

## Pertuzumab-Kombination verlängert das Gesamtüberleben um 16 Monate

Die Zugabe von Pertuzumab (Perjeta®) zu Trastuzumab/Docetaxel bei metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs verlängert das mediane Gesamtüberleben signifikant auf 56,5 Monate (unter der Kombination ohne Pertuzumab 40,8 Mo.). Dies bestätigten die kürzlich publizierten finalen Resultate der CLEOPATRA-Studie nach dem festgelegten finalen Follow-up von 50 Monaten.

*New England Journal of Medicine*

Die bisherigen Studienergebnisse hatten ergeben, dass das progressionsfreie Überleben (PFS) nach Erstlinientherapie mit Pertuzumab plus Trastuzumab/Docetaxel verglichen mit Placebo plus Trastuzumab/Docetaxel signifikant erhöht war.

In den Interimsanalysen erwies sich das Gesamtüberleben (OS) unter der Pertuzumab-Zugabe als signifikant höher; finale mediane Werte konnten zu diesen Zeitpunkten noch nicht ermittelt werden. Vorüberlegungen der Studie CLEOPATRA (= CLinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab) waren erste klinische Resultate, die zeigten, dass bei HER2-Überexprimierung die Kombination der anti-HER2- monoklonalen Antikörper Pertuzumab und Trastuzumab wirksamer ist als die Einzelgabe, ausgelöst durch die verstärkte Signalblockade.

### Randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie

Die Phase-III-Studie schloss 808 Patientinnen mit lokal rezidiertem, nicht resektablem oder metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs im ECOG-Performance-Status 0 oder 1 ein. Sie hatten

höchstens eine Hormontherapie während des metastasierten Stadiums sowie gegebenenfalls eine adjuvante (o. neo-adjuvante) Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab erhalten. Frauen mit Hirnmetastasen und linksventrikulärer Auswurffraktion von 50% oder weniger bei Studienbeginn waren ausgeschlossen.

Patientinnen, deren Krankheit in den vorangegangenen Interimsanalysen unter der Placebo-Trastuzumab-Docetaxel-Kombination noch nicht progredient war, wurde nun gestattet, auf die Pertuzumab-Kombination zu wechseln.

Die Studienautoren präsentierten die finalen, medianen 50-Monate-Resultate der Endpunkte – OS, PFS (bestimmt durch die Studienärzte), Ansprechdauer (gemäss unabhängigen Prüfer\*innen) und Sicherheit – der Intention-to-treat-Population sowie adjustierte Sensitivitätsanalysen in der «cross-over-Gruppe».

### Resultate

Das mittlere Gesamtüberleben betrug in der Pertuzumab-Studiengruppe 56,5 Monate (95%-KI: 49,3 bis «nicht erreicht») und in der Kontrollgruppe 40,8 Monate (95%-KI: 35,8–48,3) – mit einem Unterschied von 15,7 Monaten zugunsten der

Pertuzumab-Kombination (Hazard Ratio, HR: 0,68;  $p < 0,001$ ). Es kam in der Pertuzumab-Gruppe zu 168 und in der Kontrollgruppe zu 221 Ereignissen im Verlauf von maximal 80 Monaten Nachbeobachtung.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen in der Cross-over-Gruppe nach Adjustierung waren konsistent. 48 Patienten ohne Krankheitsprogression in der Kontrollgruppe hatten in die Studiengruppe gewechselt und erhielten die Pertuzumab-Kombination zwei Jahre oder länger.

Das mittlere PFS betrug 6,3 Monate in der Studiengruppe (HR: 0,68; 95%-KI 0,58–0,80). Pertuzumab weitete die mediane Ansprechdauer auf 7,7 Monate aus gemäss unabhängiger Prüfung.

Die meisten unerwünschten Begleitwirkungen (meist Grad 1 oder 2) bestanden in beiden Gruppen während der Docetaxel-Gabe; die kardiale Langzeitsicherheit blieb insgesamt erhalten. Nach Absetzen von Docetaxel waren die häufigsten Nebenwirkungen unter der Pertuzumab-Kombination Diarrhö (86 vs. 37%), Hautreaktionen (Rash; 56 vs. 21%), untere Atemwegsinfektion (56 vs. 32%) und Kopfschmerz (52 vs. 32%).

Die Autoren bewerten die Pertuzumab-Kombination bei HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs bezüglich des Überlebens als hocheffektiv, zumal die finalen Studienresultate noch positiver ausfielen als die der Interimsanalysen. ■

Bärbel Hirrle

Quelle:

Swain, SM et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *NEJM* 2015; 372: 724–34.