

Informe Post-ASCO 2016

Presentación

En esta sesión científica, se expone un informe Post-ASCO. Como es sabido, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) organiza anualmente una reunión en Chicago, el ASCO Annual Meeting, que convoca fundamentalmente a oncólogos de distintas especialidades. Este año se realizó entre los días 3 y 6 de junio.

En esta sección, presentamos los informes de tres profesionales oncólogos que concurrieron a ese encuentro: los Dres. Valeria Cáceres, Victoria Costanzo y Enrique Díaz Cantón.

Es un gusto invitarlos a que participen y nos ayuden a entender qué es lo que se presentó en ASCO 2016.

Federico Coló
Sociedad Argentina de Mastología
Presidente

I. Novedades de ASCO en enfermedad HER2+

Valeria Cáceres

I.A. TRYPHAENA. Tasa de Respuesta Patológica Completa (RPC) luego de neoadyuvancia con trastuzumab emtansina (T-DM1 [K]) + pertuzumab (P) versus docetaxel + carboplatino + trastuzumab + pertuzumab (TCHP) en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo (HER2+) (KRISTINE)

Pathologic complete response (pCR) rates after neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1 [K]) + pertuzumab (P) vs docetaxel + carboplatin + trastuzumab + P (TCHP) treatment in patients with HER2 positive (HER2+) early breast cancer (EBC) (KRISTINE)

Abstract

Background: K and P bind different HER2 domains and have marked anti-tumor activity in HER2+ breast cancer. KRISTINE (NCT02131064) is an open-label phase 3 study comparing neoadjuvant K + P (KP) vs TCHP in patients with HER2+ EBC. This provides the first phase 3 data for a complete neoadjuvant regimen omitting standard chemotherapy. **Methods:** The primary endpoint was pCR rate (ypTo/is, ypNo). Treatment-naive women with stage II-IIIc centrally assessed HER2+ EBC were randomized to 6 cycles of KP or TCHP and were then evaluated for pCR. The Cochran Mantel-Haenszel χ^2 -test stratified by hormone receptor status and clinical stage was used to compare pCR rates. The study had 90% power to detect a 15 percentage

Jefa del Departamento de Oncología
Instituto Angel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires

Correo electrónico de contacto:
mariavictoriacostanzo@gmail.com

point increase in pCR from 60% (TCHP) to 75% (KP). Secondary endpoints included breast conserving surgery (BCS) rate, safety, and patient-reported outcomes. **Results:** Baseline demographic and disease characteristics were comparable between the TCHP (n = 221) and KP (n = 223) arms. pCR rates were 55.7% (95% CI 48.8-62.3%) and 44.4% (95% CI 37.8-51.2%) in the TCHP and KP arms, respectively ($p = 0.0155$). More women in the TCHP vs KP arm underwent BCS (52.6% vs 41.7%, $p = 0.0228$). In patients with ER+ EBC, pCR was 44.8% in the TCHP arm and 37.9% in the KP arm; it was 72.4% with TCHP and 53.8% with KP in women with ER- EBC. The incidence of grade ≥ 3 AEs and SAEs was lower with KP in the safety population (Table). Time to a ≥ 10 -pt decrease from baseline in health related quality of life (HRQoL, 4.6 vs 3.0 months) and physical function (4.9 vs 2.8 months) was longer in the KP arm. **Conclusion:** While treatment with KP led to pCR in 44.4% of women, TCHP yielded a significantly higher pCR rate. However, KP had a notably better safety profile, and HRQoL and physical functioning were maintained longer.

Resumen

Antecedentes: La T-DM1 (K) y el pertuzumab (P) se unen a diferentes dominios de HER2 y tienen una marcada actividad antitumoral en el cáncer de mama temprano HER2+. El estudio KRISTINE (NCT02131064) es un ensayo abierto de fase III que compara tratamiento neoadyuvante K + P (KP) versus tratamiento TCHP en pacientes con cáncer de mama temprano HER2+. Proporciona los primeros datos de fase III para un régimen completo de neoadyuvancia que omite la quimioterapia *standard*. **Método:** El objetivo principal fue la tasa de respuesta patológica completa (RPC) (ypTo/is, ypNo). Se randomizó a mujeres sin tratamiento previo, con cáncer de mama temprano HER2+ Estadios II-IIIc con 6 ciclos de KP o de TCHP y se evaluó la RPC. Para comparar tasas de RPC, se empleó el test Cochran Mantel-Haenszel χ^2 estratificado según el estatus de receptores hormonales y el estadio clínico. El estudio tuvo una capacidad del 90% para detectar un incremento del 15% en la RPC –del 60% (TCHP) al 75% (KP)–. Los objetivos secundarios incluyeron: tasa de cirugía conservadora de mama, seguridad y resultados informados por las pacientes. **Resultados:** Las características básicas demográficas y de enfermedad entre las ramas TCHP (n = 221) y KP (n = 223) fueron comparables. Las tasas de RPC fueron del 55,7% (95%, IC 48,8-62,3%) y del 44,4% (95%, IC 37,8-51,2%) en las ramas TCHP y KP ($p = 0.0155$), respectivamente. El número de mujeres que fueron a cirugía conservadora fue mayor en la rama TCHP que en la KP (52,6% vs 41,7%, respectivamente; $p = 0.0228$). En pacientes con cáncer de mama temprano RH+, la RPC fue del 44,8% en la rama TCHP y del 37,9% en la KP; y en mujeres con cáncer de mama temprano RH-, fue del 72,4% con TCHP y del 53,8% con KP. En la población con controles de seguridad, la incidencia de even-

tos adversos de grado ≥ 3 y de eventos adversos graves fue inferior con KP. El tiempo hasta alcanzar un decrecimiento de ≥ 10 puntos respecto de los valores iniciales en cuanto a calidad de vida y mantenimiento del estado funcional fue más largo para la rama KP que para la rama TCHP (para HRQOL: 4,6 vs 3,0 meses, y para estado funcional: 4,9 vs 2.8 meses, respectivamente). **Conclusiones:** Mientras que el tratamiento con KP llevó a una RPC en el 44,4% de las mujeres, TCHP mostró una tasa de RPC significativamente superior. No obstante, KP tuvo un perfil de seguridad y una HRQOL notablemente mejores y un más prolongado mantenimiento del estado funcional.

Pathologic complete response rates after neoadjuvant
trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab vs docetaxel +
carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCH+P) treatment
in patients with HER2-positive early breast cancer
(KRISTINE/TRIO-021)

Sara A. Hurvitz,¹ Miguel Martín,² W. Fraser Symmans,³ Kyung Hae Jung,⁴ Chiun-Sheng Huang,⁵ Alastair M. Thompson,³ Nadia Harbeck,⁶ Vicente Valero,³ Daniil Stroyakovskiy,⁷ Hans Wildiers,⁸ Karen Afenjar,⁹ Rodrigo Fresco,¹⁰ Hans-Joachim Helms,¹¹ Jin Xu,¹² Yvonne G. Lin,¹² Joseph Sparano,¹³ Dennis Slamon¹

¹David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA;

²Hospital Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, Spain;

³The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA;

⁴Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea;

⁵National Taiwan University Hospital, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan;

⁶Breast Center, University of Munich (LMU), Munich, Germany;

⁷Moscow City Oncology Hospital, Stepanovskoye, Moscow, Russia;

⁸University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium;

⁹Translational Research in

Oncology, Paris, France;

¹⁰Translational Research in Oncology, Montevideo, Uruguay;

¹¹F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland;

¹²Genentech, Inc., South

San Francisco, CA, USA;

¹³Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

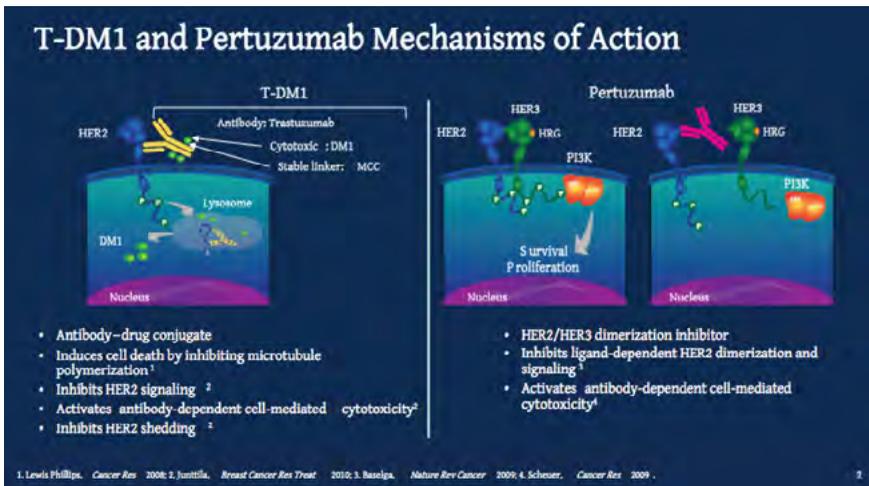
Presented by: Dr Sara Hurvitz

INTRODUCCIÓN

Este estudio es un trabajo de neoadyuvancia donde lo que se trata de comparar es el *standard* que usamos hoy en neoadyuvancia –que es una de las ramas de uno de los estudios que se llama TRYPHAENA y que combina docetaxel y carboplatino con trastuzumab y pertuzumab– con una combinación de pertuzumab con T-DM1 –que es una droga nueva– y determinar si esta es superior a lo que usamos como *standard*.

En la Figura 1 se muestran los mecanismos de acción de las drogas.

Figura 1. Mecanismo de acción de T-DM1 y Pertuzumab



T-DM1 es una droga sumamente interesante. Es una combinación de trastuzumab (T) –unida con un puentecito que es un *linker*, que es estable y que recién se va a degradar cuando entra al interior de la célula– con una molécula citotóxica llamada DM1, que se descubrió en los años 60 pero que, como era muy tóxica, se dejó de usar. Entonces, a alguien se le ocurrió que, usando este *linker* o puente de modo de unir el trastuzumab a DM1, la combinación podía resultar citotóxica y actuar directamente dentro de la célula HER2. Otra cosa importante es que el trastuzumab

tiene un mecanismo de acción relacionado con la citotoxicidad mediada por anticuerpos.

En cuanto al pertuzumab (p), es un anticuerpo monoclonal que se usa con el trastuzumab; como sabemos, el dímero más importante en este juego es el HER2/HER3; y lo que hace el pertuzumab es evitar que este HER2 se una con el 3 y se formen estos dímeros tan activos. Por otra parte, hay que recordar que el pertuzumab siempre debe usarse con trastuzumab.

ANTECEDENTES

Como dijimos, hay un estudio –que es el TRYPHAENA– que señala que la combinación de pertuzumab-trastuzumab-docetaxel logra altas tasas de respuesta patológica completa (RPC), es decir, que se alcanza ausencia de enfermedad invasora en la mama y en ganglios en alrededor del 60% de las pacientes. Por otra parte, hay evidencia de que T-DM1 es una droga muy activa que demostró ser no inferior al trastuzumab en enfermedad metastásica. Entonces, usando este *background* –y también considerando que en un estudio que se llamó MARIANNE se pudo combinar T-DM1 con pertuzumab–, se trató de ver qué pasaba con esta combinación sin emplear lo que realmente es una quimioterapia verdadera. Recordemos que este es un estudio de neoadyuvancia. (Figura 2)

Figura 2. Antecedentes

Background

Dual HER2-blockade in the neoadjuvant setting

- Combined use of pertuzumab and trastuzumab with docetaxel significantly improved pathologic complete response (pCR) in the neoadjuvant setting vs trastuzumab plus docetaxel ¹

T-DM1 and pertuzumab

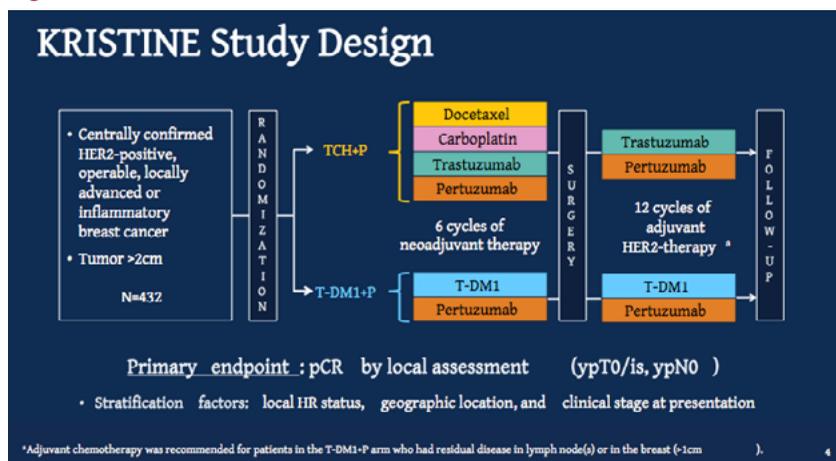
- In patients with HER2-positive MBC, T-DM1:
 - Improved survival in patients who had previously received trastuzumab and a taxane ^{2,3}
 - Was noninferior to trastuzumab plus taxane as a first-line treatment in patients who had not received prior chemotherapy ⁴
- Clinically meaningful pCR rates (>40%) were observed after 12 weeks of neoadjuvant T-DM1 in patients with HER2-positive/hormone receptor positive EBC (WGS-ADAPT) ⁵

KRISTINE presents the first phase 3 data for a neoadjuvant regimen that omits standard chemotherapy for HER2-positive BC

1. Gianni, Lancet Oncol 2012; 2. Wildiers, SABC 2015; 3. Verma, N Engl J Med 2012; 4. Ellis, ASCO 2015; 5. Harbeck, SABC 2015.

mos, las pacientes, una vez operadas, deben continuar por un año con trastuzumab. Pero este estudio, como cosa peculiar –que, en realidad, es una de las críticas que se le planteó en ASCO–, cuando la paciente queda con enfermedad residual, combina en una de las ramas trastuzumab con pertuzumab –que, en verdad, no es un *standard*– y en la otra rama TDM1 con pertuzumab. Lo que se critica es que, cuando se compara, siempre se debe realizar esa comparación con un *standard*. Y sabemos que el *standard* es el trastuzumab. Por eso, este *mix* de comparar trastuzumab-pertuzumab con TDM1-pertuzumab fue bastante cuestionado, porque todavía no tenemos tanta evidencia en enfermedad metastásica. (Figura 3)

Figura 3. Diseño del Estudio KRISTINE



Objetivos. Consideraciones estadísticas. Características de la población

En cuanto a los objetivos del estudio, lo que se trató de establecer como objetivo primario –como en cualquier estudio de neoadyuvancia– fue la respuesta patológica completa (RPC). Y, obviamente, lo secundario es todo lo relacionado con la tasa de cirugía conservadora, la seguridad, la calidad de vida, el tiempo de supervivencia libre de evento.

Figura 4. Objetivos y consideraciones estadísticas

Statistical Considerations

- Primary endpoint: pCR by local assessment^a in breast and lymph nodes (ypT0/is, ypN0)
- Secondary endpoints: Safety, BCS rate, PROs, EFS, iDFS, OS
- Study had 90% power to detect an increase in pCR from 60% (assumed for TCH+P) to 75% (assumed for T-DM1+P) at a 2-sided 5% α -level using a Cochran-Mantel-Haenszel Chi-square test
- Secondary endpoints were analyzed descriptively

*Training and reporting of the pathologic endpoint were standardized using the Study Pathology Manual and audio-visual pathology training. BCS, breast-conserving surgery; EFS, event-free survival; iDFS, invasive disease-free interval; OS, overall survival; PRO, patient-reported outcomes.

Figura 5. Distribución de las pacientes

Patient Disposition

- Study conducted globally; 68 centers, 10 countries
- Total of 444 patients randomized from June 25, 2014 to June 15, 2015
- Clinical cut-off date: December 3, 2015

	TCH -P	T-DM1+P
Randomized (ITT) ^a , n	221	223
Treated (safety population), n	219	223
Median duration of follow-up including adjuvant phase, months (min-max)	8.9 (0.1-15.7)	8.8 (4.5-17.3)

*Two patients randomized to the TCH+P arm did not receive any study drug (reasons for study discontinuation were: withdrawal by subject and other).

Figura 6. Características de la población estudiada

Demographics and Baseline Characteristics

Characteristics	TCH+P (n=221)	T-DM1+P (n=223)
Median age, years (min-max)	49 (22-79)	50 (23-79)
World region, %		
North America	24	24
Western Europe	38	38
Rest of the world	38	38
Local ER/PR status, %		
ER and PR negative	38	38
ER and/or PR positive	62	62
Clinical stage at presentation, %		
IIA-III A	83	83
IIIB-III C	17	17

ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor.

Respecto de la RPC, partiendo de un valor del 60% que se logra con el esquema *standard*, se planteó como objetivo llevarla a un 75% con el esquema T-DM1 + pertuzumab. Vemos, pues, que se habían propuesto algo muy desafiante. (Figura 4)

Si consideramos la duración final del tratamiento, vemos que fue buena; es decir, no hubo diferencia entre las dos ramas. Por otra parte, la mayoría de las pacientes pudo ser controlada en cuanto a seguridad. (Figura 5)

Al observar las características, se constata que la población está bien balanceada. La edad mediana es de cerca de 50 años; sabemos que un 60% de pacientes HER2 son Luminales –aquí la relación es: HER2 y/o RP positivos: 62 / HER2 y RP negativos: 38–; y, en cuanto al estadio clínico de presentación, la mayor parte fue Estadio IIA-III A y una pequeña proporción –menor del 20%– IIIB-III C. (Figura 6)

Figura 7. Objetivo primario: RPC (ypTo/is, ypNo)

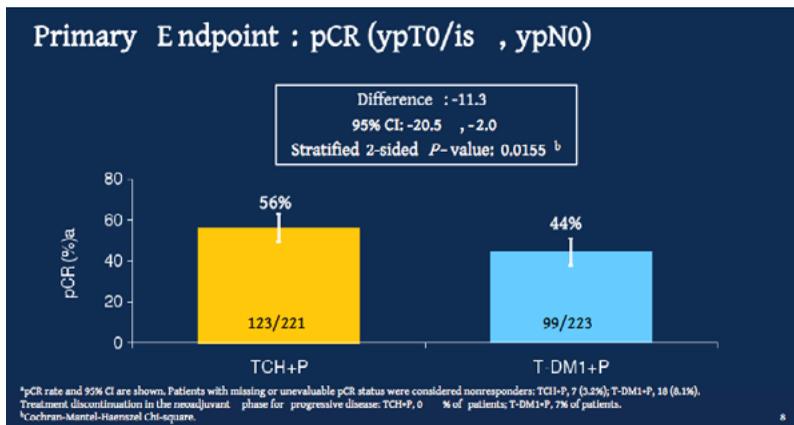


Figura 8. Respuesta patológica completa (RPC) según estatus de receptores HER/PR

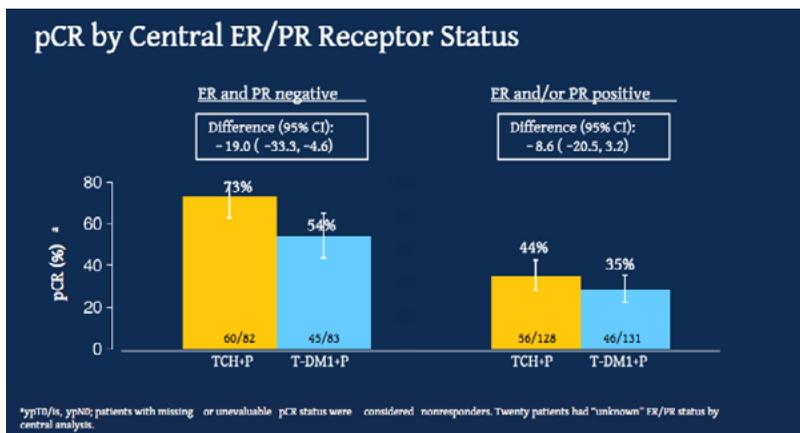
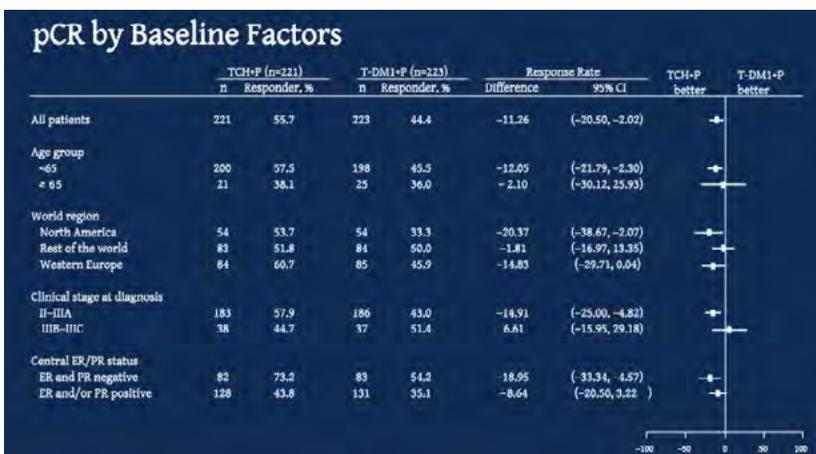


Figura 9. Respuesta patológica completa (RPC) según características demográficas, estadios clínicos y estatus de receptores hormonales de la población estudiada



RESULTADOS

Cuando analizamos los resultados (Figura 7), vemos que este se considera un estudio negativo. Es decir, la combinación T-DM1 + pertuzumab no demostró ser superior a la combinación trastuzumab + pertuzumab. O sea: el *standard* de trastuzumab + pertuzumab sigue siendo superior. Las tasas de RPC fueron de 56% *versus* 44%, con una diferencia de 12% a favor del *standard* de tratamiento.

En la Figura 8 se esquematizan las respuestas patológicas completas (RPC) en función del estatus de receptores hormonales. Sabemos que las pacientes que son HER+ y Receptores Hormonales negativos van a tener mayor tasa de respuesta patológica completa. Aquí vemos que en el brazo de quimioterapia con trastuzumab y pertuzumab (TCHP) llegó al 73% *versus* el 44% en el brazo T-DM1 + P.

En la Figura 9 se reseñan las respuestas patológicas completas (RPC) según las características demográficas, los estadios clínicos y el estatus de receptores hormonales de la población estudiada. Lo que se destaca allí es que las pacientes con Estadios IIA y IIIA se beneficiaron más con el esquema de quimioterapia.

Figura 10. Tasas de cirugía conservadora de mama

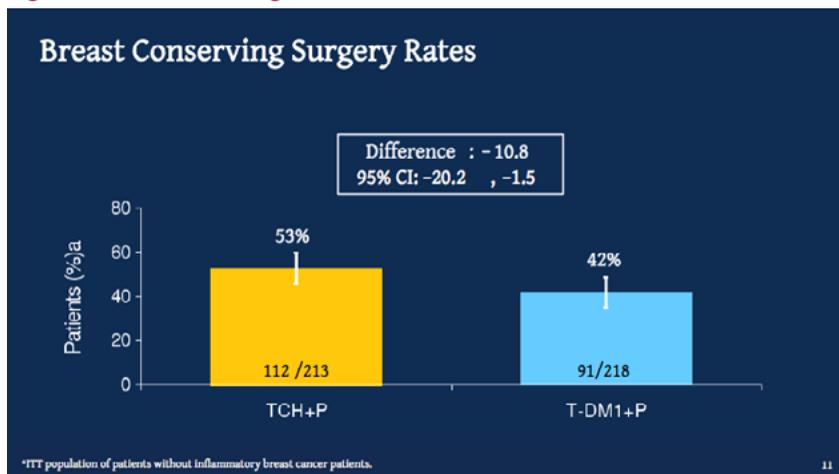


Figura 11. Mantenimiento de la calidad de vida (HRQoL) y del estado funcional

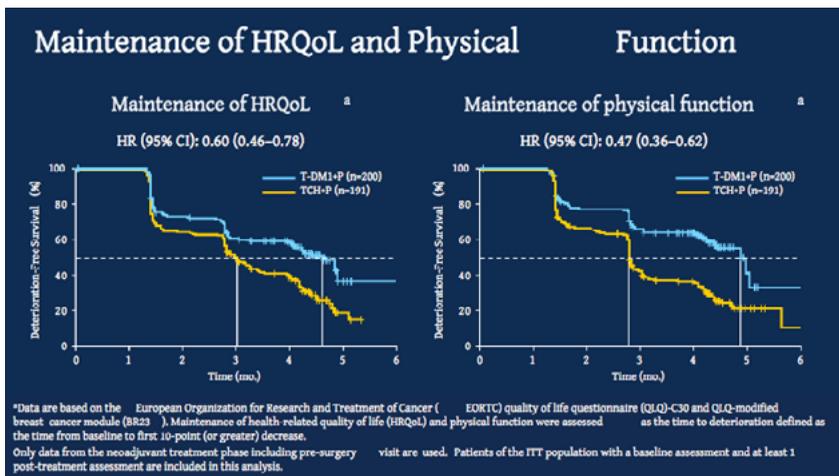
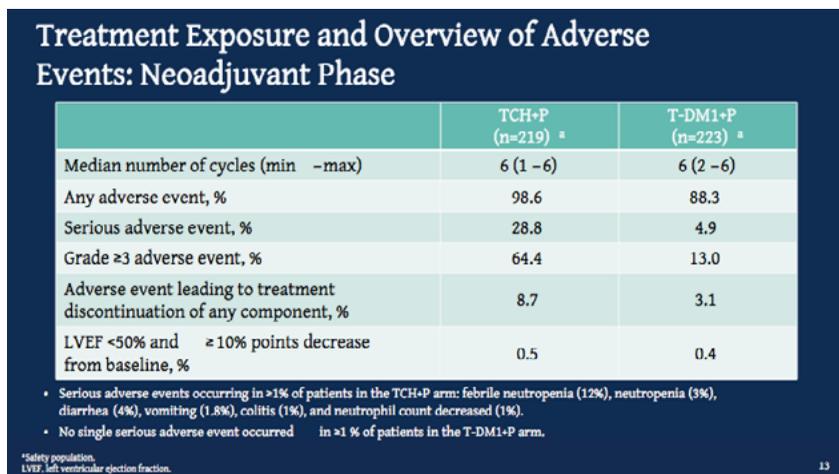


Figura 12. Exposición a tratamiento y resumen de eventos adversos: Fase de neoadyuvancia



El resultado en lo que se refiere a la tasa de cirugía conservadora (Figura 10), nuevamente, fue a favor de trastuzumab + pertuzumab: TCH + P: 53% (112 pacientes sobre 213) versus T-DM1 + P: 42% (91 pacientes sobre 218), con una diferencia de 11% a favor de la quimioterapia.

Otra cosa a señalar es que, al no dar quimio, la calidad de vida y el mantenimiento del estado funcional de la paciente fue mejor con la combinación con T-DM1 (curvas celestes) versus el tratamiento con quimioterapia. (Figura 11)

Sabemos que, cuando asociamos quimioterapia con anticuerpos monoclonales, la mayor toxicidad es debida a la quimioterapia. Por lo tanto, la ocurrencia de eventos adversos fue mayor en la exposición del brazo de la quimioterapia. En este tema, lo que es importante destacar es uno de los aspectos que preocupa especialmente a los oncólogos: se observa que la toxicidad a largo plazo en las pacientes con disfunción cardíaca fue menor al 1% y semejante en ambas ramas. Vale recordar que en este estudio no se está usando antraciclinas (se está usando docetaxel + carboplatino con la doble combinación en una de las ramas). En cuanto al resto de los efectos adversos, como es bien sabido, la toxicidad habitual en quimioterapia es la neutropenia; y, obviamente, la combinación de docetaxel con trastuzumab y pertuzumab da más incidencia de diarrea. (Figuras 12 y 13)

Figura 13. Eventos adversos de Grado ≥ 3 con incidencia $\geq 3\%$ en cada rama de tratamiento: Fase de Neoadyuvancia

Grade ≥ 3 Adverse Events With Incidence of $\geq 3\%$ in Either Treatment Arm: Neoadjuvant Phase		
Adverse event preferred term, %	TCH + P (n=219) *	T-DM1+P (n=223) *
Neutropenia	25.1	0.4
Diarrhea	15.1	0.9
Febrile neutropenia	15.1	0
Anemia	9.6	0.9
Neutrophil count decreased	9.1	0
Platelet count decreased	5.0	1.3
Fatigue	3.2	1.3
White blood cell count decreased	4.1	0
Hypertension	3.2	0.4
Vomiting	3.2	0.4

*Safety population.

Figura 14. Conclusiones

Conclusions	
• Neoadjuvant TCH+P achieved a superior pCR rate compared with T-DM1+P (56% vs 44%)	
• Neoadjuvant TCH+P was associated with a higher BCS rate (53% vs 42%)	
• Neoadjuvant T-DM1+P had a more favorable safety profile	
– Lower incidence of grade ≥ 3 adverse events (13% vs 64%), serious adverse events (5% vs 29%), and adverse events leading to treatment discontinuation (3% vs 9%)	
• Neoadjuvant T-DM1+P was associated with longer maintenance of patient-reported HRQoL and physical function	

Upcoming phase III T-DM1 data in EBC: KATHERINE - T-DM1 vs trastuzumab adjuvant in patients without pCR; KAITLIN - T-DM1+P vs HP+taxane adjuvant.

CONCLUSIONES

Las conclusiones que podemos sacar son las siguientes: (Figura 14)

- La combinación de neoadyuvancia con quimioterapia y trastuzumab + pertuzumab (TCH + P) tuvo una tasa de respuesta patológica completa (RPC) superior comparada con T-DM1 + P: 56% versus 44% –siendo muy alta en pacientes con receptores hormonales negativos, entre las que llegó a ser más del 70%.

- La neoadyuvancia con quimioterapia y trastuzumab más pertuzumab (TCH + P) tuvo mayor tasa de conservación (53% versus 42%).

- El esquema sin quimioterapia se toleró muy bien. Es decir, la neoadyuvancia con T-DM1 + P mostró un perfil de seguridad más favorable: baja incidencia tanto de eventos adversos de Grado ≥ 3 (13% versus 64% con TCH + P), como de eventos adversos serios (5% versus 29%) y de eventos que llevaron a la discontinuación del tratamiento (3% versus 9%). Además, se asoció con un más largo mantenimiento de la calidad de vida y del estado funcional.

Atendiendo a todas esas considera-

ciones y resultados, podemos afirmar que, hoy por hoy, el *standard* sigue siendo la quimioterapia con la doble combinación (TCH + P).

I.B. PHEREXA: Un estudio de fase III de trastuzumab (H) + capecitabina (X) +/- pertuzumab (P) en pacientes (pts) que progresan durante/después de una terapia basada en trastuzumab en el cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo

PHEREXA: A phase III study of trastuzumab (H) + capecitabine (X) +/- pertuzumab (P) for patients (pts) who progress during/after on line of H-based therapy in the HER2 positive metastatic breast cancer (MBC) setting

Abstract

Background: P provides a progression-free and overall survival (PFS, OS) benefit in HER2 positive MBC, and is standard of care in the 1st line. Continuing H post-progression on 1st line H improves response and time to progression. H + X is well tolerated and more effective than X in these pts, and dual P + H anti-HER2 therapy has activity in this population. However, efficacy and safety of P + H + X is unknown. We report the primary analysis of a multicenter, open-label randomized study of H + X vs P + H + X (NCT01026142). **Methods:** Pts who received a prior taxane and progressed during/after 1st line H-based therapy for HER2 positive MBC were randomized to intravenous (IV) H 8 mg/kg then 6 mg/kg q3w + oral X 1250 mg/m² twice daily (2 weeks on, 1 week off q3w; Arm A) or IV P 840 mg then 420 mg q3w + IV H per Arm A + oral X per Arm A but at 1000 mg/m² (Arm B). The primary endpoint was independent review facility assessed PFS (IRF PFS). The secondary endpoints of OS and safety are also reported. Hierarchical testing procedures were used to control type I error in the multiple statistical testing of IRF PFS and OS. **Results:** At clinical cutoff (5/29/15), 224 pts had been randomized to H + X and 228 to P + H + X (ITT populations; median follow-up 28.6 and 25.3 months, respectively). Baseline demographics/ characteristics were generally balanced across arms. Median IRF PFS was 9.0 months in Arm A vs 11.1 months in Arm B (HR 0.82, 95% CI 0.65-1.02; p

= .0735). Interim OS was 28.1 months in Arm A vs 36.1 months in Arm B (HR 0.68, 95% CI 0.51-0.90). Adverse events (AEs) were reported in 214/218 pts (98.2%) in Arm A vs 222/228 (97.4%) in Arm B; grade ≥ 3 AEs in 130 (59.6%) vs 118 (51.8%), and treatment discontinuations due to AEs in 42 (19.3%) vs 48 (21.1%), respectively (safety populations). **Conclusions:** PHEREXA did not meet its primary endpoint of IRF PFS. An 8-month improvement in median OS with P to 36.1 months was observed. Statistical significance for OS cannot be claimed due to the hierarchical testing; however, the magnitude of benefit is in keeping with prior experience of P in MBC. No new safety signals were identified.

Resumen

Antecedentes: El pertuzumab (P) proporciona un beneficio de sobrevida libre de progresión (SLE) y sobrevida global (SG) en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo y es un *standard* de atención en 2da línea. Continuar con trastuzumab (H) luego de la progresión con una primera línea de H mejora la respuesta y el tiempo de progresión. En estas pacientes, la combinación trastuzumab más capecitabina (H + X) es bien tolerada y más efectiva que la X; y la combinación P + H en la terapia anti HER2 tiene actividad en esta población. Sin embargo, se desconoce la eficacia y la seguridad de P + H. Informamos aquí los primeros análisis de un estudio multicéntrico abierto randomizado de H + X versus P + H + X (NCT01026142). **Método:** Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, que recibieron previamente un taxano y progresaron durante/después de una terapia de primera línea basada en H, fueron randomizadas con H intravenoso 8mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas + X vía oral 1.250 mg/m² dos veces al día (2 semanas con X, 1 semana sin X, cada 3 semanas para el brazo A) o P intravenoso 840 mg seguido de 420 mg cada 3 semanas + H intravenoso para el brazo A + X oral para el brazo A pero a 1.000 mg/m² (brazo B). El objetivo primario fue determinar la sobrevida libre de progresión por un comité independiente (IRF-PFS). También se informan los resultados en cuanto a los objetivos secundarios de sobrevida global (SG) y seguridad. Para controlar los errores tipo I en los tests estadísticos múltiples de IRF-PFS y SG se emplearon procedimientos de testeo jerárquicos. **Resultados:** Al momento de interrupción clínica (29/5/15), habían sido randomizadas 224 pts con H + X y 228 con P + H + X (población ITT; mediana de seguimiento: 28,6 y 25,3 meses, respectivamente). Las características demográficas y clínicas de la población estuvieron, en general, balanceadas en todas las ramas. La mediana de IRF-PFS fue de 9,0 meses en la rama A versus 11,1 meses en la rama B (HR 0,82, 95% IC 0,65-1,02; P = .0735). La SG fue de 28,1 meses en la rama A versus 36,1 meses en la rama B (HR 0,68, 95% CI 0,51-0,90). Se informaron: eventos adversos (AEs) en 214/218 pts (98,2%) en la rama A versus 222/228 (97,4%) en la rama B; eventos adversos de Grado

≥ 3 en 130 (59,6%) *versus* 118 (51,8%); y discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos en 42 (19,3%) *versus* 48 (21,1%), respectivamente (poblaciones con controles de seguridad). **Conclusiones:** PHEREXA no alcanzó su objetivo principal: supervivencia libre de progresión según el comité revisor independiente (IRF-PFS). Se observó una mejora de 8 meses en la mediana de SG con P –de 36,1–. El testeo jerárquico no permite afirmar un cambio en la SG estadísticamente significativo; sin embargo, la magnitud del beneficio está de acuerdo con la experiencia previa en P en el cáncer de mama metastásico. No se identificaron nuevos signos en cuanto a seguridad.

504: PHEREXA: A phase III study of trastuzumab (H) + capecitabine (X) \pm pertuzumab (P) for patients (pts) who progressed during/after one line of H-based therapy in the HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) setting

Ander Urruticoechea,¹ Mohammed Rizwanullah,² Seock-Ah Im,³ Antonio Carlos Sánchez Ruiz,⁴ István Láng,⁵ Gianluca Tomasello,⁶ Hannah Douthwaite,⁷ Tanja Badovinac Crnjevic,⁸ Sarah Heeson,⁷ Jennifer Eng-Wong,⁹ and Montserrat Muñoz¹⁰

¹Onkologikoa Foundation, San Sebastian, and the Catalan Institute of Oncology-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ²Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow, UK; ³Cancer Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea; ⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; ⁵National Institute of Oncology, Budapest, Hungary; ⁶ASST di Cremona – Ospedale di Cremona, Cremona, Italy; ⁷Roche Products Limited, Welwyn Garden City, UK; ⁸F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; ⁹Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA; ¹⁰Translational Genomics and Targeted Therapeutics in Solid Tumors (IDIBAPS) and Hospital Clinic, Barcelona, Spain

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by Ander Urruticoechea

INTRODUCCIÓN

Este es un estudio en el contexto de la enfermedad metastásica. En realidad, se diseñó en la época en que las pacientes no recibían pertuzumab en primera línea, una circunstancia con la que a veces nos enfrentamos en la práctica: pacientes HER2+ con enfermedad metastásica que vienen tratadas de largo tiempo con trastuzumab y progresan; entonces, nos planteamos que no recibieron pertuzumab en primera línea, que es lo que dice el esquema del CLEOPATRA, que es el *standard*. Este *standard* es el esquema docetaxel + trastuzumab + pertuzumab, en primera línea, que logra una

sobrevida libre de progresión de 1 año y medio y una sobrevida global de 56 meses en pacientes con enfermedad metastásica.

Lo que se trató de ver en este estudio es qué pasaba si se da pertuzumab en segunda línea. Eran pacientes que habían sido tratadas en primera línea con trastuzumab –que, en general, se da en combinación con un taxano– y habían progresado; entonces, se les daba capecitabina con trastuzumab *versus* capecitabina con trastuzumab más pertuzumab.

Figura 1. Antecedentes

Background

- MBC pts eventually progress on first-line HER2-targeted therapy and require additional treatments
- Continuing H with X after progression on an H-containing regimen increases response and TTP vs. X alone, without increasing toxicity¹
- Comprehensive HER2 blockade with H + P has activity in pts previously treated with H²
- The efficacy and safety of H + X + P has not previously been studied in a randomized trial in pts who progressed on H-based therapy

TTP, time to progression.

1. von Minckwitz G, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27:1999–2006;
2. Baselga J, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:1138–1144.

ANTECEDENTES

En la Figura 1 se muestran los antecedentes o puntos de partida desde los que se planteó este estudio. Vemos que las pautas que lo enmarcan son las siguientes:

- Las pacientes con cáncer de mama metastásico eventualmente progresan con terapia anti HER2 de primera línea y requieren tratamiento adicional.

- Después de la progresión, continuar trastuzumab + capecitabina,

es decir, con un régimen que contiene trastuzumab, aumenta la respuesta y el tiempo a la progresión *versus* un régimen de capecitabina solo, sin incrementar la toxicidad (von Minckwitz G *et al. J Clin Oncol* 2009; 27:1999-2006). Es decir, esto viene del estudio de von Minckwitz en el que se demostró que, frente a la progresión en el tratamiento con trastuzumab, a las pacientes les iba mejor seguir con esa droga que seguir con quimioterapia sin incluirla.

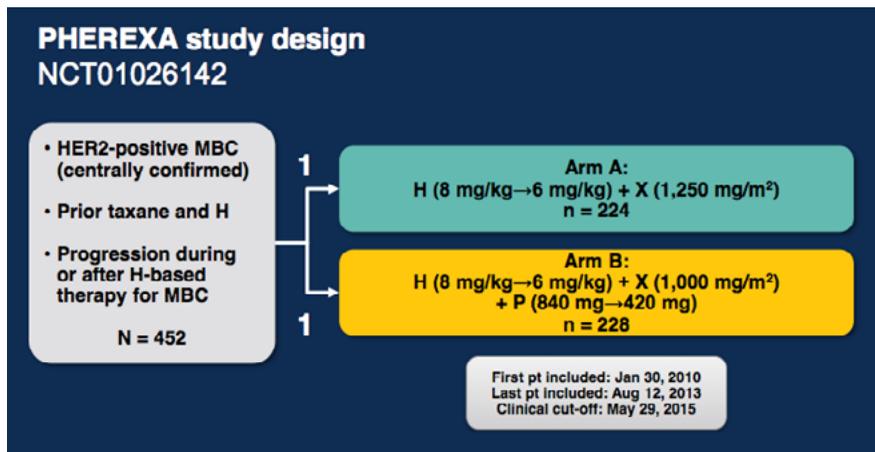
- El bloqueo amplio de HER2 con trastuzumab + pertuzumab tiene actividad en pacientes previamente tratadas con trastuzumab (Baselga J *et al. J Clin Oncol* 2010; 28: 1138-1144).

- La eficacia y seguridad de trastuzumab + capecitabina + pertuzumab no han sido previamente estudiadas en ensayos randomizados con pacientes que progresaron con terapia basada en trastuzumab.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Como señalamos, este estudio es un diseño de tratamiento de segunda línea que incluye a pacientes con enfermedad metastásica que progresaron durante o después de la terapia de primera línea con trastuzumab

Figura 2. Diseño del Estudio PHEREXA



y un taxano. Fueron 452 pacientes que se randomizaron según el viejo esquema que se usaba en segunda línea, que es trastuzumab con capecitabina (brazo A) *versus* trastuzumab + capecitabina + pertuzumab (brazo B). En realidad, un detalle que vale la pena destacar es que hubo un descenso en la dosis de capecitabina cuando se la dio combinada con los dos anticuerpos monoclonales.

En cuanto al período del estudio, se extendió entre el 30 de enero de

2010 (primera paciente incluida) y el 12 de agosto de 2013 (última paciente incluida), con fecha de corte clínico 29 de mayo de 2015. (Figura 2)

Objetivos

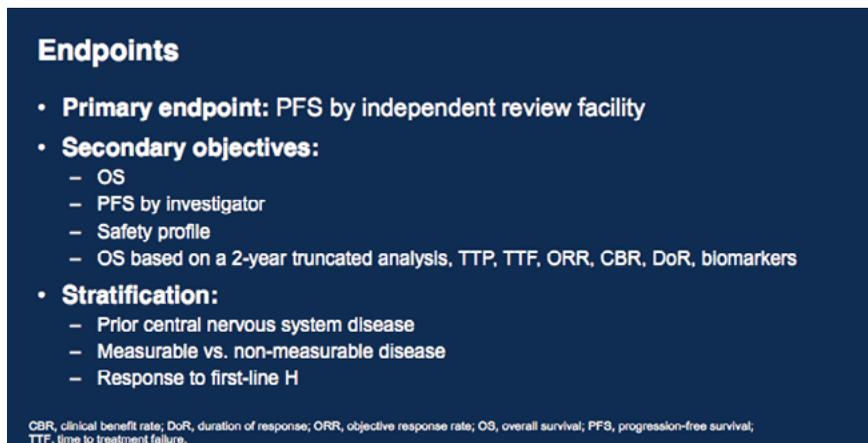
Como sabemos, cuando se hacen estudios en enfermedad metastásica en cáncer de mama siempre el objetivo primario o principal es la sobrevida libre de progresión. Y entre los objetivos secundarios se incluye también la sobrevida global (SG).

En este caso, la evaluación de la sobrevida libre de progresión estuvo a cargo de un comité evaluador independiente, aunque entre los objetivos secundarios –como se observa en la Figura 3– también se incluye la evaluación por el investigador. Entonces, tenemos como objetivos secundarios: sobrevida global, sobrevida libre de progresión a cargo del investigador, perfil de seguridad, sobrevida global basada en un análisis de dos años, TTP, tiempo hasta la falla en el tratamiento, tasa de respuesta a objetivos,

tasa de beneficio clínico, duración de la respuesta, biomarcadores.

Y los criterios de estratificación fueron: enfermedad previa del sistema nervioso central; enfermedad mensurable *versus* no mensurable; respuesta a primera línea con trastuzumab. (Figura 3)

Figura 3. Objetivos



CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS Y DEMOGRÁFICAS. TRATAMIENTO PREVIO

Lo que destacamos de la Figura 4 es que lo que se pretendía –en cuanto a la sobrevida libre de progresión evaluada por comité externo– era poder aumentar el tiempo mediano de la progresión en 2,2 meses, es decir, llevarlo de 6,5 a 8,7 meses.

Figura 4. Consideraciones estadísticas

Endpoint	Protocol target
PFS by independent review facility (~337 events)	75% power for HR = 0.75
	mPFS: 6.5→8.7 months
	Δ mPFS: 2.2 months

A hierarchical testing procedure was used to control type I error for statistical testing of PFS by independent review facility, OS, and ORR

HR, hazard ratio; m, median.

Por otro lado, cabe señalar que se empleó un procedimiento de testeo jerárquico para controlar errores tipo I en la evaluación estadística de la sobrevida libre de progresión por el comité independiente así como en la evaluación de la sobrevida global y en la tasa de respuesta a objetivos.

Cuando analizamos las características de la población (Figura 5), vemos que está bien balanceada considerando ambas ramas. En este aspecto, lo que interesa comentar es que: la mayoría de pacientes con enfermedad metastásica HER2 tiene enfermedad visceral (65%); que, nuevamente, observamos que la mayor parte de las pacientes presenta receptores hormonales positivos (rama A: positivos 55%, negativos 44%; rama B: positivos 55, negativos 43%); y que la mediana de edad fue de alrededor de 55 años (rama A: mediana de 55 años sobre un total de 224 pacientes; rama B: mediana de 54 sobre un total de 228 pacientes).

Figura 5. Características básicas de la población (sobre población ITT)*

Baseline characteristics ITT population	Arm A: H + X (n = 224)	Arm B: H + X + P (n = 228)
Median age (years)	55	54
World region, n (%)		
Asia	19 (8)	40 (18)
Europe	184 (82)	164 (72)
North America	4 (2)	6 (3)
South America	17 (8)	16 (8)
Race, n (%)		
White	190 (85)	173 (76)
Asian	20 (9)	45 (20)
Black	1 (<1)	0
Other	13 (6)	10 (4)
Estrogen/progesterone receptor status, n (%)		
Positive	123 (55)	126 (55)
Negative	98 (44)	99 (43)
Unknown	3 (1)	3 (1)
Disease type at screening, n (%)	n = 223	n = 226
Visceral	146 (65)	146 (65)
Non-visceral	77 (35)	78 (35)

All pts in Arm A had metastatic disease (n = 224). One pt in Arm B had locally recurrent disease (n = 1/227).

*ITT: Intended to Treatment.

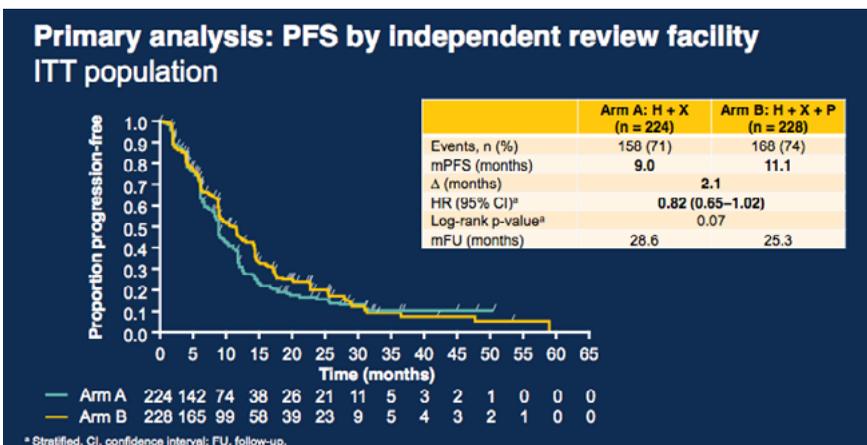
En general, se las estratificó según la duración del tratamiento con trastuzumab en primera línea, y la mayoría había tenido un tratamiento de más de 12 meses (rama A y B, 42% y 45%, respectivamente) y entre 6 y

Figura 6. Tratamiento sistémico previo con trastuzumab (sobre población ITT)*

Previous systemic H treatment ITT population		
	Arm A: H + X (n = 224)	Arm B: H + X + P (n = 228)
Prior H setting, n (%)	n = 224	n = 226
Neoadjuvant and first-line MBC	54 (24)	61 (27)
First-line MBC only	170 (76)	164 (73)
H duration in first-line MBC, n (%)	n = 224	n = 225
<6 months	47 (21)	61 (27)
6–12 months	82 (37)	63 (28)
>12 months	95 (42)	101 (45)
Median time since last H dose (months)	1.41	1.44

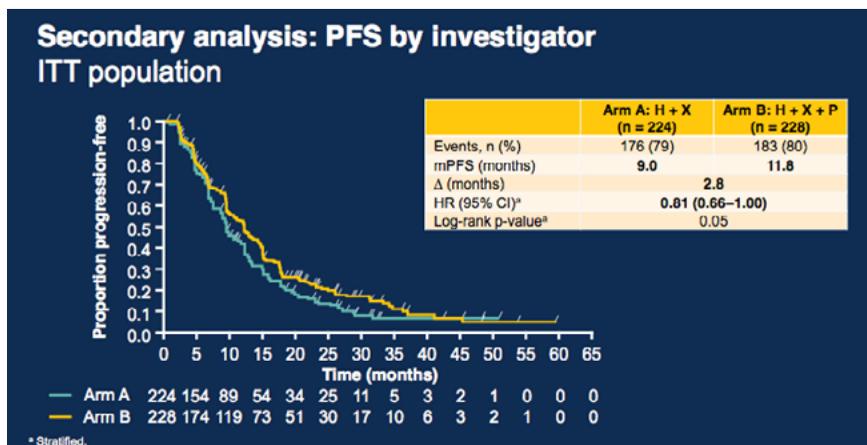
*ITT: Intended to Treatment.

Figura 7. Análisis del objetivo primario: sobrevida libre de progresión por el comité revisor independiente (sobre población ITT)*



*ITT: Intended to Treatment.

Figura 8. Análisis del objetivo primario: sobrevida libre de progresión por el investigador (sobre población ITT)*



*ITT: Intended to Treatment.

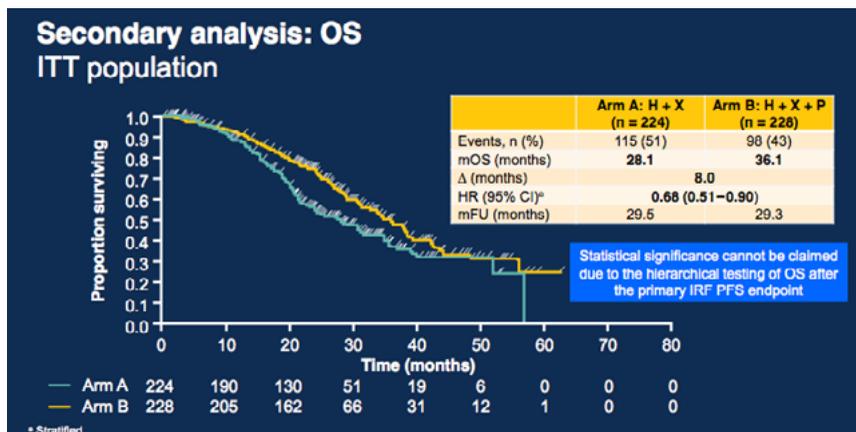
12 meses (rama A y B, 37% y 28%, respectivamente). Y el tiempo que pasó desde que terminaron la primera línea con trastuzumab hasta que iniciaron la 2^{da} línea fue de alrededor de un mes y medio (1,41 y 1,44 respectivamente).

RESULTADOS

Con respecto a la sobrevida libre de progresión evaluada por el comité independiente –que era el objetivo primario– (Figura 7), se advierte que el Intervalo de Confianza (CI en la Figura) supera el 1; y, aunque la *p* no llegó a ser estadísticamente significativa, sin embargo, hubo una diferencia numérica que no llegó al 2,2 que se había planteado sino que fue de 9 versus 11,1, con lo cual se consideró, también en el caso de este trabajo, que el estudio no alcanzó su objetivo primario.

En el caso de la sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador (Figura 8), constatamos que, de acuerdo con el Intervalo de Confianza de 1, este objetivo llega a significación estadística; pero, en verdad, es un objetivo secundario.

Figura 9. Análisis de objetivos secundarios: sobrevida global (sobre población ITT)*



*ITT: Intended to Treatment.

Figura 10. Terapia anticáncer siguiente (sobre población con controles de seguridad)

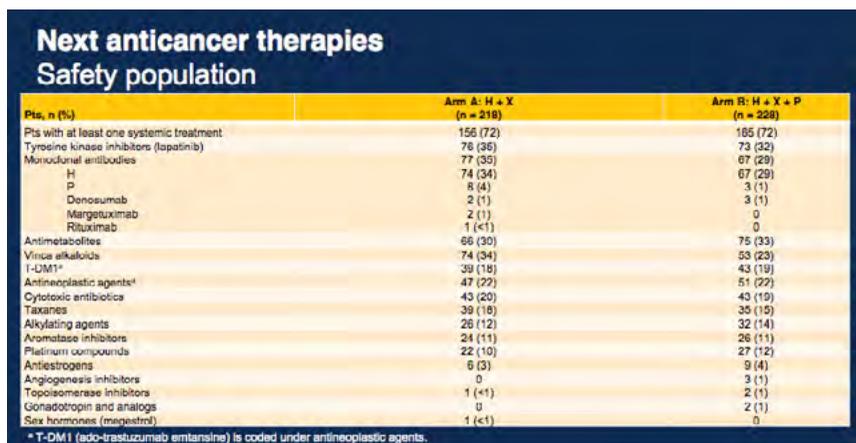
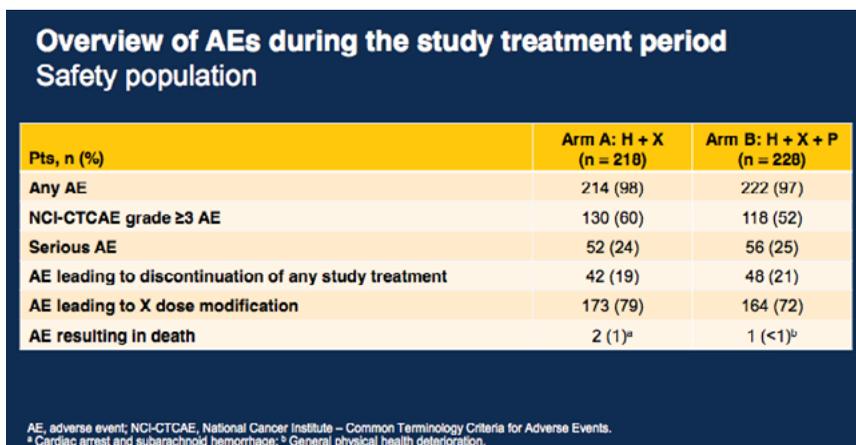


Figura 11. Revisión de eventos adversos durante el período de tratamiento estudiado (sobre población con controles de seguridad)



Y lo mismo pasó con la sobrevida global (Figura 9): en realidad, hubo un aumento interesante de 36,1 meses para la rama B versus 28,1 meses para la rama A, con una diferencia absoluta de 8 meses; y una HR de 0,68 (0,51 y 0,90 para las ramas A y B, respectivamente). Pero, nuevamente, el objetivo evaluado por el comité independiente –que era el objetivo principal– no fue significativo.

En la Figura 10 se indican los tratamientos que realizaron luego los pacientes. No los consideraremos en detalle. Lo que interesa subrayar es que una paciente metastásica HER2 positivo, hoy por hoy, tiene muchas opciones terapéuticas *a posteriori* y que las sobrevidas medianas son de 56 meses.

En eventos adversos (Figuras 11, 12 y 13), no hubo grandes diferencias entre las dos ramas. Sí podemos comentar dos cosas: que hubo eventos de Síndrome Mano-Pie de Grado ≥3 (22 y 10% en ramas A y B, respectivamente); y que se advierte presencia de diarrea por el agregado del pertuzumab al trastuzumab; pero en este tema no se presentó nada que no conozcamos los oncólogos. Y en cuanto a insuficiencia cardíaca, con la doble combinación de trastuzumab + pertuzumab versus terapia con monodroga, hubo un solo caso de Insuficiencia Cardíaca Grado IV y un solo Grado III.

Figura 12. Eventos adversos y eventos adversos de Grado ≥ 3 más comunes (sobre población con controles de seguridad)

Most common AEs and grade ≥ 3 AEs				
Safety population				
<i>Incidence $\geq 10\%$ in either arm, $\geq 5\%$ difference between arms</i>				
Pts, n (%)	Arm A: H + X (n = 218)		Arm B: H + X + P (n = 228)	
	All grade	Grade ≥ 3	All grade	Grade ≥ 3
Diarrhea	129 (59)	22 (10)	159 (70)	37 (16)
Nausea	98 (45)	7 (3)	88 (39)	6 (3)
Hand-foot syndrome	159 (73)	47 (22)	128 (56)	23 (10)
Rash	11 (5)	1 (<1)	34 (15)	0
Nasopharyngitis	14 (6)	0	26 (11)	0
Neutropenia	39 (18)	13 (6)	29 (13)	9 (4)
Insomnia	12 (6)	0	23 (10)	1 (<1)

Figura 13. Seguridad cardíaca (sobre población con controles de seguridad)

Cardiac safety		
Safety population		
Pts, n (%)	Arm A: H + X (n = 218)	Arm B: H + X + P (n = 228)
LVSD (symptomatic and asymptomatic)	7 (3)	17 (7)
Symptomatic LVSD ^a	0	5 (2)
NYHA Class II	0	3 (1)
NYHA Class III	0	1 (<1)
NYHA Class IV	0	1 (<1)
Asymptomatic LVSD ^b	7 (3)	15 (7)

Symptomatic LVSD:

- All considered possibly related to study treatment by the investigator
- Four pts had cardiac medical history, all received anthracycline therapy, and three received chest radiotherapy
- Three out of five had central baseline LVEF <50% but were eligible per local LVEF assessments
- At clinical cut-off, four cases resolved and one was resolving prior to being lost to FU

LVEF, left ventricular ejection fraction; LVSD, left ventricular systolic dysfunction; NYHA, New York Heart Association.
^a Symptomatic congestive heart failure and LVEF drop. ^b Asymptomatic LVEF drop ≥ 10 percentage points below baseline and value <50%, or asymptomatic LVEF drop requiring treatment or leading to treatment discontinuation.

Figura 14. Conclusiones

Conclusions
<ul style="list-style-type: none"> The addition of P to H and X did not significantly improve independent review facility-assessed PFS An 8-month increase in mOS with P to 36.1 months was observed <ul style="list-style-type: none"> The magnitude of OS benefit is in keeping with prior experience of P in MBC^{1,2} No new safety signals were identified

1. Baselga J, et al. *N Engl J Med* 2012; 366:100-110;
 2. Swain SM, et al. *N Engl J Med* 2015; 372:724-734.

CONCLUSIONES

Lo que podemos decir como conclusión es que el agregado de pertuzumab a trastuzumab y capecitabina:

- no alcanzó el objetivo del comité evaluador: es decir, no mejoró significativamente la sobrevida libre de progresión evaluada por dicho comité;

- logró un incremento de 8 meses en la sobrevida global, llegando a 36,1 meses. Esta magnitud está de acuerdo con la experiencia previa en el uso de pertuzumab en el cáncer de mama metastásico (Baselga J et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 109-119; Swain SM et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 724-734). Se trata, sin duda, de una magnitud interesante; pero insistimos en que es un objetivo secundario y no el principal del presente estudio;

- no se presentaron nuevas señales de seguridad.

DEBATE

Dr. Coló: Muchas gracias. Queda a consideración la presentación de la Dra. Cáceres.

Dr. Núñez De Pierro: Quisiera saber tu opinión como oncóloga clínica con respecto a lo siguiente: vistos los resultados del MARIANNE, ¿no pensás que hubiera sido mucho más razonable plantear el KRISTINE como un protocolo de no inferioridad?

Dra. Cáceres: Por supuesto. Lo que pasa es que el KRISTINE se basa en un trabajo que presentó la doctora Harbeck el año pasado, donde se vio que, combinando hormonoterapia con T-DM1, pacientes con receptores hormonales positivos tenían altas tasas de respuesta patológica completa. Lo que creo es que en el T-DM1 con pertuzumab, como vos decís, se apuraron. Es como que se quiso llevar el T-DM1 a la neoadyuvancia y tratar de ver que es mejor que la quimioterapia. Pero todavía no tenemos respuestas. También lo que confunde un poco es que el seguimiento es corto. Pero, bueno, en neoadyuvancia te fijás como objetivo la respuesta patológica completa. Lo que me parece que fue un desatino total es la segunda parte: combinar T-DM1 con pertuzumab en la adyuvancia cuando, en realidad, no le estás dando trastuzumab, que es el estándar, y en el otro trastuzumab con pertuzumab para las que habían quedado con enfermedad residual; o sea, mezclaron peras con bananas.

La verdad es que no me quedó muy claro. Esto fue lo que se discutió justamente en la presentación en el ASCO.

Dr. Núñez De Pierro: Gracias.

Dr. Coló: ¿Alguna otra pregunta? Yo quisiera preguntarle a Valeria: ¿queda algún espacio, algún paciente o alguna indicación para hacer T-DM1 y pertuzumab? Es decir, dada la baja toxicidad que tenemos, ¿habría algún grupo de pacientes que podrían beneficiarse con esa neoadyuvancia?

Dra. Cáceres: Creo que sí; lo que pasa es que, como siempre, nos faltan biomarcadores. Por ejemplo, también se tienen excelentes respuestas patológicas completas con pacientes que hicieron solamente trastuzumab y pertuzumab en el estudio NEOSPHERE. Yo creo que sí, que tal vez podría beneficiarse alguna paciente que tenga contraindicación de quimioterapia; pero, por ahora, no vamos a poder usarlo. Esa es la realidad.

Dr. Coló: O sea, no lo van a aprobar.

Dra. Cáceres: No.

Dr. Coló: Ok. Muchas gracias.

Dra. Cáceres: Gracias a ustedes.