

## HINTERGRUND

- Neratinib ist ein irreversibler pan-HER-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der in Europa zur extendierten adjuvanten Behandlung erwachsener Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven (HR+), HER2-überexprimierendem / amplifiziertem (HER2+) Mammakarzinom im Frühstadium und  $\leq 1$  Jahr seit Ende der Trastuzumab-basierten adjuvanten Therapie zugelassen ist (EMA-Label-Population<sup>1</sup>).
- Trotz optimaler (neo)adjuvanter Therapie werden bei einem relevanten Anteil der Patientinnen im Laufe der Zeit Rezidive beobachtet<sup>2-5</sup>. Bei Patientinnen, die nach der neoadjuvanten Therapie (NAT) keine pathologische Komplettremission (pCR) erreichen, ist das Rezidivrisiko besonders hoch<sup>6</sup>.
- Die Subgruppe der HR+/HER2+ Patientinnen hat ein spezifisches Risikoprofil, das durch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spätrezidiven gekennzeichnet ist (>5 Jahre nach Diagnose)<sup>7,8</sup>.
- In der ExteNET-Studie verbesserte Neratinib in der EMA-Label Population das Überleben frei von invasiver Erkrankung (iDFS) nach 5 Jahren um 5,1% im Vergleich zu Placebo (90,8% vs. 85,7%; HR 0,58 [95% CI 0,41-0,82]). Darunter profitierte insbesondere die Subgruppe der Patientinnen ohne pCR nach neoadjuvanter Therapie von der Behandlung mit Neratinib, mit einer Verbesserung des 5-Jahres iDFS um 7,4% (85,0% vs. 77,6%; HR 0,60 [95% CI 0,33-1,07])<sup>9</sup>.
- Ohne systematische Diarrhoe-Prophylaxe war die Diarrhoe – ein Klasseneffekt der HER-TKIs – in der ExteNET-Studie das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis (UE) mit Schweregrad 3 (Neratinib: 39%, mediane kumulative Dauer 5 Tage; Placebo: 1%; keine Diarrhoe Grad 4)<sup>9</sup>.
- ELEANOR ist die erste NIS, welche die Anwendung von Neratinib unter Routinebedingungen sowie das Therapiemanagement bei Patientinnen der EMA-Label-Population nach unterschiedlichen Vorbehandlungen in Deutschland und Österreich untersucht.

## METHODEN

### Studiendesign und Teilnehmer

- Prospektive, longitudinale, multizentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie
- 200 erwachsene Patientinnen gemäß EMA-Zulassung und gemäß der Neratinib-Fachinformation (d.h. HR+/HER2+ frühes Mammakarzinom und Abschluss der Trastuzumab-basierten Vortherapie vor weniger als einem Jahr)
- Etwa 90 Zentren in Deutschland und Österreich
- CANKADO, ein web-/anwendungsbasiertes e-Health-System, kann optional zur Dokumentation der Lebensqualität (QoL) eingesetzt werden
- Eine äquivalente Studie startet derzeit in der Schweiz

### Beobachtungsziele

#### Primäres Beobachtungsziel

**Therapieadhärenz:** Anteil der Patientinnen, die Neratinib an mindestens 75% der geplanten Behandlungstage eingenommen haben, Dokumentation der Einnahme in einem Patientenkalender.

#### Sekundäre Beobachtungsziele

- Patienten- und Krankheitscharakteristika
- Trastuzumab-basierte Vortherapien: einschließlich Pertuzumab und T-DM1
- Neratinib-Behandlung: Dosierungen, Dosismodifikationen und Therapiemanagement
- Optional: "Patient-reported outcome" (PRO)-Parameter, einschließlich QoL, Behandlungszufriedenheit (optionale Verwendung von CANKADO)
- Rezidive
- Sicherheit und Verträglichkeit

#### Erste Zwischenanalyse – Vorläufige Ergebnisse

- Nach Aufnahme von 50 Patientinnen (Stichtag: 14.12.2020) wurde eine vorläufige ad hoc Baseline-Analyse mit Fokus auf Patienten- und Krankheitscharakteristika sowie den Trastuzumab-basierten Vortherapien durchgeführt.
- Die Analysepopulation beinhaltete das „Enrolled Set“ (ES) und das „Main Analysis Set“ (MAS), siehe **Abbildung 1**.
- Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert.
- Weitere Daten, einschließlich Therapieadhärenz, Neratinib-Behandlung, PROs und Daten zur Sicherheit waren zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse noch unreif und werden zu einem späteren Zeitpunkt berichtet (regulär geplante Zwischenanalyse nach Aufnahme von 100 Patientinnen).

## References

- Pierre Fabre Medicaments. Summary of Product Characteristics Neratinib – Nerlynx (2020).
- Preuss, E. A. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCCT N9831. *J. Clin. Oncol.* Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 32, 3744-3752 (2014).
- Cameron, D. et al. 11-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet Oncol.* Engl. 389, 1189-1205 (2017).
- Piccart, M. et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHERINITY trial: 6-year follow-up. *J. Clin. Oncol.* 39, 1448-1455 (2021).
- von Minckwitz, G. et al. Trastuzumab Emtrine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 380, 817-828 (2019).
- Cortazar, P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefits in breast cancer: the CTNeoP pooled analysis. *Lancet Oncol.* Engl. 384, 164-172 (2014).
- Van Leeuwen, C. et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor 2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 14, R129 (2012).
- Strasser-Wespa, K. et al. Long-term benefit of recurrence in HER2 breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. *Breast Cancer Res.* 17, 56 (2015).
- Chan, A. et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer from the Phase III ExteNET Trial. *Clin. Breast Cancer* (2020).

## ERGEBNISSE

### Patientenpopulation

Von Juli 2020 bis Dezember 2020 wurden 50 Patientinnen an 23 Studienzentren (Krankenhäuser und Praxen) in Deutschland und Österreich in die Studie aufgenommen (ES). Das MAS umfasste 35 Patientinnen, bei den verbleibenden 15 Patientinnen war der Behandlungsbeginn noch nicht dokumentiert (**Abbildung 1**). Die mediane Beobachtungszeit am Stichtag betrug 1,6 Monate (ES).

### Demographische Eigenschaften bei Baseline (ES)

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das mediane Alter 54 Jahre und 38% der Patientinnen waren prämenopausal. Insgesamt waren 54% der Patientinnen entweder in Voll- oder in Teilzeit beschäftigt. Die demographischen Eigenschaften sind in **Tabelle 1** dargestellt.

### Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt der Primärdiagnose (ES)

Bei der Primärdiagnose wurden etwa 90% der Tumore gemäß WHO-Grading als G2- (46%) oder G3-Tumore (42%) eingestuft, 42% bzw. 46% der Fälle wurden klinisch als T1 bzw. T2 klassifiziert. Bei 66% der Patientinnen war klinisch kein Lymphknotenbefall festzustellen (cN0) (**Tabelle 2**). Bei 47 Patientinnen wurde eine chirurgische Resektion dokumentiert (Brusterhaltende Operation – 74,5%, Mastektomie – 25,5%) (**Abbildung 2**).

Abbildung 1 – Analysepopulation

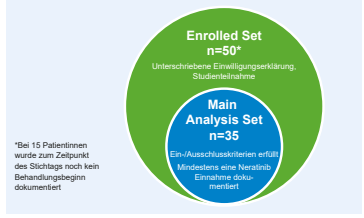


Abbildung 2 – Chirurgische Resektion (ES)

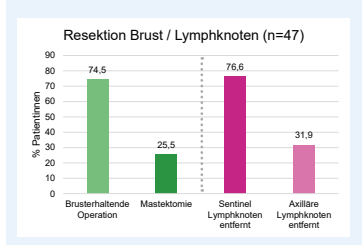


Abbildung 3 – Pathologische Tumorklassifikation (ES)

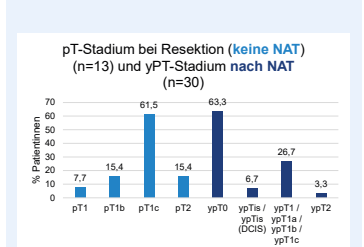


Abbildung 4 – Vortherapie-Settings (ES)

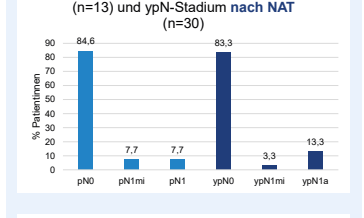
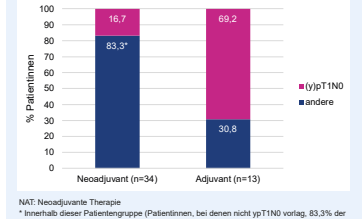


Abbildung 5 – pCR Status nach neoadjuvanter Therapie (ES)



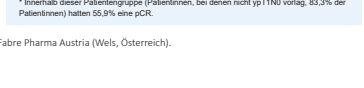
\* Zum Zeitpunkt der vorläufigen ad hoc Analyse war die Dokumentation noch unvollständig. \*\* Rezidivstatus wurde in Brust und/oder Lymphknoten dokumentiert.

Abbildung 6 – Trastuzumab-basierte Vortherapien (ES)



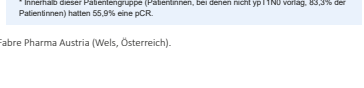
\* Zum Zeitpunkt der vorläufigen ad hoc Analyse war die Dokumentation noch unvollständig.

Abbildung 7 – pN-Stadium bei Resektion (keine NAT) (n=13) und ypN-Stadium nach NAT (n=30)



\* Zum Zeitpunkt der vorläufigen ad hoc Analyse war die Dokumentation noch unvollständig.

Abbildung 8 – Anti-HER2 Therapie adjuvant (n=13)



\* Zum Zeitpunkt der vorläufigen ad hoc Analyse war die Dokumentation noch unvollständig.

### Trastuzumab-basierte Vortherapien und pathologische Tumorklassifikation (ES)

68% der Patientinnen erhielten eine NAT, 26% der Patientinnen starteten mit einer adjuvanten Therapie (**Abbildung 4**). Der Anteil adjuvant behandelter Patientinnen mit einer pathologischen Tumorklassifikation pT1NO betrug 69% (**Abbildung 3**). Im Rahmen der adjuvanten Therapie erhielten 77% der Patientinnen eine Trastuzumab-Monotherapie (**Abbildung 6**).

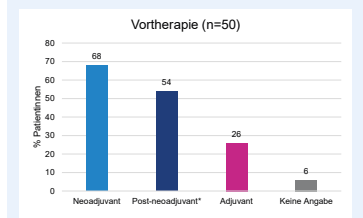
Bei 56% der Patientinnen wurde nach der NAT eine pCR festgestellt (**Abbildung 5**). 83% der Patientinnen erhielten neoadjuvant eine duale HER2-Blockade aus Trastuzumab und Pertuzumab. Zum Stichtag der Zwischenanalyse war für 54% der Patientinnen bereits eine post-neoadjuvante Therapie dokumentiert, wobei 60% der Patientinnen mit einer pCR post-neoadjuvant eine Trastuzumab-Monotherapie erhielten und 40% mit einer dualen HER2-Blockade behandelt wurden. Patientinnen ohne pCR wurden post-neoadjuvant mehrheitlich mit Trastuzumab-Emtrine (T-DM1) (40%) behandelt (**Abbildung 6**).

### Neratinib-Behandlung – Therapieentscheidung und -Management

Der häufigste dokumentierte Grund für die Therapieentscheidung war „Wirksamkeit“ (68%).

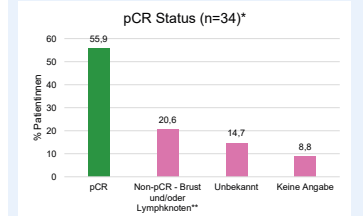
Eine Diarrhoe-Prophylaxe wurde bei 91% der Patientinnen (MAS) durchgeführt. Für insgesamt 89% der Patientinnen wurde als Startdosis 240 mg täglich gewährt (**Tabelle 3**).

Abbildung 4 – Vortherapie-Settings (ES)



\* Zum Zeitpunkt der vorläufigen ad hoc Analyse war die Dokumentation noch unvollständig.

Abbildung 5 – pCR Status nach neoadjuvanter Therapie (ES)



pCR, pathologische Komplettremission

\* Zum Zeitpunkt der vorläufigen ad hoc Analyse war die Dokumentation noch unvollständig.

\*\* Rezidivstatus wurde in Brust und/oder Lymphknoten dokumentiert.

Abbildung 6 – Trastuzumab-basierte Vortherapien (ES)

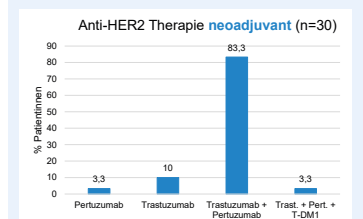
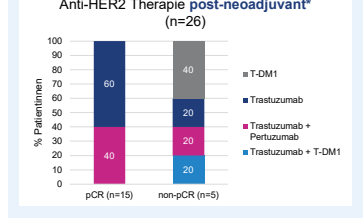
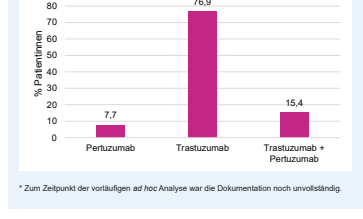


Abbildung 7 – pN-Stadium bei Resektion (keine NAT) (n=13) und ypN-Stadium nach NAT (n=30)



\* Zum Zeitpunkt der vorläufigen ad hoc Analyse war die Dokumentation noch unvollständig.

Abbildung 8 – Anti-HER2 Therapie adjuvant (n=13)



\* Zum Zeitpunkt der vorläufigen ad hoc Analyse war die Dokumentation noch unvollständig.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Diese vorläufige ad hoc Baseline-Analyse der ersten 50 Patientinnen der ELEANOR-Studie zeigt eine relativ junge Patientenpopulation mit überwiegend Nodal-negativer Erkrankung und Tumoren <T3 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die neoadjuvante und post-neoadjuvante Vortherapie bestand in den meisten Fällen aus Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab. Über die Hälfte der Patientinnen mit NAT erreichten eine pCR. Zumeist wurde Neratinib mit der empfohlenen Startdosis von 240 mg und in Kombination mit einer Diarrhoe-Prophylaxe verabreicht. Die Aussagekraft der vorliegenden Daten ist aufgrund der Unreife derzeit begrenzt. Die Therapieadhärenz, Sicherheit und QoL werden in den nachfolgenden Analysen untersucht (zum Stichtag 21.05.2021 befanden sich 118 Patientinnen in der Dokumentation, die nächste Zwischenauswertung ist für Q3 2021 geplant).

Tabelle 1 – Demographische Eigenschaften bei Baseline (ES)

ES	N=50
Medianes Alter, Jahre (IQR)	54,0 (44,0 – 60,0)
Medianer BMI (IQR), n=42	27,0 (23,1 – 31,7)
Beschäftigungszustand, %	
• Vollzeit	30,0
• Teilzeit	24,0
• Nicht erwerbstätig, nicht krankheitsbedingt	4,0
• Nicht erwerbstätig, krankheitsbedingt	10,0
• Pensioniert	28,0
• Keine Angabe (k.A.)	4,0
ECOG Performance Status, %	
• 0	60,0
• 1	38,0
• 2	6,0
• Nicht ausgewertet / k.A.	10,0 / 6,0
Anzahl Geburten, %	
• 0	14
• 1	30
• 2	48
• 3	6
• k.A.	2
SARS-CoV-2 detektiert (Virus oder Antikörper), %	2
Mediane Zeit von Diagnosestellung bis Start der Neratinib-Behandlung, Monate (IQR), n=35	20,8 (18,4 – 27,0)
Prämenopausaler Status bei der Primärdiagnose, %	38

BMI, Body Mass Index; IQR, interquartile range; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

Tabelle 2 – Krankheitscharakteristika (ES)

%	N=50
<b>WHO Tumortyp</b>	
• Invasives Karzinom, kein spezieller Typ	82
• Invasives lobuläres Karzinom	6
• Andere	8
• keine Angabe (k.A.)	4
<b>WHO-Tumorgading bei Primärdiagnose</b>	
• G1	2
• G2	46
• G3	42
• Gx / k.A.	6 / 4
<b>Klinisches T-Stadium bei Primärdiagnose</b>	
• cT1	42
• cT2	46
• cT3	2
• cTx / k.A.	6 / 4
<b>Klinisches N-Stadium bei Primärdiagnose</b>	
• cN0 / cN1m	66 / 2
• cN1	20
• cN3a	2
• cNx / k.A.	6 / 4
<b>HER2-Status bei Primärdiagnose</b>	
• IHC +++	62
• FISH positiv	14
• FISH pos. / IHC ++	10
• FISH pos. / IHC +++	2
• Unbekannt / k.A.	12
<b>KI67-Status bei Primärdiagnose</b>	
• Hoch	48
• Niedrig	30
• Unbekannt / k.A.	16 / 6

HER2, Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IHC, Immunhistochemie; FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; Unbekannt/keine Angabe (k.A.); Zum Zeitpunkt der vorläufigen ad hoc Analysen war die Dokumentation unvollständig.

Tabelle 3 – Therapieentscheidung (ES) und -Management (MAS)

ES %	N=50
<b>Grund für die Therapieentscheidung</b>	
• Wirksamkeit	68
• Patientenpräferenz	12
• Arztpräferenz	6
• Lebensqualität	2
• Sicherheitsprofil	8
• Andere Gründe	2
• keine Angabe	2
<b>MAS %</b>	<b>N=35</b>
<b>Diarrhoe-Prophylaxe durchgeführt*</b>	
• Ja	91,4
• Nein	8,6
<b>Neratinib Startdosis</b>	
• 40 mg	2,9
• 120 mg	5,7
• 160 mg	2,9
• 240 mg	88,6

\* Mindestens einmal zu einem beliebigen Zeitpunkt

Der Grund für die Therapieentscheidung bezüglich Neratinib wird im eCRF durch die Wahl einer der folgenden Antwortmöglichkeiten dokumentiert: Wirksamkeit, Patientenpräferenz, Arztpräferenz, Lebensqualität, Sicherheitsprofil, Begleiterkrankungen oder „andere Gründe“.