

Fortgeschrittener Brustkrebs

Änderung der klinischen Praxis bei HER2-positiven Karzinomen in Sicht

Bei metastasiertem HER2-positivem, vorbehandeltem Mammakarzinom zeigten 2 Phase-III-Studien ein jeweils signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) unter neuen Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten: Verglichen mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) (medianes PFS 6,8 Monate), wurde unter Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) das PFS so weit verlängert, dass die Grenze im Studienzeitraum nicht erreicht wurde (Hazard Ratio: 0,289). Vorläufige Studienergebnisse ergaben unter Trastuzumab-Duocarmazin, verglichen mit Chemotherapie, ein medianes PFS von 7,0 versus 4,9 Monate (HR: 0,64).

«Die Ergebnisse der beiden Phase-III-Studien werden die klinische Praxis bei HER2-positiven, metastasierten Brustkarzinomen ändern», folgerte der Kommentator Dr. med. Aditya Bardia, Boston, auf dem Presidential Symposium 1 am ESMO-Kongress 2021. Das Interesse am Einsatz neuer Antikörper-Wirkstoff-Konjugate werde weiter steigen, und Resistenzmechanismen würden Untersuchungsgegenstand für innovative Therapiesequenzen sein, so Bardia.

DESTINY-BREAST03-Studie

Die offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie (1) verglich die (u. a. in der EU bereits zugelassene) Substanz Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) bei Patientinnen, die mit Trastuzumab und einem Taxan mindestens 2-mal vorbehandelt waren. Primärer Endpunkt war das durch ein unabhängiges Komitee gemessene PFS. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberle-

ben (OS), die Gesamtansprechrate, die Ansprechdauer und die Sicherheit.

524 Patientinnen im Durchschnittsalter von 54 Jahren wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Auswertung der medianen PFS-Daten zeigte eine HR von 0,2840 (0,22–0,37), wobei das PFS unter T-DXd nicht erreicht war (vs. 6,8 Monate unter T-DM1). Die mediane 12-Monats-PFS-Rate betrug 75,8% unter T-DXd versus 34,1% unter T-DM1, was mehr als einer Verdopplung entspricht.

Das geschätzte 12-Monats-OS betrug 94,1% für T-DXd und 85,9% für T-DM1 (HR: 0,5546), die Unterschiede erreichten aber nicht die prädefinierte Signifikanzgrenze. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 14,3 versus 6,9 Monate.

Die therapiebedingten Nebenwirkungen beider Medikamente waren insgesamt ähnlich, nur die interstitielle Lungenerkrankung (10,5%; meist leicht: Grade 1 und 2: 9,7%) war unter T-DXd häufiger (vs. 1,9 unter T-DM1). Die Studienleiter folgerten, dass mit T-DXd eine hochsignifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS und ein deutlich verlängertes OS bei Frauen mit vorbehandeltem, HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs erreicht worden sei.

SYD985.002/TULIP-Studie

Diese multizentrische Phase-III-Studie in 11 Ländern (2) verglich das neue Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Duocarmazin mit Chemotherapie (diese nach Wahl des Prüfarztes) – ebenfalls bei mindestens 2-fach vorbehandelten Patientinnen (bzw. vorheriger T-DM1-Behandlung) mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs.

Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 für die Gabe von Trastuzumab-Duocarmazin respektive Chemotherapie randomisiert. Primärer Endpunkt war das von einem zentralen Komitee gemessene PFS. Sekundäre Endpunkte waren das von Prüfarzten gemessene PFS, das OS, die Gesamtansprechrate sowie die Lebensqualität.

Fortgeschrittener, HER2-negativer Brustkrebs

Langzeitstudie zeigt signifikanten Überlebensvorteil unter Ribociclib plus Letrozol

Bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem (HR+/HER2-) fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich bestätigt, dass die Hinzunahme des CDK4/6-Hemmers zur endokrinen Therapie in der Erstlinie lebensverlängernd wirkt. In der MONALEESA-2-Studie mit einem mittleren Follow-up von über 6,5 Jahren zeigte sich jetzt eine geschätzte 6-Jahres-OS-Rate von 44,2% gegenüber 32% und eine klinisch und statistisch signifikante Verlängerung des OS.

Die Phase-III-Studie verglich bei 668 Patientinnen mit fortgeschrittenem, HR+/HER2- Mammakarzinom als Erstlinientherapie die Kombination Ribociclib/Letrozol mit Placebo/Letrozol. In einer früheren Auswertung hatte sich bereits eine signifikante Verbesserung des PFS (HR: 0,56; 95%-KI: 0,43–0,72) ergeben.

Beim ESMO-Kongress 2021 wurde nun die finale Analyse OS nach präspezifizierten 400 Todesfällen im Gesamtkollektiv präsentiert. Zum Cut-off-Datum (10.6.2021) lebten noch 47 Patientinnen (9,0% vs. 5,1%). Das mediane Follow-up betrug 79,7 Monate (also mehr als 6,5 Jahre). Die Analyse zeigte ein signifikant verlängertes OS von 63,9 Monaten unter der Studienkombination versus 51,4 Monate unter der alleinigen Letrozol-Therapie (HR: 0,76; 95%-KI: 0,63–0,93).

Die Zeit bis zum Einsatz der Chemotherapie war unter Ribociclib/Letrozol ebenfalls verlängert (50,6 vs. 38,9 Monate; HR: 0,74), ebenso das Chemotherapie-freie Überleben (median: 39,9 vs. 30,1 Monate; HR: 0,74). Es zeigten sich keine Änderungen im Verträglichkeitsprofil.

Die Studienärzte betonen, dass es sich um die erste Studie handle, die eine signifikante OS-Verlängerung unter einem CDK4/6-Hemmer in der Erstlinientherapie gezeigt habe.

hir

Quelle:

Hortobagyi G et al.: Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). ESMO Congress 2021, Abstract LBA17_PR.

Die aktuellen (präsentierten) Resultate: 437 Patientinnen (n = 291 bzw. 146) waren eingeschlossen, median 56 Jahre alt und im Schnitt 4-mal (Spanne: 2–16) vorbehandelt. Das mediane, zentral bestimmte PFS betrug unter dem Studienmedikament 7,0 Monate (95%-KI: 5,4–7,2) versus 4,9 Monate (4,0–5,5) und war damit signifikant verbessert (HR: 0,64; 0,49–0,84). Die Studienärzte massen ein PFS mit einer Dauer von 6,9 (vs. 4,6) Monaten (HR: 0,60; 0,47–0,77).

Die erste Analyse zum OS der stark vorbehandelten Patientinnen fiel ebenfalls

deutlich zugunsten der Studiengruppe aus; die HR betrug 0,83 (0,62–1,09).

Keine signifikanten Unterschiede wurden bei der Gesamtansprechrate und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gesehen. Unter dem Studienmedikament waren Konjunktivitis (38,2%), Keratitis (38,2%) und Fatigue (33,3%), unter Chemotherapie Diarrhö (35,8%), Nausea (31,4%) und Fatigue (29,9%) die häufigsten Nebenwirkungen. Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis wurden bei 7,6% (meist leicht) unter Trastuzumab-Duocarmazin beobachtet.

Die Studienärzte folgerten, dass das Medikament eine neue Option für Dritt- oder auch Zweitlinientherapien darstelle und weiter untersucht werden sollte. ■

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Cortés J. et al.: Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): results of the randomized phase 3 DESTINY-Breast03 Study. ESMO Congress 2021, Abstract LBA1 sowie Mediendokumentation der ESMO 2021.
2. Saura Manich C.: Primary outcome of the phase III SYD985.002/TULIP trial comparing [vic-]trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. ESMO Congress 2021, Abstract LBA15.