

**Положительное заключение CNMP**  
**Комбинирование Герцептина и химиотерапии**  
**при HER2-позитивном раке молочной железы на**  
**ранних стадиях**

---

**17 марта 2011 года**

***Dr Nana SCOTTO, MD***

***Старший руководитель международного медицинского  
отдела***

# Введение и содержание

В данной презентации представлены основная информация и данные, имеющие отношение к положительному заключению CHMP о целесообразности комбинирования Герцептина и химиотерапии при HER2-позитивном раке молочной железы на ранних стадиях

- Сведения об адъювантном применении Герцептина в текущей и предполагаемой инструкциях по применению Герцептина для Европейского союза
- Сведения об адъювантном применении Герцептина в инструкции по применению для США
- Резюме подтверждающих данных
  - Объединенный анализ исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831
  - Сравнительный анализ последовательной и параллельной терапии
  - Исследование BCIRG 006
- Рекомендации по лечению
- Ключевые положения



## Сведения об адъювантном применении Герцептина в текущей и предполагаемой инструкциях по применению Герцептина для Европейского союза

- Предназначен для применения при HER2-позитивном раке молочной железы на ранних стадиях после оперативного вмешательства, химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии (если применимо).
- Длительность терапии Герцептином при раке молочной железы на ранних стадиях должна составлять 1 год (что соответствует 18 циклам терапии, проводимым каждые 3 недели) либо до прогрессирования заболевания.
- Подтверждающие данные: исследование HERA.

### *Предполагаемые дополнения к инструкции по применению:*

- После завершения адъювантной химиотерапии на основе доксорубина и циклофосфида терапия комбинациями Герцептина с паклитакселом или доцетакселом должна проводиться в течение 1 года (AC→DH, AC→PH)
- Адъювантная терапия комбинацией Герцептина, доцетаксела и карбоплатина (DCarbH; без антрациклинов) должна проводиться в течение 1 года
- Подтверждающие данные: исследования HERA; NSABP B-31; NCCTG N9831;



## Сведения об адъювантном применении Герцептина в инструкции по применению для США

---

- Герцептин предназначен для применения в качестве адъювантной терапии гиперэкспрессирующего HER2 рака молочной железы вне зависимости от наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов (ER/PR-негативного или при наличии одного фактора высокого риска):
  - В составе режима комбинированной терапии на основе доксорубицина, циклофосфамида и паклитаксела или доцетаксела
  - В комбинации с доцетакселом и карбоплатином
  - В монотерапии – после завершения комбинированной терапии на основе антрациклинов
- Общая длительность терапии - 52 недели
- Подтверждающие данные: исследования HERA; NSABP B-31; NCCTG N9831; BCIRG 006



# Обзор исследований

	NSABP В-31 <sup>1</sup>	NCCTG N9831 <sup>1</sup>	BCIRG 006 <sup>2</sup>
Дизайн	Открытое, рандомизированное, III фазы	Открытое, рандомизированное, III фазы	Открытое, рандомизированное, III фазы
Выборка	2006 <sup>a</sup>	3505 <sup>c,d</sup>	3222
Поражение регионарных лимфоузлов	+	+ и – (группа высокого риска)	+ и – (группа высокого риска)
Контрольный режим терапии	АС→Р: АС (каждые 3 недели) x 4 → паклитаксел (каждые 3 недели) x 4 <sup>b</sup>	АС→Р: АС (каждые 3 недели) x 4 → паклитаксел (еженедельно) x 12	АС→D: АС (каждые 3 недели) x 4 → доцетаксел (каждые 3 недели) x 4
Опытный режим терапии (1)	АС→РН: АС (каждые 3 недели) x 4 → паклитаксел (каждые 3 недели) x 4 <sup>b</sup> + Герцептин (еженедельно) x 12 → Герцептин (еженедельно) x 40	АС→Р→Н: АС (каждые 3 недели) x 4 → паклитаксел (еженедельно) x 12 → Герцептин (еженедельно) x 52	АС→DH: АС (каждые 3 недели) x 4 → доцетаксел (каждые 3 недели) x 4 + Герцептин в течение 52 недель (еженедельно во время химиотерапии, затем – каждые 3 недели)
Опытный режим терапии (2)	–	АС→РН: АС (каждые 3 недели) x 4 → паклитаксел (еженедельно) x 12 + Герцептин (еженедельно) x 12 → герцептин (еженедельно) x 40	DCarbH: доцетаксел + карбоплатин (каждые 3 недели) x 6 + Герцептин в течение 1 года (еженедельно во время химиотерапии, затем – каждые 3 недели)
Основные конечные точки эффективности	DFS	DFS	DFS

АС – антрациклин + циклофосфамид; Carb - карбоплатин; D - доцетаксел; DFS – выживаемость без признаков заболевания; Н - Герцептин; OS – общая выживаемость; Р - паклитаксел.

<sup>a</sup>11 пациентов, включенных вскоре после завершения промежуточного анализа эффективности, не были рандомизированы; все они получали лечение АС→РН;

<sup>b</sup>Паклитаксел стал применяться еженедельно после начала исследования; <sup>c</sup>пациенты (N=1216), рандомизированные для получения последовательной терапии

Герцептином (АС→Р→Н) в рамках исследования NCCTG N9831, не были включены в объединенный анализ; <sup>d</sup>152 пациента, включенных в группу терапии АС→Р в период с 1 февраля 2002 года по 3 сентября 2002 года (пока набор в группу АС→РН был временно прекращен), не были включены в объединенный анализ.



# Резюме результатов исследований

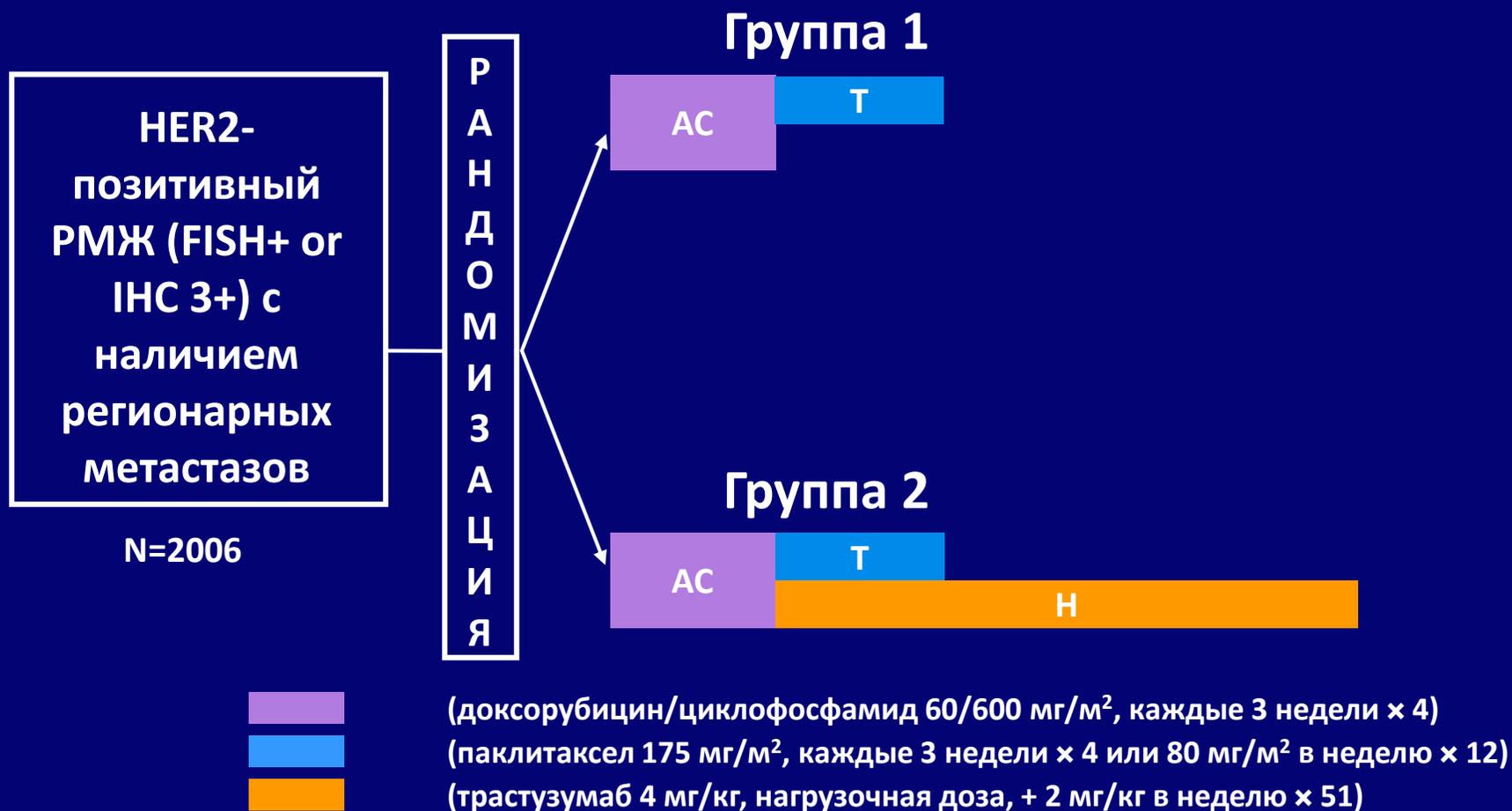
	Выживаемость без признаков заболевания			Общая выживаемость		
	DFS (%), regimen	ОР (95 % ДИ)	P	OS (%), regimen	ОР (95 % ДИ)	P
NSABP B-31/ NCCTG N9831 (длительность наблюдения – 4 года)	86, AC→PH 73, AC→P	0,48 (0,41–0,57)	<0,00001	93, AC→PH 89 AC→P	0,65 (0,51–0,84)	0,0007
BCIRG 006 (длительность наблюдения – 5 лет)	84, AC→DH 75, AC→D	0,64 (0,53–0,78)	<0,001	92, AC→DH 87 AC→D	0,63 (0,48–0,81)	<0,001
	81, DCarbH 75, AC→D	0,75 (0,63–0,90)	0,04	91, DCarbH 87 AC→D	0,77 (0,60–0,99)	0,038
NCCTG N9831 (длительность наблюдения – 5 лет)	84, AC → P+H → H 80, AC → P → H	0,75 (0,60–0,94)	0,0190*	–	–	–

\*Логранговый критерий; различие недостоверно, поскольку предварительно определенный уровень значимости P=0,00116.

AC – антрациклин + циклофосфамид; Carb - карбоплатин; D - доцетаксел; DFS – выживаемость без признаков заболевания; H - Герцептин; OS – общая выживаемость; P – паклитаксел; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск.

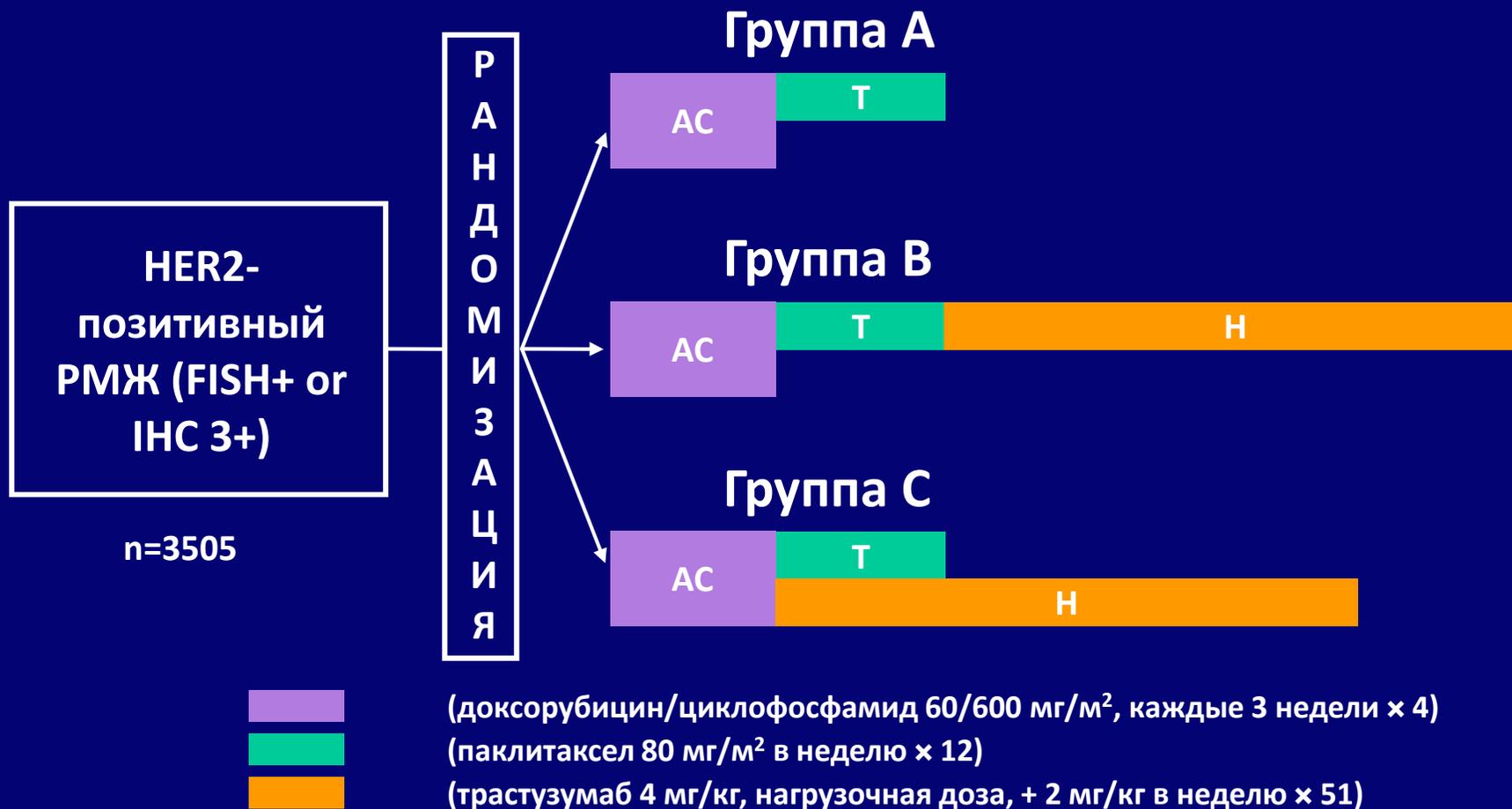


# Исследование NSABP B-31: дизайн





# Исследование NCCTG N9831: дизайн





# Объединенный анализ результатов исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831

- **Обоснование проведения объединенного анализа**
  - **Сравнимые характеристики групп лечения**
    - Герцептин, добавлявшийся к антрациклинам (52 недели) → паклитаксел
    - Герцептин + паклитаксел (12 недель), затем – Герцептин в монотерапии (40 недель)
    - После завершения комбинированной терапии Герцептином и паклитакселом в течение 12 недель начинали лучевую или эндокринную терапию
- **Объединенный анализ эффективности**
  - **Основная конечная точка: выживаемость без признаков заболевания**
  - **Дополнительная конечная точка: общая выживаемость**



# Объединенный анализ результатов исследований адъювантной терапии HER2-позитивного РМЖ (по две группы исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831)

Контрольная группа (n=1979): AC → T



Группа трастузумаба (n=1989): AC → T+H



(доксорубин/циклофосфамид 60/600 мг/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели × 4)



(паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в неделю × 12)



(паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели × 4 или 80 мг/м<sup>2</sup> в неделю × 12)

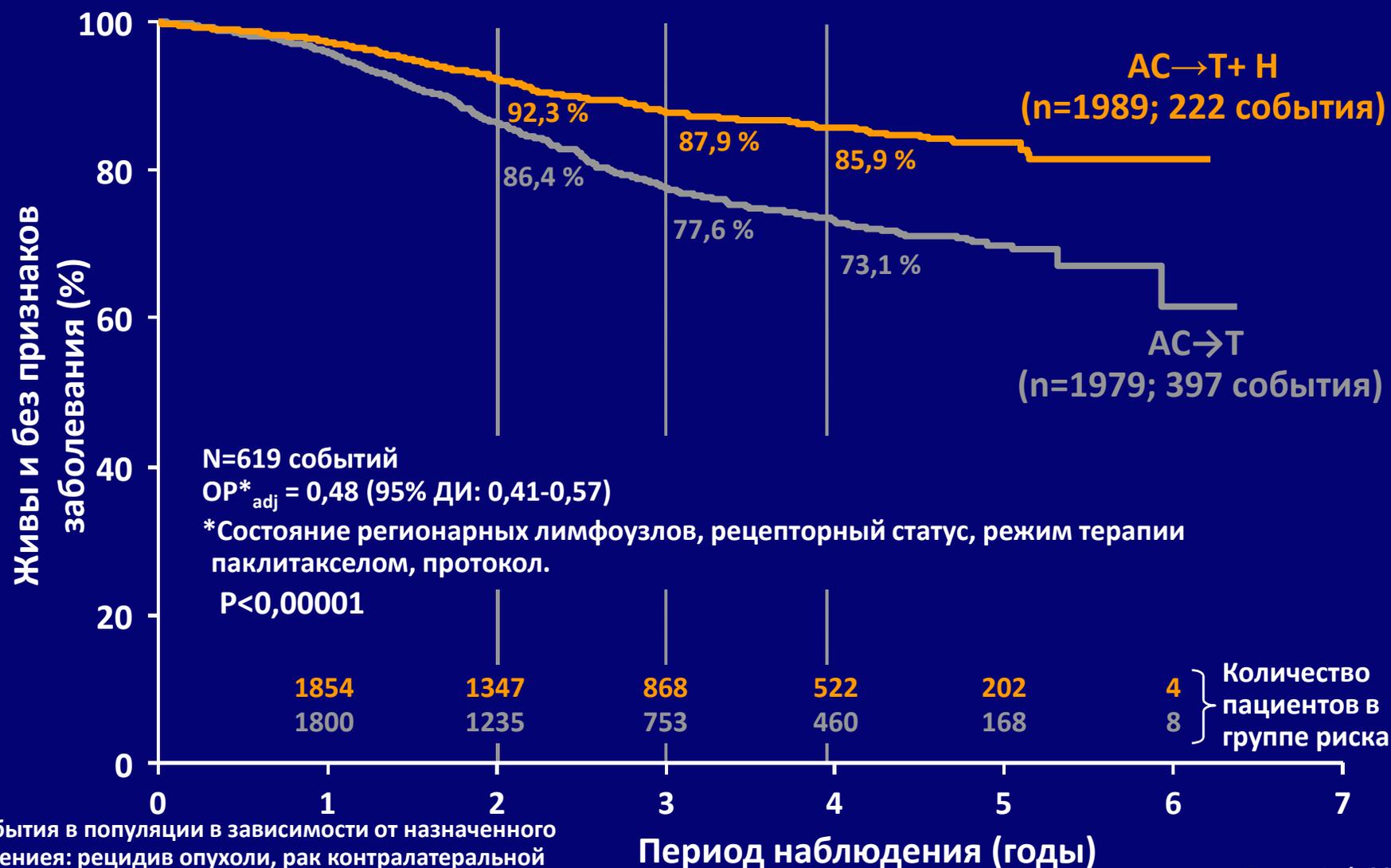


(трастузумаб 4 мг/кг, нагрузочная доза, + 2 мг/кг в неделю × 51)



# Объединенный анализ: выживаемость без прогрессирования заболевания\*

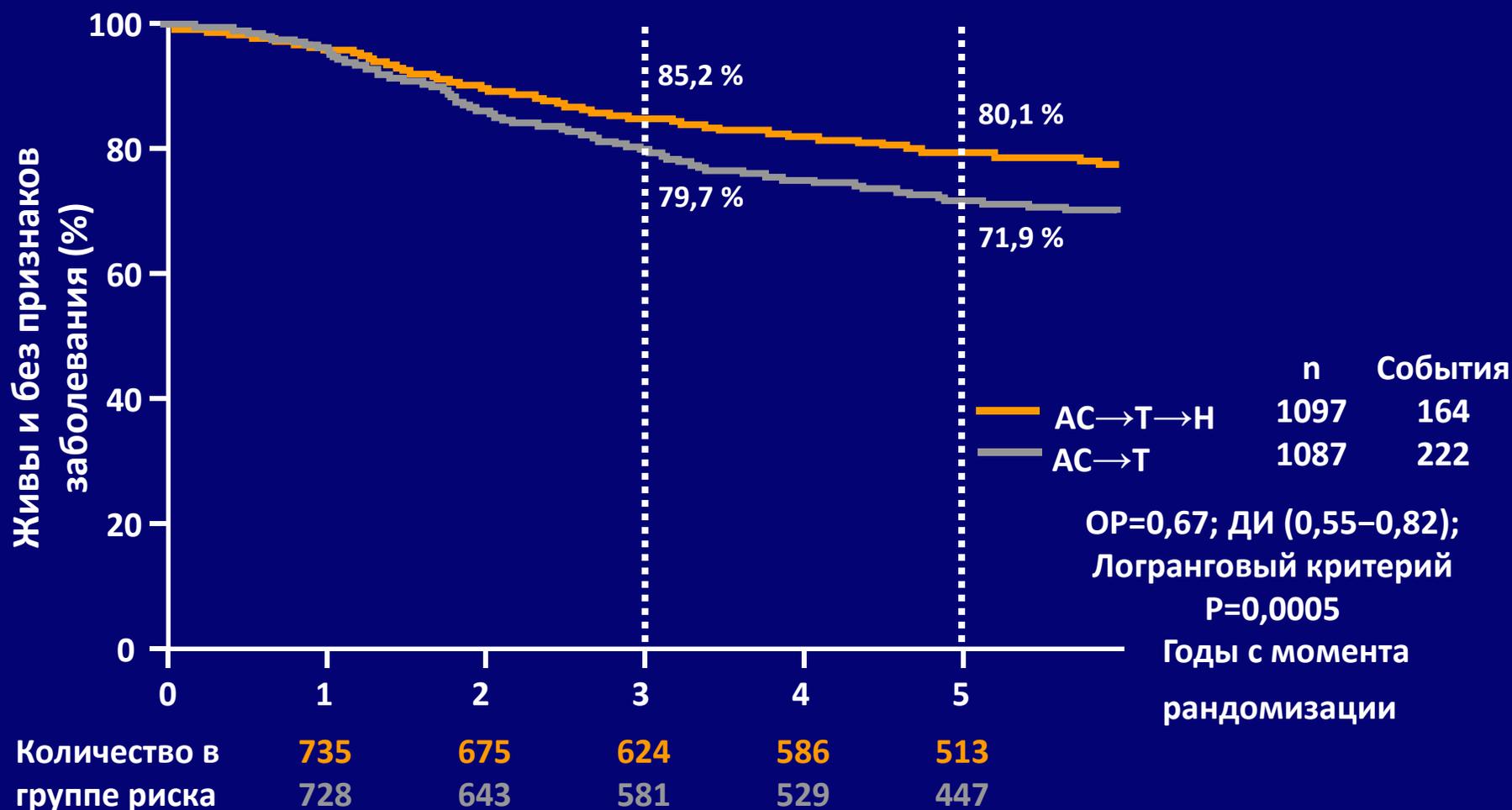
## Последовательная терапия



\*События в популяции в зависимости от назначенного лечения: рецидив опухоли, рак контралатеральной молочной железы, вторая первичная опухоль, смерть.



# Обновленные результаты анализа исследования N9831: выживаемость без прогрессирования заболевания: последовательная терапия



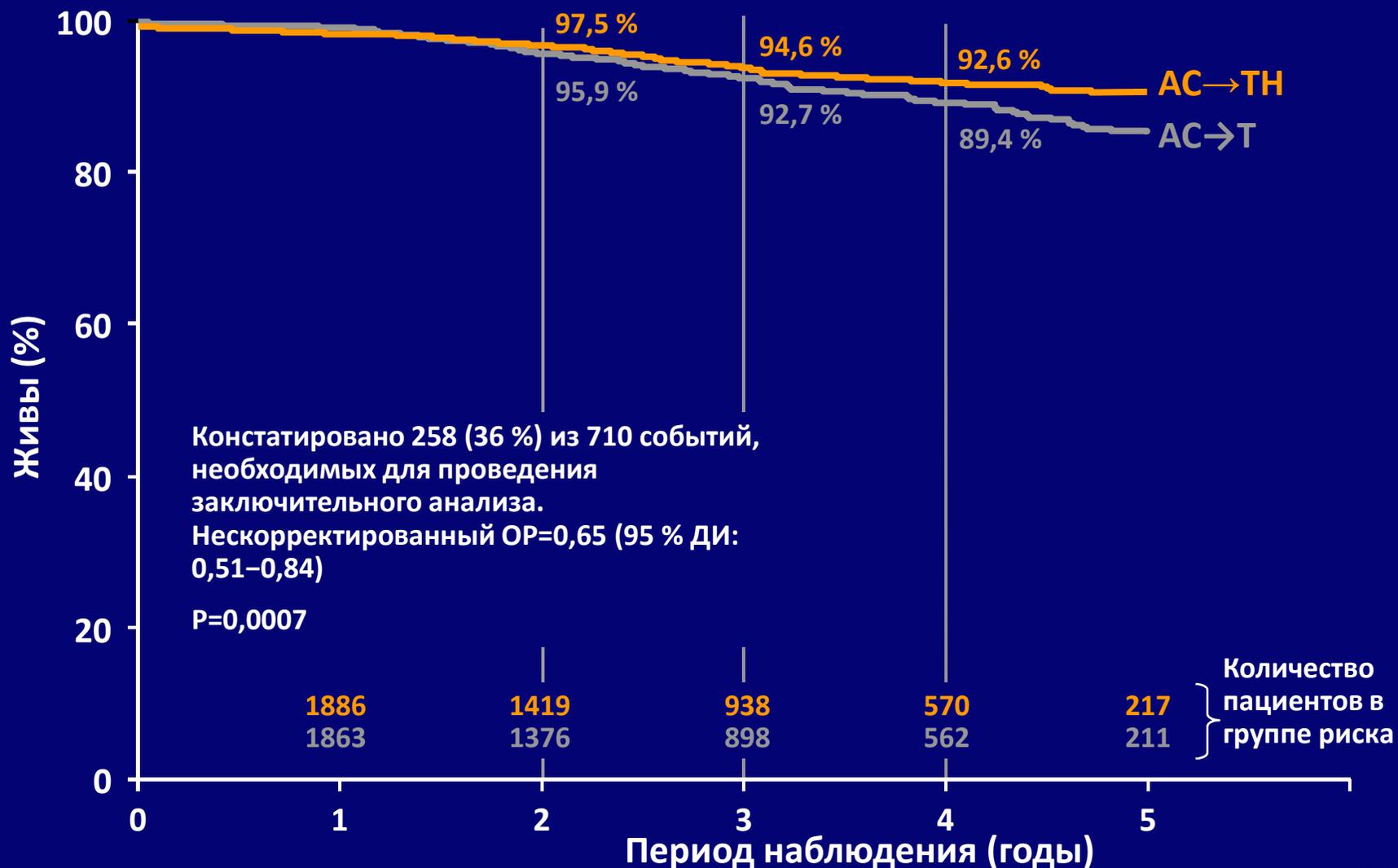
Цензурированная популяция; медиана длительности наблюдения – 5,5 лет.

Perez et al. 2009



# Объединенный анализ: общая выживаемость \*

## Последовательная терапия

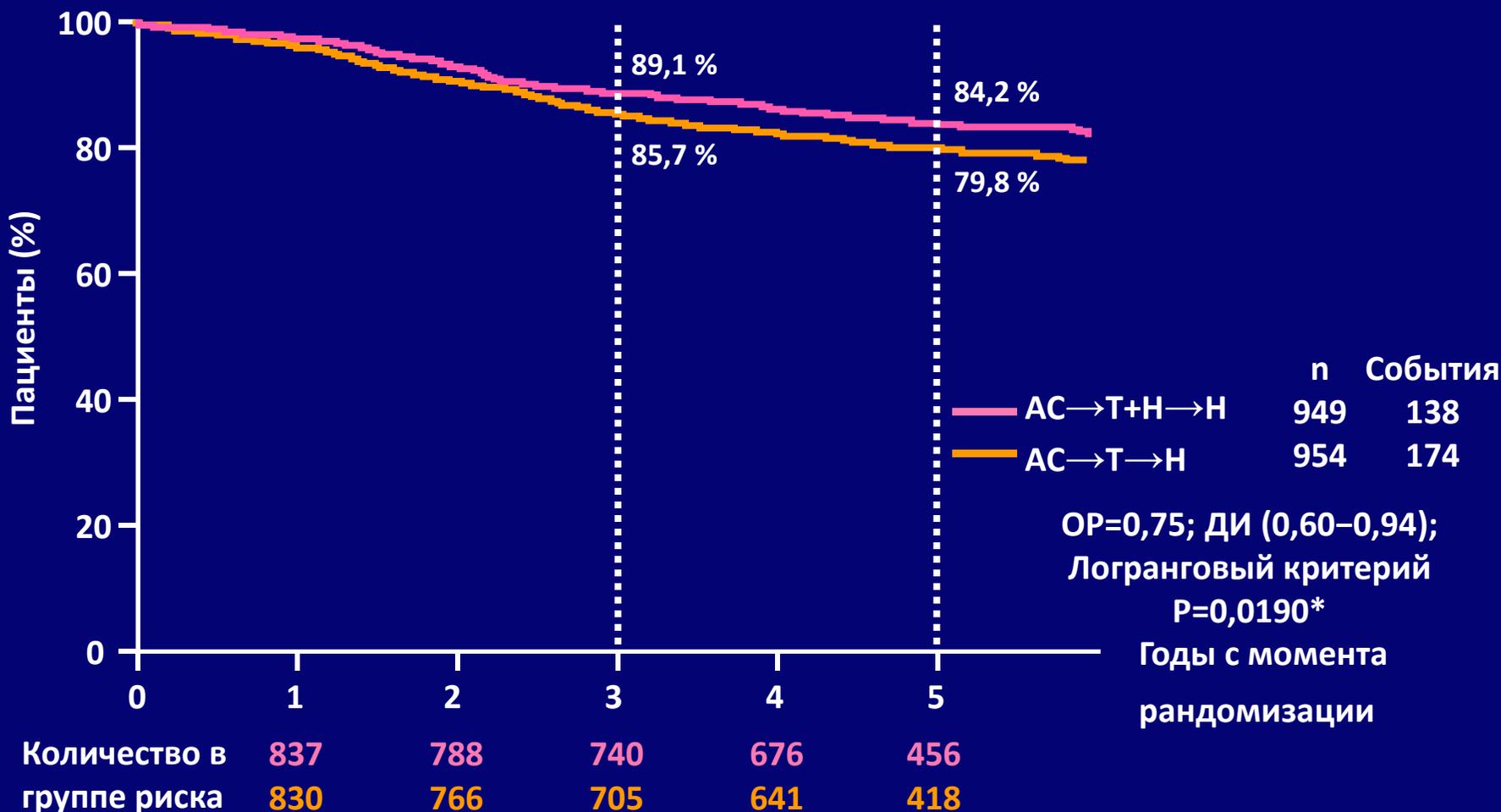


\*В зависимости от назначенного лечения

Perez et al. 2007



# Обновленные результаты анализа исследования N9831: выживаемость без прогрессирования заболевания: последовательная терапия по сравнению с параллельной



Цензурированная популяция; медиана длительности наблюдения – 5,5 лет; \*уровень значимости p=0,00116.



# Сравнение выживаемости без прогрессирования заболевания

Объединенный анализ (N9831/B31), медиана длительности наблюдения ~3 года<sup>1</sup>

Отсутствие Герцептина по сравнению с параллельной терапией

Попарные сравнения	Количество событий	P	Скорректированный ОР* (95 % ДИ)
АС→Т по ср. с АС → Т+Н → Н	619	<0,00001	0,48 (0,41–0,57)

\*Стратифицированный по состоянию лимфоузлов и рецепторному статусу.

Анализ исследования N9831, медиана длительности наблюдения >5 лет<sup>2</sup>

Отсутствие Герцептина по сравнению с параллельной терапией

Попарные сравнения	Количество событий	P	Скорректированный ОР* (95 % ДИ)
<b>A</b> <b>B</b> АС→Т по ср. с АС → Т → Н (n=2184)	386	0,0005	0,67 (0,55–0,82)
<b>B</b> <b>C</b> АС → Т → Н по ср. с АС → Т+Н → Н (n=1903)*	312	0,0190	0,75 (0,60–0,94)

\*Исключая пациентов **Группы В**, включенных в нее после досрочного закрытия **Группы С**.

<sup>1</sup>Perez EA et al: J Clin Oncol 2007;25(18S):6S; Abstr #512

<sup>2</sup>Perez EA et al: SABCS 2009; Abstr #701



# Сравнение общей выживаемости

Объединенный анализ (N9831/V31), медиана длительности наблюдения ~3 года<sup>1</sup>.

Отсутствие Герцептина по сравнению с параллельной терапией

Попарные сравнения	Количество событий	P	Скорректированный ОР* (95 % ДИ)
AC→T по ср. с AC → T+N → N	258	0,0007	0,65 (0,51–0,84)

Анализ исследования N9831, медиана длительности наблюдения >5 лет<sup>2</sup>

Отсутствие Герцептина по сравнению с параллельной терапией

	Попарные сравнения	Количество событий	P	Скорректированный ОР* (95 % ДИ)
<b>A</b>	AC→T по ср. с AC → T → N (n=2184)	220	0,281	0,86 (0,65–1,13)
<b>B</b>	AC → T → N по ср. с AC → T+N → N (n=1903)*	168	0,135	0,79 (0,59–1,08)

\*Исключая пациентов Группы B, включенных в нее после досрочного закрытия Группы C.

<sup>1</sup>Perez EA et al: J Clin Oncol 2007;25(18S):6S; Abstr #512

<sup>2</sup>Perez EA et al: SABCS 2009; Abstr #701



# Переносимость со стороны сердца (N9831)

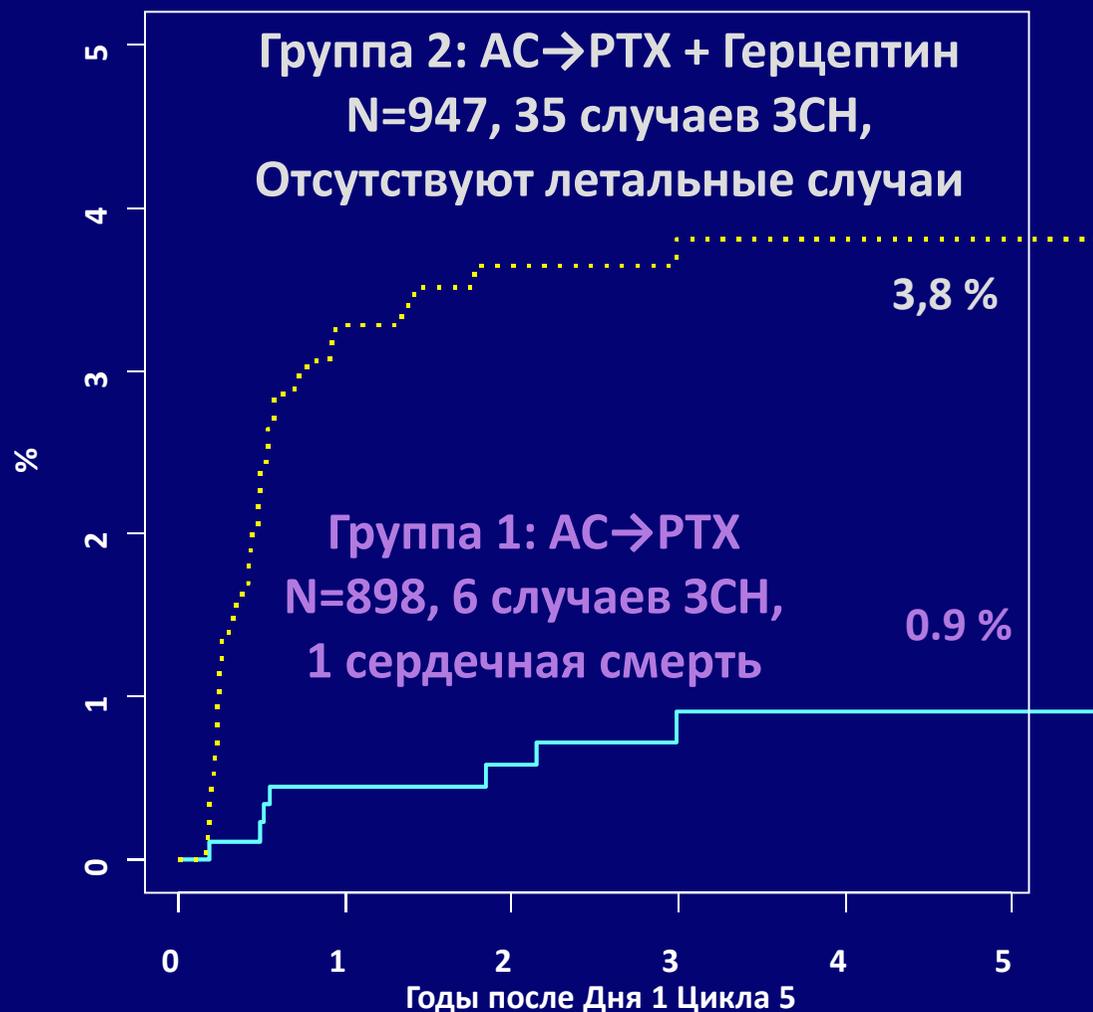
## Общая частота сердечных событий

Время после начала терапии	АС→Т+Н (n=570) %	АС→Т* (n=664) %
6 месяцев	2,5	0
1 год	3,3	0
2 года	3,3	0.2
3 года	3,3	0,3
Количество событий	19 случаев ЗСН	2 случая ЗСН 1 случай сердечной смерти

\*Пациенты, рандомизированные для получения терапии АС→Т, но получавшие Герцептин, были цензурированы на дату первого введения данного препарата. ЗСН – застойная сердечная недостаточность



# Суммарная частота сердечных событий в когорте пригодных для оценки пациентов (NSABP B-31)



Годы после Дня 1 Цикла 5	Частота в Группе 1 (%)*	Частота в Группе 2 (%)	Количество в группе риска
1,0	0,5	3,3	1678
2,0	0,6	3,6	1271
3,0	0,9	3,8	907
4,0	0,9	3,8	569
5,0	0,9	3,8	186

\*Цензурированы НЯ, зарегистрированные у пациентов Группы 1 после перевода на альтернативную терапию.



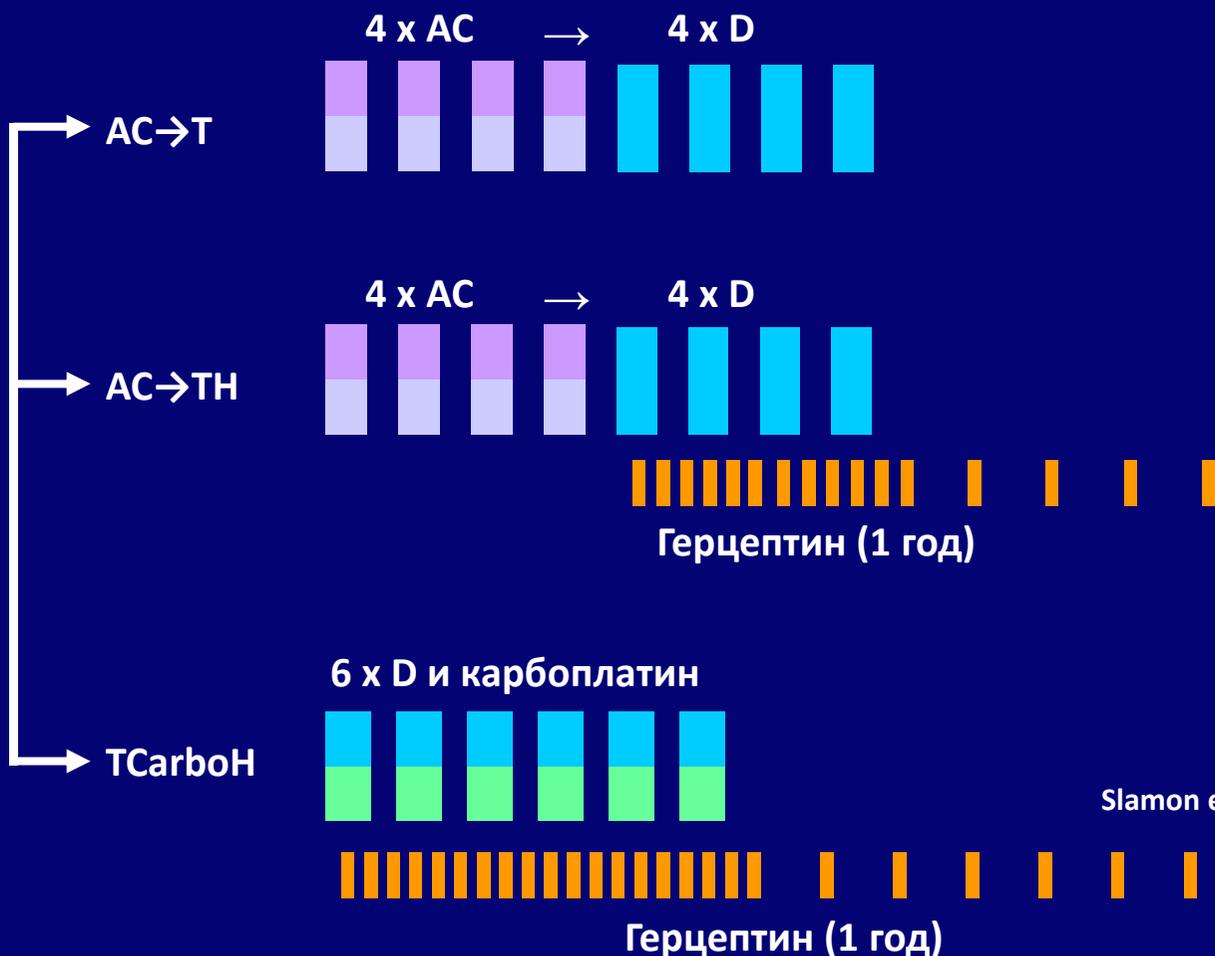
# Исследование BCIRG 006: дизайн

FISH+

РМЖ ранней стадии с наличием метастатического поражения регионарных лимфоузлов или при его отсутствии, но при высоком риске рецидива

n=3222

Стратификация по состоянию регионарных лимфоузлов и рецепторному статусу опухоли

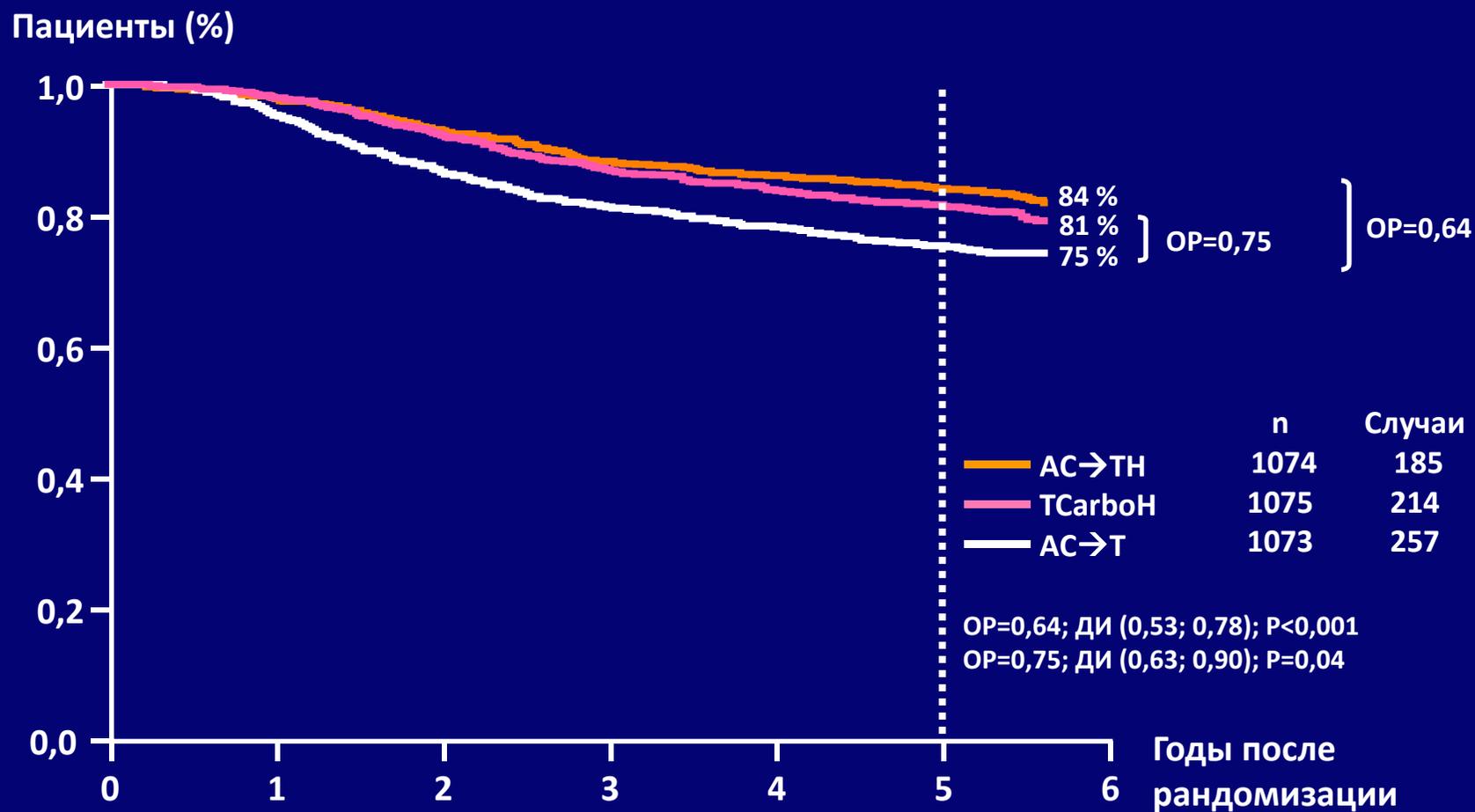


Slamon et al. 2006

Доксорубин/циклофосфамид (60/600 мг/м<sup>2</sup>), каждые 3 недели x 4; доцетаксел (100 мг/м<sup>2</sup>), каждые 3 недели x 4 (75 мг/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели x 6 в комбинации с карбоплатином); карбоплатин (AUC 6, каждые 3 недели x 6) + герцептин (8 мг/кг, нагрузочная доза, затем - 6 мг/кг, каждые 3 недели (2 мг/кг еженедельно) в течение 12 месяцев.



# Исследование BCIRG 006: выживаемость без признаков заболевания (третий промежуточный анализ)



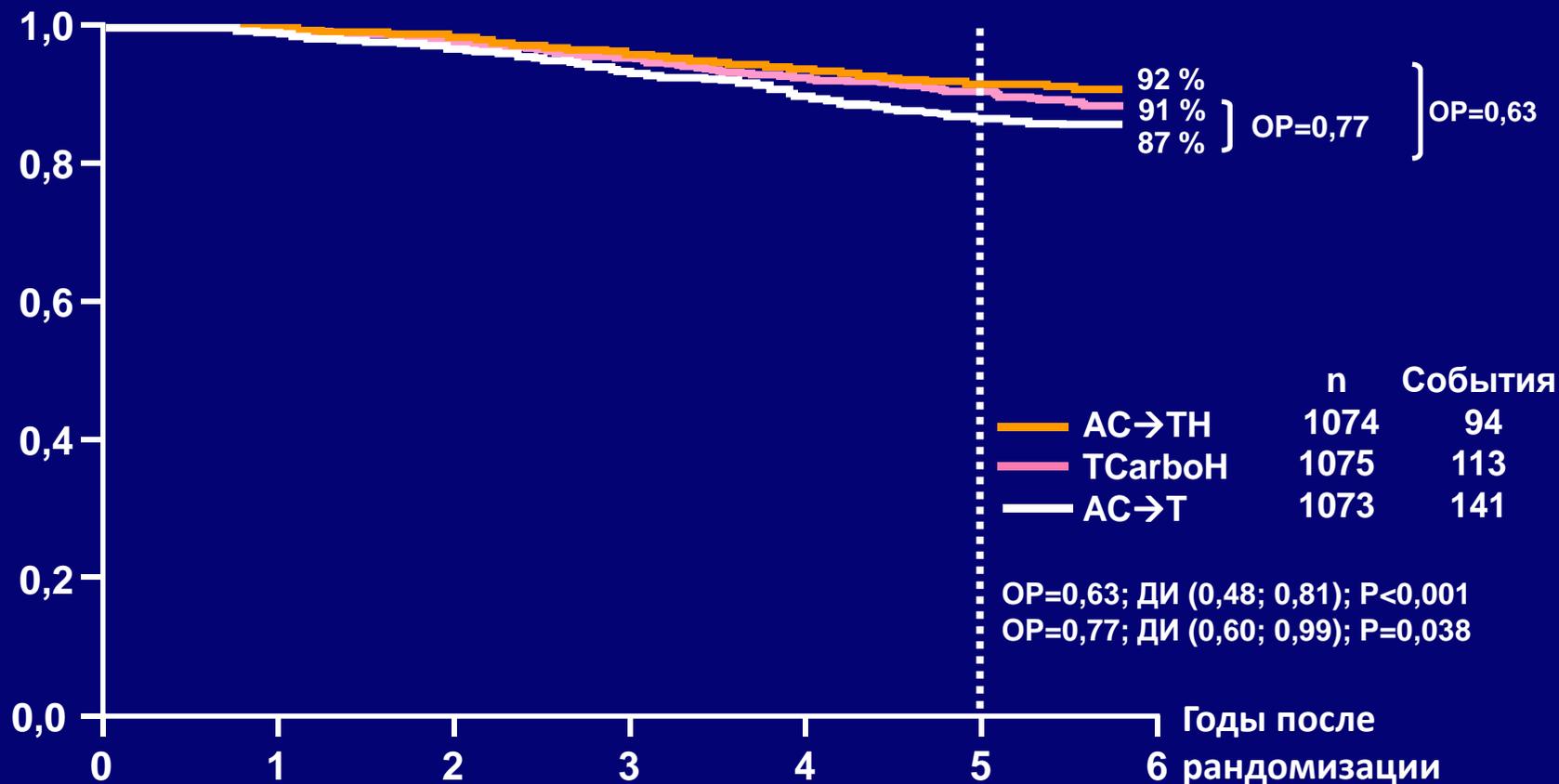
Медиана длительности наблюдения: 5 лет.

Slamon et al. 2009



# Исследование BCIRG 006: общая выживаемость (третий промежуточный анализ)

Пациенты (%)

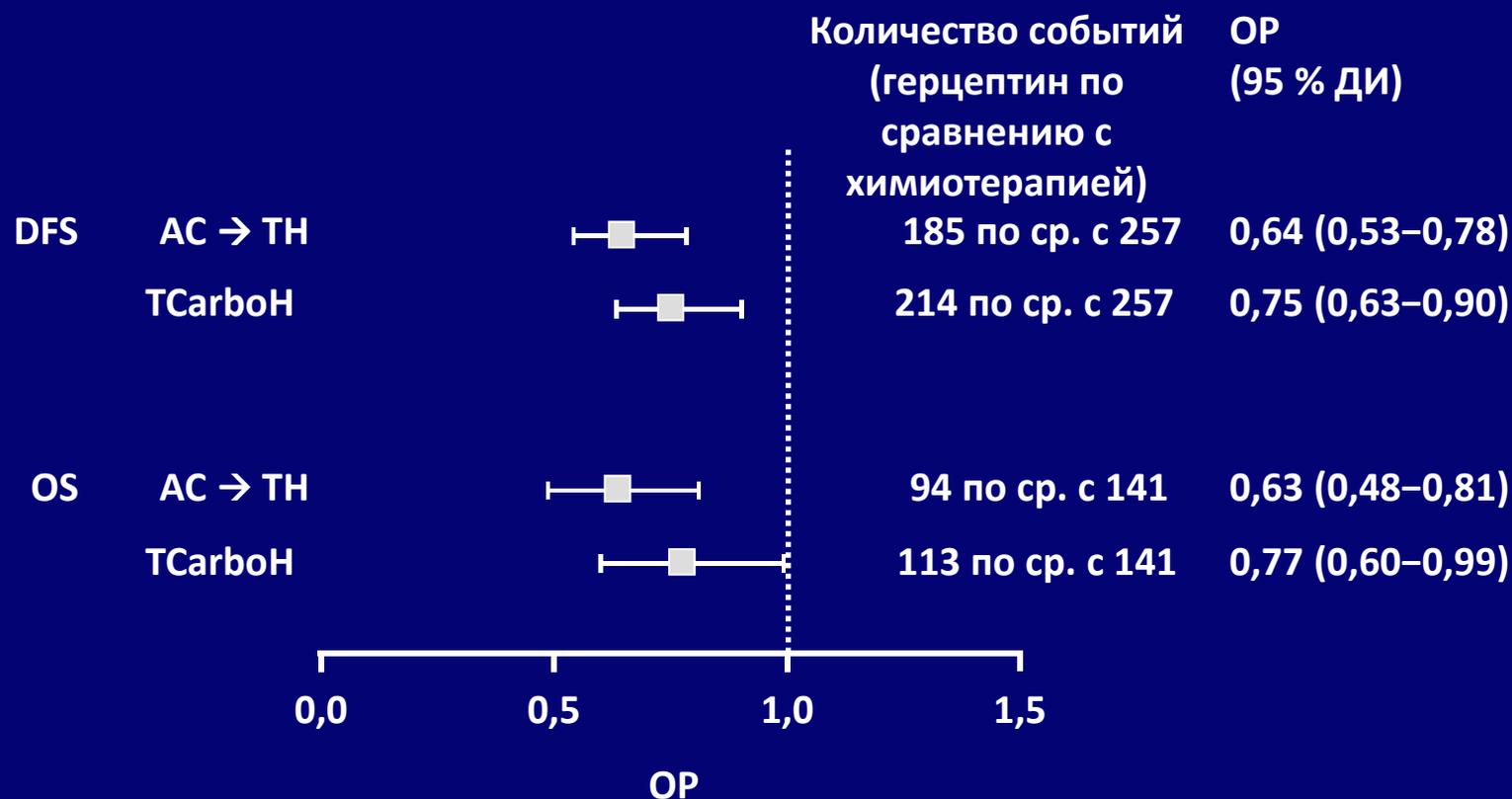


Медиана длительности наблюдения: 5 лет.

Slamon et al. 2009



# BCIRG 006: данные по эффективности (третий промежуточный анализ)





# SCIRG 006: сердечная смерть и ЗСН, верифицированные Независимым комитетом экспертов

	AC→T n=1050 (%)	AC→TH n=1068 (%)	TCH n=1056 (%)
Сердечная смерть	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Дисфункция левого желудочка (ЗСН), 3/4 степени	3/4/7	17/20/21	4/4/4

P=0,0121

P<0,001



## Опубликованы рекомендации по применению Герцептина в сочетании с химиотерапией (последовательному и параллельному)

Рекомендация	Параллельно	Последовательно
Рекомендации NCCN по клинической практике в онкологии: рак молочной железы (версия 2.2011)	✓	✓
Общее мнение экспертов в Сент-Галлене 2007 и 2009	✓	✓
Рекомендации AGO (Германия) <i>“Gynäkologische Onkologie Commission Mamma”</i> (версия на английском языке 11.1.0)	✓	✓
INCA (Франция) <i>“Référentiels de Bon Usage Hors GHS Cancers du sein”</i> (октябрь, 2010)	✓	✓



## Ключевые положения

- Результаты трех крупных клинических исследований (NSABP B-31, NCCTG N9381 и BCRC 006), включивших в общей сложности более 7000 пациентов, подтверждают результаты исследования HERA, продемонстрировав, что проведение адъювантной терапии Герцептином длительностью 1 год достоверно улучшает выживаемость без признаков заболевания и общую выживаемость при HER2-позитивном раке молочной железы на ранних стадиях
  - Эти данные коррелируют с данными о том, что терапия Герцептином в течение 1 года обеспечивает наивысшую вероятность излечения HER2-позитивного рака молочной железы на ранних стадиях
- Положительное заключение CHMP касается как параллельного, так и последовательного адъювантного применения Герцептина в сочетании с химиотерапией (на основе таксана или карбоплатина)
  - Поэтому Герцептин остается основой терапии HER2-позитивного рака молочной железы на ранних стадиях
  - Положительное заключение также отражает тот факт, что Герцептин достоверно улучшает как выживаемость без признаков заболевания, так и общую выживаемость, вне зависимости от использовавшегося режима химиотерапии, в том числе не содержащих антрациклины
- Возможность применения Герцептина как параллельно, так и последовательно по отношению к химиотерапии (на основе таксанов или карбоплатина) при HER2-позитивном раке молочной железы на ранних стадиях обеспечивает максимальную гибкость при выборе тактики лечения отдельных пациентов.