

## Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

### Kombinationserhaltungstherapie mit Bevacizumab und Pemetrexed

Patienten mit nichtplatteneithelalem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die auf eine First-line-Therapie mit Bevacizumab plus Pemetrexed und Cisplatin angesprochen haben, können besonders von einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Bevacizumab plus Pemetrexed profitieren, wie die aktuelle Auswertung der Phase-III-Studie AVAPERL ergab.

Nach einem medianen Follow-up von elf Monaten zeigte sich eine signifikante Reduktion des Progressionsrisikos durch die Kombinationserhaltungstherapie mit Bevacizumab (Avastin®) plus Pemetrexed (Alimta®): Das mediane progressionsfreie Überleben unter Bevacizumab plus Pemetrexed betrug

10,2 Monate versus 6,6 Monate unter Bevacizumab allein (Hazard-Ratio 0,50;  $p < 0,001$ ).

In der AVAPERL-Studie erhielten 253 Patienten zunächst eine First-line-Therapie mit Bevacizumab plus Pemetrexed und Cisplatin für vier Zyklen. Patienten, die damit mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreich-

ten, bekamen anschließend randomisiert eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab plus Pemetrexed oder Bevacizumab allein bis zur Progression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität. Die Studienmedikation war insgesamt gut verträglich. AM

Barlesi F et al., 2011, EMCC: 34LBA, oral presentation

## Fortgeschrittenes, HER2-positives Mammakarzinom

### Besserer therapeutischer Index mit Trastuzumab-Emtansin

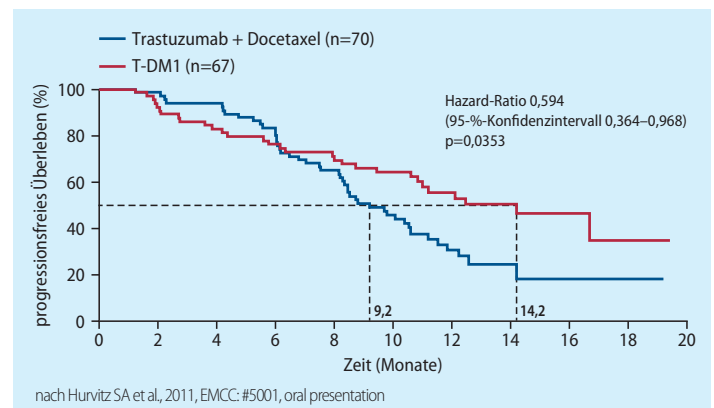
Die First-line-Therapie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) führte im Vergleich zur Standardtherapie mit Trastuzumab plus Docetaxel zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben. Zugleich war das Toxizitätsrisiko deutlich reduziert. Diese Ergebnisse einer Phase-II-Studie bei fortgeschrittenem, HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)-positivem Mammakarzinom bestätigen laut Dr. Sara A. Hurvitz, Los Angeles/USA, die Hypothese, dass die gezielte intrazelluläre Applikation des Zytostatikums DM1 bei der Therapie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 den therapeutischen Index verbessern kann.

Bei der Therapie mit T-DM1 gelangt das Zytostatikum DM1 vermittelt durch die Bindung des Antikörpers Trastuzumab an HER2 gezielt in die Tumorzelle. Dort freigesetzt löst DM1 Mitose-Arrest und Apoptose aus. Darüber hinaus kommt es durch die biologische Aktivität von Trastuzumab insbesondere auch zur Inhibition des HER2-Signals und zu Antikörper-abhängiger zellvermittelter Zytotoxizität.

In einer offen randomisierten, internationalen Phase-II-Studie (TDM4450g/BO21976) wurde die First-line-Therapie mit T-DM1 bei 137 Patientinnen mit rezidiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, HER2-positivem Mammakarzinom im Vergleich zu Trastuzumab plus Docetaxel untersucht. Die Therapie wurde in den Studienarmen bis zur Progression bzw. bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgesetzt. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben und die Sicherheit. Die aktuelle Auswertung basiert auf Daten, die vor dem möglichen Cross-over aus dem Kontrollarm erhoben wurden. Zum Cut-off-Zeitpunkt waren im T-DM1-Arm noch 43% unter Therapie versus 21% im Kontrollarm. Die mediane Behandlungszeit betrug 10,0 Monate unter T-DM1 versus 8,1 Monate unter Trastuzumab und 5,5 Monate unter Docetaxel.

#### Fünf Monate länger progressionsfrei – besser verträglich

Unter T-DM1 ergab sich eine signifikante relative Risikoreduktion von 40% für die Progression, so Hurvitz: Das progressionsfreie Überleben betrug unter T-DM1 median 14,2 Monate versus 9,2 Monate unter Trastuzumab plus Docetaxel ( $p = 0,0353$ ; Abb.). Das objektive Ansprechen war in den Studienarmen vergleichbar (64% unter T-DM1 versus 58% unter Trastuzumab plus Docetaxel). Ein deutlicher Unterschied ergab sich aber bei der medianen Ansprechdauer: Sie betrug im Kontrollarm 9,5 Monate und war im T-DM1-Arm noch nicht erreicht.



#### Progressionsfreies Überleben: T-DM1 versus Trastuzumab + Docetaxel

Bezüglich der Toxizität hob Hurvitz deutliche Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen der Schweregrade  $\geq 3$  und bei den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse hervor. Schwere unerwünschte Ereignisse waren meist Neutropenien (Schweregrad  $\geq 3$  6% im T-DM1-Arm versus 61% im Kontrollarm); febrile Neutropenien wurden dabei im T-DM1-Arm nicht beobachtet, im Kontrollarm bei 13,6%.

Bei den nichthämatologischen unerwünschten Ereignissen verwies Hurvitz insbesondere auf die unter Trastuzumab plus Docetaxel häufiger beobachtete Alopezie, Diarrhö und periphere Ödeme sowie auf unter T-DM1 häufiger beobachtete erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte. Klinisch signifikante kardiale Ereignisse wurden nicht berichtet, so Hurvitz. AM

Hurvitz SA et al., 2011, EMCC: #5001, oral presentation