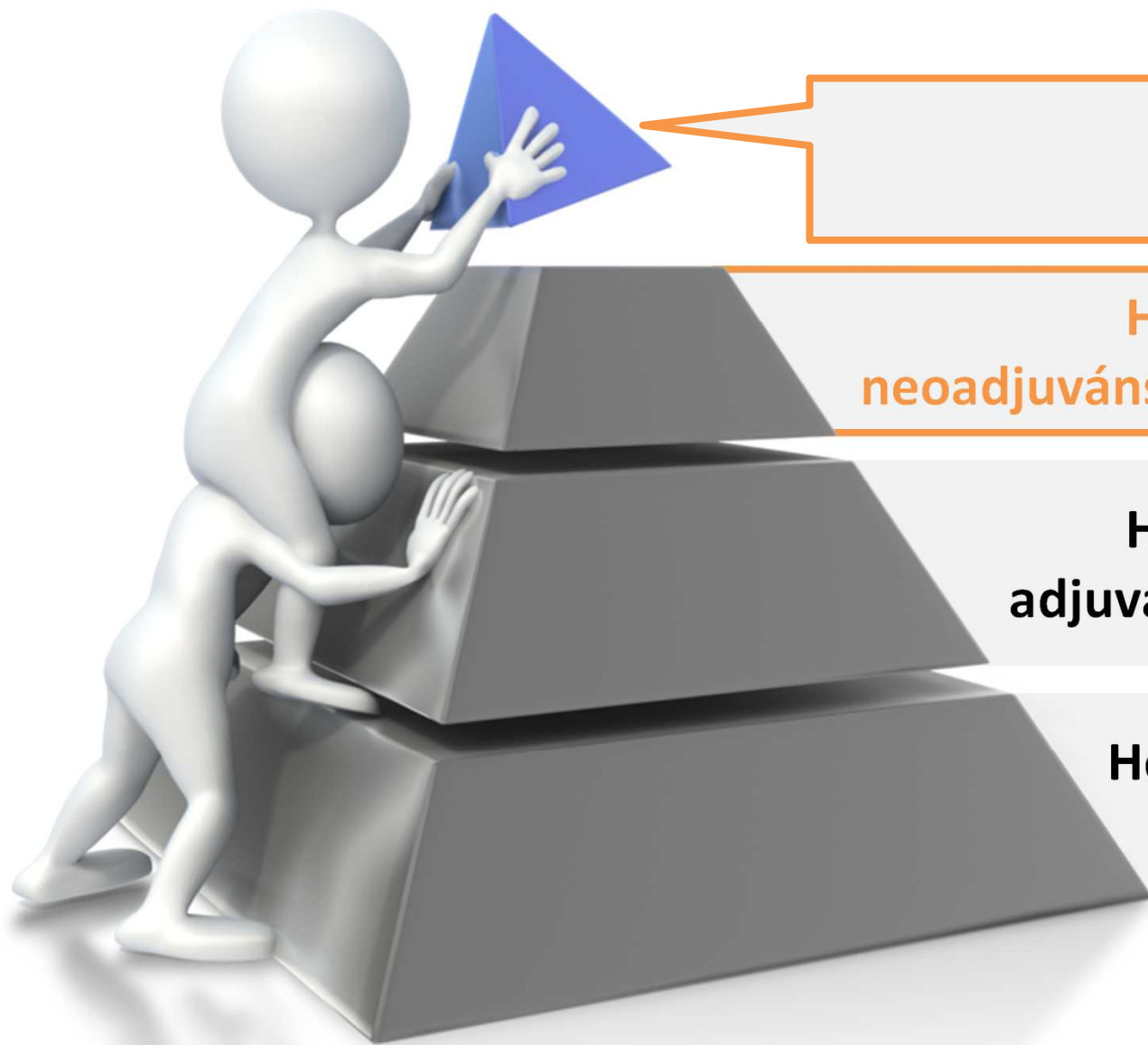


Dr. Horváth Zsolt
Országos Onkológiai Intézet



A Herceptin[®] kezelés

újabb lehetőségei



**SC Herceptin
kezelés***

**Herceptin az eBC
neoadjuváns kezelésében****

**Herceptin az eBC
adjuváns kezelésében**

**Herceptin az mBC
kezelésében**

*Nem törzskönyvezett

**Törzskönyvezett, de Mo.-n még nem támogatott

SC: szubkután; eBC: early breast cancer; mBC: metastatic breast cancer

Új indikáció: Neoadjuváns Herceptin

- ❖ 2011. december 19.: A Herceptin az első olyan gyógyszer, amelyet az EMA emlőrák neoadjuváns kezelésére törzskönyvezett.*
- ❖ Az új indikáció bevezetése jó hír:
 - ❖ a betegeknek, mert az új terápiás rezsim úgy csökkenti jelentősen a szisztémás kezelés tartamát, hogy egyúttal hiánytalanul biztosítja a standard egyéves Herceptin terápiát.
 - ❖ a kezelőorvosoknak, mert a Herceptin kibővült törzskönyve illeszkedik a nemzetközi guideline-okhoz (pl. NCCN)**.
- ❖ A NOAH¹, GeparQuinto^{2,8}, NeoALTTO³, NEOSPHERE⁴, GEICAM 2006-14⁵, GeparQuattro⁶, M.D. Anderson⁷ és HannaH⁹ vizsgálatok együttesen támogatják a Herceptin neoadjuváns alkalmazását, és tovább erősítik a Herceptin standard terápiaként betöltött szerepét a HER2-pozitív korai emlőrák kezelésében.

* EMA Internet site alapján; ** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 1.2012, 01/20/2012

1. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. *Lancet* 2010; 375:377–384.
2. Von Minckwitz G, Eidtmann H, Loibl S, et al. *Ann Oncol* 2011; 22:301–306.
3. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Presented at the 33rd Annual San Antonio breast cancer symposium (Poster S3-3) 2010
4. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Presented at the 33rd Annual San Antonio breast cancer symposium (Poster S3-2) 2010
5. Albanell AE, de la Haba J, Barnadas A, et al. Presented at 34th Annual San Antonio breast cancer symposium (Poster PD07-04) 2011.
6. Untch M et al. *J Clin Oncol* 2010 Apr 20;28(12):2024-31. Epub 2010 Mar 22.
7. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. *Clin Cancer Res* 2007 Jan 1;13(1):228-33.
8. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Oral presentation at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA, 8–12 December 2010. Abstract S3-1
9. Jackisch D, et al. EBCC 2012, Abstract 1BA

Neoadjuváns Herceptin

A korábbiakat kiegészítő új javallat:

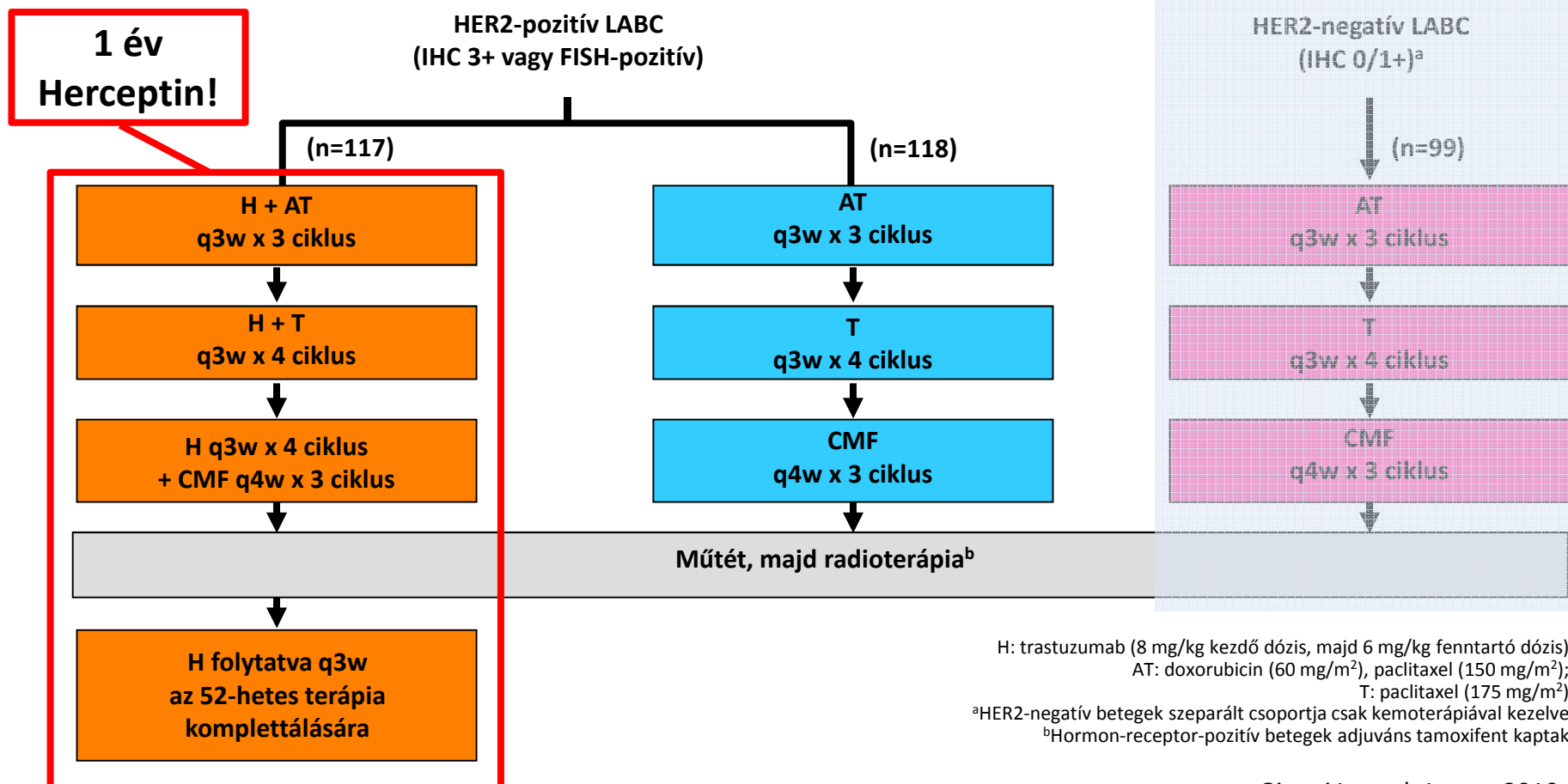
*„neoadjuváns kemoterápiával kombinálva,
amelyet adjuváns Herceptin-kezelés követ,
lokálisan előrehaladott betegség
(beleértve a gyulladósos betegséget is)
vagy 2 cm-nél nagyobb átmérőjű tumor esetén”**

*„vagy 2 cm-nél nagyobb átmérőjű tumor esetén”**
(beleértve a gyulladósos betegséget is)

*EMA alkalmazási előírás, 2011.12.19.

Törzskönyvező vizsgálat: NOAH (MO16432)

Nemzetközi, nyílt, fázis III vizsgálat a neoadjuváns–adjuváns Herceptin értékelésére lokálisan előrehaladott vagy gyulladós, HER2-pozitív emlőrákban



NOAH analízisek

A NOAH vizsgálat összes betegadatát újra elemezték annak érdekében, hogy azok minősége mindenben megfeleljen a szigorú törzskönyvezési követelményeknek. Az így nyert eredmények képezték a kibővített indikáció alapját.

Paraméter	<i>The Lancet</i> analízis ¹	Roche analízis ²
Átlagos követés (Herceptin kar)	3,2 év	3,8 év
Eseménymentes túlélési események száma	87	105
Általános túlélési események száma	44	55

NOAH eredmények

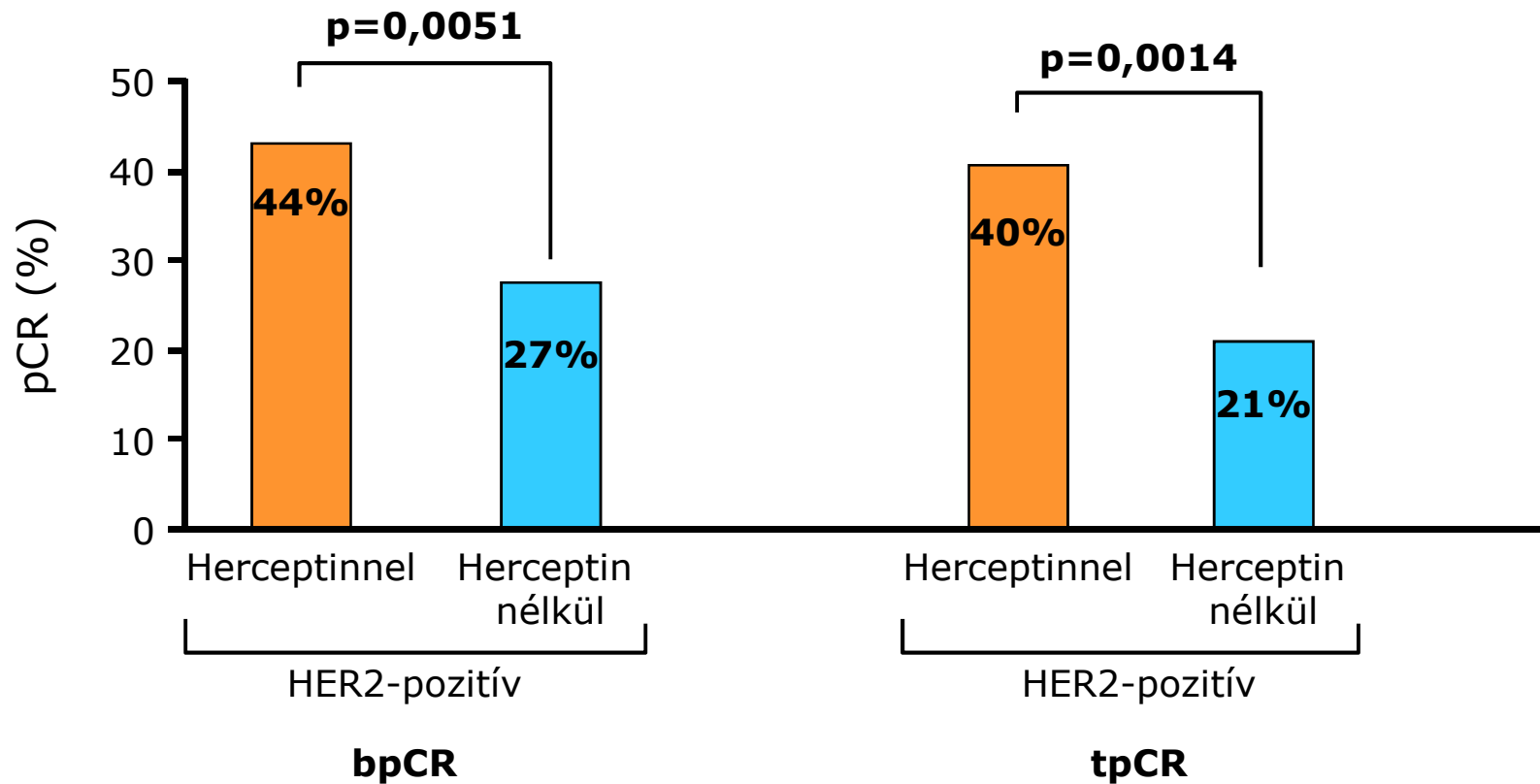
A Roche analízis megerősítette az eredeti NOAH adatbázis alapján már publikált eredményeket

Végpont	The Lancet analízis ¹			Roche analízis ²		
	Herceptin + kemoterápia (n=117)	Kemoterápia (n=118)	HR (95%CI) P érték	Herceptin + kemoterápia (n=115)	Kemoterápia (n=116)	HR (95%CI) P érték
Elsődleges végpont						
Eseménymentes túlélés (EFS)	3-éves: 71% n=36 esemény	3-éves: 56% n=51 esemény	0.59 (0,38-0,90) P=0,013	3,8-éves: 60% n=46 esemény	3,5-éves: 49% n=59 esemény	0,65 (0,44–0,96) P=0,0275
Másodlagos végpontok						
tpCR (emlő és axilla)	38%	19%	P=0,001	40%	21%	P=0,0014
Általános túlélés (OS)	3-éves: 87% n=18 esemény	3-éves: 79% n=26 esemény	0,62 P=0,114	3,8-éves: 81% n=22 esemény	3,5-éves: 72% n=33 esemény	0,59 (0,35–1,02) P=0,0555

tpCR: total pathological Complete Response
OS: overall survival

1. Gianni L, et al. Lancet 2010; 2. EMA alkalmazási előírás

Roche analysis: szignifikánsan jobb pCR ráták Herceptinnel



bpCR: pathological complete response in breast tissue;
tpCR: total pathological complete response (emlő ÉS axillaris nyirokcsomók);
H: Herceptin.
pCR definíció: invazív és non-invazív (pl. DCIS) tumor sejtek hiánya.

NOAH: a magasabb pCR ráták jobb sebészeti eredményeket eredményeznek

Több emlőmegtartó műtét lehetősége Herceptinnel

	Herceptin + kemoterápia	Kemoterápia magában
Összes kezelt	115 (100%)	113 (100%)
Műtétre került	96 (83%)	88 (78%)
<ul style="list-style-type: none"> Konzervatív (emlőmegtartó) műtét 	22 (23%) (95% CI 15–33)*	11 (13%) (95% CI 6–21)*
<ul style="list-style-type: none"> Mastectomia 	74 (77%) (95% CI 67–85)*	77 (88%) (95% CI 79–94)*
Nem került műtétre	19 (17%)	25 (22%)
<ul style="list-style-type: none"> PD a kezelés során 	4 (3%)	7 (6%)
<ul style="list-style-type: none"> Irrezekábilisnek minősítve 	10 (7%)	12 (11%)
<ul style="list-style-type: none"> Megtagadta a műtétet 	3 (1.7%)	2 (1.8%)
<ul style="list-style-type: none"> Beleegyezés visszavonása 	2 (0.9%)	4 (3.5%)

NOAH: Grade 3/4, nem kardiális mellékhatások a pre-operatív (neoadjuváns) időszakban*

	Herceptin + kemoterápia (n=115)	Kemoterápia (n=112)
Összes Grade 3/4	45 (39,1%)	46 (41,1%)
Csak Grade 4	2 (1,7%)**	6 (5,4%)
Lázás neutropenia	7 (6,1%)	3 (2,7%)
Neutropenia	2 (1,7%)	2 (1,8%)
Hányinger/hányás	1 (0,9%)	6 (5,4%)
Hasmenés	0	2 (1,8%)
Stomatitis	2 (1,7%)	6 (5,4%)
Fáradtság/gyengeség	3 (2,6%)	4 (3,6%)
Neurotoxicitás/perifériás neuropátia	2 (1,7%)	1 (0,9%)
Myalgia/artralgia/végtag-fájdalom	3 (2,6%)	5 (4,5%)
Mélyvénás thrombosis	1 (0,9%)	3 (2,7%)
Hipertenzió	1 (0,9%)	2 (1,8%)
Pneumonia	1 (0,9%)	0

*>1,5 % incidencia

**Mindkettő lázas neutropenia

Roche analízis, EMA alkalmazási előírás

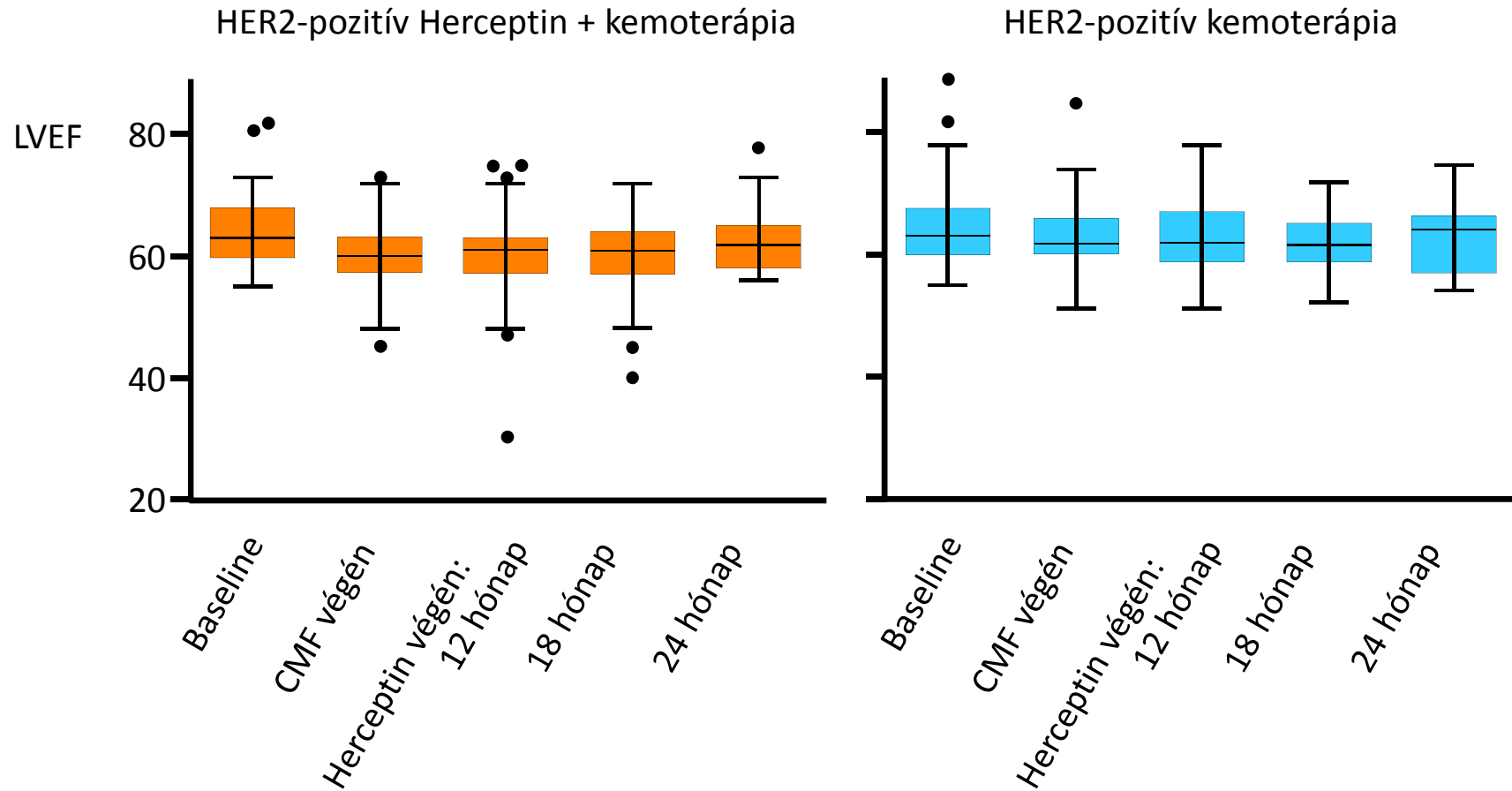
NOAH: Kardiális biztonság

- **Nem volt fatális kardiális mellékhatás a Herceptin karon**
- **Hasonló kardiális mellékhatás incidencia a két karon:**
 - 13,9% Herceptin + kemoterápia mellett
 - 13,4% kemoterápia mellett
- **Szignifikáns* LVEF csökkenés:**
 - **8 beteg (7%) a Herceptin + kemoterápia karon**
 - Közülük kettőnél alakult ki szimptomás CHF (2/117)
 - **1 beteg (<1%) a kemoterápiás karon**

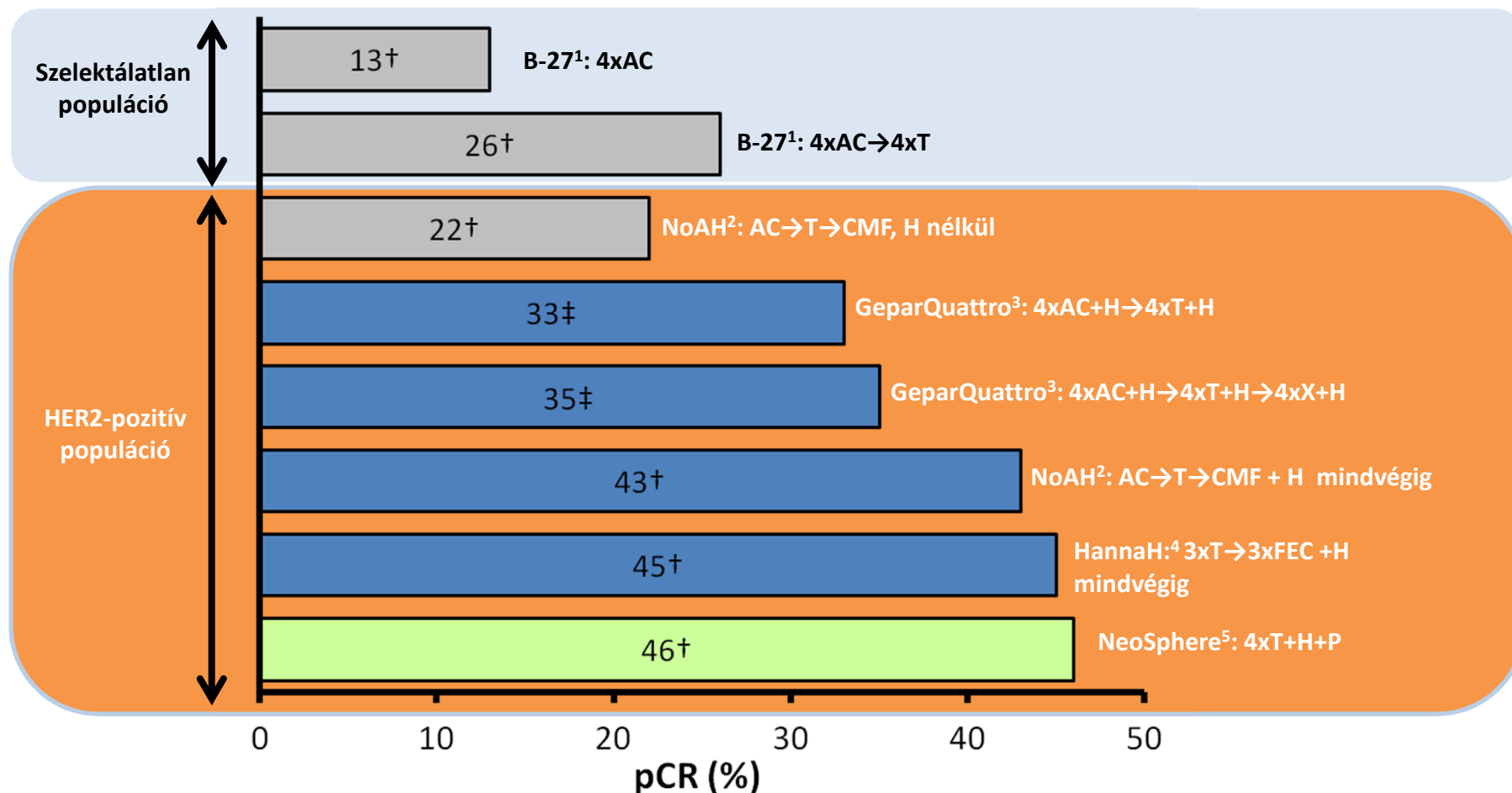
*LVEF csökkenés legalább 10%-kal ÉS 50% alá

Roche analízis, EMA alkalmazási előírás

NOAH: LVEF értékek a terápia során és azt követően



A Herceptin neoadjuváns alkalmazását támogató vizsgálatok

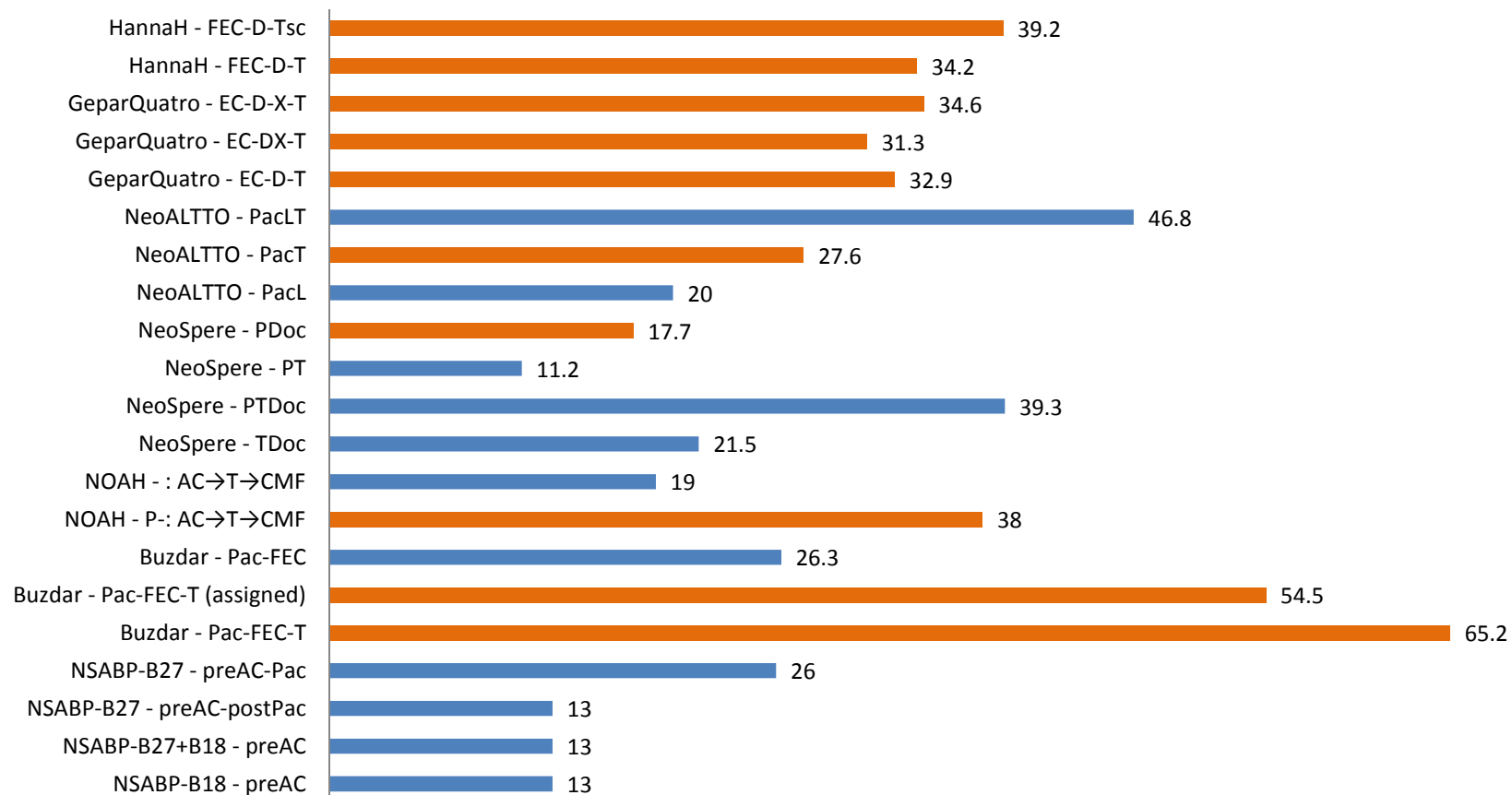


pCR = nincs invazív betegség az emlőben, †emlőben ÉS nyirokcsomókban
 T: taxane; AC: anthracycline + cyclophosphamide; X: capecitabine;
 CMF: cyclophosphamide + methotrexate + 5-fluorouracil; FEC: 5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide;
 H: Herceptin; P: pertuzumab

1. Rastogi P, *et al.* 2008; 2. Gianni L, *et al.* 2010
3. Untch M, *et al.* 2010; 4. Jackisch D, *et al.* 2012
5. Gianni L, *et al.* 2011

A Herceptin neoadjuváns alkalmazását támogató vizsgálatok

(t)pCR



pCR = nincs invazív betegség az emlőben, #emlőben ÉS nyirokcsomókban

T: taxane; AC: anthracycline + cyclophosphamide; X: capecitabine;

CMF: cyclophosphamide + methotrexate + 5-fluorouracil; FEC: 5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide;

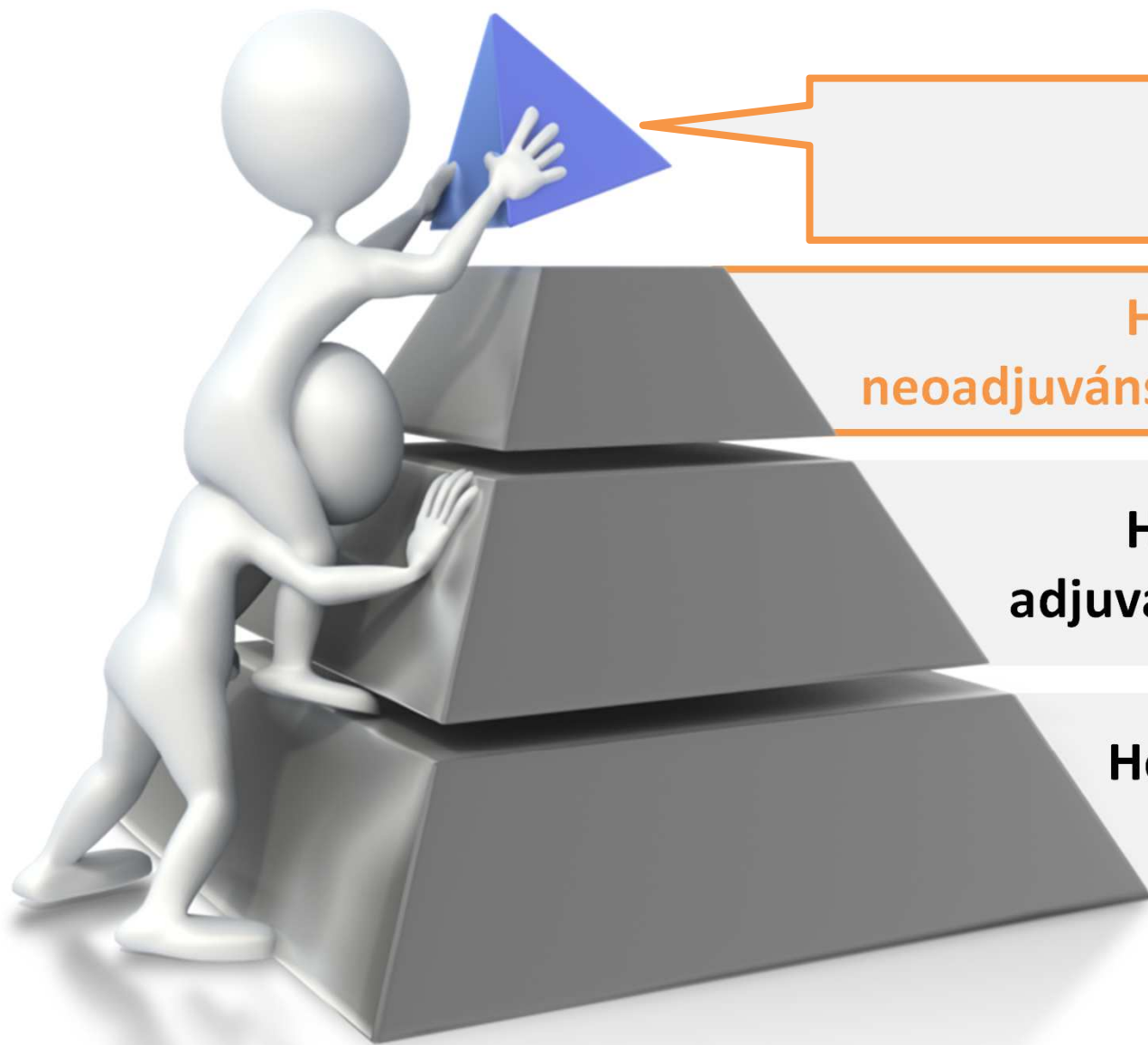
H: Herceptin; P: pertuzumab

1. Rastogi P, *et al.* 2008;
2. Gianni L, *et al.* 2010
3. Untch M, *et al.* 2010;
4. Jackisch D, *et al.* 2012
5. Gianni L, *et al.* 2011

A neoadjuváns Herceptin alkalmazás előnyei

- **Szignifikáns előny az eseménymentes túlélésben (EFS)**
- **Szignifikánsan magasabb pCR ráta**
- **Több emlőmegtartó műtét** lehetősége
- A kis dózisú antraciklinnel együtt adott Herceptin **kellően biztonságos**
- Az 1-éves Herceptin terápia megtartott (műtét után komplettálás), de ...
- ... a terápia kezdetétől adott Herceptin révén a beteg **korábban jut a terápiás előnyökhöz**
- A terápia kezdetétől adott Herceptin + kemoterápia kombináció miatt az adjuváns szakban már **nem szükséges kemoterápia adása**
- A terápia kezdetétől adott Herceptin révén a szisztémás kezelés tartama **jelentősen csökken (≈6 hónappal)**

Milyen jó lenne, ha az adjuváns szakban már csak Herceptint kapó betegeket nem kellene 3-hetente infundálni ...



**SC Herceptin
kezelés***

**Herceptin az eBC
neoadjuváns kezelésében****

**Herceptin az eBC
adjuváns kezelésében**

**Herceptin az mBC
kezelésében**

*Nem törzskönyvezett

**Törzskönyvezett, de Mo.-n még nem támogatott

SC: szubkután; eBC: early breast cancer; mBC: metastatic breast cancer

Új alkalmazás: Szubkután Herceptin = betegközpontú innováció!

A beteg „port-free” lehet
(a Herceptin bejuttatásása
nem igényel IV eszközt)

**Felhasználásra kész és
nem kell a dózist
testsúlyhoz igazítani**

**Időt takarít meg a beteg
számára és jelentősen
fokozza a kényelmet**

**Szubkután (SC) adagolásra alkalmas
Herceptin injekció,
amelyet kb. 5 perc alatt kell a bőr alatti szövetbe juttatni
(vs. intravénás infúzió, ami kb. 30-90 percet igényel)**

**Optimalizálja az egészségügyi
forrásfelhasználást**
(kevesebb intézetben töltött idő,
IV infúziós eszközhasználat, stb.)

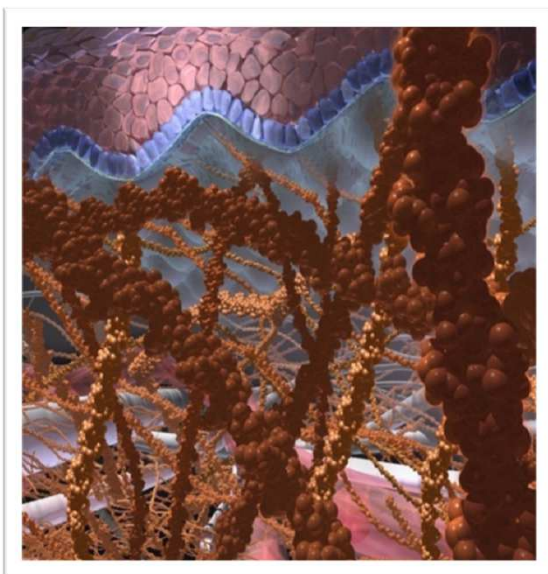
Megnyílik a **jövőbeli öninjekciózás
lehetősége**, ami még nagyobb szabadságot
nyújthat a betegnek (már ezt biztosító
eszközt is tesztelik klinikai vizsgálatban)



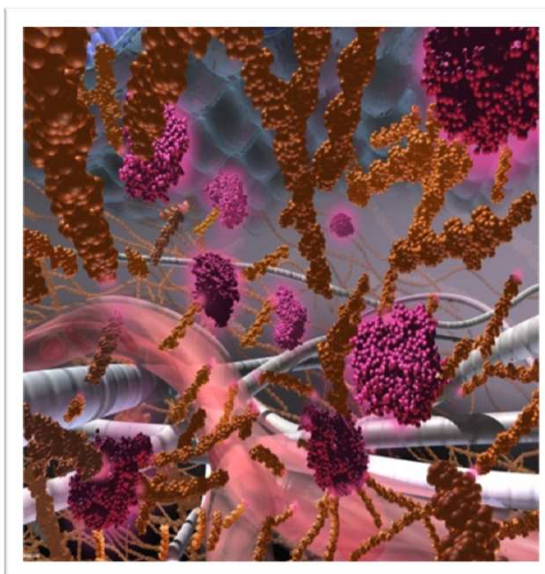
Herceptin SC
kiszereelés
(felhasználásra
kész injekció
üvegben)

Hogyan működik az SC Herceptin?

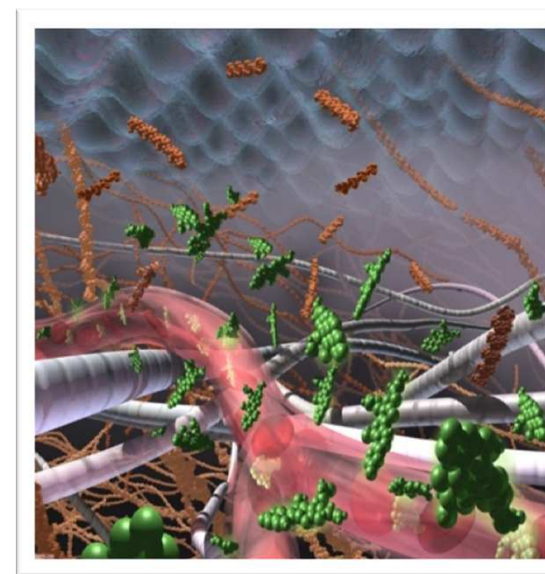
- A Herceptin SC az **Enhance™ technológiát** alkalmazza, amit a Halozyme Therapeutics Inc. fejlesztett ki és engedélyeztetett.
- Az injekció **Herceptin** mellett **rHuPH20**-at (recombinant human **hyaluronidase**) is tartalmaz, ami reverzibilisen feldarabolja a szubkután szövet vázát alkotó, gélszerű anyagot (**hyaluronan**).
- Mindez lehetővé teszi, hogy a beinjektált volumen nagyobb területen és fájdalommentesen tudjon eloszlani a szubkután térben. (SC Herceptin = 600 mg fix dózis 5ml-ben)



Hyaluronsav- és kollagénszálak (**hyaluronan**)



A **rHuPH20** átmenetileg fokozza a szubkután szövet átjárhatóságát



A **Herceptin** nagyobb területen és fájdalomtalanul oszlik el

SC Herceptin kutatási program

2010

2011

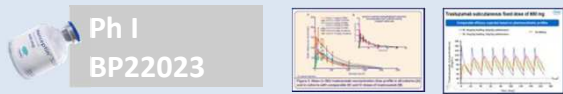
2012

2013

2014

SC Herceptin manuális injekció (5 mL)

„SC vial”



Ph III BO22227 / HannaH



BP22023: Dózis keresés / dózis confirmálás / fix dózis

BO22227: Komparabilitás - SC manuális injekció és IV infúzió

SC Herceptin egyszerhasználatos injekciós eszköz(5 mL)

„SC device”



Ph I BO25532

PK study: SC manuális injekció vs.
egyszerhasználatos injekciós eszköz

Betegek és az egészségügyi
személyzet preferenciája;
kiegészítő biztonságossági
adatok



Ph II MO22982 / PrefHer

Dual-cohort patient preference study

PrefHer



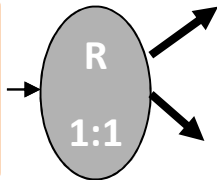
Ph III MO28048 / SafeHer – Safety study

SafeHer

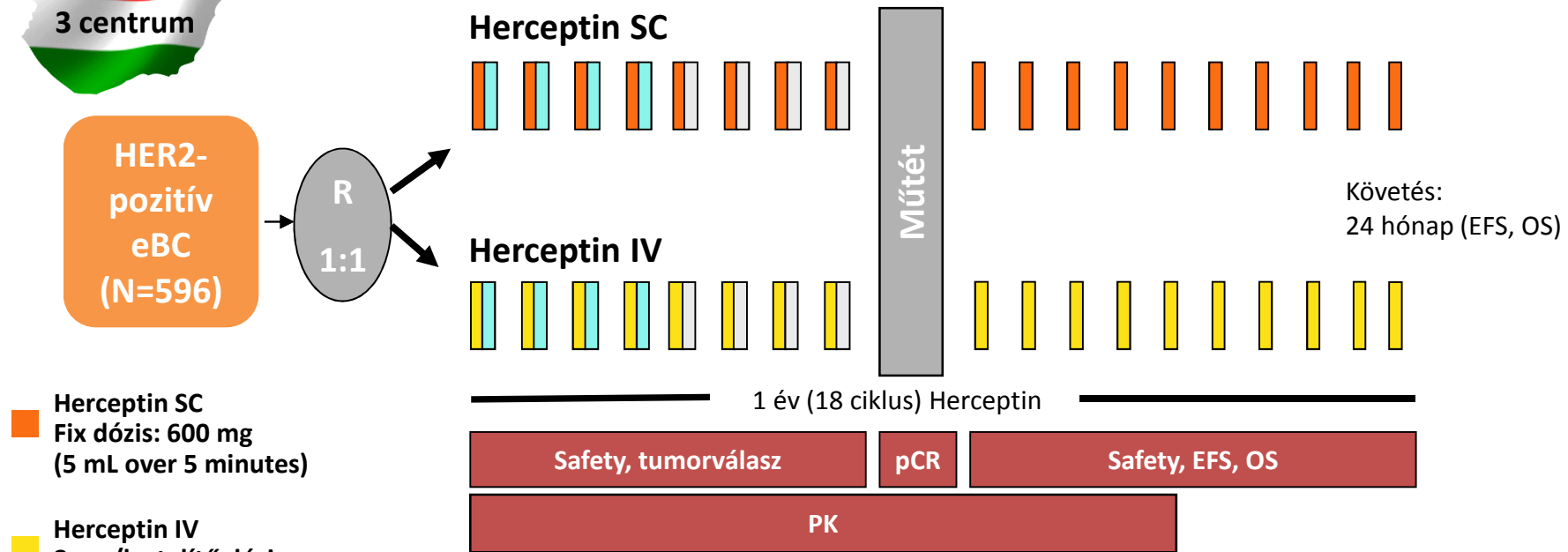
Umbrella study



HER2-
 pozitív
 eBC
 (N=596)



Fázis III „non-inferiority” vizsgálat a Herceptin SC és IV infúziós alkalmazásának összevetésére HER2-pozitív korai emlőrákban



Herceptin SC
 Fix dózis: 600 mg
 (5 mL over 5 minutes)

Herceptin IV
 8 mg/kg telítő dózis;
 6 mg/kg fenntartó
 dózis

Docetaxel
 75 mg/m²

FEC
 500/75/500

Elsődleges végpontok

Az SC Herceptin **non-inferioritásának** igazolása az IV Herceptinnel szemben ...

- **PK** (a 8. ciklust megelőző, vagyis műtét előtti legalacsonyabb Herceptin szérumkoncentráció), és ...
- **Hatásosság** (patológiai komplett remisszió = pCR az emlőben) tekintetében

Subcutaneous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer: Results from the Phase III randomised, open-label, multi-centre (neo)adjuvant HannaH study

Patient Disposition and Follow-up

No. of patients	Trastuzumab IV	Trastuzumab SC
Randomised	299	297
Completed primary surgery	278	275
Completed adjuvant phase	116	116
Ongoing in adjuvant phase	144	141
Median follow-up (months)	12.2	12.4

Jackisch C, et al. EBCC 2012

Abstract 1BA

PK Results

	Trastuzumab IV n=235	Trastuzumab SC n=234
Primary endpoint		
Observed C_{trough} pre-dose Cycle 8		
Geometric mean (µg/mL)	51.8	69.0
Geometric mean ratio (90% CI)	1.33 (1.24; 1.44)	
	<i>Non-inferiority of SC vs IV demonstrated as lower bound of 90% CI > pre-specified non-inferiority margin of 0.8</i>	
Secondary endpoints		
Patients >20 µg/mL pre-dose Cycle 8	232 (98.7%)	227 (97.0%)
AUC at Cycle 7		
Geometric mean (µg/mL*day)	1978	2108
Geometric mean ratio (90% CI)	1.07 (1.01; 1.12)	

Pharmacokinetic per protocol population
 20 µg/mL is the therapeutic target threshold

C_{trough} = legalacsonyabb szérumkoncentráció ; AUC = area under curve

Jackisch C, et al. EBCC 2012

Abstract 1BA

Efficacy Results

	Trastuzumab IV n=263 No. (%)	Trastuzumab SC n=260 No. (%)
Primary endpoint		
pCR in the breast	107 (40.7%)	118 (45.4%)
Difference in pCR rates (95% CI)	4.7% (-4.0%; 13.4%)	
	<i>Non-inferiority of SC vs IV demonstrated as lower bound of 95% CI > pre-specified non-inferiority margin -12.5%</i>	
Secondary endpoints		
pCR in breast and axilla (tpCR)	90 (34.2%)	102 (39.2%)
Difference in tpCR (95% CI)	5.0% (-3.5%; 13.5%)	
Overall response rate	231 (88.8%)	225 (87.2%)
Median time to response	6 weeks	6 weeks

Efficacy per protocol population

Pathological tumor response was assessed locally. Difference in pCR/tpCR calculated as SC-IV

pCR defined as absence of invasive neoplastic cells in the breast

Residual ductal carcinoma *in situ* (DCIS) is acceptable for pCR

Jackisch C, et al. EBCC 2012

Abstract 1BA

Safety and Tolerability

n (%)	Trastuzumab IV n=298	Trastuzumab SC n=297
Total patients with at least one AE	280 (94)	289 (97)
Severe (grade ≥ 3) AE	155 (52)	154 (52)
Serious AEs (SAEs)	37 (12)	62 (21)
Deaths due to AEs	1 (< 1)	3 (1)

Imbalance in SAE reports was not explained by underlying patient baseline or treatment characteristics

Cardiac safety		
Asymptomatic LVEF decrease*	6 (2.0)	7 (2.4)
Symptomatic CHF, NYHA class II	0	2 (0.7)
Cardiac AEs \geq grade 3	3 (1.0)	5 (1.7)

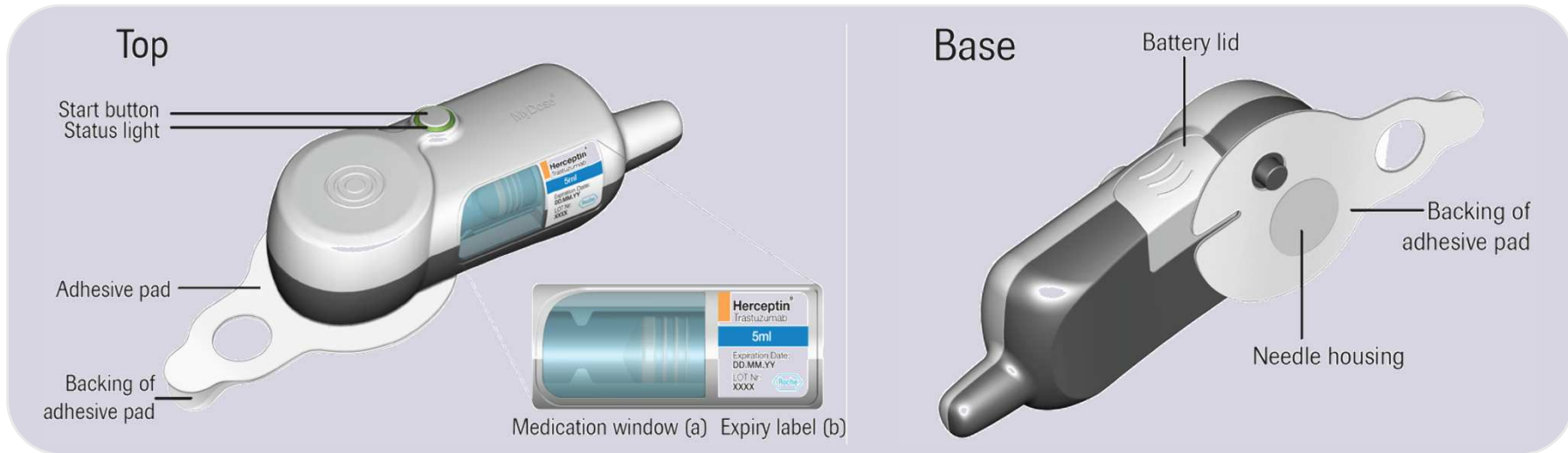
Safety population

*LVEF decrease of ≥ 10 points from baseline to below 50%

Összefoglalás

- **A HannaH study az első olyan randomizált, fázis III vizsgálat, amely a szubkután (SC) és IV infúziós Herceptin adagolás egyenértékűségét igazolta, mind a farmakokinetikai jellemzők, mind a hatásosság, mind a biztonságosság tekintetében korai emlőrákos betegek körében.**
- **A 600 mg-os fix dózisban, 3-hetente, kb. 5 perc alatt adagolt SC Herceptin a 3-hetente adott IV infúziós Herceptin valódi alternatíváját kínálja!**
- **Ezen vizsgálat eredményeire támaszkodva az európai hatóságnál (EMA) március 1-n megkezdődött a törzskönyvezési eljárás folyamata.**

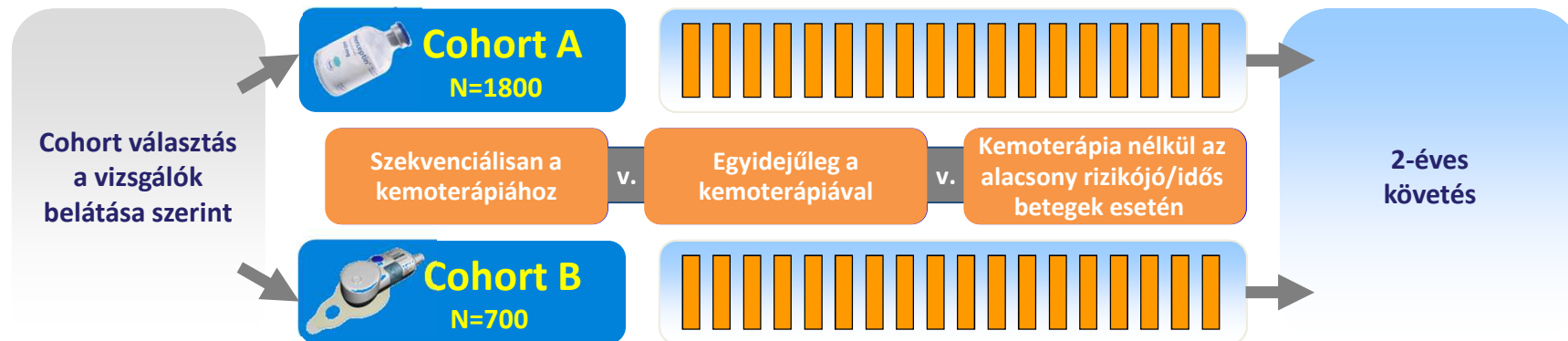
Az SC Herceptin jövője



- **Egyszerhasználatos injekciós eszköz** (single use injection device = SID)
- Elemmel/motorral hajtott egység
- Automatikus tű-mozgatás (kifelé és vissza)
- A tartályban folyékony Herceptin SC formulátum + rHuPH20 (hyaluronidáz)
- Fix 600mg-os dózis 5ml-ben (**nincs telítő dózis!**)
- Néhány perces injekciós időtartam
- **Alkalmos öninjekciózásra**
- **Klinikai kutatása folyamatban**

SafeHer: Herceptin SC Global Safety Study

Adjuváns terápia



- 18 ciklus Herceptin SC
- **Cohort A:** fix 600 mg-os dózis 3-hetente - SC manuális fecskendő alkalmazás
 - Kórházban, szokásos szubkután fecskendővel kb. 5 perc alatt beadott SC injekció a comb felső részének bőre alá
 - Tervezett első betegbeválasztás: 2012 május
- **Cohort B:** fix 600 mg-os dózis 3-hetente - SID (single-use injection device) alkalmazás
 - Kórházban, az egyszerhasználatos injekciós eszköz alkalmazásával beadott SC injekció a comb felső részének bőre alá
 - Tervezett első betegbeválasztás: 2012 december

**Együtt jobbá tehetjük
az emlőrákos nők életét!**



Köszönöm megtisztelő figyelmüket!