

Pertuzumab bei HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs

# CLEOPATRA-Studie bestätigt signifikant verlängertes Überleben<sup>3</sup>

**Die Kombination von Pertuzumab (Perjeta®), Trastuzumab (Herceptin®) und Chemotherapie mit Docetaxel verlängerte das Gesamtüberleben von Patientinnen mit nicht vorbehandeltem HER-2-positivem metastasierendem Brustkrebs signifikant, verglichen mit Trastuzumab, Chemotherapie und Placebo. Dies die Resultate der am Breast Cancer Symposium in San Antonio vorgestellten CLEOPATRA Studie<sup>3</sup>.**

Der humanisierte monoklonale anti-HER2-Antikörper Trastuzumab verbessert das Ergebnis von Patienten mit HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs. Allerdings kommt es bei ca. 50% der Fälle zu einer Progression innerhalb von 12 Monaten. Pertuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an die extrazelluläre Domäne von HER2 bindet. Seine Wirkungsweise ist komplementär zu Trastuzumab. Er hemmt die Liganden-abhängige Dimerisierung von HER2-HER3 und reduziert die Übertragung über intrazelluläre Signalwege, wie die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K/Akt). Die Kombinationstherapie mit den beiden Antikörpern hat eine vielversprechende Wirkung und ein akzeptables Sicherheitsprofil in der Phase-2-Studie bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs gezeigt (1). Die neuesten Daten von CLEOPATRA (CLinical Evaluation Of Pertuzumab And TRastuzumab) bestätigen und erweitern diese Daten (2, 3).

CLEOPATRA ist eine internationale randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie beurteilte die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Pertuzumab kombiniert mit Trastuzumab

und Chemotherapie mit Docetaxel verglichen mit Trastuzumab und Docetaxel-Chemotherapie plus Placebo bei 808 Patientinnen mit nicht vorbehandeltem HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs oder HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs, der nach adjuvanter oder neo-adjuvanter Vorbehandlung wieder aufgetreten war. Der primäre Endpunkt der Studie war das von einem unabhängigen Überprüfungsgremium beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), von den Prüfern beurteiltes PFS, Sicherheitsprofil, Gesamtansprechrate (ORR), Ansprechdauer und Zeit bis zur Symptomprogression. Die PFS- und Sicherheitsdaten der Studie CLEOPATRA wurden im New England Journal of Medicine (2) veröffentlicht.

## Längeres Gesamtüberleben in Phase-III-Daten

Die neuesten Überlebensresultate der Phase-III-Studie CLEOPATRA wurden kürzlich am SABCS 2012 präsentiert (3). Zum Zeitpunkt dieser Analyse betrug der mediane Follow-up 30 Monate und 267 Todesfälle hatten stattgefunden (69% der geplanten Ereignisse für die endgültige Analyse).

Das mediane Gesamtüberleben bei den Patientinnen, die mit der Kombination unter Einbezug von Pertuzumab behandelt wurden, wurde noch nicht erreicht, da über die Hälfte der Patientinnen weiter überlebten. Das mediane Gesamtüberleben bei den Patientinnen unter Trastuzumab und Chemotherapie betrug mehr als 3 Jahre (37,6 Monate). Das Sterberisiko für Patientinnen, die Pertuzumab (P), Trastuzumab (T) und Docetaxel-Chemotherapie (D) erhielten, wurde um 34 Prozent verringert, verglichen mit den Patientinnen unter Trastuzumab plus Chemotherapie (HR = 0,66; p = 0,0008). Das Resultat ist sowohl statistisch signifikant wie auch klinisch bedeutungsvoll. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 12,4 Monate in der Kontrollgruppe im Vergleich mit 18,5 Monaten in der Pertuzumab Gruppe (Hazard Ratio für Progression oder Tod 0,62, 95% Konfidenzintervall 0,51 bis 0,75, p<0,001).

Kaplan-Meier-Schätzungen der OS-Raten zeigen einen Überlebensvorteil mit Pertuzumab nach 1, 2 und 3 Jahren (Abbildung 1)

Das Sicherheitsprofil war ähnlich in den beiden Gruppen, ohne Zunahme der linksventrikulären systolischen Dysfunktion, die Raten an fiebriger Neutropenie und Durchfall (Grad 3 oder mehr) waren in der Pertuzumab Gruppe höher als in der Kontrollgruppe.

Aufgrund dieser Daten wurde den Patientinnen, die in der CLEOPATRA-Studie Trastuzumab plus Chemotherapie erhielten, die Möglichkeit einer Therapie mit Pertuzumab angeboten. In der Studie wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet (3).

Die Mehrheit der Patienten erhielt eine Anti-Krebs-Therapie nach Absetzen der Studienmedikation (64% Placebo-Arm, 56% Pertuzumab-Arm). Eine anschließende Therapie mit HER2-gerichteten Agentien (Trastuzumab, Lapatinib, Trastuzumab Emtansin oder T-DM1) war zwischen beiden Therapiearmen ausgeglichen. Todesursachen blieben unverändert gegenüber der ersten OS-Analyse, wobei die häufigste Ursache eine progressive Erkrankung war. Unerwünschte

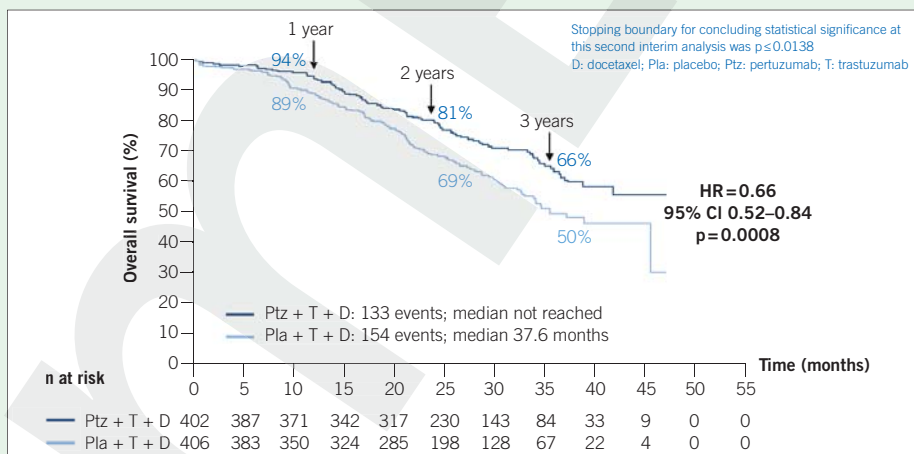


Abb. 1: Kaplan-Meier Schätzungen der OS-Raten mit Pertuzumab gegenüber Placebo

Ereignisse, die zum Tod führten waren selten und ausgewogen zwischen den beiden Therapie-Armen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die kombinierte HER2 Blockade und Chemotherapie mit Pertuzumab als Standardtherapie für Patientinnen mit HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs im First Line Setting in Erwägung gezogen werden kann.

### Ältere Patientinnen profitieren in gleichem Masse wie jüngere

Die Inzidenz von Krebs nimmt mit dem Alter zu, wie auch das Risiko der mit der Behandlung verbundenen unerwünschten Ereignisse aufgrund vorliegender Komorbiditäten. Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit von Pertuzumab nach Altersgruppen wurden in einer zweiten Präsentation der Resultate aus CLEOPATRA am SABCS berichtet (4).

Die Patientinnen erhielten eine Behandlung mit Pertuzumab/Placebo und Trastuzumab bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Mindestens 6 Zyklen Docetaxel waren empfohlen, weniger Zyklen waren wegen Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität erlaubt. Mehr als 6 Zyklen waren nach Ermessen des Prüfers zulässig. Die Studienmedikamente wurden intravenös in einem 3-Wochenplan gegeben.

Der primäre Studienendpunkt war unabhängig beurteiltes PFS. Die sekundären Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, PFS bewertet durch den Prüfarzt, objektive Ansprechraten und Sicherheit. Unerwünschte Ereignisse wurden laufend überwacht und gemäss National Cancer Institute Terminologie der Kriterien für unerwünschte Ereignisse abgestuft (NCI-CTCAE) v 3.0.

Die Analyse des unabhängig bewerteten PFS in der ITT-Population zeigte ein medianes PFS von 12,5 Monaten im Placebo-Arm und 17,2 Monaten im Pertuzumab Arm (HR = 0,65, 95% CI 0,53–0,80, p<0,0001) bei Patienten im Alter <65 Jahre. Bei Patienten ≥65 Jahre betrug die mediane PFS 10,4 Monate im Placebo-Arm und 21,6 Monate im Pertuzumab Arm (HR = 0,52, 95% CI 0,31–0,86, p=0,0008) (Abbildung 2).

Die Inzidenz von Grad ≥3 Durchfall und Müdigkeit bei Patienten ≥65 Jahre war in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zu Patienten <65 Jahre erhöht. Im Gegensatz dazu waren Grad ≥3 Neutropenie, Leukopenie und febrile Neutropenie weniger häufig bei Patientinnen ≥65 Jahren. Obwohl periphere Neuropathie Grad ≥3 mit ähnlicher Häufigkeit in

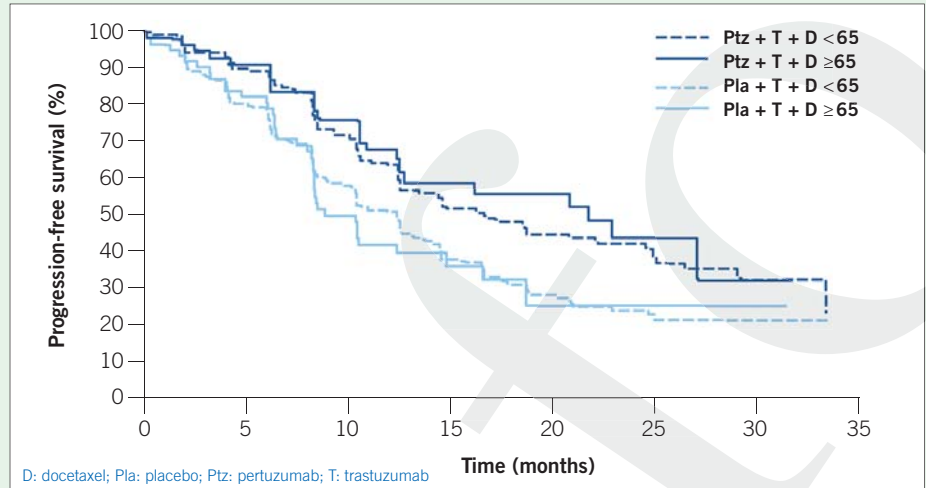


Abb. 2: Kaplan-Meier Kurve des unabhängig ermittelten PFS bei verschiedenen Altersgruppen

beiden Armen bei Patienten <65 Jahren beobachtet wurde, war die Inzidenz höher bei Patienten ≥65 Jahren im Pertuzumab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass die Patientinnenzahlen in diesem Fall sehr niedrig waren.

Die Behandlung mit Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel führte zu überlegenem PFS durch unabhängige Überprüfung bei Patientinnen im Alter <65 Jahre und ≥65 Jahren im Vergleich zu Placebo plus Trastuzumab plus Docetaxel.

### Kein Sicherheitsrisiko bei älteren Patientinnen

Die Sicherheits-Population umfasste 678 Patientinnen unter 65 Jahren (332 im Placebo-Arm, 346 im Pertuzumab-Arm) und 126 Patientinnen im Alter von 65 Jahren oder mehr (65 im Placebo-Arm, 61 im Pertuzumab-Arm). Bei älteren Patienten schien das Auftreten von Durchfall, Müdigkeit und Geschmacksstörungen in beiden Armen höher zu sein, während Neutropenie und febrile Neutropenie seltener gemeldet wurde. ≥Grad 3 Diarrhoe wurde in 4,8% (Placebo-Arm) und 6,6% (Pertuzumab-Arm) der Patientinnen <65 Jahre und 6,2% (Placebo-Arm) und 14,8% (Pertuzumab-Arm) der Patienten ≥65 Jahre berichtet. In einer univariaten Cox-Regressionsanalyse, hatte das Alter keine statistisch signifikante Assoziation mit der Entwicklung asymptomatischer oder symptomatischer systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (LVSD), allerdings hat diese Analyse eine begrenzte Empfindlichkeit auf Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis nach Altersgruppen aufgrund der geringen Anzahl von LVSD Ereignissen insgesamt. Eine explorative post hoc Analyse des unabhängig beurteilten PFS in der Intention To Treat-Population

zeigte ein medianes PFS von 12,5 Monaten im Placebo-Arm gegenüber 17,2 Monaten im Pertuzumab-Arm (HR = 0,65, 95% CI 0,53–0,80) bei Patienten <65 Jahre. Bei Patienten ≥65 Jahre, betrug das mediane PFS 10,4 Monate im Placebo-Arm und 21,6 Monate im Pertuzumab-Arm (HR = 0,52, 95% CI 0,31–0,86).

Insgesamt deuten die Sicherheitsdaten in CLEOPATRA darauf hin, dass bei Patientinnen mit gutem Performance-Status, der Einsatz von Pertuzumab nicht durch das Alter begrenzt ist. Die Therapie mit P+T+D führte zu einer verbesserten Wirksamkeit bei Patientinnen im Alter von unter und über 65 Jahren.

#### Literatur:

1. Baselga J et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138–1144
2. Baselga J, Cortes J, Kim S-B, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109–119.
3. Swain S, et al. Confirmatory overall survival analysis of CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive first-line metastatic breast cancer. Poster-Vortrag auf dem CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium 2012. Abstract Nr. P5-18-26.
4. Miles D, et al Pertuzumab (P) in combination with trastuzumab (T) and docetaxel (D) in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study. Poster-Vortrag auf dem CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium 2012. Abstract Nr. P5-18-01

### IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen  
**Redaktion:** Thomas Becker  
 Unterstützt von Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach  
 © Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach