

ממדף התרופות

רונית ר. גולד, ברוריה יכני

ההישרדות הכוללת של החולות (29 לעומת 20 חודשים) אשר הדגימו תועלת משמעותית בעת הוספת Herceptin (Slamon et al., 2001). בהמשך בוצעו מחקרים נוספים לכימותרפיות מקובלות. תוצאות אלה הביאו לחיפוש ולזיהוי תרופות נוספות שמטרתן HER2, אשר מסוגלות לשפר את ההשפעות התראפויטיות של Herceptin בתשלובת או במתן המשכי.

נמצא, כי קולטן HER2 יוצר צימוד עם קולטנים אחרים ממשפחת HER2, במטרה לשלוח אותות שגשוג בעלי עוצמה. זהו המניע העיקרי לצמיחת הגידול ולהישרדותו. צימוד HER2-HER3 הוא הצימוד הפוטנטי האונקוגני ביותר. כמו כן נמצא, כי חסימת צימוד זה מפריעה למסלולי האיתות החיוניים לצמיחת הגידול.

מנגנון הפעולה

Pertuzumab (Perjeta) היא נוגדן חד-שבטי הומאני רקומביננטי, שבאופן ספציפי ממוקד מטרה לאזור החוץ תאי (תת אזור II) של חלבון HER2 ופועל במנגנון חדשני של HER2 dimerization inhibition. הנוגדן חוסם את הליגנדים הקושרים את HER2 בתהליך המכונה "דימריזציה" עם קולטנים אחרים ממשפחת HER, הכוללים HER1, HER3, HER4. כתוצאה מכך Perjeta מעכבת שני מסלולי איתות תוך תאיים עיקריים: עיכוב של מסלול mitogen activated protein kinase (MAPK) מוביל לעצירה של גדילת התא, עיכוב של מסלול PI3K phosphoinositide 3 kinase מוביל לאפופטוזיס (איור 1). בנוסף, היקשרות Perjeta לתאי הגידול משפעת את מערכת החיסון להשמידם, באמצעות Antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC).

בגלל אתרי הקישור השונים, ל- Herceptin ול- Perjeta מכאניזמים משלימים של פעילות: בעוד ש- Herceptin חוסם קולטן HER2 ומעכב אותות שאינם תלויים בליגנדים; Pertuzumab פועל באמצעות עיכוב אותות התלויים בליגנדים, במיוחד במניעת הקישור שבין שני הקולטנים HER2-HER3. קישור זה ידוע כמשפיע על יכולת ההישרדות של התאים ואת יכולת השגשוג. שני הנוגדנים משרים השפעה ציטוטוקסית (איור 2) (Gianni et al., 2012).

Pertuzumab



שם מסחרי: PERJETA®

מרכיב פעיל: pertuzumab

במסגרת סל התרופות, על פי חוזר מנכ"ל משרד הבריאות לשנת 2013, Perjeta תינתן בהתוויה הבאה: כטיפול קו ראשון בסרטן שד במחלה נשנית מקומית לא נתיחה או בשלב גרורתי, בנשים המבטאות HER2 ביתר, בשילוב עם trastuzumab וכימותרפיה.

רקע

סרטן השד היא הממאירות השכיחה ביותר בעולם המערבי בקרב נשים. כל שנה מאובחנות בישראל כ-4,000 נשים עם סרטן שד. כ-20%-25% מגדולי השד מבטאים ביתר את הגן HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2). ביטוי יתר של HER2 מניע מסלולי איתות תוך תאיים, המובילים לשגשוג ולצמיחה של הגידול, ולפיכך קשורים לפרוגנוזה גרועה יותר במידה ואינם מטופלים, מאשר גידולי שד שאינם מבטאים ביתר HER2 (Gianni et al., 2012).

בשנת 2001 אושר למתן Trastuzumab (Herceptin) שהינו נוגדן חד-שבטי הומאני, המכוון ל-HER2. Herceptin שינה את תוחלת החיים של נשים עם ביטוי יתר של HER2 בסרטן שד גרורתי.

מחקר H0648g פאזה III, כלל 469 נשים עם סרטן שד גרורתי חיובי ל-HER2, שחולקו אקראית לקבלת Herceptin בשילוב עם כימותרפיה סטנדרטית או כימותרפיה בלבד. מחקר זה הדגים, כי הוספת Herceptin מביאה לשיפור מובהק בשיעור התגובה לטיפול (56% לעומת 31%), ובחציון

רונית ר. גולד, RN, MPA - רכזת הדרכה, אשפוז יום אונקולוגי.

ronit.r.gold@gmail.com

ברוריה יכני, RN, MA - מפקחת קלינית אשפוז יום אונקולוגי, אשפוז יום המלוטוגי והשתלות מח עצם, מרכז רפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי.

על בסיס נתונים אלו, **Perjeta בשילוב Herceptin** וכימותרפיה כקו הטיפול הראשון במחלה גרורתית, מהווה את הסטנדרט הטיפולי החדש לחולות HER2 חיובי, וכיום הינו המענה הטיפולי הטוב ביותר עבורן.

יעילות Perjeta כטיפול **נאו-אדג'ובנטי** נצפתה במחקר פאזה NeoSphere II - אשר בדק השפעות תרפויטיות של שילוב מקובל trastuzumab+docetaxel לעומת שילוב חדש של trastuzumab + pertuzumab + docetaxel בטיפול נאו-אדג'ובנטי, בקרב 417 נשים עם סרטן שד מתקדם מקומית המציג ביטוי יתר ל-HER2 (Gianni et al., 2012). במחקר זה ניסו להעריך יעילות של טיפול אנטי-סרטני חדיש במונחים של ממצאים פתולוגיים, כלומר העלמות פתולוגית מוחלטת של המחלה Pathological complete remission. נמצא כי בתשובת של trastuzumab + pertuzumab + docetaxel היתה CR פתולוגית בקרב 45.8% מהנשים, לעומת 29% מהנשים שקיבלו את הטיפול המקובל trastuzumab+docetaxel.

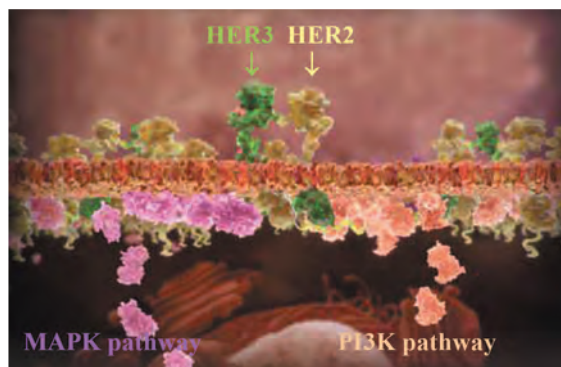
לפיכך, **Perjeta ניתנת במחלה מתקדמת מקומית כטיפול טרום ניתוחי, כאשר יש עדות לכיטוי יתר של HER2**, באופן פרטי, לא במסגרת סל התרופות ונדרש טופס 29' עבורו. הליך זה מאושר FDA ומומלץ בהנחיות ה-NCCN.

אופן המתן

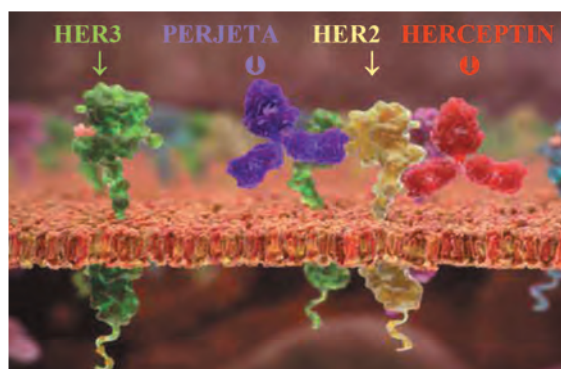
- Perjeta ו-Herceptin ניתנות בכל סדר, לפני מתן הכימותרפיה.
- מומלצת השגחה על המטופלת כשעה מתום קבלת כל תרופה.
- אם מופיעה תגובה לעירוי, יש להפסיקו זמנית, לטפל בסימפטומים ולחדש את העירוי כשהם חולפים.
- כאשר הטיפול הכימותרפי מופסק, ניתן להמשיך ב-Perjeta ו-Herceptin עד להתקדמות המחלה או עד הופעת רעילות קשה.
- כשל לבבי וירידה ב- Left ventricular ejection fraction - מהווה אינדיקציה להשהיית הטיפול ולהערכה לבבית חוזרת, לפי שיקולי סיכון מול תועלת למטופלת.

IV pertuzumab 840mg initial dose, 420 mg subsequent doses
 IV trastuzumab 8 mg/kg initial dose, 6 mg/kg subsequent doses
 every 21 days + IV Chemotherapy

פרמקוקינטיקה: זמן מחצית חיים - 18 ימים.



איור 1: צימוד HER2-HER3 משפעל שני מסלולים מרכזיים: MAPK, PI3K - אשר מווסתים הישרדות תאית, צמיחה ושגשוג הגידול.



איור 2: Perjeta פועלת כמחסום ומונעת מ-HER2 מליצור צימוד עם HER3; Herceptin נקשרת לתת אזור IV של HER2 ומעכבת סוג שונה של איתות תוך תאי, לכן לשתי התרופות פעולה משלימה, וביחד מספקות חסימה מקיפה של HER2, אשר מביאה לעיכוב צמיחת הגידול.

Perjeta בשילוב עם Herceptin וכימותרפיה:

במחקר הפאזה ה-CLEOPATRA III הושוותה היעילות של Perjeta בשילוב עם Herceptin וכימותרפיה מסוג docetaxel, לטיפול סטנדרטי של Herceptin ו-docetaxel בקרב 808 חולות **סרטן שד גרורתי** HER2 חיובי. התוצאות הדגימו, שהוספת Perjeta לטיפול המקובל מביאה לשיפור משמעותי בהישרדות הכוללת של המטופלות, תוך הפחתה של 34% בסיכון לתמותה (HR=0.66, P=0.0008). לאחר 3 שנים, 66% מהמטופלות ב-Perjeta נותרו בחיים לעומת 50% בלבד בקבוצת הביקורת. כמו כן, הוספת Perjeta דחתה ב-6 חודשים את התקדמות המחלה, מ-12.4 ל-18.5 חודשים. בקבוצת החולות שטופלו עם Perjeta אף הודגם שיפור מובהק בשיעור התגובה לטיפול ובאיכות החיים של המטופלות, בהשוואה לטיפול המקובל (Baselga et al., 2012).

Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M., Liu, M. C., . . . Valagussa, P. (2012). Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 13(1), 25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.

http://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/Trufot/ShowAlon.asp?tmpPath=/units/pharmacy/trufot/alonim/Perjeta_dr_1369806404117.pdf

האירוס באדיבות חברת Roche.

תופעות לוואי

יחד עם הרצפטין בלבד התרחשו תופעות לוואי בקרב פחות מ- 10% מהחולות. התופעות העיקריות שנצפו: שלשול (19%), זיהום של דרכי הנשימה העליונות (12.8%), פריחה (11.7%), כאב ראש (11.4%), עייפות (11.1%), תופעות אלרגיות בזמן המתן (13%).

מקורות

Baselga, J., Cortés, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R., Im, Y. H., . . . Swain, S. M., CLEOPATRA Study Group. (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer *New England Journal of Medicine*, 12, 366(2), 109-119. doi: 10.1056/NEJMoa1113216.

Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., . . . Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344(11), 783-792.