

Kadcyla® (T-DM1) – eine wichtige zielgerichtete Therapieoption

Trastuzumab-Emtansine bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs

Metastasierter Brustkrebs ist noch nicht heilbar. Obwohl sich die Behandlungsoptionen und damit die Aussichten in den letzten Jahren verbessert haben, werden weitere Medikamente benötigt, um neue Behandlungsmöglichkeiten bei Progression der Krankheit zur Verfügung zu stellen.

Trastuzumab-Emtansine (T-DM1, Kadcyla®) ist ein Antikörper-Medikament-Konjugat, welches die Anti-Tumoraktivität gegen den Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) von Trastuzumab mit der zytotoxischen Aktivität des Chemotherapeutikums DM1 kombiniert.

In der Zulassungsstudie EMILIA, einer internationalen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie, wurde Kadcyla (T-DM1) allein mit einer Kombination von Lapatinib plus Capecitabine bei 991 Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und Taxan-Chemotherapie behandelt wurden, verglichen. Die primären Endpunkte umfassten ein durch ein unabhängiges Überprüfungs-gremium beurteiltes Überleben ohne Krankheitsprogression (PFS), Gesamtüberleben (OS) und Sicherheit. Sekundäre Endpunkte waren PFS (durch Prüfarzt beurteilt), die objektive Ansprechrate (ORR) und die Zeit bis zur Symptomprogression (1).

Signifikant besseres PFS und OS in der EMILIA Studie (1)

Bei den mit Kadcyla (T-DM1) behandelten Patientinnen (n=495) wurde eine signifikante Verlängerung des PFS beobachtet, verglichen mit den Patientinnen, die Lapatinib plus Capecitabine erhielten (n=496). Das mediane PFS betrug 9.6 Monate unter Kadcyla (T-DM1) gegenüber 6.4 Monaten unter der Kombinationschemotherapie (HR 0.65; p<0.001).

Das mediane Gesamtüberleben war unter Kadcyla (T-DM1) 30.9 gegenüber 25.1 Monate unter der Chemotherapie. Das Risiko für Tod jedwelcher Ursache war mit Kadcyla (T-DM1) um 32% reduziert (HR 0.68; p<0.001).

Die Rate der Nebenwirkungen dritten oder höheren Grades war unter Kadcyla bedeutend niedriger als unter der Chemotherapie (43.1% vs. 59.2%). Die häufigsten Nebenwirkungen dritten Grades oder höher waren unter Kadcyla (T-DM1) Thrombozytopenie (12.9%), erhöhte ALT (2.9%), erhöhte AST (4.3%), Anämie (2.7%), Fatigue (2.4%), Hypokaliämie (2.2%)

und Neutropenie (2%). Bei den Patientinnen unter Lapatinib und Capecitabine waren die häufigsten Nebenwirkungen Durchfall (20.7%), Hand-Fuss-Syndrom (16.4%), Erbrechen (4.5%), Neutropenie (4.3%), Hypokaliämie (4.1%), Fatigue (3.5%), Übelkeit (2.5%) und Schleimhautentzündung (2.3%).

Kadcyla (T-DM1) ist in der Schweiz als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt sind (siehe (2)).

Konsistente Daten in der EMILIA (1) und TH3RESA (3) Studien

Die Daten von EMILIA zeigten sich in der nachfolgenden Studie TH3RESA als konsistent. Bei TH3RESA handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Kadcyla (T-DM1) mit einer vom Arzt gewählten Behandlung bei rund 600 Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positivem, metastasiertem oder lokal wiederkehrendem Brustkrebs, der nicht operierbar war. Die Patientinnen hatten zuvor mindestens zwei Therapielinien, darunter Behandlungen auf Basis von Trastuzumab, Lapatinib und eines Taxans. Koprimäre Endpunkte waren das vom Prüfarzt beurteilte PFS und das OS. Sekundäre Endpunkte der Studie waren die objektive Ansprechrate und das Sicherheitsprofil. Das mediane PFS nach Beurteilung des Prüfarzts betrug bei den mit Kadcyla (T-DM1) behandelten Patientinnen 6.2 Monate gegenüber 3.3 Monaten unter der Therapie nach Wahl des Arztes (HR 0.528; p<0.0001). Das mediane OS wurde unter Kadcyla (T-DM1) noch nicht erreicht, für die Therapie nach Wahl des Arztes betrug es 14.9 Monate, die objektive Ansprechrate war 31% vs. 9%, und die Rate der Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher war unter Kadcyla (T-DM1) 32% gegenüber 43%.

Die ASCO und ESMO Leitlinien empfehlen Kadcyla (T-DM1) als bevorzugte Therapie in der zweiten Linie sowie in der dritten und späteren Linien für Kadcyla (T-DM1)-naive Patientinnen (4,5).

Ebenso empfehlen die NCCN und AGO Leitlinien Kadcyla (T-DM1) als bevorzugte Therapie in der zweiten Linie sowie in der dritten und späteren Linien für Trastuzumab-vorbehandelte Patientinnen (6,7).

Bessere Lebensqualität (8)

Neben seiner guten Wirksamkeit weist Kadcyla (T-DM1) sowohl in der EMILIA- als auch in der TH3RESA-Studie ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Symptome, eine vom Patienten selbst beurteilte Messgrösse für die Lebensqualität, verlängerte sich in der EMILIA-Studie unter Kadcyla (T-DM1) auf 7.1 Monate, verglichen mit 4.6 Monaten unter Lapatinib plus Capecitabine (8).

Literatur:

1. Verma S et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive breast cancer. N Engl J Med.2012; 367:1783-91.
2. Arzneimittelfachinformation Kadcyla: www.swiss-medinfo.ch
3. Krop IE et al Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:689-99.
4. Giordano SH et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2014;32(19):2078-99
5. Cardoso F et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 2014;25:1871-88
6. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
7. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO): Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom. Guidelines Breast Version 2014.1D. www.ago-online.de
8. Welslau M et al 4.Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Cancer. 2014;120:642-51

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Kadcyla (T-DM1) - Fall von Dr. med. Philippe von Burg, Aarau

Bessere Lebensqualität und Krankheitskontrolle mit Kadcyla® auch in der Drittlinienbehandlung

Ausgangssituation

Eine 67-jährige Patientin mit rezidiviertem und metastasiertem Mammakarzinom wird mit Trastuzumab-Emtansine (Kadcyla®, T-DM1) als Drittlinientherapie behandelt.

Kasuistik – Anamnese und Verlauf vor Trastuzumab-Emtansine (T-DM1)

Vor ca. 22 Jahren Erstdiagnose eines invasiv duktales Mammakarzinoms links (Stadium pT1 pN1 (2/22) cM0, Hormonrezeptor positiv, mässig differenziert). Die Quadrantenresektion und Axillarrevision waren gefolgt von einer adjuvanten Nachbehandlung mittels Radio- und Chemotherapie (sieben Zyklen gemäss dem CMF-Schema).

Neun Jahre später manifestierte sich ein grosses Lokalrezidiv an der Thoraxwand im Bereich der hinteren Axillarlinie. Die Biopsie ergab einen stark positiven Hormonrezeptorbefund (ER 12/12, PR 12/12) und eine Positivität (IHC 3+) für den HER2-Status. Es folgte primär eine Lokaltherapie mittels Radiatio (GD 60 Gy), zeitgleich mit einer antihormonellen Behandlung mit Letrozol. Diesen Massnahmen folgte bis Ende 2007 ein langes, progressionsfreies Intervall.

Mit dem Auftreten ossärer Metastasen im Bereich der Brustwirbelsäule und nach dem Ausschluss weiterer hämatogener oder lymphogener Metastasen erfolgte die Umstellung der Hormontherapie auf Fulvestrant – damals noch in einer Dosierung von 1x250 mg i.m. q4w. Ein halbes Jahr später wurde die Fulvestrant-Therapie bei steigendem CA 15-3 um die Gabe von Trastuzumab ergänzt. Hierunter kam es weitere sechs

Monate später zum Progress der ossären Metastasen. Symptomatische Läsionen der Regio BWK6-11 mussten in palliativ-analgetischer Intention bestrahlt werden. Zudem wurde in der antihormonellen Behandlung unter fortgeführten Trastuzumab-Gaben von Fulvestrant auf Exemestan gewechselt. Im Übrigen war mit dem erstmaligen Nachweis von Knochenmetastasen eine antiresorptive Therapie mit Zoledronat installiert worden.

Vor knapp vier Jahren musste bei erneutem Krankheitsprogress erstmals eine Chemotherapie begonnen werden – Trastuzumab plus Capecitabine, die zu regredientem Tumormarker und radiologisch zu einer Stabilisierung führte. 2012 wurde klinisch aufgrund der Schmerzproblematik wie auch CT-grafisch ein erneuter Progress der ossären Metastasierung im Bereich des Stammskeletts konstatiert. Nach erneuter Radiatio erfolgte eine Immuno-Chemotherapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und Docetaxel analog der CLEOPATRA-Studie* (Erhaltungstherapie mit den beiden Antikörpern nach sechs Behandlungszyklen).

Induktionstherapie mit Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) und Therapieverlauf

Vor knapp einem Jahr kam es zur erneuten Schmerzexazerbation im Bereich der BWS. MR-tomografisch fand sich eine hochgradige Spinalkanalstenose mit Myelonkompression bei zwischenzeitlich neu aufgetretener epiduraler Tumormanifestation in Höhe BWK10 bei hier progredienter ossärer Wirbelkörpermetastase (Abb. 3). Viszerale Metastasen konnten computertomografisch weiterhin ausgeschlossen



Dr. med. Philippe von Burg
Aarau

werden. Aufgrund der mehrfachen radiotherapeutischen Vorbelastung kam eine erneute Bestrahlung der BWS nicht in Frage. Zudem hatte sich nebenbefundlich eine Weichteilläsion links lateral auf Höhe der 7. Rippe signifikant grössenprogredient gezeigt (Abb. 1). Schliesslich entschieden wir uns für eine systemische Drittlinientherapie mit Trastuzumab-Emtansine. Hierunter konnte in der Folge eine deutliche Regredienz des Beschwerdebildes erreicht werden. Die zwischenzeitlich installierte Opiat-Analgesie konnte wieder sistiert werden. Radiologisch zeigte sich insbesondere die genannte Weichteilmetastase deutlich grössenregredient (Abb. 2). Aktuell besteht unter fortgeführter Therapie mit Trastuzumab-Emtansine (bisher 14 Zyklen) und gegebener Verträglichkeit sowohl klinisch wie auch radiologisch eine suffiziente Krankheitskontrolle bei guter Lebensqualität.

Fazit

Dieser Fall ist ein gutes Beispiel für eine intensiv vorbehandelte Patientin, bei der die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) zur Krankheitskontrolle und einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität führte.



Abb. 1: Weichteilläsion bei Therapiebeginn mit Kadcyla® (T-DM1)



Abb. 2: Weichteilläsion nach 6 Zyklen mit Kadcyla® (T-DM1)



Abb. 3: BWS vor Therapiebeginn mit Kadcyla® (T-DM1)

* Perjeta (Pertuzumab) ist in Kombination mit Herceptin und Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasierendem oder lokal rezidivierendem nicht resezierbarem Brustkrebs indiziert, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.