

Ravimi trastuzumabemtansiin (Kadcyla) lisamine teenusele „Rinnakasvajate kemoterapiakuur“ (314R), taotlus nr 1070.

Täiendavad efektiivsus- ja ohutusandmed Kadcyla (trastuzumabemtansiin; T-DM1) uuringutest EMILIA, TH3RESA ning KAMILLA.

Tegemist on III-faasi randomiseeritud uuringute (EMILIA, TH3RESA) ja III-b faasi ohutusuuringuga (KAMILLA) kauglearenenud HER2-positiivse rinnavähi ravis.

Lühikokkuvõtte uuringute lõpptulemustest:

EMILIA uuringu^{1,2} üldelulemuse (OS) lõplikud andmed³ avaldati kirjeldava statistikana, kuna esmane tulemusnäitaja – OS oli saavutatud juba varem (juulis 2012) ja seejärel lubati kontrollrühma patsientidel ravivahetust Kadcyla (trastuzumabemtansiin) ravile (27,9%).

Üldelulemuse (OS) esmased andmed avaldati kui 50% juhtudest oli toimunud:

- Kadcyla (trastuzumabemtansiin) **pikendas OS** statistiliselt oluliselt võrreldes kontrollrühmaga (lapatiniib+kapetsitabiin): **+ 5,8 kuud (mediaan 30,9 vs 25,1 kuud); HR= 0,68; 95%CI: 0,55-0,85; p<0,001;**

Lõplikud OS andmed avaldati detsembris 2015³:

- **OS** Kadcyla (trastuzumabemtansiin) rühmas vaatamata ravivahetusele ja järgnevatele raviridadele oli **oluliselt parem** kui kontrollrühmas: **+ 4 kuud (mediaan 29,9 vs 25,9 kuud); HR=0,75; p=0,0003**, mis kinnitab üldelulemuse esmase analüüsi tulemusi.

TH3RESA uuringu **esmane OS analüüs** tehti kui 21% juhtudest oli toimunud (veebruar 2013) ja see näitas OS trendi paremusele Kadcyla (trastuzumabemtansiin) rühmas⁴.

Detsembris 2015 avaldatud **OS** andmed pärinevad **teisest vaheanalüüsist**⁵ (67% juhtudest toimunud, veebruar 2015) ja kinnitavad Kadcyla (trastuzumabemtansiin) statistilist ja kliinilist olulist paremust võrrelduna kontrollrühmaga: **+ 6,9 kuud (mediaan 22,7 vs 15,8 kuud); HR=0,68; 95%CI: 0,54-0,85; p=0,0007**; kusjuures alates septembrist 2012 oli lubatud ravivahetust keemiaravirühmast Kadcyla (trastuzumabemtansiin) ravile.

NB! OS lõplikku analüüsi on kaasatud ka ravivahetusega patsiendid (47%).

OS olulist paremust täheldati kõikidel määratletud alagrupidel sõltumata vanusest, vistseraalsete metastaaside haaratusest, hormoonretseptorstaatusest, varasematest raviskeemidest ja raviridadest.

Kadcyla (trastuzumabemtansiin) monoravi pikendas progressioonivaba elulemuse (PFS) võrreldes kontrollrühmaga **+ 2,9 kuud (median 6,2 vs 3,3 kuud); HR=0.528, 95CI: 0,42-0,66; P<0.0001.**

TH3RESA uuringus kontrollrühmaks oli uurija poolt valitud raviskeemid, mis jagunesid vastavalt:

- trastuzumab + keemiaravi 68% (vinorelbin 32%, gemcitabin 16%, eribulin 9%, paclitaxel 9%, docetaxel 5%)
- trastuzumab + lapatiniib 10%;
- trastuzumab + hormoonravi 2%;
- lapatiniib + keemiaravi 3%
- ainult keemiaravi 17%

Kadcyla rühmas täheldati enam 3.-5. astme hemorraagiaid (4,2%) kui EMILIA uuringus (2,4%), kuid peab silmas pidama, et uuritavate patsientide populatsioon erineb. TH3RESA uuringu olid enamus 3. astme, vaid 1% oli 4.-5. astme hemorraagiad; fataalseid hemorraagiaid oli kaks – sub-arahnoidaalne ja ülemise seedetrakti hemorraagia (5).

Kahe uuringu omavahelisse võrdlusesse tuleb suhtuda ettevaatlikult, kuna uuringutes on kasutatud erinevat statistikat, erinev on patsientide populatsioon (1./2. rea ravina EMILIAS; TH3RESAs ≥3. rea ravina) ja kontrollrühma ravi (EMILIAS lapatiniib+kapetsitabiin; TH3RESAs uurija poolt valitud raviskeem).

6.-10.12.2016 toimunud SABCS (*San Antonio Breast Cancer Symposium*) avaldati IIIb-faasi ohutusuuringu KAMILLA esmased ohutus- ja efektiivsusandmed **kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasidega patsientide** alarühmas (20% üldpopulatsioonist; n=399).

KAMILLA uuring on III-b faasi avatud ohutusuuring tasrtuzumabemtansiiniga lokaalselt levinud või metastaatilistel HER2-positiivsetel rinnavähi patsientidel, kes olid eelnevalt saanud anti-HER ja keemiaravi.

Metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi korral esineb KNS metastaase 23-63% patsientidest⁷⁻⁹. KNS metastaaside tavaravi on kas kirurgiline, kogu aju kiiritusravi või stereotaktiline kiiritusravi kombinatsioonis süsteemse raviga¹⁰⁻¹².

III-faasi randomiseeritud uuringu EMILIA andmed näitavad olulist üldelulemuse (OS) paranemist ja head ohutusprofiili trastuzumabemtansiini lisamisel asümptomaatiliste KNS metastaasidega patsientide ravile².

Üldine **ohutusprofiil** KAMILLA uuringus oli sarnane nii KNS metastaasidega kui ilma metastaasideta patsientidel¹³ ning kooskõlas EMILIA uuringu andmetega.

Kõrvaltoimeid (≥3. raskusaste) raporteeriti KNS metastaasidega patsientidel 46%-l ja ilma metastaasideta alarühmas 39%-l. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines enam KNS metastaasidega patsientidel – 28% võrrelduna patsientidega, kellel need puudusid – 20%. Nendest tõsistest kõrvaltoimetest olid kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid 8% KNS metastaasidega alarühmas ja 1% alarühmas, kus KNS metastaase polnud.

Kokkuvõtte sagedasematest kõrvaltoimetest vastavalt KNS haaratusele:

kõrvaltoime kirjeldus	KNS metastaasidega patsiendid (n=399)	Ilma KNS metastaasideta patsiendid (n=1618)
iiveldus	33%	32%
peavalu	28%	21%
väsimus	28%	27%
asteenia	24%	24%
oksendamine	20%	14%
kõhukinnisus	20%	19%
ninaverejooks	16%	21%
ravi katkestamised kõrvaltoime tõttu	10%	12%
surm	3%	<1%

Progressioonivaba elulemuse mediaan (mPFS) oli numbriliselt väiksem KNS metastaasidega alarühmas – 5,5 kuud võrrelduna ilma metastaasideta patsientidel – 7,9 kuud¹³. See viitab asjaolule, et KNS metastaasidega patsientide prognoos on kehvem ning sellised patsiendid olid saanud eelnevalt enam raviridu¹⁴.

Uuringu vältel progresseerus haigus kesknärvisüsteemi 65 patsiendil (28%), kellest 37 olid KNS metastaasid uuringusse värbamisel ja 28 need värbamise hetkel puudusid. Need 65 patsienti jätkasid trastuzumabemtansiniga progressioonijärgselt. Progressioonijärgse ravi pikkus oli keskmiselt 6 kuud (0-30) ja keskmine aeg progressioonini 11,3 kuud (8,6-13,7).

Trastuzumabemtansiini toime KNS metastaasidesse

Möödetavate KNS metastaasidega patsientidel (n=126) vähenes 67%-l trastuzumabemtansiniga metastaaside maht, 21% neist patsientidest saavutasid täieliku- või osalise ravivastuse. 27 patsiendist, kes saavutasid stabiilse haiguse, kestis see enam kui kuus kuud. Need andmed kirjeldavad ilmekalt trastuzumabemtansiini toimet KNS metastaasidesse.

Patsiendid, kellel uuringusse värbamise hetkel KNS metastaase ei olnud ja kes said trastuzumabemtansiini kolmandas ja enamasti ravireas ($\geq 3L$), oli progressioonivaba elulemuse mediaan väiksem kui neil, kes said seda teises ravireas. Ehk mida varem alustada trastuzumabemtansiniraviga HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi ravis, seda parem tulemus saavutatakse.

Kokkuvõtteks:

Trastuzumabemtansiini on kahe III-faasi randomiseeritud uuringuga (EMILIA, TH3RESA) näidanud nii statistiliselt kui kliiniliselt olulist progressioonivaba ja üldelulemuse paremust võrrelduna standardraviga. Efektiivsusnäitajad paranesid HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi patsientidel teises ja järgnevatel raviviinides ning samuti juhul kui haigus oli progresseerunud 6 kuu jooksul peale adjuvantravi lõppu.

Trastuzumabemtansiini efektiivsusandmed KAMILLA uuringust tõendavad ravimi otsest toimet KNS metastaasidesse parandades kliiniliselt oluliselt progressioonivaba elulemust. Tegemist on siiani suurima KNS metastaase omavate HER2-positiivsete rinnavähi patsientide kohortiga, keda on ravitud HER2-blokaatoriga. Kadcyla (trastuzumabemtansiini) oluliselt parem efektiivsus ei suurenda ohutusriske ega halvenda patsiendi elukvaliteeti.

Viited:

1. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-1791. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020162>
2. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015; 26:113–119
3. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine improves overall survival versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer: Final results from the phase 3 EMILIA study. Poster presentation at the 2015 SABCs, Texas, USA, 8–12 December 2015 (Poster P4-14-01). http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_786&terms=
4. Krop Ian E, Kim S-B, González-Martín, A, et al Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70178-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-0)
5. Wilidiers H, Kim S-B, Gonzalez-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine improves overall survival versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Final overall survival results from the phase 3 TH3RESA study. Oral presentation at the 2015 SABCs, Texas, USA, 8–12 December 2015 (Abstract S5-05). http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_785&terms=
6. https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/register_2015/hinnangud/1070_mth_2015.pdf
7. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Clin Oncol* 2010; 28:3271-77

8. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from register. *Clin Cancer Res* 2011; 17:4834-43
9. Olson EM, Najita JS, Sohl J, et al. Clinical outcomes and treatment practice patterns of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the post-trastuzumab era. *Breast* 2013; 22:525-531
10. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2014; 32:2100-2108.
11. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:vii 11-9
12. NCCN 2016 guidelines;
https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
13. Montemurro F, et al. Safety and efficacy of trastuzumabemtansin in 399 patients with central nervous system metastases: Exploratory subgroup analysis from the KAMILLA study. SABCS 2016, abstract P1-12-10 (poster).
14. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder J, et al. Breast cancer metastases to the central nervous system. *Am J Path* 2005; 167:913-920