

Трастузумаб дерукстекан в сравнении с трастузумабом эмтанзином при раке молочной железы: обзор результатов исследования DESTINY-Breast03

Хавьер Кортес¹

¹ Отделение онкологии, Международный центр рака молочной железы (IBCC), Pangaea Oncology, Quiron Group, Барселона (Испания)

Первый проект представлен: 12 мая 2023 г.; принят к публикации: 21 сентября 2023 г.; опубликован онлайн: подлежит уточнению

Обзор

О чем этот обзор?

Это краткое изложение статьи о результатах исследования DESTINY-Breast03, которая была опубликована в журнале *New England Journal of Medicine* в марте 2022 года. В исследовании приняли участие 524 взрослых пациента с прогрессирующим раком молочной железы, который является HER2-положительным, что означает высокий уровень белка HER2. У всех участников исследования рак обострился после ранее проведенного лечения. Ранее участники получали лечение в виде комбинации препарата трастузумаб с таксан-содержащей химиотерапии. Исследователи хотели узнать, сможет ли препарат под названием трастузумаб дерукстекан (T-DXd) улучшить состояние участников исследования в большей степени, чем стандартное лечение. При стандартном лечении используется препарат трастузумаб эмтанзин (T-DM1). Исследователи изучили результаты этого исследования еще до его завершения. Вот обзор этих результатов.

Каковы результаты?

Исследователи обнаружили, что риск смерти или обострения рака у участников из группы T-DXd снизился на 72 % по сравнению с участниками из группы T-DM1. Это также называется выживаемостью без прогрессирования заболевания.

У 79,7 % участников в группе T-DXd опухоли значительно уменьшились или исчезли, тогда как в группе T-DM1 такого результата удалось достичь у 34,2 % участников.

В ходе исследования у 10,9 % участников, получавших T-DXd, возникли серьезные медицинские проблемы, связанные с приемом препарата, в то время как у получавших T-DM1, этот показатель составил 6,1 %.

У 10,5 % участников, получавших T-DXd, из-за приема препарата развилась интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) или пневмонит, а среди тех, кто принимал T-DM1, таких было 1,9 %. ИБЛ и пневмонит могут привести к серьезным заболеваниям легких.

Когда исследователи впервые изучили результаты, они еще не были уверены, что T-DXd, в конечном итоге, лучше способствует выживаемости участников, чем T-DM1. Но рассмотрев результаты более поздних этапов исследования, они убедились, что участники, принимавшие T-DXd, действительно прожили в целом дольше, чем те, кто принимал T-DM1. Эти новые результаты были опубликованы отдельно и не включены в этот обзор. Ссылку на подробную информацию о новых результатах можно найти в конце этого обзора.

Что означают полученные результаты?

T-DXd показал значительное общее преимущество для участников по сравнению с T-DM1. T-DXd может стать вариантом лечения для пациентов с прогрессирующим HER2-положительным раком молочной железы, ранее получавших лечение.

Для кого предназначена эта статья?

Этот обзор может быть полезен пациентам с HER2-положительным раком молочной железы, членам их семей и лицам, осуществляющим уход за больными. Статья также может быть полезна защитникам интересов пациентов и медицинским работникам, в том числе тем, кто ищет варианты лечения больных с HER2-положительным раком молочной железы.

Где можно найти оригинал статьи, на которой основан этот обзор?

Оригинальная публикация в журнале *New England Journal of Medicine* называется «Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer».

Вы можете бесплатно прочесть оригинал на сайте: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

Кто спонсировал это клиническое исследование?

Данное исследование финансировали компании Daiichi Sankyo Co., Ltd и AstraZeneca. Исследование было разработано и проведено компанией Daiichi Sankyo Co., Ltd. для сбора и анализа данных и одобрено институциональным наблюдательным советом в каждом партнерском медицинском учреждении. В марте 2019 года компания AstraZeneca заключила с компанией Daiichi Sankyo Co., Ltd договор о сотрудничестве в отношении препарата трастузумаб дерукстекан (T-DXd). Все авторы и спонсоры проекта принимали участие в обработке данных, составлении отчета, рецензировании рукописи и дали окончательное согласие на ее публикацию.

Что такое прогрессирующий HER2-положительный рак молочной железы?

У людей, страдающих **раком груди**, организм не в состоянии контролировать рост аномальных клеток в молочной железе. Эти лишние клетки могут образовывать опухоли, которые распространяются на другие органы.

HER2 — это тип белка, находящийся на поверхности некоторых клеток. Рак молочной железы, при котором наблюдается высокий уровень **HER2**, называется **HER2-положительным раком молочной железы**.

Часто клетки HER2-положительного рака груди быстро растут и распространяются на другие органы. Когда такое происходит, это называется прогрессирующим **HER2-положительным раком молочной железы**.

Как обычно лечат больных с прогрессирующим HER2-положительным раком молочной железы?

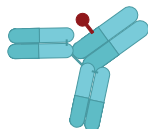
В настоящее время для лечения людей с прогрессирующим HER2-положительным раком молочной железы используются химиотерапевтические препараты, убивающие раковые клетки.

Существуют также одобренные препараты, которые не являются химиотерапевтическими и предназначены специально для больных с HER2-положительным раком молочной железы. Один из таких препаратов — трастузумаб. Трастузумаб — это искусственное антитело, которое присоединяется к белкам HER2 и блокирует рост опухоли. Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) — еще один препарат, который широко используется для лечения HER2-положительного рака молочной железы. T-DM1 содержит трастузумаб и химиотерапевтический препарат.

Несмотря на лечение этими препаратами, рак часто возвращается, поэтому исследователи ищут новые лекарства, способные лучше справляться с прогрессирующим HER2-положительным раком груди.

Что такое трастузумаб эмтанзин (T-DM1)?

T-DM1 — это:



препарат, состоящий из двух частей. Одна часть — трастузумаб, активное вещество, которое присоединяется к белку HER2, находящемуся на поверхности опухолевых клеток. Другая часть — химиотерапевтический препарат. Когда T-DM1 попадает в организм, трастузумаб прикрепляется к опухолевым клеткам, что помогает препарату T-DM1 доставить дозу химиотерапии непосредственно к клеткам и убить их.

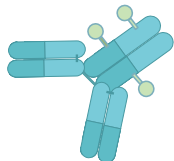


Вводится внутривенно.

На момент проведения данного исследования препарат T-DM1 уже был одобрен для применения в некоторых странах. В начале исследования T-DM1 был стандартным препаратом для лечения больных, у которых рак вернулся после первого проведенного лечения.

Что такое трастузумаб дерукстекан (T-DXd)?

Исследуемый препарат T-DXd, состоит из двух частей:



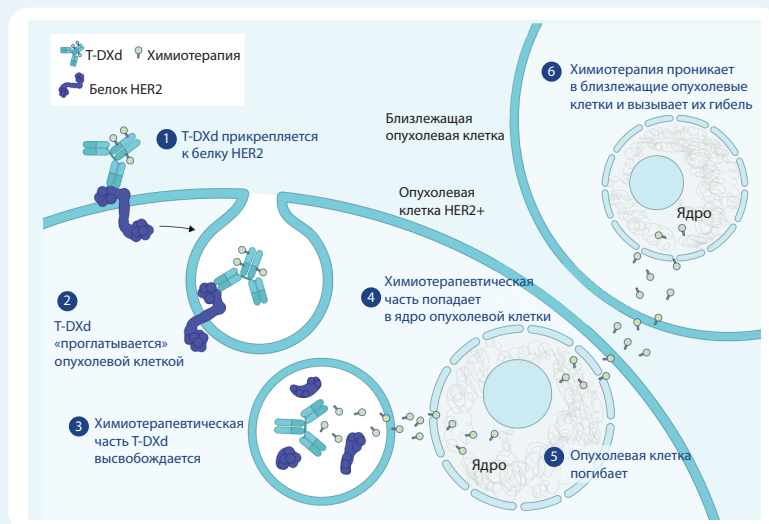
трастузумаба и химиотерапевтического препарата. **T-DXd** похож на **T-DM1**, но содержит другой химиотерапевтический препарат и более высокую долю этого препарата в каждой дозе.



Вводится внутривенно.

Исследователи хотели узнать, насколько эффективен T-DXd по сравнению с T-DM1 и насколько он безопасен.

Как действует препарат T-DXd?



Более подробную информацию о том, как действует T-DXd, можно найти на сайте: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2023-0245>.

Об исследовании DESTINY-Breast03



Цели исследования

- Узнать, действует ли T-DXd лучше, чем T-DM1, при лечении людей с прогрессирующим HER2-положительным раком молочной железы
- Узнать, безопасен ли T-DXd для людей с прогрессирующим HER2-положительным раком молочной железы



- Продолжается, начато в июле 2018 г.
- Результаты проанализированы в мае 2021 года

524
участника

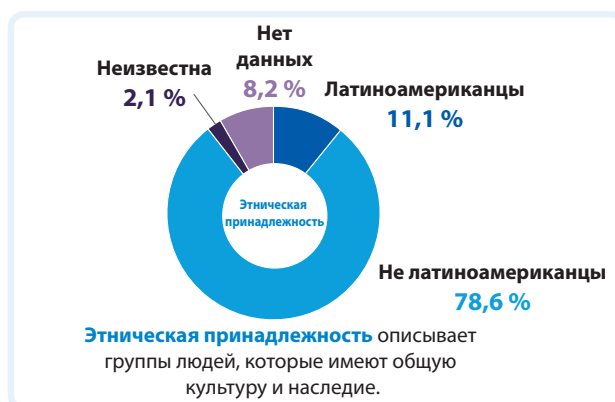
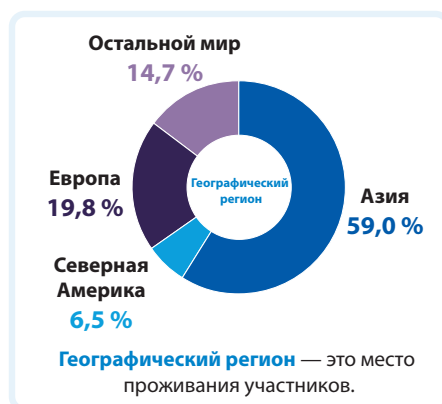


Данное исследование было **открытым**. Этот термин означает, что все участники, исследователи и врачи знали, какое лечение получал каждый участник.

Об участниках исследования DESTINY-Breast03

В исследовании принимали участие:

возраст
20–83
лет



Все участники исследования:

- ✓ Имели **местнораспространенный** или **метастатический** HER2-положительный рак молочной железы
- ✓ Испытывали ухудшение состояния после прохождения одного или обоих из двух различных видов лечения: трастузумабом и таксан-содержащей химиотерапией

Местнораспространенный: рак распространился на соседние структуры из органа, в котором он возник.

Метастатический: рак распространился на отдаленные органы.

Никто из участников исследования:

- ✗ Ранее не получал лечения от прогрессирующего рака препаратами, аналогичными T-DXd или T-DM1
 - Этот класс препаратов называется *конъюгатами антитело-лекарство*
- ✗ Ранее не нуждался в стероидах для лечения неинфекционного **пневмонита** или **интерстициальной болезни легких (ИБЛ)**
- ✗ На момент включения в исследование не имел подозрений на ИЛД или пневмонит
- ✗ Не имел опухоли головного мозга, сопровождавшейся симптомами или нуждавшейся в лечении

Пневмонит: воспаление легочной ткани.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ): группа неинфекционных заболеваний легких, которые могут вызывать рубцевание и потерю эластичности легочной ткани.

Как проводилось исследование?



Каковы результаты?

Чтобы сравнить эффективность T-DXd и T-DM1, исследователям нужно было получить ответы на несколько вопросов.

Один из них — вызвали ли препараты уменьшение или исчезновение опухолей у участников. Для определения этого показателя использовался набор правил под названием «Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение» (RECIST). С помощью RECIST классифицировали реакцию каждой опухоли на лечение. Категории были следующие:

- Полный ответ: опухоль полностью исчезла
- Частичный ответ: опухоль уменьшилась как минимум на 30 %
- Стабилизация заболевания: опухоль осталась прежнего размера и состояние не ухудшилось
- Прогрессирование заболевания: опухоль увеличилась и состояние ухудшилось

Помог ли T-DXd участникам исследования прожить дольше без обострения рака?

ДА

По сравнению с T-DM1 препарат T-DXd снизил риск смерти или ухудшения состояния больных раком на **72 %**.



75,8 % участников группы T-DXd были живы без обострения рака спустя 12 месяцев.

Чтобы ответить на этот вопрос, исследователи рассчитали **выживаемость без прогрессирования заболевания**. Это означает, как долго участники прожили без обострения рака после лечения.



34,1 % участников группы T-DM1 были живы без обострения рака спустя 12 месяцев.

Многие ли участники полностью или частично ответили на T-DXd?

ДА

79,7 % участников полностью или частично ответили на T-DXd.

Чтобы ответить на этот вопрос, исследователи рассчитали **общий ответ**. Это означает количество участников, чьи опухоли ответили на лечение во время исследования. Для этого исследователи проанализировали снимки опухолей участников.

34,2 % участников полностью или частично ответили на T-DM1.

Помог ли T-DXd участникам прожить дольше?

На момент анализа результатов исследования исследователи еще не могли с уверенностью сказать, что T-DXd помог участникам прожить дольше.



94,1 % участников группы T-DXd были живы спустя 12 месяцев.

Чтобы ответить на этот вопрос, исследователи рассчитали **общую выживаемость**. Это означает, сколько времени прожили участники после приема T-DXd или T-DM1.



85,9 % участников группы T-DM1 были живы спустя 12 месяцев.

Рассмотрев результаты более поздних этапов исследования, исследователи убедились, что участники, принимавшие T-DXd, действительно прожили в целом дольше, чем те, кто принимал T-DM1. Эти новые результаты были опубликованы отдельно и не включены в этот обзор. Ссылку на подробную информацию о новых результатах можно найти в конце этого обзора.

У скольких участников наблюдались нежелательные явления, связанные с приёмом лекарственных препаратов?

В данном обзоре медицинские проблемы, возникшие во время исследования, называются «нежелательные явления». Нежелательное явление считается «серьезным», если оно угрожает жизни, вызывает долговременные проблемы или необходимость в стационарном лечении.

Ниже перечислены нежелательные явления, которые, по мнению врачей, могут быть связаны с лечением, проводимым в рамках исследования. Они известны как «нежелательные явления, связанные с приёмом лекарственных препаратов». Чтобы точно определить, связано ли то или иное нежелательное явление с исследуемым препаратом, необходимо провести множество исследований.

Медицинские проблемы, указанные ниже, относятся только к тем участникам, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата. В это число входят 257 участников, получавших T-DXd, и 261 участник, получавший T-DM1.

У скольких участников наблюдались нежелательные явления, связанные с приемом лекарственного препарата?

У скольких участников наблюдались серьезные нежелательные явления, связанные с приемом лекарственного препарата?

Сколько участников покинули исследование из-за нежелательных явлений, связанных с приемом лекарственного препарата?

T-DXd



98,1 %

(252 из 257 участников)



10,9 %

(28 из 257 участников)



12,8 %

(33 из 257 участников)

T-DM1



86,6 %

(226 из 261 участника)



6,1 %

(16 из 261 участника)



5,0 %

(135 из 261 участника)

Никто из участников этого исследования не умер из-за нежелательных явлений, связанных с приёмом лекарственных препаратов.

Какие нежелательные явления, связанные с приёмом лекарственных препаратов, наблюдались чаще всего?

Ниже приведены наиболее распространенные нежелательные явления, связанные с приёмом лекарственных препаратов. Были и другие нежелательные явления, связанные с приёмом лекарственных препаратов, но они наблюдались у меньшего числа участников. У некоторых участников могло возникнуть более одного нежелательного явления, связанного с приёмом лекарственных препаратов.

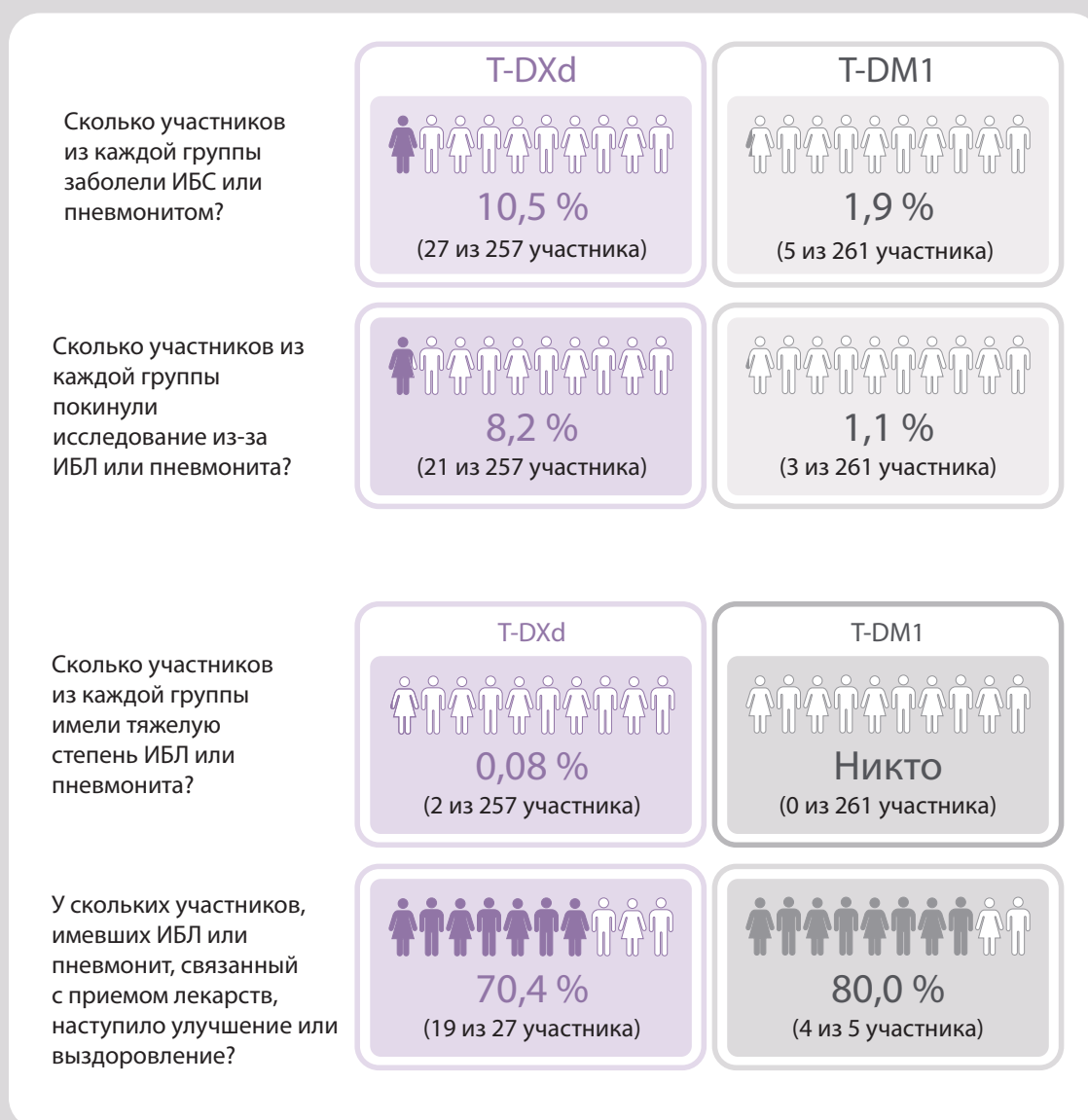


Какие нежелательные явления, связанные с приёмом лекарственных препаратов, возникающие у участников, представляли особый интерес?

В этом исследовании ученые хотели выяснить, наблюдались ли у участников те же нежелательные явления, которые были отмечены в предыдущих исследованиях T-DXd. Эти эффекты были названы «нежелательными явлениями, представляющими особый интерес».

Одним из нежелательных явлений, представляющих особый интерес, является интерстициальная болезнь легких (ИБЛ), которая приводит к рубцеванию легочной ткани. Это затрудняет дыхание и поступление достаточного количества кислорода в кровь. Еще одно нежелательное явление, представляющее особый интерес, — пневмонит, при котором легкие отекают или раздражаются.

Если во время исследования у участников появлялся один из этих симптомов, включая лихорадку, кашель или одышку, они сразу же прекращали прием T-DXd. Если симптомы выражались в средней или более тяжелой степени, больные прекращали прием T-DXd навсегда и начинали принимать стероиды.



Ни у кого из участников не было угрозы для жизни и никто не умер от ИБЛ.

Что означают полученные результаты?

- По сравнению с T-DM1 препарат T-DXd снизил риск смерти или ухудшения состояния больных раком на 72 %
- У большинства участников группы T-DXd (79,7 %) наступила полная или частичная ремиссия рака, тогда как в группе T-DM1 этот показатель составил 34,2 %
- Когда исследователи впервые изучили результаты, они еще не были уверены, что в конечном итоге, T-DXd лучше способствует выживаемости участников, чем T-DM1. Но рассмотрев результаты более поздних этапов исследования, они убедились, что участники, принимавшие T-DXd, действительно прожили в целом дольше, чем те, кто принимал T-DM1. Эти новые результаты были опубликованы отдельно и не включены в этот обзор. Ссылку на подробную информацию о новых результатах можно найти в конце этого.
- В целом, у 10,9 % участников, получавших T-DXd, возникли серьезные нежелательные явления, связанные с приемом препарата, в то время как у получавших T-DM1 этот показатель составил 6,1 %
- T-DXd может повысить риск развития ИБЛ. Пациенты и их лечащие врачи должны внимательно следить за появлением признаков и симптомов ИБЛ и быть открытыми для их обсуждения, чтобы выявить заболевание на ранней стадии и начать его лечение
- T-DXd может стать вариантом лечения для людей с прогрессирующим HER2-положительным раком молочной железы

Где читатели могут найти дополнительную информацию?

Оригинальная публикация в журнале *New England Journal of Medicine* называется «Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer».

Вы можете прочесть оригинал статьи на сайте: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

Более новая статья об исследовании DESTINY-Breast03 была опубликована в журнале *The Lancet* в январе 2023 года. В ней содержатся результаты, которые не вошли в данный обзор, в том числе результаты, показывающие, что в целом T-DXd помог участникам прожить дольше, чем это сделал T-DM1.

Вы можете прочесть эту публикацию на сайте:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02420-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02420-5/fulltext)

Подробнее об исследовании DESTINY-Breast03 можно прочесть на следующих сайтах:

- Введите номер исследования NCT03529110 в поле поиска «Other terms» на сайте www.clinicaltrials.gov.
- Введите идентификатор EudraCT 2018-000222-61 в поле поиска на сайте www.clinicaltrialsregister.eu.

Если вы участвовали в исследовании и у вас есть вопросы о результатах этого исследования, пожалуйста, обратитесь к врачу или персоналу вашего исследовательского центра.

Благодарности

Компании Daiichi Sankyo и AstraZeneca выражают благодарность участникам клинического исследования, членам их семей и лицам, осуществляющим уход за ними. Они также хотели бы поблагодарить сотрудников исследовательских центров, которые заботились об участниках клинического исследования.

Декларация о финансовых и конкурирующих интересах

Хавьер Кортес уведомляет о получении личных гонораров за консультации и консультативные услуги от компаний Roche, Celgene, Cellectia, AstraZeneca, Seattle Genetics, Daiichi Sankyo, Erytech, Athenex, Polyphor, Lilly, Merck Sharp & Dohme, GSK, Leuko, Bioasis, Clovis Oncology, Boehringer Ingelheim, Ellipses, HiberCell, BioInvent, Gemoab, Gilead, Menarini, Zymeworks, Reveal Genomics, Expres2ion Biotechnologies; получении дохода от преподавательской, научной и творческой деятельности, медицинской практики от Roche, Novartis, Celgene, Eisai, Pfizer, Samsung Bioepis, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Daiichi Sankyo, AstraZeneca; получении финансирования исследований в институте от Roche, Ariad Pharmaceuticals, AstraZeneca, Baxalta GMBH/Servier Affaires, Bayer Healthcare, Eisai, F. Hoffman-La Roche, Guardant Health, Eisai, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Piquar Therapeutics, Puma C, Queen Mary University of London; получении акций от MedSIR, Nektar Pharmaceuticals, Leuko (на имя родственника); получении оплаты проезда, проживания и расходов от Roche, Novartis, Eisai, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Gilead и сообщает о наличии следующих патентов: Pharmaceutical Combinations of A Pi3k Inhibitor And A Microtubule Destabilizing Agent. Javier Cortés Castán, Alejandro Piris Giménez, Violeta Serra Elizalde. WO 2014/199294 A. ISSUED, Her2 as a predictor of response to dual HER2 blockade in the absence of cytotoxic therapy. Aleix Prat, Antonio Llombart, Javier Cortés. US 2019/ 0338368 A1. LICENSED.

Декларация о написании медицинской документации

Написание медицинской документации для данного обзора было профинансировано компанией Daiichi Sankyo и предоставлено Центром информации и изучения участия в клинических исследованиях (Center for Information & Study on Clinical Research Participation, CISCRP), некоммерческой организацией, занимающейся просвещением и информированием общественности об участии в клинических исследованиях. Помощь в написании и редактировании медицинской документации для данного обзора оказали Сэмюэл Энтвисл, доктор философии, и Мэтт Чепмен из CISCRP.