группе риска	Месяцы после рандомизации									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	
—	1698	1557	1364	1089	836	620	448	324	234	
—	1703	1619	1552	1485	1414	1352	1280	1020	854	

\* Из цензурированного анализа исключены данные пациентов, рандомизированных для наблюдения, но впоследствии переведенных на терапию трастузумабом.

# В рамках цензурированного анализа высказано предположение об удлинении OS, ассоциированном с адъювантной терапией трастузумабом в течение 1 года



Количество пациенток в группе риска	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1698	1635	1524	1287	1047	827	636	479	331
	1703	1660	1640	1615	1577	1524	1447	1149	953

\* Из цензурированного анализа исключены данные пациентов, рандомизированных для наблюдения, но впоследствии переведенных на терапию трастузумабом.



## Общая частота нарушений функции сердца оставалась невысокой по мере удлинения периода наблюдения

	Пациенты, n (%)	
	Наблюдение* (n = 1719)	Трастузумаб (1 год) (n = 1682)
Сердечная смерть	1 (0,1)	0 (0,0)
Тяжелая ЗСН (классы III и IV NYHA)	0 (0,0)	13 (0,8)
Симптоматическая ЗСН (функциональный классы II, III и IV по NYHA)	3 (0,2)	33 (2,0)
Подтвержденное выраженное снижение ФВЛЖ	13 (0,8)	62 (3,7)
Отмена трастузумаба ввиду нарушений со стороны сердца	Не применимо	87 (5,2)

\* Данные пациентов, переведенных на альтернативную терапию, цензурировались начиная с даты получения первой дозы трастузумаба.

ЗСН – застойная сердечная недостаточность; NYHA - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, et al. 2011

# Эксплоративный анализ частоты нарушений функции сердца у пациентов, рандомизированных для наблюдения

	Пациенты, n(%)	
	До перевода (16 мая 2005 года (n = 469))	После переводе (n = 885)
Сердечная смерть	0 (0,0)	0 (0,0)
Тяжелая ЗСН (функциональные классы III и IV по NYHA)	0 (0,0)	0 (0,0)
Симптоматическая ЗСН (классы II, III и IV)	1 (0,2)	9 (1,0)
Подтвержденное выраженное снижение ФВЛЖ	5* (1,1)	26 (2,9)
Отмена трастузумаба ввиду нарушений со стороны сердца	Не применимо	43 (4,9)

\*У 3 пациентов снижение ФВЛЖ отмечалось после 16 мая 2005 года и могло повлиять на их решение.

## Резюме

---

- Адъювантная терапия трастузумабом длительностью 1 год, проводимая после завершения химиотерапии, обеспечивает достоверное и длительное улучшение DFS
- Перевод пациентов из группы наблюдения в группу трастузумаба явился вмешивающимся фактором в анализе OS, проведенном в популяции ITT
  - В рамках цензурированного анализа высказано предположение о достоверном и долгосрочном удлинении OS, ассоциированном с адъювантной терапией трастузумабом.
- Общая частота нарушений функции сердца оставалась невысокой по мере удлинения периода наблюдения.

## **Ключевое заявление (1)**

---

- 1. Достоверное улучшение DFS, ассоциированное с проведением адъювантной терапии трастузумабом, сохранялось в течение 4 лет периода наблюдения, несмотря на перевод значительного количества пациентов из группы наблюдения в группу терапии трастузумабом.**
  - Дополнительные анализы подтвердили улучшение DFS у пациентов, получавших трастузумаб, во всех подгруппах.**

## **Ключевое заявление (2)**

---

- 2. Ввиду перевода значительного количества пациентов из группы наблюдения в группу трастузумаба увеличение OS в анализе популяции ITT не было достоверным.**
  - Более половины (52 %) пациентов, изначально рандомизированных для наблюдения, были переведены на терапию трастузумабом.**
  - В общей сложности, 65 % пациентов в группе наблюдения, оставшихся в живых и не демонстрировавших признаков наличия заболевания на момент выхода поправки к протоколу (n = 1354), были переведены на терапию трастузумабом.**

## **Ключевое заявление (3)**

---

- 3. Эти результаты подтвердили удовлетворительную переносимость трастузумаба при его применении в качестве адъювантной терапии длительностью 1 год у женщин, страдавших HER2-позитивным раком молочной железы. Частота тяжелых нарушений функции сердца, ассоциировавшихся с адъювантной терапией трастузумабом, оставалась низкой (0,8 %) по мере удлинения периода наблюдения, и новых проблем, связанных с безопасностью длительной терапии, идентифицировано не было.**

## **Ключевое заявление (4)**

---

- 4. Адъювантная терапия трастузумабом длительностью 1 год (проводимая параллельно с химиотерапией или последовательно) является адекватным вариантом лечения рака молочной железы на ранних стадиях**
- 5. Медицинское сообщество с нетерпением ожидает результаты следующего анализа исследования HERA, в котором будет произведено сравнение улучшения выживаемости, ассоциированного с адъювантной терапией трастузумабом длительностью 2 года и 1 год. Для данного анализа, необходимого для получения сведений об оптимальной длительности терапии, требуется регистрация определенного количества соответствующих событий.**