

DATEN AUS DEM TUMORREGISTER MAMMAKARZINOM

PERTUZUMAB BEIM HER2-POSITIVEN METASTASIIERTEN MAMMAKARZINOM IN DER ROUTINEBEHANDLUNG

ZIELSETZUNG

Pertuzumab ist seit März 2013 als Erstlinienbehandlung beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom zugelassen. In der Zulassungsstudie CLEOPATRA hatten Patientinnen, die mit der Kombination Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden, ein medianes progressions-freies Überleben (PFS) von 18,7 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 56,5 Monaten, im Vergleich zu 12,4 Monaten (PFS) und 40,8 Monaten (OS) im Placebo-Arm (Baselga et al., 2012, Swain et al., 2015). Patientinnen in der Routinebehandlung unterscheiden sich von Patientinnen in klinischen Studien. Retrospektive Untersuchungen zum Outcome von Pertuzumab in der klinischen Routinebehandlung in Italien oder den USA zeigten ein medianes PFS zwischen 16,9 und 27,8 Monaten (De Placido et al., 2018, Gamucci et al., 2019, Robert et al., 2017). In der hier präsentierten Analyse wurde mit den prospektiv erhobenen Daten des klinischen Tumorregisters Mammakarzinom untersucht, wie Pertuzumab im Behandlungsalltag in Deutschland eingesetzt wird und Outcome-Daten von Patientinnen im „Real-Life“ analysiert.

ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Das Tumorregister Mammakarzinom gibt Einblicke in die Wirksamkeit von Therapien außerhalb von klinischen Studien. Die doppelte HER2-Blockade durch Trastuzumab und Pertuzumab hat sich schnell in der klinischen Routine als häufigste Anti-HER2-Strategie in der Erstlinientherapie etabliert. Ca. zwei Drittel der TMK-Patientinnen erfüllten wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien von CLEOPATRA, wobei das TMK-Kollektiv etwas älter war und häufiger einen Hormonrezeptor-positiven Tumor hatte, als das CLEOPATRA-Kollektiv. Erste Outcome-Daten zeigen gute Ansprechraten und eine lange Therapiedauer, auch bei Patientinnen, die nicht studien-geeignet gewesen wären. Die medianen PFS_{REG}-Zeiten sind für das untersuchte Patientinnenkollektiv sehr gut. Hierbei ist zu beachten, dass das in dieser Analyse bestimmte PFS_{REG} das progressionsfreie Überleben in der Routinebehandlung darstellt und aus mehreren unter Methodik gelisteten Gründen nicht direkt mit dem PFS aus der CLEOPATRA-Studie vergleichbar ist. Die hier beobachteten progressionsfreien Zeiten in der Routinebehandlung in Deutschland sind vergleichbar mit publizierten Daten aus Italien oder den USA (De Placido et al., 2018, Gamucci et al., 2019, Robert et al., 2017).

METHODIK

Das Tumorregister Mammakarzinom (TMK, NCT01351584) ist eine prospektive, offene, multizentrische, klinische Beobachtungsstudie von Patientinnen mit Mammakarzinom, die eine Systemtherapie erhalten. Von 2007 bis 06/2016 wurden mehr als 4500 Patientinnen zu Beginn ihrer (neo) adjuvanten oder palliativen Erstlinientherapie rekrutiert. Das Nachfolgeprojekt OPAL (NCT03417115) rekrutiert seit 2017. Es gibt keine Therapievorgaben. Erfasst werden Daten zu Patienten- und Tumorcharakteristika, Vortherapien, Operationen und Radiotherapien, der Krankheits- und Behandlungsverlauf inklusiv Outcome Parametern wie Progression oder Tod. Die Patientinnen werden bis zum Tod bzw. bis zu fünf Jahren nachbeobachtet. Für diese Analyse wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die zwischen dem 04.03.2013 (Zulassung Pertuzumab) und Juni 2016 eine palliative Erstlinientherapie mit Pertuzumab begonnen haben. Die Therapiedauer und das PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und definiert als die Zeit vom Therapiebeginn bis zur letzten dokumentierten Applikation innerhalb der Erstlinientherapie (Therapiedauer) bzw. bis zum dokumentierten Progress innerhalb der Erstlinientherapie (PFS). Es ist zu beachten, dass das PFS im Register (PFS_{REG}) die Zeit bis zum klinisch relevanten Progress entsprechend der Dokumentation in der Krankenakte darstellt und deshalb nicht mit dem nach RECIST und vordefinierten Zeitpunkten bestimmten PFS aus klinischen Prüfungen direkt vergleichbar ist. Patientinnen ohne Therapieende oder Progress innerhalb der Erstlinientherapie wurden mit dem Datum des letzten dokumentierten Kontakts bzw. Beginn der Zweitlinientherapie zensiert. Datenbankschluss war der 29.01.2019.

Liniendefinition
Als Erstlinientherapie gewertet wurde die erste Systemtherapie für das metastasierte Mammakarzinom, das heißt Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie des metastasierten Mammakarzinoms wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Das steht im Gegensatz zur CLEOPATRA-Studie, in der eine vorherige endokrine Therapielinie für das metastasierte Mammakarzinom erlaubt war. Wurde nach Beendigung der Chemotherapie ohne vorherigen Progress eine endokrine „Erhaltungstherapie“ allein oder zusätzlich zur fortgesetzten Behandlung mit Trastuzumab / Pertuzumab verabreicht, so wurde diese Erhaltungstherapie ebenfalls als Teil der Erstlinientherapie betrachtet.

ERGEBNISSE

Zwischen 04.03.2013 (Zulassung Pertuzumab) und Juni 2016 wurden 65% (n=100 von 155) der chemotherapeutischen Erstlinienbehandlungen beim HER2-positiven Mammakarzinom in Kombination mit Pertuzumab und Trastuzumab durchgeführt. 60% der Patientinnen waren bei Erstdiagnose synchron, 33% metachron metastasiert (**Tabelle 1**).

Studieneignet versus nicht-studieneignet

Insgesamt erfüllten 70% (n=70) der (Pertuzumab-behandelten) TMK-Patientinnen wesentliche Einschluss-Kriterien der Zulassungsstudie CLEOPATRA: ECOG 0/1, keine Vortherapie mit Trastuzumab bzw. Vortherapie mit Taxan (**Tabelle 1**). Patientinnen, die in der CLEOPATRA-Studie mindestens eines der genannten Einschluss-Kriterien nicht erfüllt hätten („nicht-studieneignet“), unterschieden sich im Register-Kollektiv auch in weiteren Kriterien von Patientinnen, die alle Einschluss-Kriterien erfüllt hätten („studieneignet“). Nicht-studieneignete Patientinnen waren im Register-Kollektiv älter, hatten häufiger relevante Begleiterkrankungen, waren häufiger Hormonrezeptor-positiv, häufiger primär metastasiert, und es war bei

Therapiebeginn häufiger mehr als eine Metastasenlokalisierung vorhanden.

Therapie

Bei 86% der Patientinnen wurde Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan eingesetzt (inklusive Sonstige: 74% Docetaxel, 11% Paclitaxel, 1% Switch Docetaxel/Paclitaxel). Die übrigen 14% kombinierten Pertuzumab am häufigsten mit Vinorelbin und Trastuzumab (11%) bzw. anderen Chemotherapien und Trastuzumab (3%, **Abbildung 1**).

Insgesamt erhielten 24 Patientinnen nach Abschluss der Chemotherapie eine endokrine Erhaltungstherapie allein oder in Kombination mit Pertuzumab/Trastuzumab.

Outcome-Daten

Bei insgesamt 63% der Patientinnen war die Erstlinienbehandlung zum 29.01.2019 abgeschlossen. Bezogen auf die abgeschlossenen Behandlungen wurden im Median 6 Zyklen Taxane und 15 Zyklen Trastuzumab/Pertuzumab verabreicht, wobei nicht-studieneignete Patientinnen deutlich weniger Zyklen erhielten (**Tabelle 2**). 78% der abgeschlossenen Behandlungen waren erfolgreich (62% CR/PR, 16% SD, 16% PD, 6% unbekannt, **Tabelle 2**). Es ist zu beachten, dass einige erfolgreiche,

sehr lang andauernde Behandlungen noch nicht abgeschlossen waren. Unter Berücksichtigung der noch andauernden Behandlungen betrug die mediane Therapiedauer der Erstlinientherapie (einschließlich endokriner Erhaltungstherapie ± Trastuzumab/Pertuzumab) nach Kaplan-Meier 23,2 Monate (95%-Konfidenzintervall (KI) 15,6 – 37,9, 63% Events).

Bei Datenbankschluss war für 54% der Patientinnen (50% der studieneigneten, 63% der nicht-studieneigneten) bereits ein Progress dokumentiert, 32% waren verstorben. Das mediane PFS_{REG} ist aufgrund der kleinen Fallzahlen und noch verhältnismäßig geringen Eventrate als Näherung zu betrachten und lag bei 28,7 Monaten (95%-KI 17,3-55,0 **Abbildung 2a**; studieneignete Patientinnen 40,0 Monate (95%-KI: 22,4-56,0), nicht-studieneignete Patientinnen 17,3 Monate (95%-KI: 8,0-28,7) **Abbildung 2b**).

Korrespondierender Autor:
Dr. Friedrich Overkamp, overkamp@oncoconsult.hamburg
Danksagung:
Die TMK-Gruppe dankt allen teilnehmenden Patientinnen, Ärzten und Studententeams. Projektidee, -design, -management und Analyse: IOMEDICO. Das TMK kooperiert mit dem Arbeitskreis Klinische Studien in onkologischen und hämatologischen Praxen e.V. und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der deutschen Krebsgesellschaft e.V.
Finanzierung
Das TMK wurde von IOMEDICO konzipiert, durchgeführt und analysiert von und erhielt ständige finanzielle Unterstützung von Roche Pharma AG und temporäre finanzielle Unterstützung von AstraZeneca GmbH, NeoCorp AG, Novartis Pharma GmbH, Onkavis GmbH und Pfizer GmbH. Keiner der Geldgeber hatten Anteil am Studiendesign, Datenerfassung und -auswertung oder Interpretation der Ergebnisse.
Referenzen:
Baselga, J., Cortés, J., Kim, S.-B., Im, S.-A., Hegg, R., Im, Y.-H., Roman, L., Pedrini, J.L., Pienkowski, T., Knott, A., Clark, E., Benyunes, M.C., Ross, G., Swain, S.M., CLEOPATRA Study Group, 2012. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N. Engl. J. Med. 366, 109–119.
Swain, S.M., Baselga, J., Kim, S.-B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., Ciruelos, E., Ferrero, J.-M., Schneeweiss, A., Heeson, S., Clark, E., Ross, G., Benyunes, M.C., Cortés, J., CLEOPATRA Study Group, 2015. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N. Engl. J. Med. 372, 724–734.
De Placido, S., Giuliano, M., Schettini, F., Von Arx, C., Buono, G., Riccardi, F., Cianniello, D., Caputo, R., Puglisi, F., Bonotto, M., Fabi, A., Bilancia, D., Ciccarese, M., Lorusso, V., Michelotti, A., Bruzzese, D., Veneziani, B.M., Locci, M., De Laurentis, M., Arpino, G., 2018. Human epidermal growth factor receptor 2 dual blockade with trastuzumab and pertuzumab in real life: Italian clinical practice versus the CLEOPATRA trial results. Breast 38, 86–91.
Gamucci, T., Pizzuti, L., Natoli, C., Mentuccia, L., Sperduti, I., Barba, M., Sergi, D., Iezzi, L., Maugeri-Sacca, M., Vaccaro, A., Magnolfi, E., Gelibter, A., Barchiesi, G., Magri, V., D'Onofrio, L., Cassano, A., Rossi, E., Botticelli, A., Moschetti, L., Omarrini, C., Fabbri, M.A., Scinto, A.F., Corsi, D., Carbognin, L., Mazzotta, M., Bria, E., Foglietta, J., Samaritani, R., Garufi, C., Mariani, L., Barni, S., Mirabelli, R., Sarniento, R., Grazi-ano, V., Santini, D., Marchetti, P., Tonini, G., Lauro, L.D., Sanguinetti, G., Paoletti, G., Tomao, S., Maria, R.D., Veltri, E., Paris, I., Giotta, F., Latorre, A., Giordano, A., Ciliberto, G., Vicci, P., 2019. A multicenter Retrospective observational study of first-line treatment with PERTuzumab, trastuzumab and taxanes for advanced HER2 positive breast cancer patients. RePer Study. Cancer Biology & Therapy 20, 192–200.
Robert, N.J., Goertz, H.-P., Chopra, P., Jiao, X., Yoo, B., Patt, D., Antao, V., 2017. HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Pertuzumab in a Community Oncology Practice Setting: Treatment Patterns and Outcomes. Drugs Real World Outcomes 4, 1–7.

Tabelle 1

| | Studieneignet | | Nicht-studieneignet | | Gesamt | |
|--|---------------|-------|---------------------|-------|--------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Anzahl Patientinnen (N) | 70 | 100,0 | 30 | 100,0 | 100 | 100,0 |
| MW | StD | MW | StD | MW | StD | |
| Alter bei Therapiebeginn | 55,0 | 10,9 | 61,8 | 11,3 | 57,1 | 11,4 |
| N | % | N | % | N | % | |
| ≤ 65 | 55 | 78,6 | 19 | 63,3 | 74 | 74,0 |
| > 65 & 70 | 7 | 10,0 | 2 | 6,7 | 9 | 9,0 |
| > 70 & 75 | 6 | 8,6 | 4 | 13,3 | 10 | 10,0 |
| > 75 | 2 | 2,9 | 5 | 16,7 | 7 | 7,0 |
| Begleiterkrankungen vorliegend* | 44 | 62,9 | 23 | 76,7 | 67 | 67,0 |
| Hypertonie | 26 | 37,1 | 13 | 43,3 | 39 | 39,0 |
| Diabetes mellitus | 5 | 7,1 | 3 | 10,0 | 8 | 8,0 |
| CCI = 0 | 64 | 91,4 | 29 | 96,7 | 93 | 93,0 |
| CCI ≥ 1 | 6 | 8,6 | 1 | 3,3 | 7 | 7,0 |
| Hormonrezeptorstatus | | | | | | |
| positiv | 45 | 64,3 | 21 | 70,0 | 66 | 66,0 |
| negativ | 25 | 35,7 | 8 | 26,7 | 33 | 33,0 |
| unbekannt | 0 | 0,0 | 1 | 3,3 | 1 | 1,0 |
| Metastasierung bei Erstdiagnose | | | | | | |
| Nein (M0) | 22 | 31,4 | 11 | 36,7 | 33 | 33,0 |
| ja (M1) | 42 | 60,0 | 18 | 60,0 | 60 | 60,0 |
| MX/Unbekannt | 6 | 8,6 | 1 | 3,3 | 7 | 7,0 |
| Anzahl Metastasenlokalisierungen | | | | | | |
| 1 | 21 | 30,0 | 5 | 16,7 | 26 | 26,0 |
| > 1 | 40 | 57,1 | 21 | 70,0 | 61 | 61,0 |
| Unbekannt | 9 | 12,9 | 4 | 13,3 | 13 | 13,0 |
| Metastasenlokalisierungen | | | | | | |
| Ausschließlich nicht-viszeral | 13 | 18,6 | 5 | 16,7 | 18 | 18,0 |
| Viszeral (± nicht-viszeral) | 48 | 68,6 | 21 | 70,0 | 69 | 69,0 |
| Unbekannt | 9 | 12,9 | 4 | 13,3 | 13 | 13,0 |
| Wichtige E/A-Kriterien der Zulassungsstudie CLEOPATRA | | | | | | |
| ECOG Performance Status | | | | | | |
| 0 | 51 | 72,9 | 4 | 13,3 | 55 | 55,0 |
| 1 | 19 | 27,1 | 10 | 33,3 | 29 | 29,0 |
| > 1 | 0 | 0,0 | 6 | 20,0 | 6 | 6,0 |
| Unbekannt | 0 | 0,0 | 10 | 33,3 | 10 | 10,0 |
| Krankheitsfreies Intervall | | | | | | |
| < 12 Monate | 0 | 0,0 | 8 | 26,7 | 8 | 8,0 |
| ≥ 12 Monate | 20 | 28,6 | 5 | 16,7 | 25 | 25,0 |
| Keine Vortherapie | 50 | 71,4 | 17 | 56,7 | 67 | 67,0 |
| Art der Erstlinientherapie | | | | | | |
| Taxanhaltig | 70 | 100,0 | 16 | 53,3 | 86 | 86,0 |
| Ohne Taxan | 0 | 0,0 | 14 | 46,7 | 14 | 14,0 |

Tabelle 1: Patientinnen mit Pertuzumab-haltiger Erstlinientherapie.
* bei Einschluss: mindestens eine Begleiterkrankung nach CCI oder eine andere
† Charlson Comorbidity Index (CCI) nach Quan et al., 2011.
‡ non-viszeral: Haut-, Knochen- und/oder Lymphknotenmetastasen
Abkürzungen: E/A: Ein-/Ausschlusskriterien, StD, Standardabweichung (standard deviation).

Abbildung 1

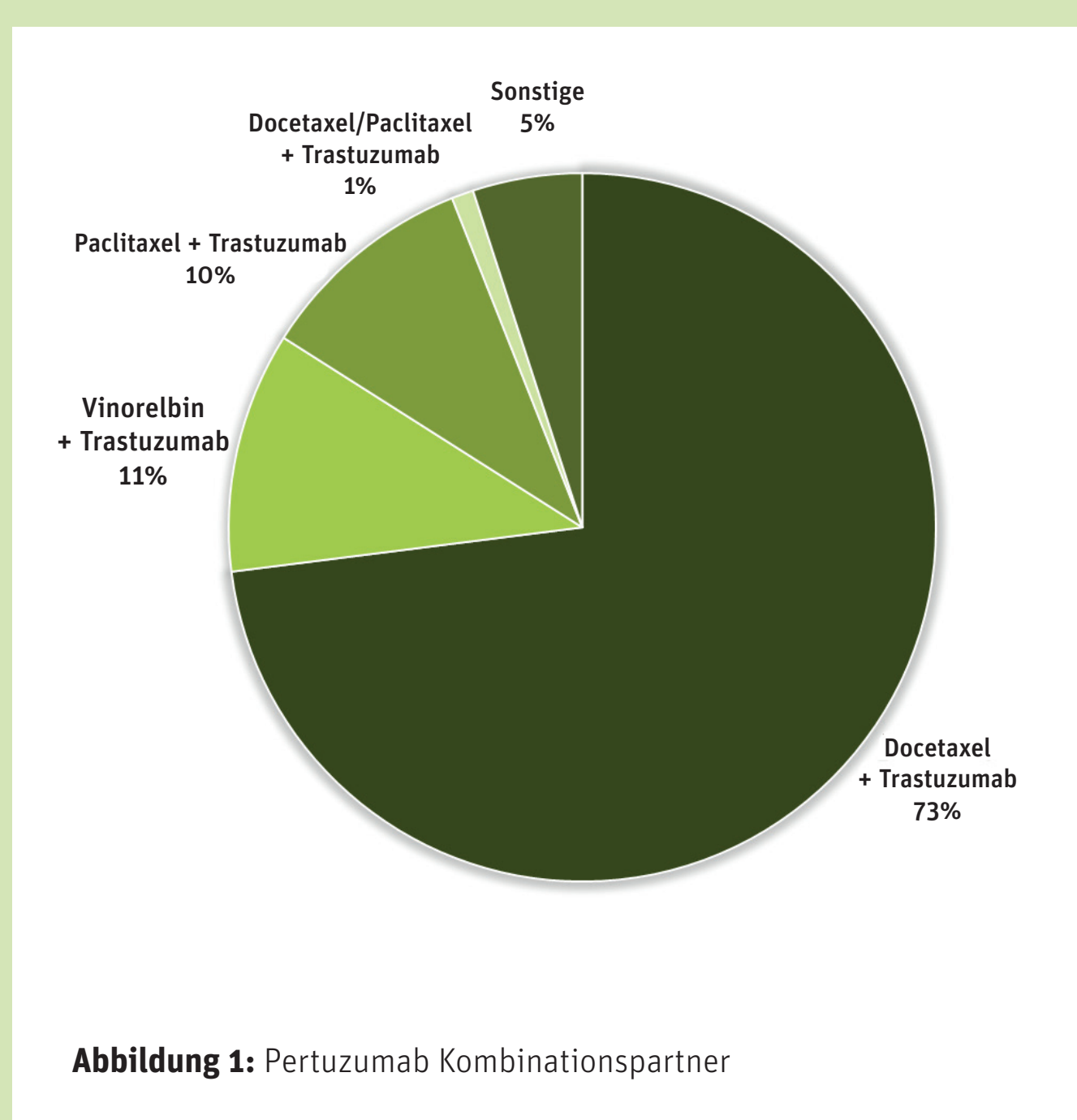


Abbildung 1: Pertuzumab Kombinationspartner

Abbildung 2

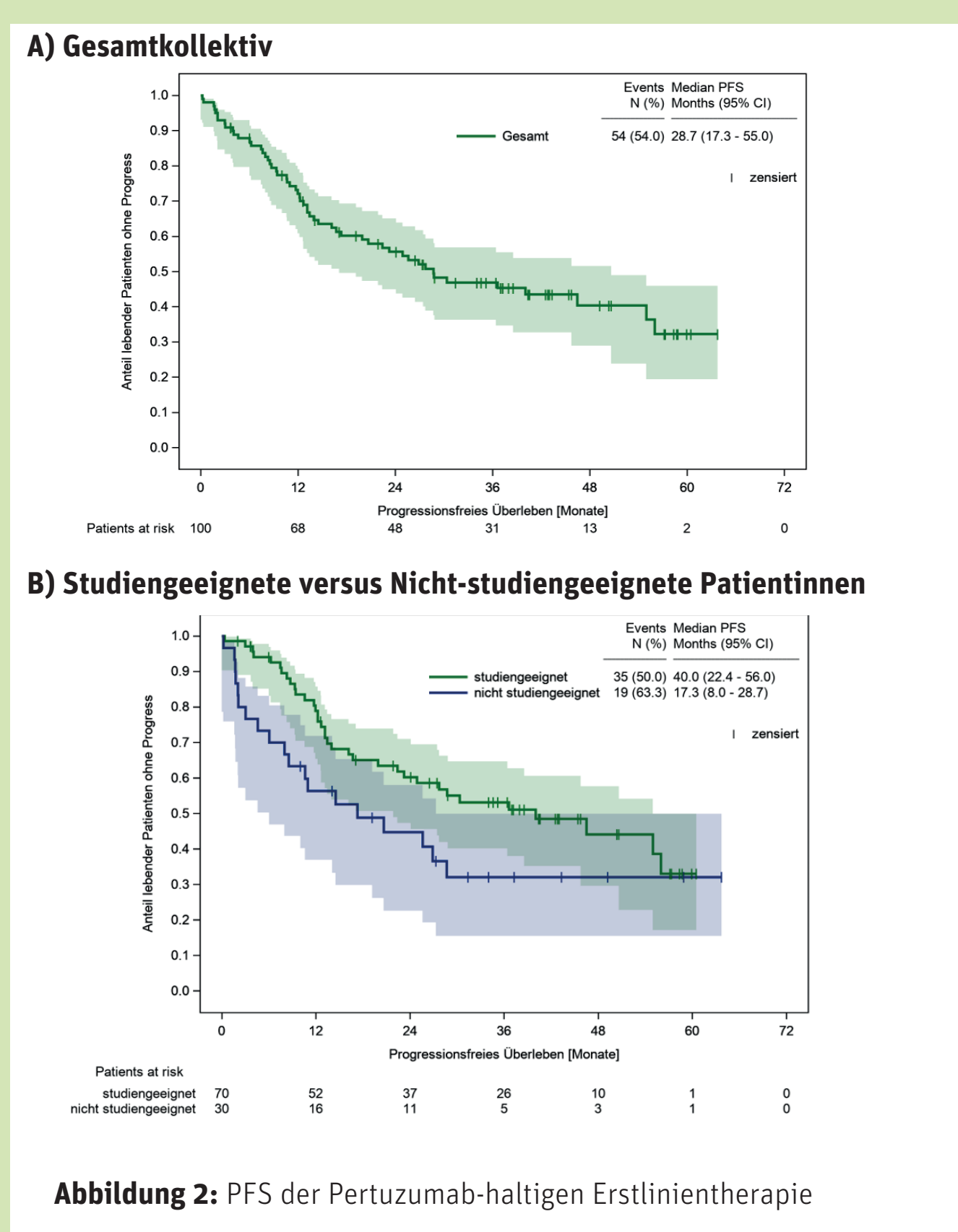


Abbildung 2: PFS der Pertuzumab-haltigen Erstlinientherapie

Tabelle 2

| | Studieneignet | | | Nicht-studieneignet | | | Gesamt | | |
|--------------------------------|---------------|----------|---------------|---------------------|----------|---------------|----------|----------|---------------|
| | N | Median | 1.-3. Quartil | N | Median | 1.-3. Quartil | N | Median | 1.-3. Quartil |
| Anzahl Patientinnen (N) | 70 | | | 30 | | | 100 | | |
| Erstlinientherapie beendet (n) | 40 | | | 23 | | | 63 | | |
| Zyklen Chemotherapie | 39 | 6,0 | 6,0 - 7,0 | 23 | 4,0 | 3,0 - 6,0 | 62 | 6,0 | 4,0 - 7,0 |
| Zyklen Taxane | 39 | 6,0 | 6,0 - 7,0 | 12 | 4,0 | 4,0 - 5,5 | 51 | 6,0 | 4,0 - 7,0 |
| Zyklen Docetaxel | 35 | 6,0 | 6,0 - 7,0 | 8 | 4,0 | 4,0 - 5,5 | 43 | 6,0 | 5,0 - 7,0 |
| Zyklen Paclitaxel | 5 | 7,0 | 6,0 - 12,0 | 4 | 3,0 | 1,5 - 6,0 | 9 | 6,0 | 3,0 - 8,0 |
| Zyklen HER2-inhibitor | 38 | 16,5 | 11,0 - 31,0 | 21 | 7,0 | 4,0 - 18,0 | 59 | 15,0 | 5,0 - 25,0 |
| Best response | N | % | | N | % | | N | % | |
| CR oder PR | 40 | 100,0 | | 23 | 100,0 | | 63 | 100,0 | |
| SD | 26 | 65,0 | | 13 | 56,5 | | 39 | 61,9 | |
| PD | 6 | 15,0 | | 4 | 17,4 | | 10 | 15,9 | |
| unbekannt | 5 | 12,5 | | 5 | 21,7 | | 10 | 15,9 | |
| unbekannt | 3 | 7,5 | | 1 | 4,3 | | 4 | 6,3 | |

Tabelle 2: Anzahl Zyklen und Best Response bei abgeschlossener Erstlinientherapie
Studieneignet: Alle Patientinnen, die wichtige E/A-Kriterien der Zulassungsstudie von Pertuzumab erfüllen würden (ECOG 0/1, krankheitsfreies Intervall > 12 Monate, taxanhaltige Erstlinientherapie); **Nicht-studieneignet:** alle Patientinnen, die mindestens eines der genannten E/A-Kriterien nicht erfüllen würden.
Abkürzungen: CR: Komplette Remission (Complete Response), PD: Progression (Progressive Disease), PR: Partielle Remission (Partial Response), SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease) hormone receptor; Max, maximum; Min, minimum; StD, standard deviation.