

HER2-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom**Neue Medikamente für die metastasierte Erkrankung**

Für die Behandlung der metastasierten, HER2-positiven Erkrankung sind mehrere zielgerichtete Wirkstoffe zugelassen; für den Fall der Resistenz werden zusätzliche irreversible Tyrosinkinasehemmer benötigt. Beim ASCO-Kongress 2020 wurden vielversprechende Ergebnisse vor allem für Pyrotinib und Tucatinib vorgestellt.

Effektive Zweit-/Drittlinientherapie: Pyrotinib plus Capecitabin

Die chinesische *Phase-III-Studie PHOEBE* untersuchte randomisiert die Therapie mit Pyrotinib plus Capecitabin versus Lapatinib plus Capecitabin bei 267 Patientinnen mit pathologisch bestätigtem, HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs (1). Die Patientinnen waren laut Einschlusskriterien mit Trastuzumab und Taxan und/oder Anthrazyklinen behandelt worden. Bis zu zwei vorangegangene Chemotherapielinien für die metastasierte Erkrankung waren erlaubt. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: Das Risiko für einen Progress wurde mit Pyrotinib im Vergleich zu Lapatinib um 61% reduziert (HR: 0,39; 95%-KI: 0,27–0,56; $p < 0,0001$). Das mediane PFS betrug 12,5 versus 6,8 Monate. Ein Vorteil für Pyrotinib wurde für alle untersuchten Subgruppen gesehen. Patientinnen sprachen häufiger auf die Pyrotinib- als auf die Lapatinib-Therapie an (67,2% vs. 51,5%), zudem war die Dauer des Ansprechens mit 11,1 versus 7,0 Monate im Pyrotinib-Arm verlängert. Eine frühe Auswertung des Gesamtüberlebens (OS) gibt bereits Hinweise auf einen Überlebensvorteil unter Pyrotinib-haltiger Therapie (HR: 0,46; 95%-KI: 0,22–0,99).

Im Median erhielten die Patientinnen 11,9 Zyklen Pyrotinib plus Capecitabin versus 8,0 Zyklen Lapatinib plus Capeci-

tabin. Therapieassoziierte Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 traten bei 57,5% versus 34,1% der Patientinnen auf, klinisch relevante Nebenwirkungen bei 6,0% versus 1,5%. Die Studienmedikation wurde von 3% der Patientinnen im Pyrotinib- und von 2,3% im Lapatinib-Arm abgebrochen. Die häufigste Nebenwirkung Grad ≥ 3 im Pyrotinib-Arm war eine Diarrhö (30,6%).

Effektiv bei Hirnmetastasen: Tucatinib

Etwa die Hälfte der Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs entwickelt im metastasierten Stadium Hirnmetastasen. Tucatinib blockiert hochselektiv den HER2-Rezeptor, aber nur minimal EGFR. Die 2:1-randomisierte, doppelblinde, globale *HER2CLIMB-Studie* untersuchte plazebokontrolliert die zusätzliche Gabe von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin bei insgesamt 612 Patientinnen mit vorbehandeltem, HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom (2). Alle eingeschlossenen Patientinnen erhielten ein Hirn-MRT zu Studienbeginn. Bei 291 Patientinnen wurden Hirnmetastasen identifiziert. Die Studie erreichte den primären Endpunkt – eine Verlängerung des PFS – wie auch die sekundären Endpunkte OS und PFS bei Patientinnen mit Hirnmetastasen bereits mit der ersten Zwischenanalyse. Nun wurden aktualisierte Daten zur Kohorte der Patientinnen mit Hirnmetastasen beim ASCO-Kongress veröffentlicht:

Das mediane PFS der Patientinnen mit Hirnmetastasen wurde durch die zusätzliche Gabe von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin in der aktuellen Auswertung von 4,2 auf 9,9 Monate verlängert und das Risiko für einen Progress signifikant um 68% reduziert (HR: 0,32; 95% KI: 0,22–0,48; $p < 0,00001$). Nach 12 Monaten lebten 40,2% der Patientinnen im experimentellen Arm progressionsfrei, aber keine Patientin (0%) im Plazeboarm. Der Vorteil durch die Tucatinib-Gabe übertrug sich auch auf das Gesamtüberleben. 70,1% versus 46,7% der Patientinnen mit Hirnmetastasen überlebten 12 Monate. Das mediane OS betrug 18,1 versus 12,0 Monate (HR: 0,58; 95%-KI: 0,40–0,85; $p = 0,005$).

Innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen bei Studieneinschluss ($n = 174$) wurde ebenfalls eine Verlängerung des PFS (HR: 0,36; 95%-KI: 0,22–0,57; $p < 0,0001$) und des OS (HR: 0,49; 95%-KI: 0,30–0,80; $p = 0,004$) gesehen. Nach 12 Monaten lebten 71,7% versus 41,1% der Patientinnen beider Studienarme. Bei 35,0% versus 0% der Patientinnen bestand kein Fortschreiten der Erkrankung. Die Ansprechrate betrug bei den Frauen mit aktiven und messbaren Hirnläsionen 47% versus 20% ($p = 0,03$). ■

Ine Schmale

Quelle: ASCO20 Virtual Scientific Program, 29. bis 31. Mai 2020.

Referenzen:

1. Xu B et al.: Pyrotinib or lapatinib plus capecitabine for HER2+ metastatic breast cancer (PHOEBE): A randomized phase 3 trial. ASCO 2020, Abstr. #1003.
2. Lin NU et al.: Tucatinib vs placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with previously treated HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases (HER2CLIMB). ASCO 2020, Abstr. #1005.