



TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA HER2+

**Dra. M^a Sacramento Díaz Carrasco BCOP
Servicio de Farmacia
HCU Virgen de la Arrixaca
Murcia**

SOMUFARH 19-Noviembre-2014

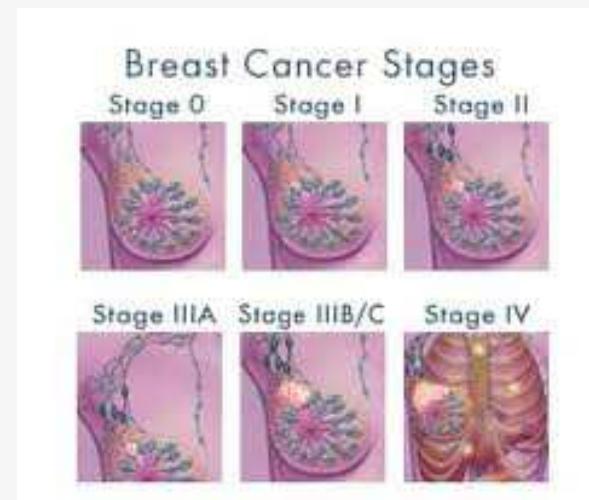
CÁNCER DE MAMA

- ENFERMEDAD HETEROGÉNEA
- FENOTIPOS DIVERSOS
- MUCHOS SUBTIPOS BIOLÓGICOS
- DISTINTO COMPORTAMIENTO

- DISTINTAS PRESENTACIONES
 - ENFERMEDAD LOCALIZADA
 - ENFERMEDAD METASTÁSICA
 - METASTASIS CEREBRALES
 - METASTASIS VISCERALES
 - METASTASIS NO VISCERALES

FACTORES PRONÓSTICO

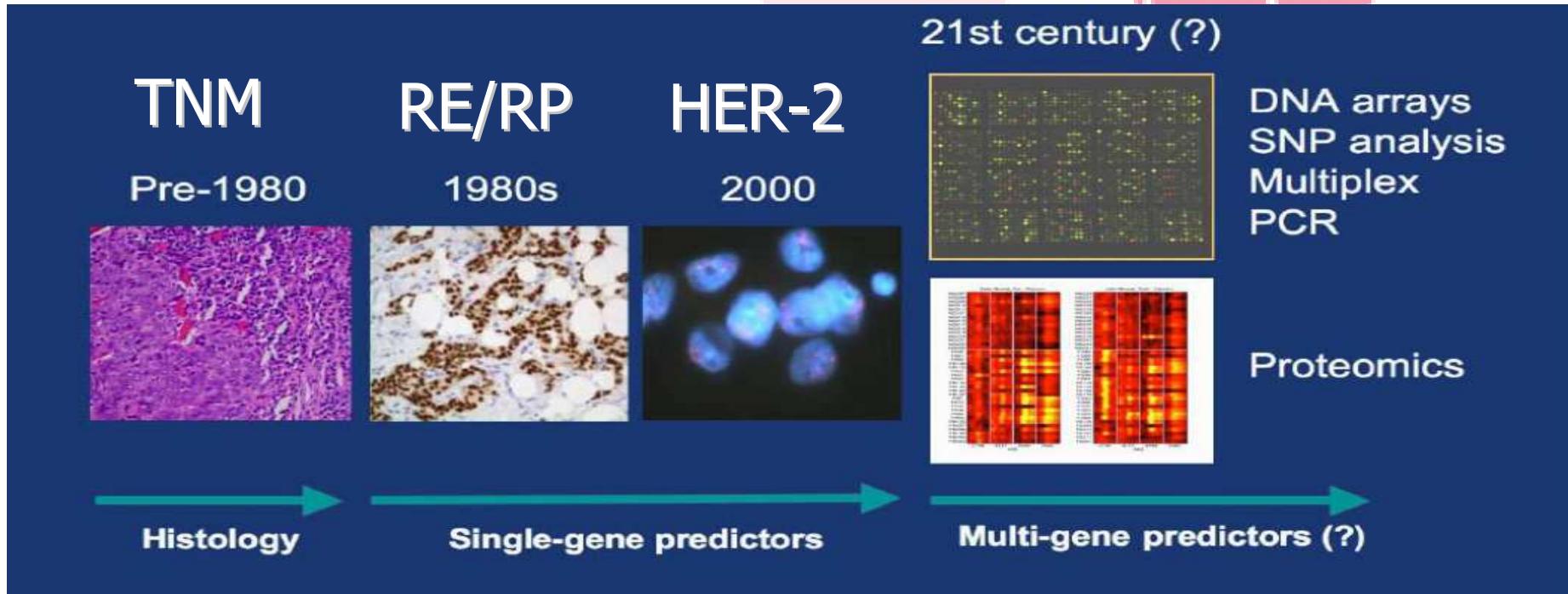
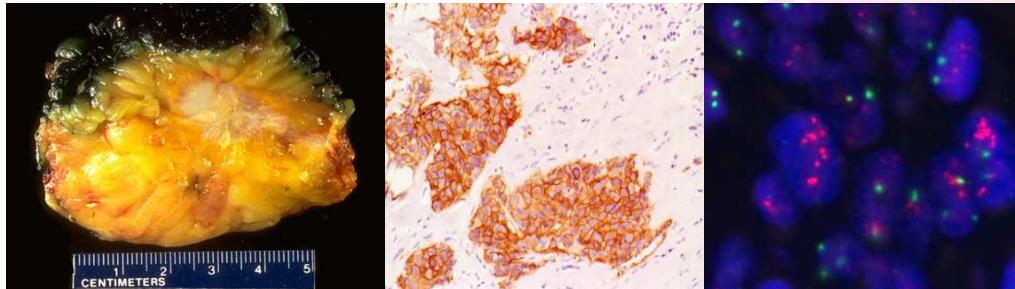
- Edad
- Factores patológicos
 - Estadío TNM
 - Grado histológico
- Marcadores de proliferación: Ki-67
- Marcadores tisulares
 - RE/RP
 - HER2
- Perfiles genómicos



FACTORES PREDICTIVOS

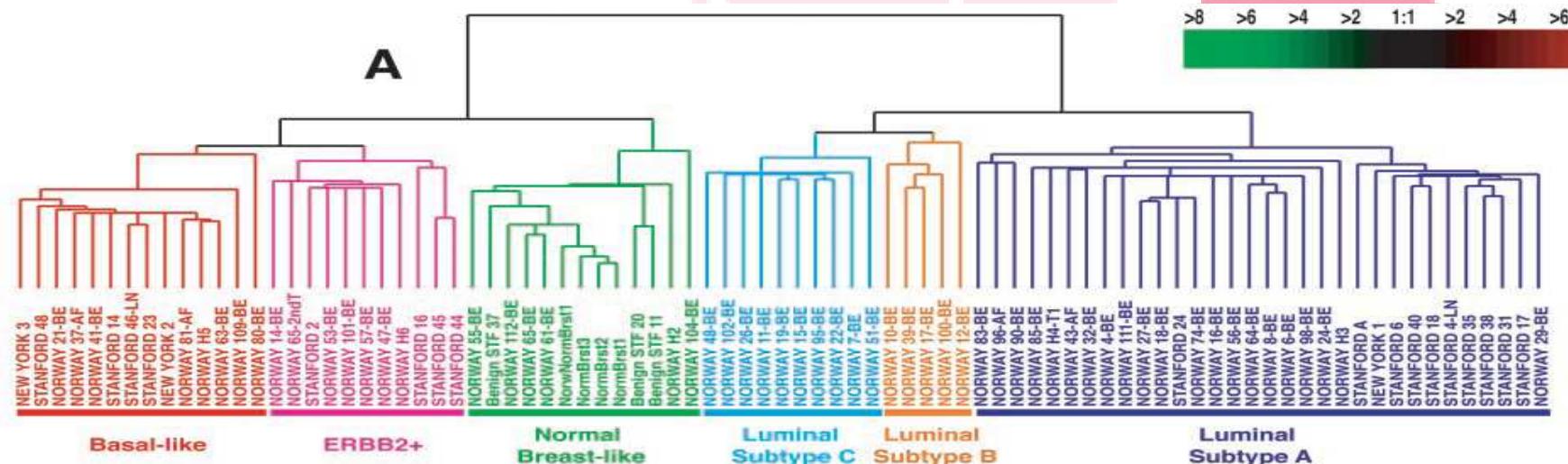
- RECEPTORES HORMONALES
- HER2

Progresos en el Tratamiento del Cáncer de Mama



Progresos en el Tratamiento del Cáncer de Mama

PERFILES EXPRESIÓN GÉNICA



MAMMAPRINT®

- Estimar el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama temprano
- Guiar decisión de QMT adyuvante



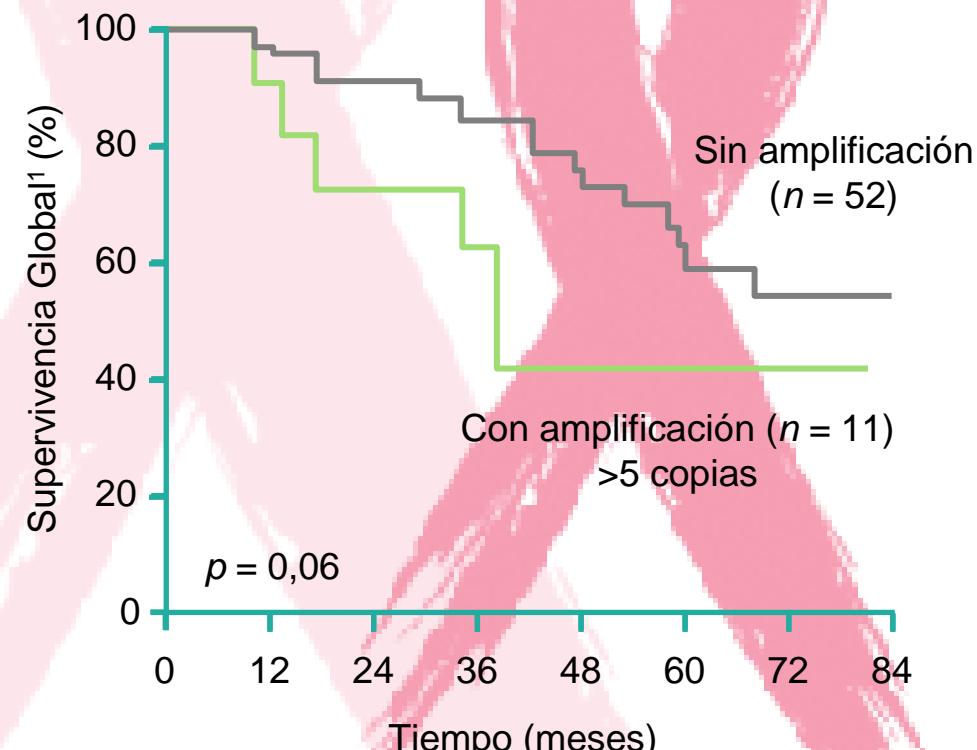
CÁNCER DE MAMA CON SOBRE-EXPRESIÓN O AMPLIFICACIÓN HER-2

Her2 sobre-expresado en 15-20% de los cánceres de mama

Altos niveles de expresión de Her2 responsable de un inmuno fenotipo de mal pronóstico

- Predice una **menor respuesta** del cáncer de mama a las terapias estándar y una menor supervivencia¹
- Se correlaciona con un comportamiento **más agresivo** del cáncer de mama²

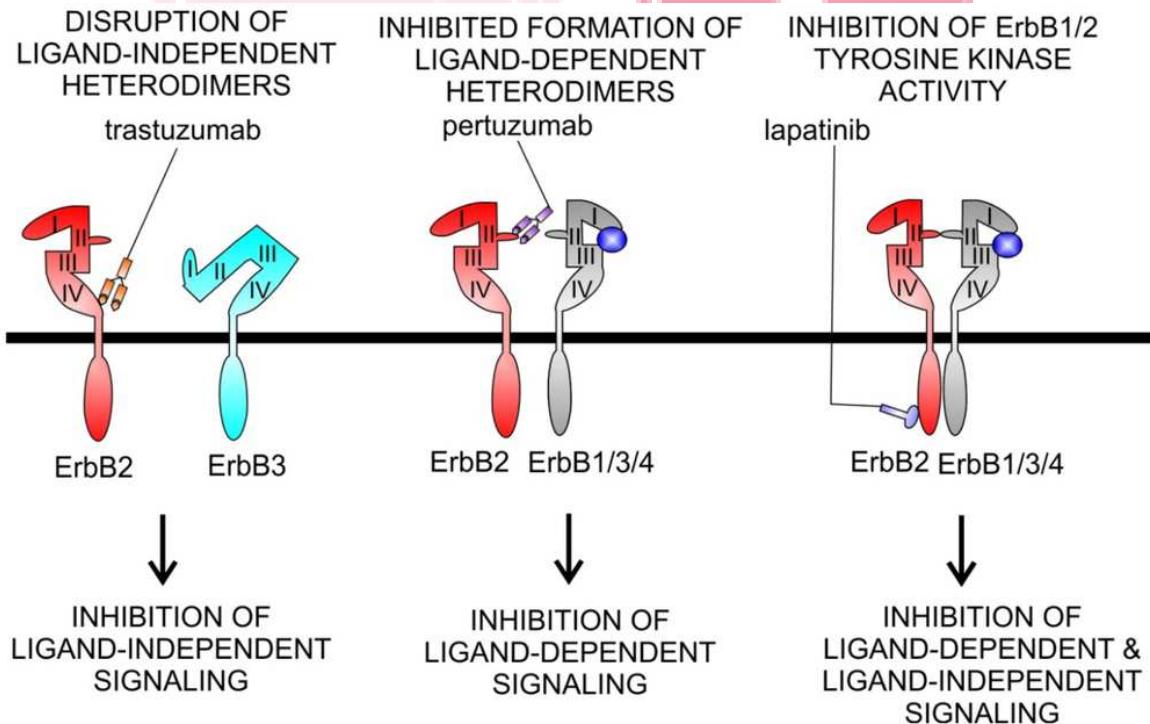
HER2 sobre-expresado factor predictivo de respuesta a agentes dirigidos



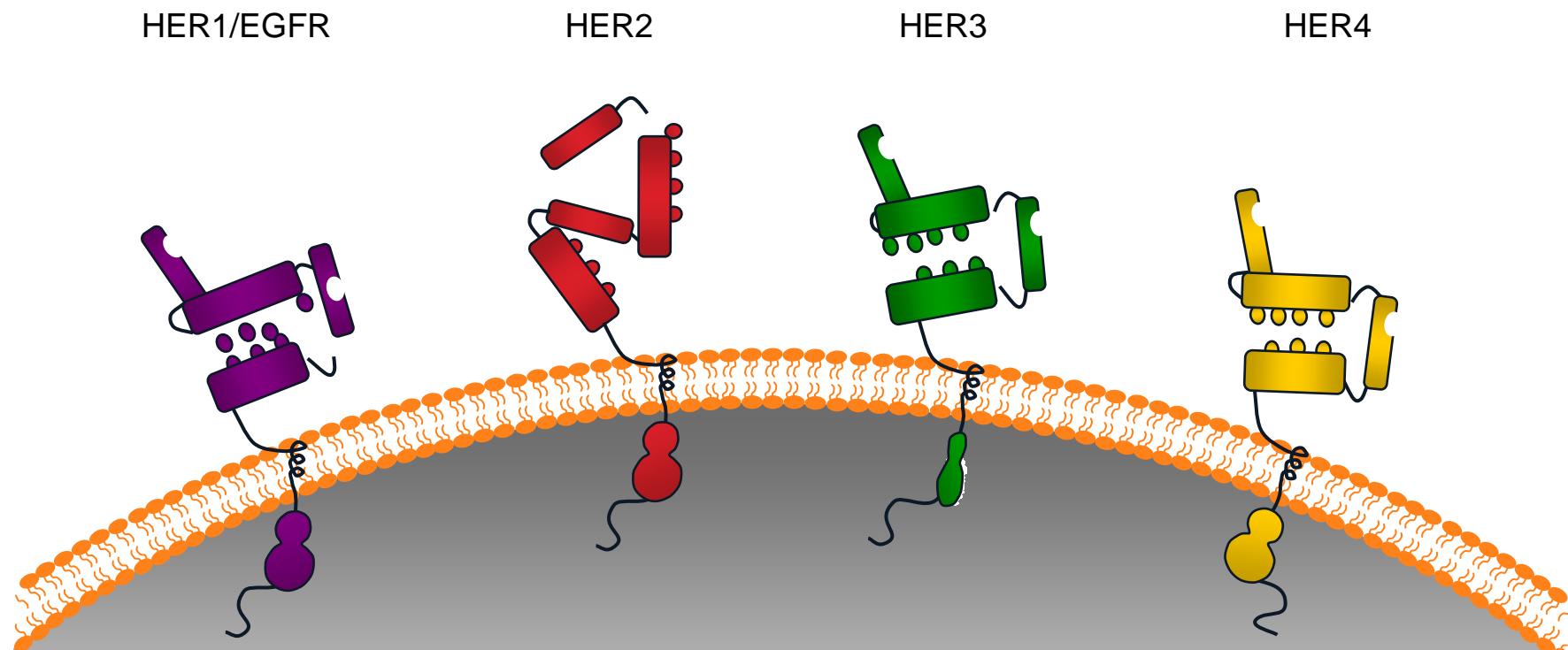
1. Slamon et al. Science 1987;234:177–182; 2. Ross et al. Oncologist 2003;8:307–325

ANTI-HER2

- TRASTUZUMAB
- LAPATINIB
- PERTUZUMAB
- TRASTUZUMAB-EMTANSINA

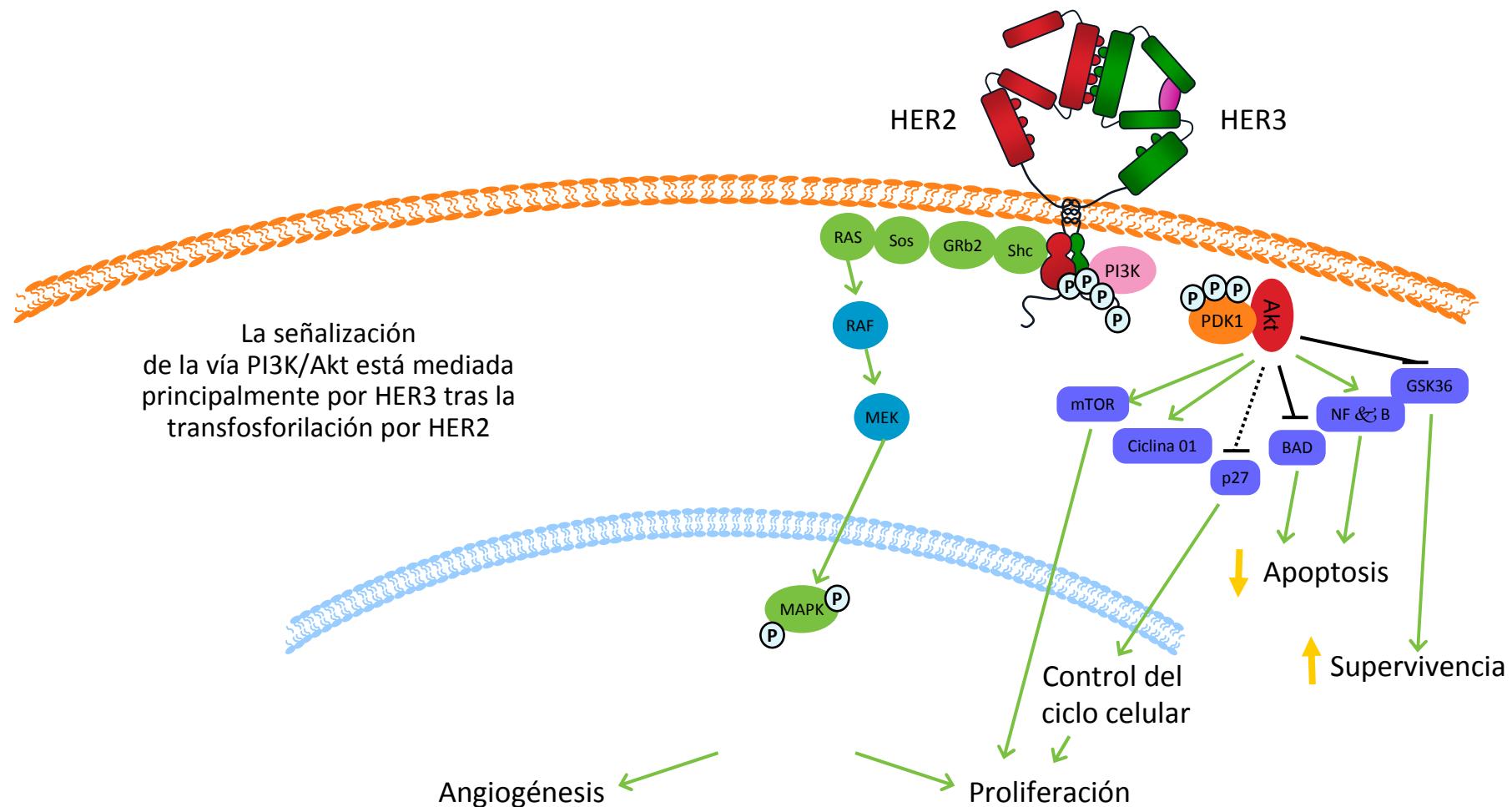


Receptores HER



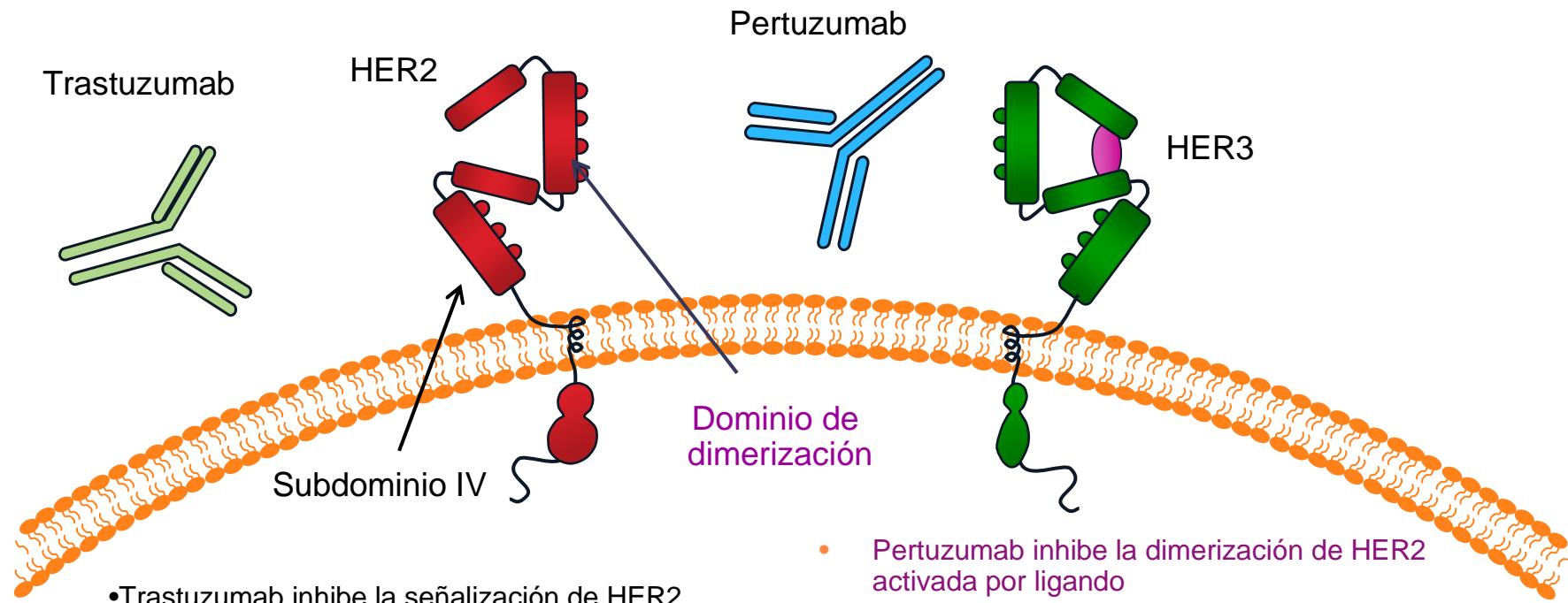
- Los receptores son capaces de formar homodímeros o heterodímeros
- HER2 no parece tener un ligando directo y HER3 carece de actividad quinasa
- Sin embargo, HER2 y HER3 son muy complementarios entre sí.

La formación del dímero HER2:HER3 inicia múltiples vías de señalización, incluido el aumento de la proliferación de las células tumorales



Yarden, Sliwokowski. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127–137; Olayioye et al. EMBO J 2000;19:3159–3167;
Kim et al. J Biol Chem 1994;269:24747–24755; Soltoff et al. Mol Cell Biol 1994;14:3550–3558;
Baselga, Swain. Nat Rev Cancer 2009;9:463–475; Rowinsky. Annu Rev Med 2004;55:433–457;

Trastuzumab y pertuzumab se unen a diferentes epítopos de HER2 y presentan mecanismos de acción complementarios

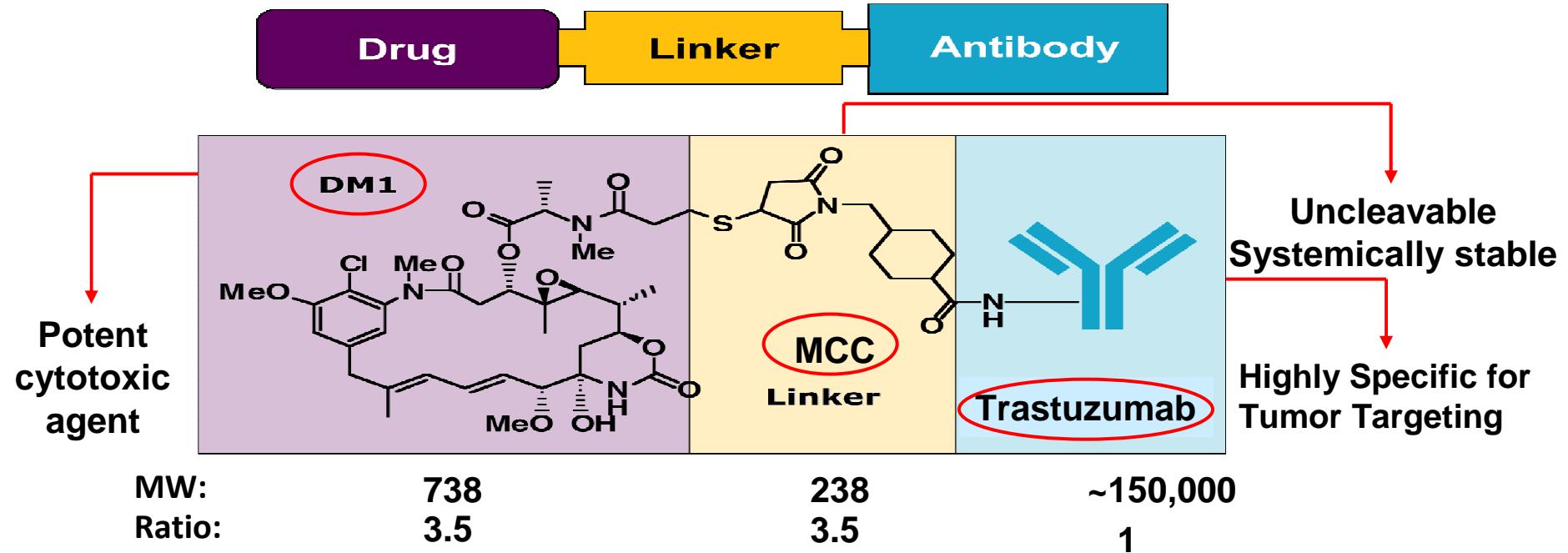


- Trastuzumab inhibe la señalización de HER2 independiente de ligando
- marca las células para su destrucción por el sistema inmunitario
- Impide la formación de receptores truncados (p95)

- Pertuzumab inhibe la dimerización de HER2 activada por ligando
- Pertuzumab marca las células para su destrucción por el sistema inmunitario
- Pertuzumab suprime múltiples vías de señalización HER, dando lugar a un bloqueo más completo de la señalización dirigida por HER2

TRASTUZUMAB EMTANSINA

T-DM1 Structure

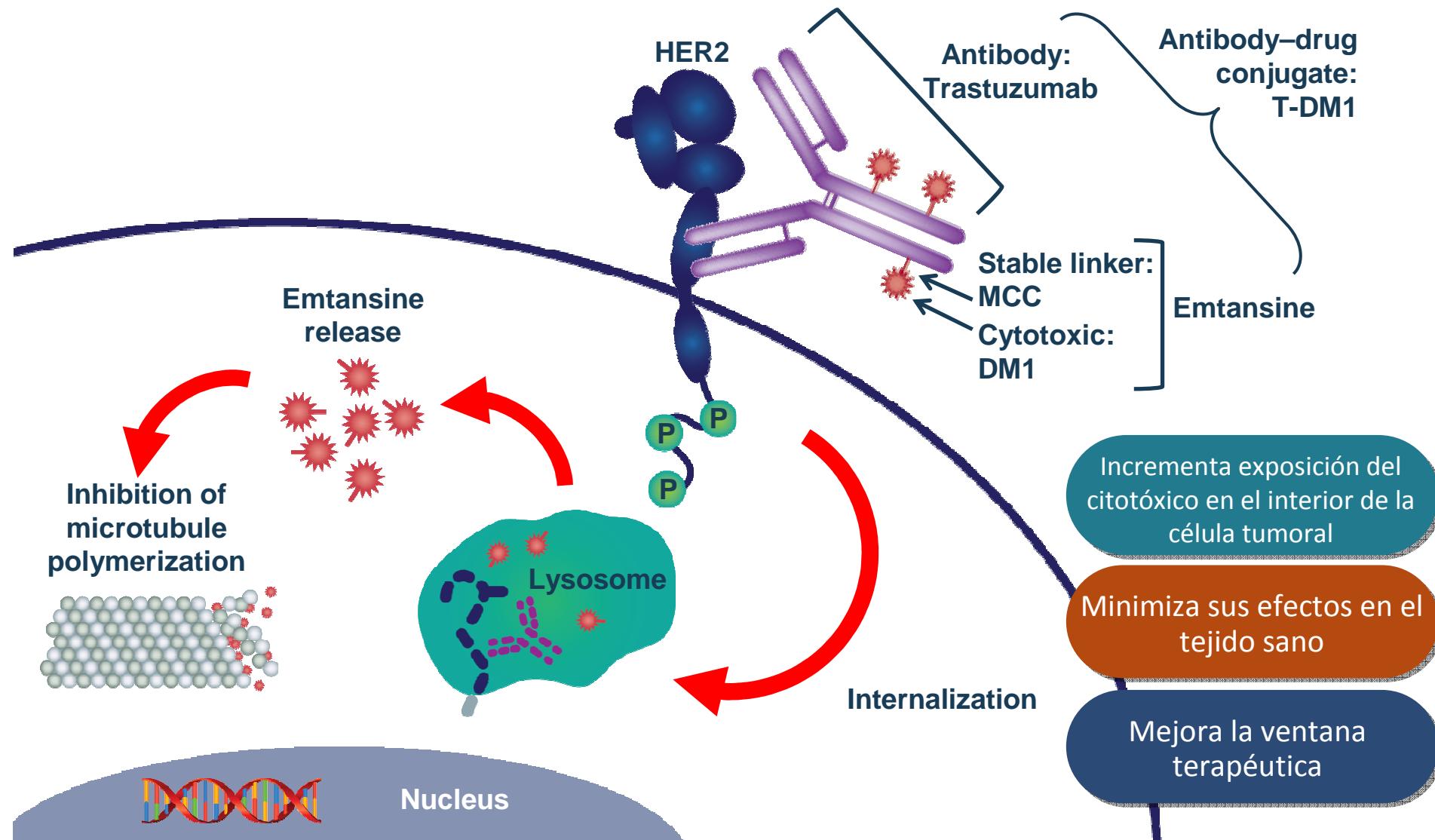


DM1 = Derivative of maytansine, a microtubule destabilizing agent

MCC = maleimidomethylcyclohexane-1-carboxylate, a nonreducible thioether linkage

Trastuzumab = HER2 targeting antibody

Trastuzumab Emtansina: Mecanismo de acción



Adapted from LoRusso PM, et al. *Clin Cancer Res* 2011.

USO CLÍNICO ANTI HER2: ADYUVANCIA/NEOADYUVANCIA

ADYUVANCIA

- EC en T \geq 1cm N+/N-
- Guías clínicas incluyen T 0,6-1 cm
- **QMT+TRASTUZUMAB / PERTUZUMAB[#]**

NEO-ADYUVANCIA

- T4 / CÁNCER INFLAMATORIO
- Enfermedad localmente avanzada
- Otros estadíos mas precoces
 - Cirugía conservadora
 - Información *in vivo* de sensibilidad...
 - HER2+, TRIPLE -
- **QMT+TRASTUZUMAB / PERTUZUMAB****

Trastuzumab containing regimens for early breast cancer (Review)

Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R 2012.



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Ocho estudios/ 12.000 pacientes

- Adyuvancia B-31, BCIRG006, FinHer, HERA,
N9831, PACS04
- Neoadyuvancia NOAH, Buzdar

Aumento significativo

- Supervivencia global (HR 0.66)
- Supervivencia libre de enfermedad (HR 0.6)

Aumento significativo

- ICC (RR 5.11)
- Reducción FEVI (RR 1.83)

Duración tratamiento: 1 año

Quimioterapia

- Adriamicina 60 mg/m² Ciclofosfamida 600 mg/m² x 4 → Paclitaxel 80 mg/m² x 12
- TAC (Adriamicina 50 mg/m² Docetaxel 75mg/m² Ciclofosfamida 500mg/m²) x 6
- Docetaxel 75 mg/m² Carboplatino AUC 5-6 x 6

Trastuzumab

- Nunca concomitante con antraciclina
- Concomitante con taxano

Receptores hormonales +

- Tratamiento hormonal adyuvante tras quimioterapia

LAPATINIB: NO PAPEL EN ADYUVANCIA

→ Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial

Lancet Oncol 2013; 14: 88–96

Paul E Goss, Ian E Smith, Joyce O'Shaughnessy, Bent Ejertsen, Manfred Kaufmann, Frances Boyle, Aman U Buzdar, Pierre Fumoleau, William Gradishar, Miguel Martin, Beverly Moy, Martine Piccart-Gebhart, Kathleen I Pritchard, Deborah Lindquist, Yanin Chavarri-Guerra, Gursel Aktan, Erica Rappold, Lisa S Williams, Dianne M Finkelstein; on behalf of the TEACH investigators*

First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC).

Martine J. Piccart-Gebhart, Andrew Peter Holmes, Jose Baselga, Evandro De Azambuja, Amylou C. Dueck, Giuseppe Viale, Jo Anne Zujewski, Aron Goldhirsch, Sergio Santillana, Kathleen I. Pritchard, Antonio C. Wolff, Christian Jackisch, Istvan Lang, Michael Untch, Ian E. Smith, Frances Boyle, Binghe Xu, Henry Leonidas Gomez, Richard D. Gelber and Edith A. Perez

Journal of Clinical Oncology, 2014 ASCO Annual Meeting Abstracts.
Vol 32, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2014: LBA4

PERTUZUMAB EN NEO/ADYUVANCIA

EMA: INDICACIÓN NO APROBADA

FDA: APROBADA INDICACIÓN EN NEO-ADYUVANCIA

Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial

Lancet Oncol 2012; 13: 25-32

Luca Gianni, Tadeusz Pienkowski, Young-Hyuck Im, Laslo Roman, Ling-Ming Tseng, Mei-Ching Liu, Ana Lluch, Elżbieta Staroslawska, Juan de la Haba-Rodriguez, Seock-Ah Im, Jose Luiz Pedrini, Brigitte Poirier, Paolo Morandi, Vladimir Semiglazov, Vichien Srimuninnimit, Giulia Bianchi, Tania Szado, Jayantha Ratnayake, Graham Ross, Pinuccia Valagussa

S5-6: Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab Concurrent or Sequential with an Anthracycline-Containing or Concurrent with an Anthracycline-Free Standard Regimen: A Randomized Phase II Study (TRYPHAENA).

A Schneeweiss¹, S Chia¹, T Hickish¹, V Harvey¹, A Eniu¹, R Hegg¹, C Tausch¹, J-H Seo¹, Y-F Tsai¹, A Ackrill¹, G Ross¹, and J Cortés¹

Cancer Research: December 15, 2011; Volume 71, Issue 24, Supplement 3

PERTUZUMAB EN ADYUVANCIA

NCCN Guidelines Version 3.2014 Invasive Breast Cancer

Regimens for HER2-positive disease^{6,7,8}

Preferred regimens:

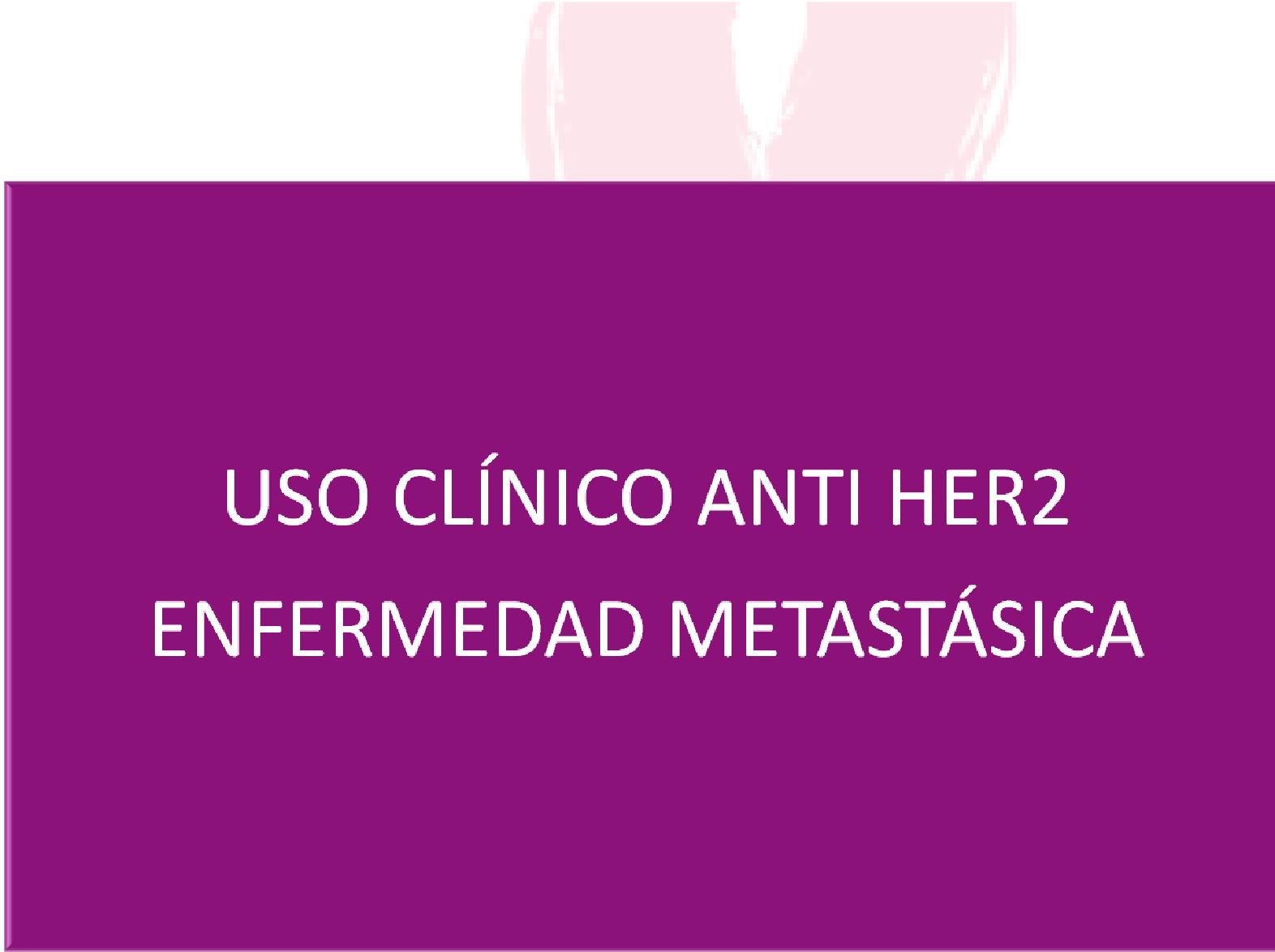
- AC followed by T + trastuzumab ± pertuzumab (doxorubicin/cyclophosphamide followed by trastuzumab ± pertuzumab, vs)
- TCH (docetaxel/carboplatin/cyclophosphamide) followed by trastuzumab ± pertuzumab

Other regimens:

- AC followed by trastuzumab + pertuzumab
- FEC followed by trastuzumab + pertuzumab⁹
- TAC followed by trastuzumab + pertuzumab⁹
- T-HER2 followed by FEC⁹
- T-HER2 followed by docetaxel followed by FEC⁹

⁸A pertuzumab-containing regimen can be administered to patients with $\geq T2$ or $\geq N1$, HER2-positive, early-stage breast cancer. Patients who have not received a neoadjuvant pertuzumab-containing regimen can receive adjuvant pertuzumab.

FALTAN RESULTADOS DE SLE Y SG PARA
UN TRATAMIENTO CONSIDERARLO
EC APHINITY



USO CLÍNICO ANTI HER2 ENFERMEDAD METASTÁSICA

1^a LÍNEA

- TRASTUZUMAB + TAXANO
- TRASTUZUMAB + **PERTUZUMAB** + TAXANO

2^a LÍNEA

- TRASTUZUMAB + OTRO ANTINEOPLÁSICO (VNR/GEMCI)
- LAPATINIB + CAPECITABINA
- **TRASTUZUMAB-EMTANSINA**

3^a o POSTERIORES

- TRASTUZUMAB + OTRO ANTINEOPLÁSICO (VNR/GEMCI)
- LAPATINIB + CAPECITABINA
- LAPATINIB + TRASTUZUMAB
- **TRASTUZUMAB-EMTANSINA**

Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer (Review)

Baldazzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, D'Amico R 2014



Siete estudios/ 1497 pacientes

- 4 estudios + QMT 5 Primera línea
- 2 estudios + antiestrogeno 2 Tras progresión a 1^a línea
- 1 estudio + lapatinib

Aumento significativo

- Supervivencia global (HR 0.82)
- Supervivencia libre de progresión (HR 0.61)

Aumento significativo

- ICC (RR 3.49)
- Reducción FEVI (RR 2.65)

Estudios calidad moderada

- Mejor evidencia en 1^a línea asociado a taxano
- Evidencias mantener trastuzumab tras progresión limitadas

The New England
Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

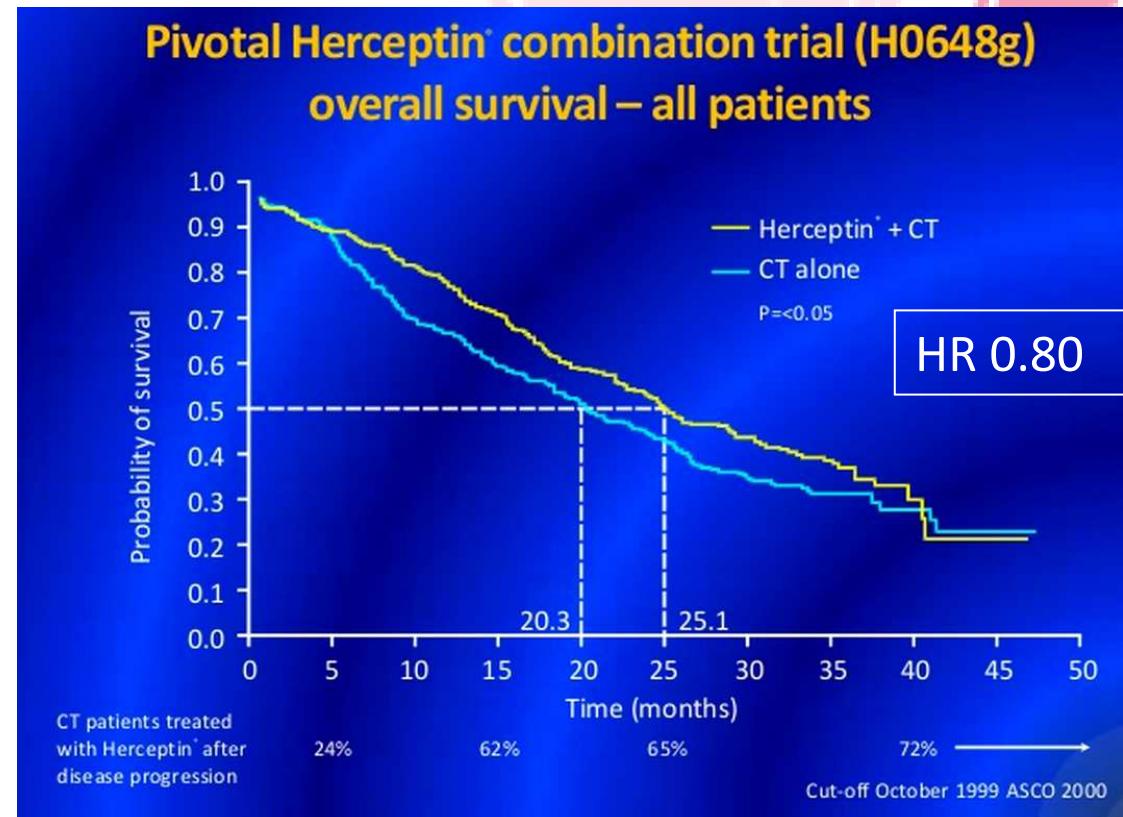
MARCH 15, 2001

NUMBER 11



USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2
FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D.,
VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D.,
JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.*



Cambio en la historia natural de la enfermedad

Resultados clínicos en 1^a Línea de CMM HER2+

	Slamon 2001 ⁽¹⁾	Marty 2005 ⁽²⁾		Andersson 2011 ⁽³⁾		
Población estudio Criterios comunes	Pacientes con CMm HER2+, que no han recibido ttº previo para la enfermedad metastásica. ECOG ≤2. FEVI> 50%. Permiten ttº neo(adyuvante) disponible (PLE > 12 m). Permiten ttº hormonal. No participan pacientes con metástasis cerebrales.					
Tratamientos	QT+Trast (N=235)	QT (N=234)	Doc+Trast (N=92)	Doc (N=94)	Doc+Trast (N=143)	Vino+Trast (N=141)
TRO	50%	32%	61%	34%	59,3%	59,3%
Mediana SLP (m)	9,1	6,1	11,7	6,1	12,4	15,3
	HR:0,51 p<0,001		P=0,0001		n.s	
Mediana SG (m)	25,1	20,3	31,2	22,7	35,7	38,8
	HR:0,80 p<0,001		P=0,0325		n.s	

El 50% de los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ progresan al año y fallecen a los tres años de haber iniciado el tratamiento estándar de 1^a Línea (Trastuzumab + Docetaxel)

- 1.-Slamon DJ. et al. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- 2.- Marty M et al. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
- 3.-Andersson M. et al. *J Clin Oncol.* 2011;29(3):264-71.

PERTUZUMAB EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

E.C. CLEOPATRA

Estudio pivotal de la eficacia y seguridad de Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel en 1^a Línea de cáncer de mama metastásico HER2+

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 12, 2012

VOL. 366 NO. 2

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M., and Sandra M. Swain, M.D., for the CLEOPATRA Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

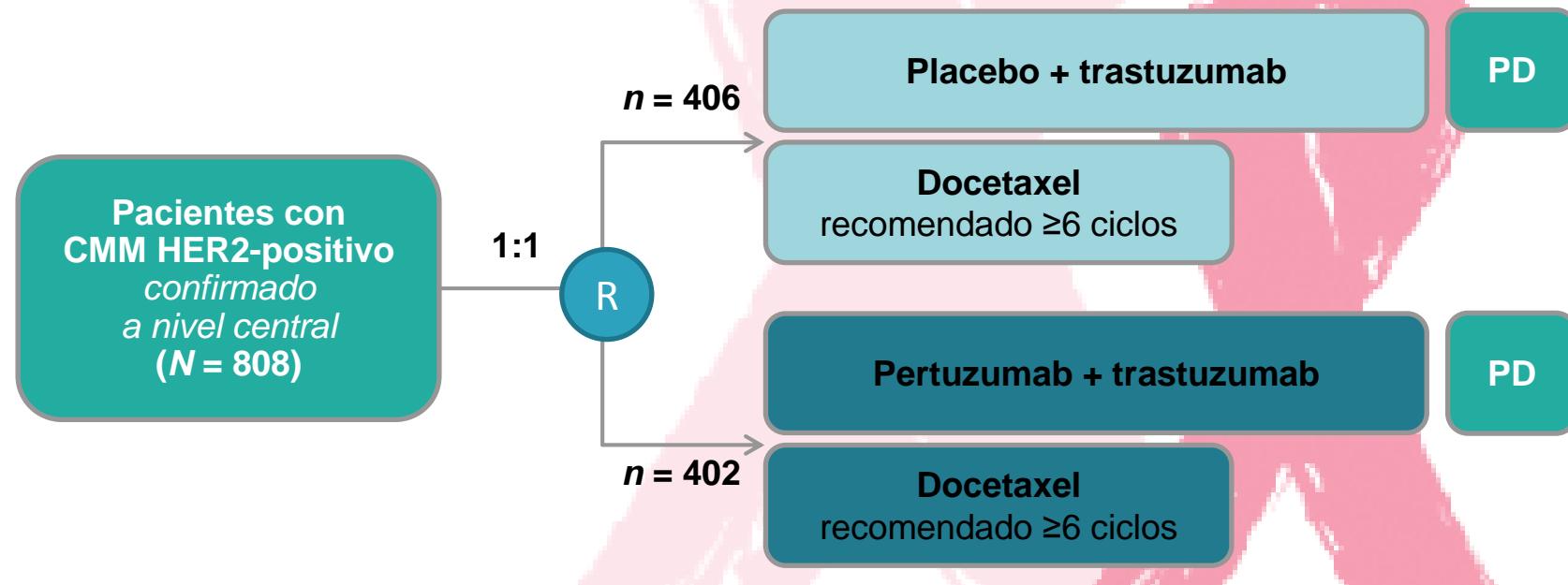
The anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) humanized monoclonal antibody trastuzumab improves the outcome in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. However, most cases of advanced disease eventually progress. Pertuzumab, an anti-HER2 humanized monoclonal antibody that inhibits receptor dimerization, has a mechanism of action that is complementary to that of trastuzumab, and combination therapy with the two antibodies has shown promising activity and an acceptable safety profile in phase 2 studies involving patients with HER2-positive breast cancer.

METHODS

We randomly assigned 808 patients with HER2-positive metastatic breast cancer to receive placebo plus trastuzumab plus docetaxel (control group) or pertuzumab

From the Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical School, Boston (J.B.); the Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona (J.C.); the Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine (S.-B.K.), the Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine (S.-A.I.), and the Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine (Y.-H.I.) — all in Seoul, South Korea;

Estudio CLEOPATRA



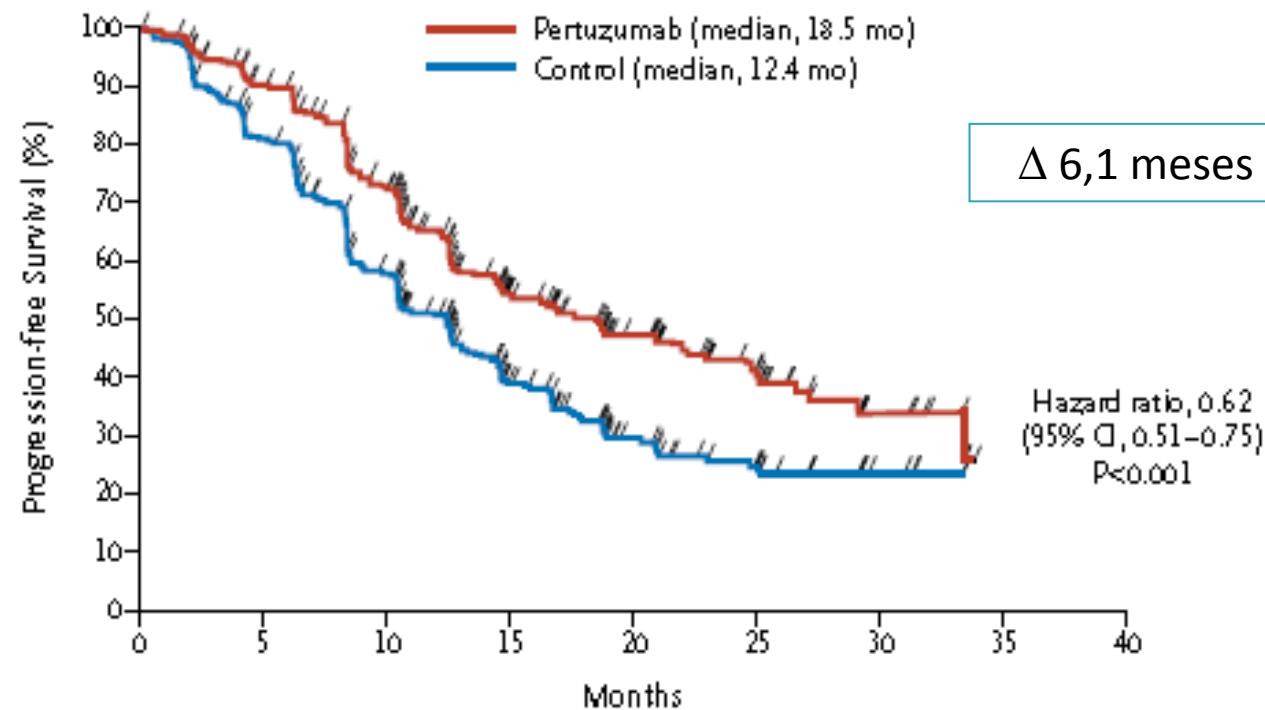
- Objetivo principal
 - Supervivencia Libre de Progresión (SLP) evaluada por un comité de revisión independiente.
- Objetivos secundarios
 - Supervivencia Global, SLP según investigadores, TRO, Seguridad, Duración de respuesta, Análisis de Biomarcadores, Calidad de Vida y Tiempo hasta la progresión de síntomas

Principales Criterios de Elegibilidad Estudio CLEOPATRA

- Confirmación central del cáncer de mama HER2-positivo (IHQ 3+ y/o FISH-positivo; cociente ≥ 2) localmente recurrente irresecable o metastásico.
- Enfermedad medible y/o no medible.
- FEVI $\geq 50\%$ al inicio del estudio.
- No más de un régimen hormonal para el CMM antes de la randomización.
- **Se permite la quimioterapia sistémica (neo)adyuvante para el cáncer de mama, incluyendo trastuzumab y/o taxanos, si va seguido de un intervalo libre de enfermedad ≥ 12 meses.**
- Sin antecedentes de ICC o deterioro de la FEVI hasta $<50\%$ durante o después de la terapia previa con trastuzumab
- **Pacientes sin metástasis en SNC**

Resultados Supervivencia Libre de Progresión (Comité Independiente de Revisión)

A. Independently Assessed Progression-free Survival



No. at Risk

Month	Pertuzumab	Control
0	402	406
5	345	311
10	267	209
15	139	93
20	83	42
25	32	17
30	10	7
35	0	0

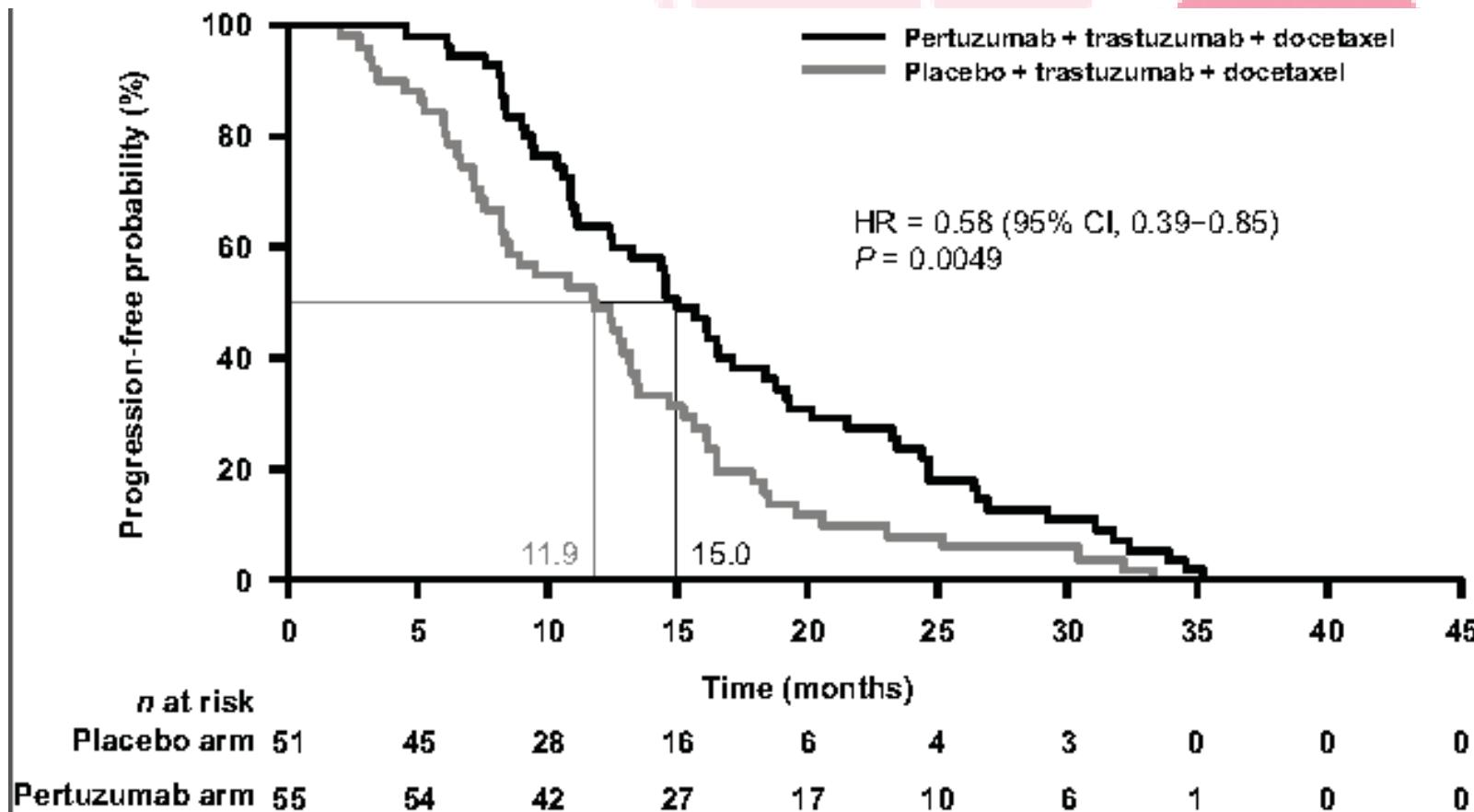
Baselga J. et al. N Engl J Med. 2012;366(2):109-19

Eventos adversos descritos en la población de seguridad

	Placebo, trastuzumab y docetaxel (n = 396)			Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (n = 408)		
	Grado 1-2	Grado 3-4	Grado 5	Grado 1-2	Grado 3-4	Grado 5
Diarrea	171 (43 %)	20 (5 %)	0	241 (59 %)	27 (7 %)	0
Alopecia	236 (60 %)	1 (<1 %)	0	244 (60 %)	27 (7 %)	0
Neutropenia	15 (4 %)	182 (46 %)	0	13 (3 %)	18 (4 %)	0
Náuseas	166 (42 %)	2 (1 %)	0	13 (3 %)	2 (1 %)	0
Fatiga	134 (34 %)	13 (3 %)	0	10 (2 %)	9 (2 %)	0
Rash	91 (23 %)	10 (3 %)	0	78 (36 %)	3 (1 %)	0
Disminución del apetito	103 (26 %)	13 (3 %)	0	114 (28 %)	7 (2 %)	0
Mucositis	10 (3 %)	0	0	106 (26 %)	6 (1 %)	0
Astenia	10 (3 %)	7 (2 %)	0	100 (25 %)	10 (2 %)	0
Vómitos	10 (3 %)	6 (2 %)	0	98 (24 %)	6 (1 %)	0
Edema periférico	116 (29 %)	3 (1 %)	0	97 (24 %)	2 (<1 %)	0
Prurito	39 (10 %)	0	0	66 (16 %)	0	0
Estreñimiento	97 (24 %)	4 (1 %)	0	63 (15 %)	0	0
Neutropenia febril	0	29 (7 %)	1 (<1 %)	0	53 (13 %)	3 (1 %)
Piel seca	18 (5%)	0	0	43 (11%)	0	0

NO AUMENTA EL RIESGO DE DISFUNCIÓN CARDIACA

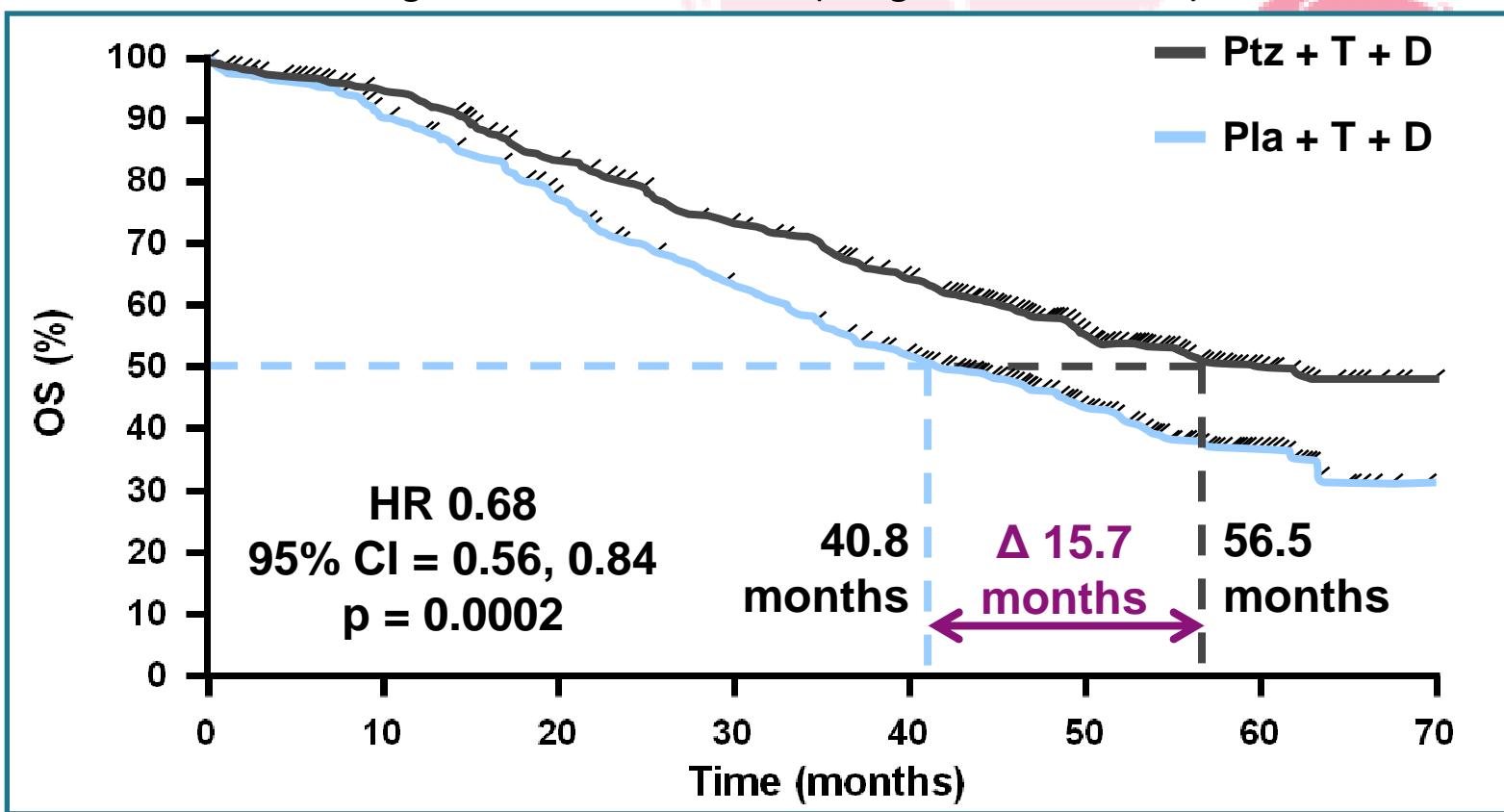
Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel, retrasa la progresión en SNC



Swain SM et al. Annals of Oncology 2014

Análisis Final SG ESMO 2014

Mediana seguimiento 50 months (range 0–70 months)



n at risk

—	Ptz + T + D	402	371	318	268	226	104	28	1
—	Pla + T + D	406	350	289	230	179	91	23	0

ITT population. Stratified by geographic region and neo/adjuvant chemotherapy.

CI, confidence interval; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab.

Perjeta® está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

VOLUME 32 • NUMBER 19 • JULY 1 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Sharon H. Giordano and Ana M. Gonzalez-Angulo, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston; Debra A. Patt, Texas Oncology, Austin, TX; Sarah Temin, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA; Jeffrey J. Kirshner, Hematology/Oncology Associates of Central New York,

Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Sharon H. Giordano, Sarah Temin, Jeffrey J. Kirshner, Sarat Chandrarapathy, Jennie R. Crews, Nancy E. Davidson, Francisco J. Esteva, Ana M. Gonzalez-Angulo, Ian Krop, Jennifer Levinson, Nancy U. Lin, Sharu Modi, Debra A. Patt, Edith A. Perez, Jane Perlmuter, Naren Ramakrishna, and Eric P. Winer

What is the specific recommended regimen in the first-line setting?

Recommendation 1.B.I. Clinicians should recommend the combination of trastuzumab, pertuzumab, and a taxane for first-line treatment, unless the patient has a contraindication to taxanes. Type: evidence based. Evidence quality: high. Strength of recommendation: strong.



NCCN Guidelines Version 3.2014 Invasive Breast Cancer

CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER¹

Preferred first-line agents for HER2-positive disease:

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (category 1)
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel



Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pertuzumab (Perjeta®)

Fecha de publicación: 17 de junio de 2014

En base de la evidencia disponible, los pacientes (en su mayoría mujeres, pero no exclusivamente) candidatos a tratamiento con pertuzumab, en combinación con trastuzumab y docetaxel, serán aquellos:

diagnosticados de cáncer de mama con una recaída local, irresecable o metastásico, HER2 positivo, que no hayan recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica, y con buen estado general (ECOG 0 o 1), y con función cardiaca normal (FEVI ≥50%),

Los pacientes podrían haber recibido hormonoterapia para la enfermedad metastásica, o cualquier tratamiento sistémico (incluido trastuzumab) como neoadyuvancia o adyuvancia durante la fase terapéutica de la enfermedad precoz, siempre que la **recaída se produzca a partir de los 12 meses de finalización de la adyuvancia.**

Sin embargo, parece razonable que pacientes que recaigan a tratamiento previo en (neo)adyuvancia (incluido el tratamiento con trastuzumab) entre el mes 6 y 12 también puedan beneficiarse de pertuzumab.

En caso de contraindicación para la utilización de docetaxel, sería razonable la utilización de pertuzumab con trastuzumab y paclitaxel semanal

1^a LÍNEA

- TRASTUZUMAB + TAXANO
- TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB + TAXANO

2^a LÍNEA

- TRASTUZUMAB + OTRO ANTINEOPLÁSICO (VNR/GEMCI)
- LAPATINIB + CAPECITABINA
- **TRASTUZUMAB-EMTANSINA**

3^a o POSTERIORES

- TRASTUZUMAB + OTRO ANTINEOPLÁSICO (VNR/GEMCI)
- LAPATINIB + CAPECITABINA
- LAPATINIB + TRASTUZUMAB
- **TRASTUZUMAB-EMTANSINA**

LAPATINIB + CAPECITABINA

Lapatinib Plus Capecitabine in Women with HER-2–Positive Advanced Breast Cancer: Final Survival Analysis of a

The
Oncologist[®]

Phase III Randomized Trial

DAVID CAMERON,^a MICHELLE CASEY,^b CRISTINA OLIVA,^c BETH NEWSTAT,^b BRADLEY IMWALLE,^d
CHARLES E. GEYER^e

- **Lapatinib + capecitabina vs capecitabina**
 - Mediana de tiempo hasta la progresión: 6 vs 4 meses
 - Tendencia mayor SG: mediana 75 vs 65 semanas
 - Cierre prematuro de reclutamiento por > TTP con la asociación
 - Se permitió “cross-over”
 - Progresión en SNC (primera progresión):
 - Análisis exploratorio: 2% vs 6%

Fase III T-DM1 vs Capecitabina + Lapatinib



HER2-positive
(centrally confirmed)
unresectable locally
advanced or
metastatic BC
previously received
trastuzumab-based
therapy (n = 980)

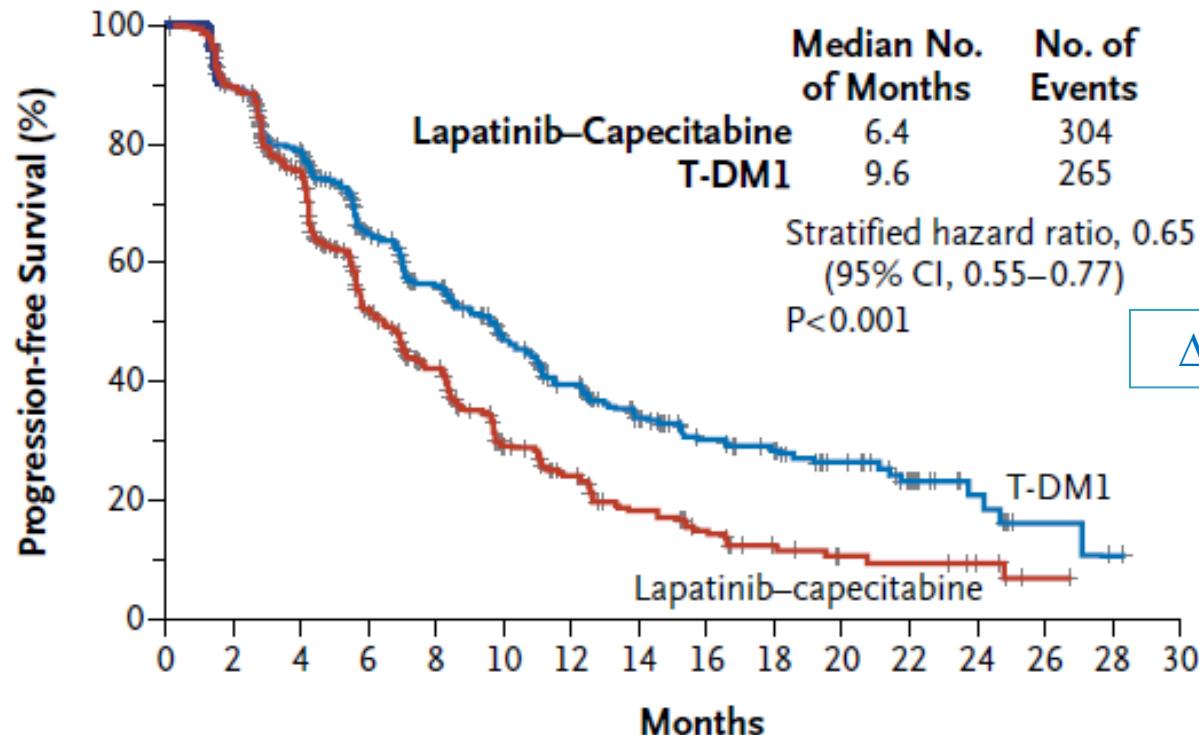
T-DM1
3.6 mg/kg q3w

Lapatinib
(1250 mg/day) Days 1–21 +
Capecitabine
(1000 mg/m²) Days 1–14 q3w

Primary end points: PFS by IRF, OS, Safety
Secondary end points: Quality of life

Source: Verma et al. NEJM, 2012.

EMILIA: PFS by Independent Review

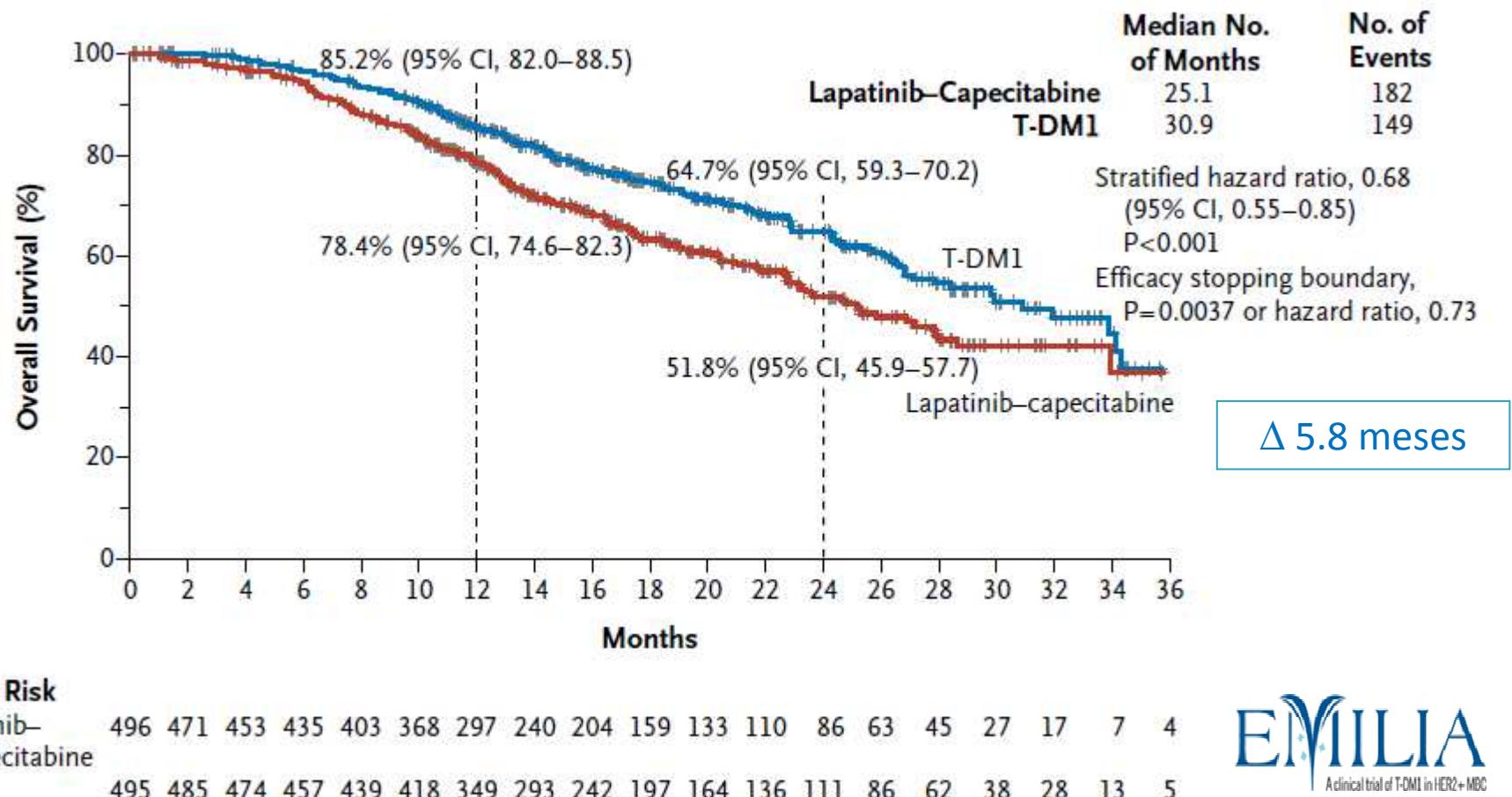


No. at Risk

Lapatinib—capecitabine	496 404 310 176 129 73 53 35 25 14 9 8 5 1 0 0
T-DM1	495 419 341 236 183 130 101 72 54 44 30 18 9 3 1 0

Source: Verma et al. NEJM, 2012.

EMILIA: Supervivencia global (Análisis Confirmatorio)

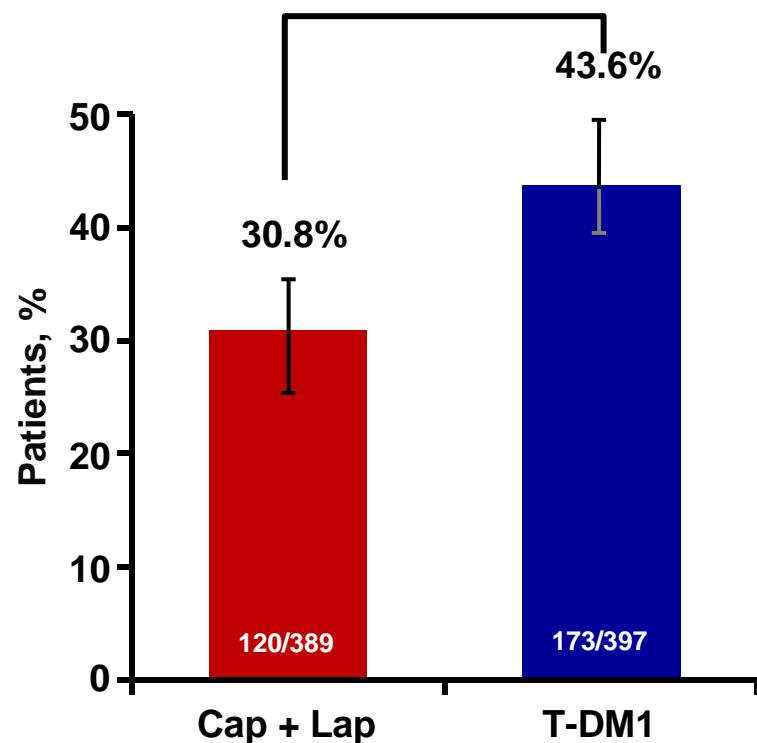


Source: Verma et al. NEJM, 2012.

ORR and DOR in Patients with Measurable Disease

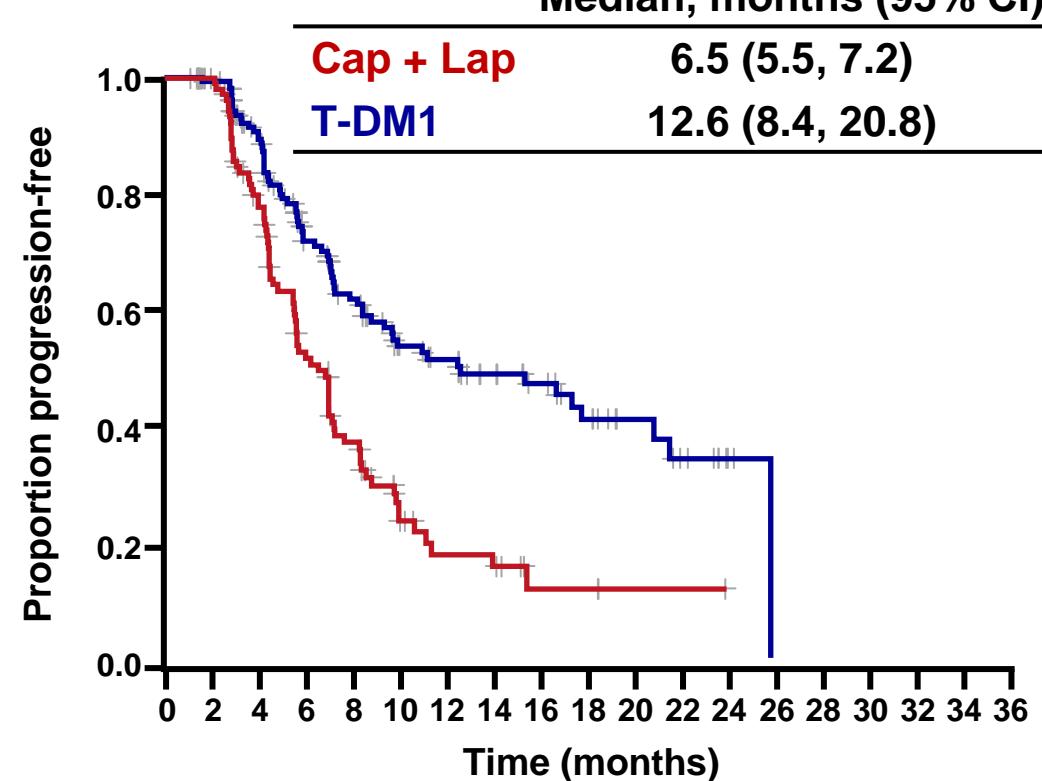
Objective response rate (ORR)

Difference: 12.7% (95% CI, 6.0, 19.4)
 $P=0.0002$



Duration of response (DOR)

Median, months (95% CI)



Adverse Events (Grade ≥3 AEs With Incidence ≥2%)

Adverse Event	Cap + Lap (n=488)		T-DM1 (n=490)	
	All Grades, %	Grade ≥3, %	All Grades, %	Grade ≥3, %
Diarrhea	79.7	20.7	23.3	1.6
Hand-foot syndrome	58.0	16.4	1.2	0.0
Vomiting	29.3	4.5	19.0	0.8
Neutropenia	8.6	4.3	5.9	2.0
Hypokalemia	8.6	4.1	8.6	2.2
Fatigue	27.9	3.5	35.1	2.4
Nausea	44.7	2.5	39.2	0.8
Mucosal inflammation	19.1	2.3	6.7	0.2
Thrombocytopenia	2.5	0.2	28.0	12.9
Increased AST	9.4	0.8	22.4	4.3
Increased ALT	8.8	1.4	16.9	2.9
Anemia	8.0	1.6	10.4	2.7

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kadcyla® (Trastuzumab emtansina)

Kadcyla, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los requisitos siguientes:

- haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o
- haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.

VOLUME 32 • NUMBER 19 • JULY 1 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Sharon H. Giordano and Ana M. Gonzalez-Angulo, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston; Debra A. Patt, Texas Oncology, Austin, TX; Sarah Temin, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA; Jeffrey J. Kirshner, Hematology/Oncology Associates of Central New York,

Sharon H. Giordano, Sarah Temin, Jeffrey J. Kirshner, Sarat Chandrarapathy, Jennie R. Crews, Nancy E. Davidson, Francisco J. Esteve, Ana M. Gonzalez-Angulo, Ian Krap, Jennifer Levinson, Nancy U. Li, Sharu Modi, Debra A. Patt, Edith A. Perez, Jane Perlmutter, Naren Ramakrishna, and Eric P. Winer



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2014 Invasive Breast Cancer

CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER¹

Preferred agents for trastuzumab-exposed HER2-positive disease:

- Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)

Other agents for trastuzumab-exposed HER2-positive disease:

- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + capecitabine
- Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
- Trastuzumab + other agents³

1^a LÍNEA

- TRASTUZUMAB + TAXANO
- TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB + TAXANO

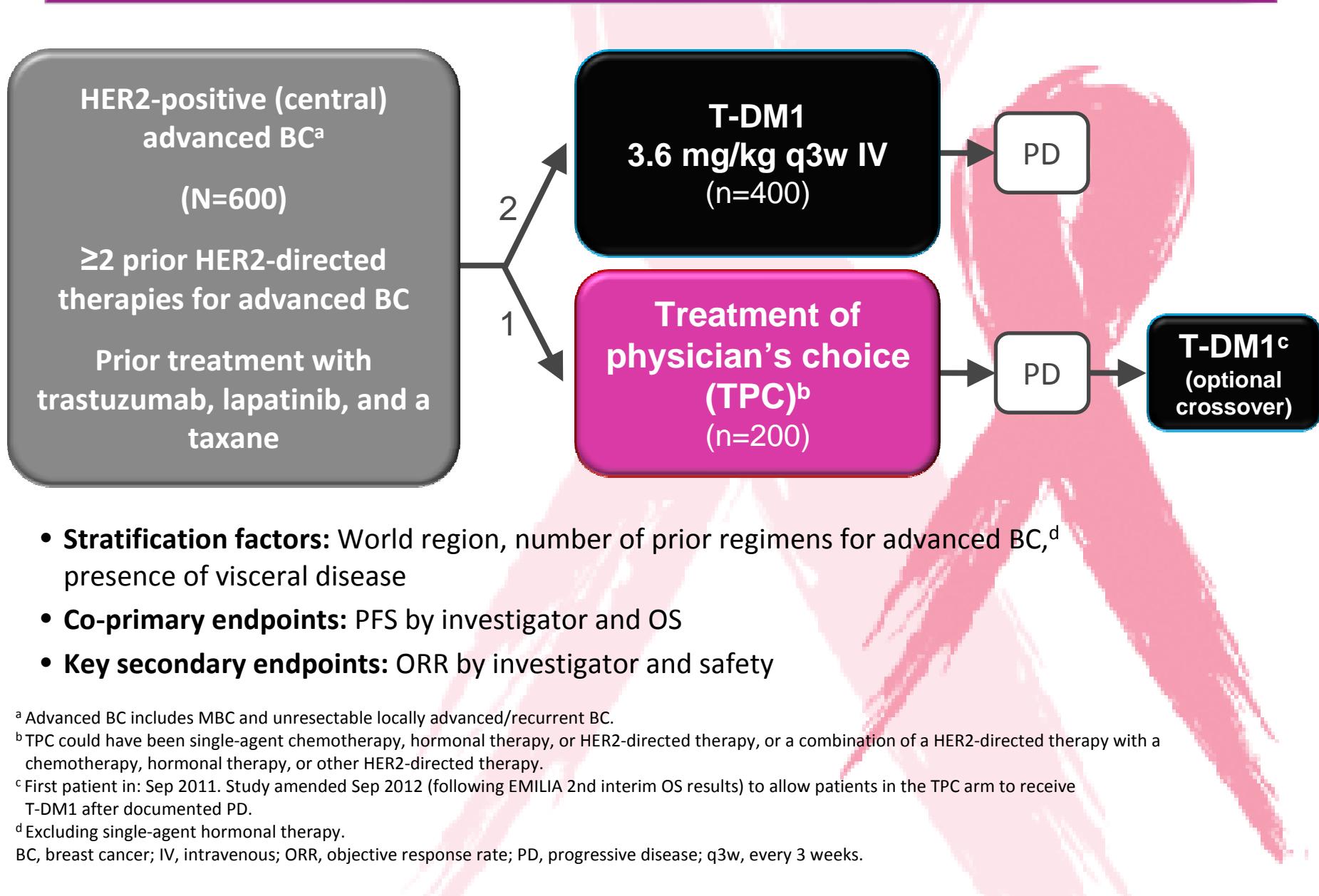
2^a LÍNEA

- TRASTUZUMAB + OTRO ANTINEOPLÁSICO (VNR/GEMCI)
- LAPATINIB + CAPECITABINA
- TRASTUZUMAB-EMTANSINA

3^a o POSTERIORES

- TRASTUZUMAB + OTRO ANTINEOPLÁSICO (VNR/GEMCI)
- LAPATINIB + CAPECITABINA
- LAPATINIB + TRASTUZUMAB
- **TRASTUZUMAB-EMTANSINA**

TH3RESA Study Schema



Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial

Ian E Krop, Sung-Bae Kim, Antonio González-Martín, Patricia M LoRusso, Jean-Marc Ferrero, Melanie Smitt, Ron Yu, Abraham C F Leung, Hans Wildiers, on behalf of the TH3RESA study collaborators*

Lancet Oncol 2014; 15: 689–99

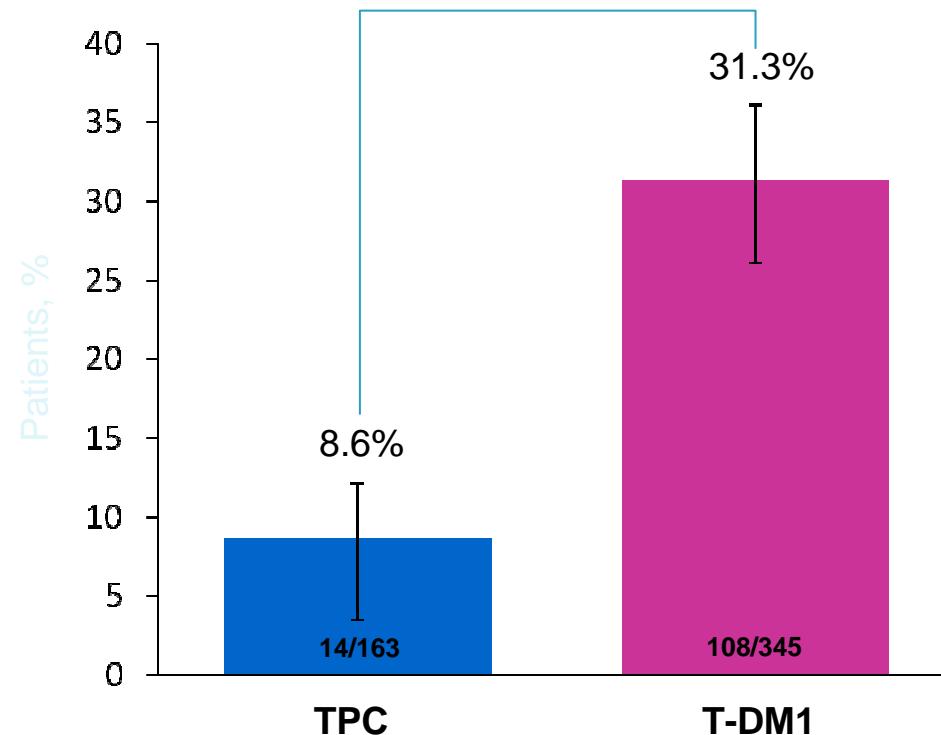
TPC treatment category	TPC (n=184 ^a)
Combination with HER2-directed agent, %	83.2
Chemotherapy ^b + trastuzumab	68.5
Lapatinib + trastuzumab	10.3
Hormonal therapy + trastuzumab	1.6
Chemotherapy ^b + lapatinib	2.7
Single-agent chemotherapy,^b %	16.8

^a Includes patients who received study treatment.

^b The most common chemotherapy agents used were vinorelbine, gemcitabine, eribulin, paclitaxel, and docetaxel.

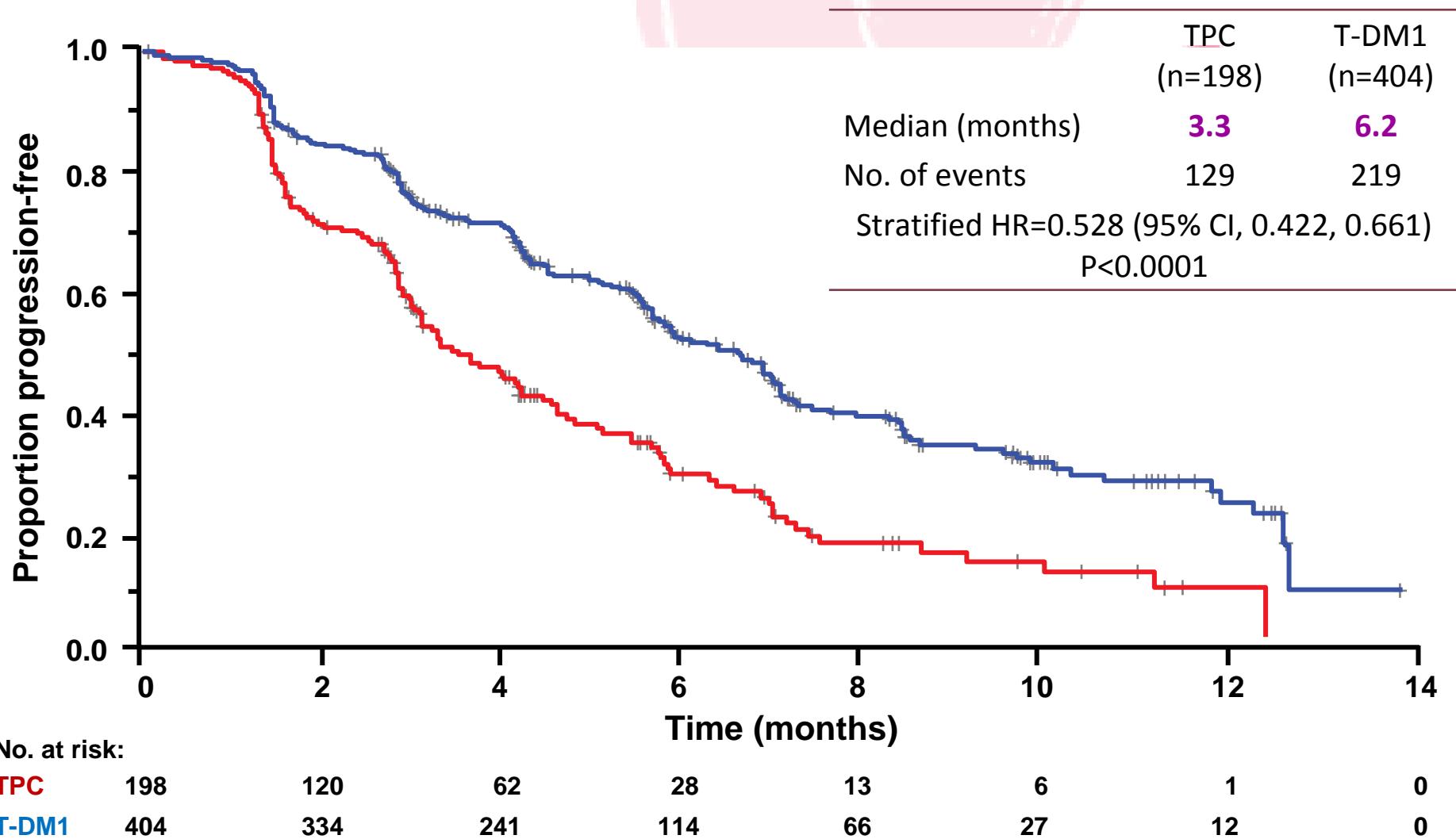
ORR in Patients With Measurable Disease

Difference: 22.7% (95% CI, 16.2, 29.2)
 $P<0.0001$



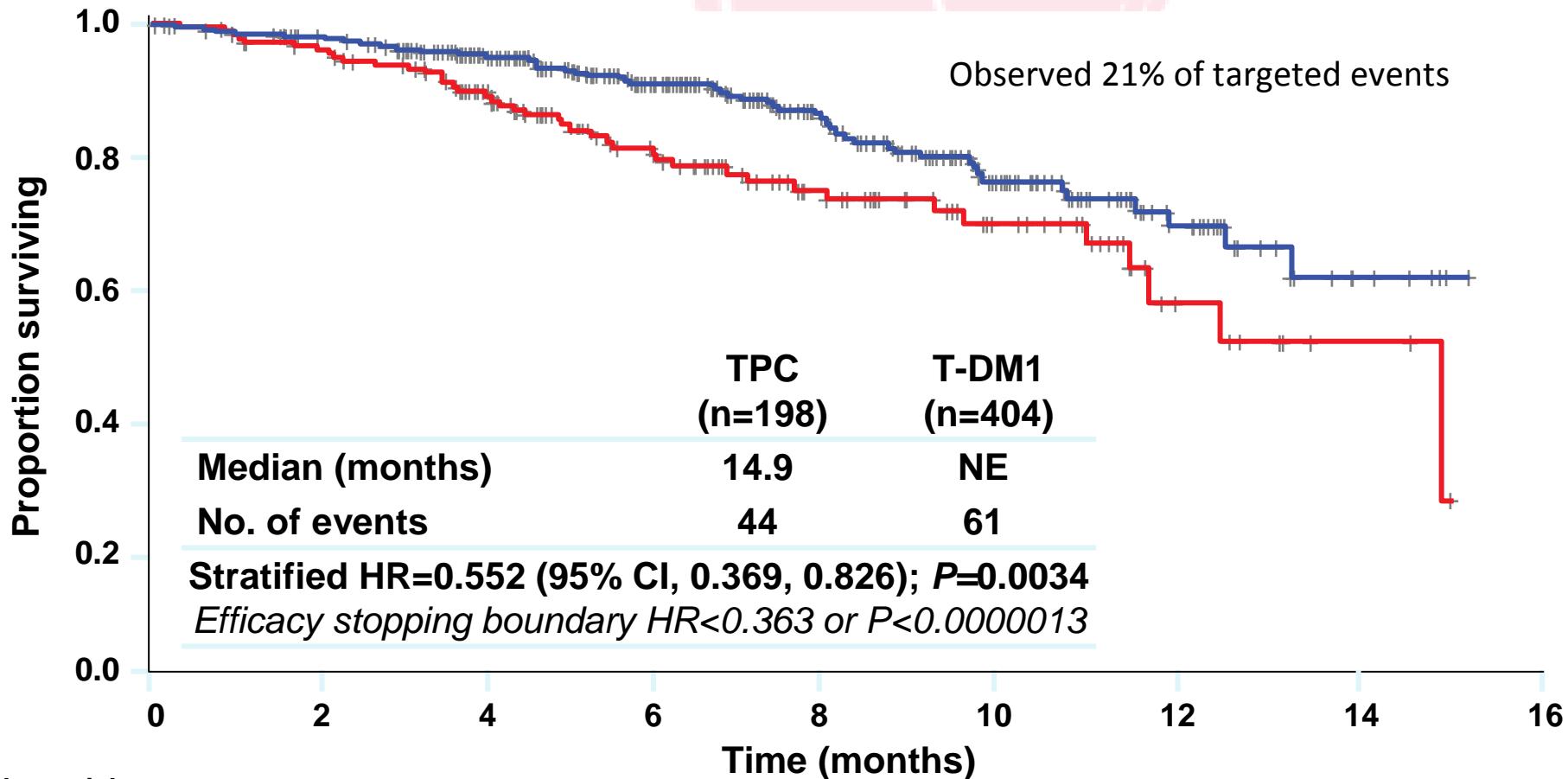
By Investigator Assessment

PFS by Investigator Assessment



Median follow-up: TPC, 6.5 months; T-DM1, 7.2 months.
Unstratified HR=0.521 ($P<0.0001$).

First Interim OS Analysis



No. at risk:

TPC	198	169	125	80	51	30	9	3	0
T-DM1	404	381	316	207	127	65	30	7	0

44 patients in the TPC arm received crossover T-DM1 treatment after documented progression.
Unstratified HR=0.57 ($P=0.004$).

Grade ≥ 3 AEs With Incidence $\geq 2\%$ in Either Arm^a

	TPC (n=184)		T-DM1 (n=403)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Nonhematologic AEs, %				
Diarrhea	21.7	4.3	9.9	0.7
Abdominal pain	12.5	2.7	6.5	1.2
AST increased	5.4	2.2	8.4	2.2
Fatigue	25.0	2.2	27.0	2.0
Asthenia	15.8	2.2	15.6	1.0
Cellulitis	3.3	2.2	1.2	0.5
Pulmonary embolism	2.2	2.2	0.5	0.5
Dyspnea	9.2	1.6	9.9	2.0
Hematologic AEs, %				
Neutropenia	21.7	15.8	5.5	2.5
Febrile neutropenia	3.8	3.8	0.2	0.2
Anemia	10.3	2.7	8.9	2.7
Leukopenia	6.0	2.7	0.7	0.2
Thrombocytopenia	3.3	1.6	15.1	4.7^b

^a Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) preferred term.

^b Grade 5 subarachnoid hemorrhage was reported for 1 patient with grade 4 thrombocytopenia; grade 4 tumor hemorrhage was reported for 1 patient with grade 3 thrombocytopenia. The incidence of grade ≥ 3 hemorrhage of any type was 2.2% (T-DM1) and 0.5% (TPC).

AST, aspartate aminotransferase.

Highlighting indicates grade ≥ 3 AEs with $>3\%$ difference between the TPC and T-DM1 arms.

Sharon H. Giordano and Ana M. Gonzalez-Angulo, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston; Debra A. Patt, Texas Oncology, Austin, TX; Sarah Temin, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA; Jeffrey J. Kirshner, Hematology/Oncol-

Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Sharon H. Giordano, Sarah Temin, Jeffrey J. Kirshner, Sarat Chandarlapaty, Jennie R. Crews, Nancy E. Davidson, Francisco J. Esteva, Ana M. Gonzalez-Angulo, Ian Krop, Jennifer Levinson, Nancy U. Lin, Shanu Modi, Debra A. Patt, Edith A. Perez, Jane Pernutter, Naren Ramakrishna, and Eric P. Winer



What is the specific recommended regimen in the third-line setting and beyond?

Recommendation 1.B.III.a. If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted therapy, but she has not received T-DM1, clinicians should offer T-DM1. Type: evidence based. Evidence quality: high. Strength of recommendation: strong.

Annals of Oncology 25: 1871–1888, 2014
doi:10.1093/annonc/mdu385
Published online 18 September 2014

special article

ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)[†]

F. Cardoso^{1*}, A. Costa^{2,3}, L. Norton⁴, E. Senkus⁵, M. Aapro⁶, F. André⁷, C. H. Barrios⁸, J. Bergh⁹,



T-DM1 should be preferred in patients who have progressed through at least one line of trastuzumab-based therapy, since it provides an OS benefit.



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN CON ANTI HER-2 EN CÁNCER DE MAMA

PERUSE

- Estudio Seguridad. 1^a línea CMM
- PERTUZ+TRASTUZ+ TAXANO (D/P/NAB-P)

PERTAIN

- Fase II /1^a LÍNEA CMM
- PERTUZ+TRASTUZ+INH AROMATASA

VELVET

- Fase II /1^a LÍNEA CMM
- PERTUZ+TRASTUZ+VNR

MARIANNE

- Fase III 1^a línea CMM
- T-DM1± PERTUZ / TRASTUZ + TAXANO

APHINITY

- Fase III Adyuvancia
- QMT+TRASTUZ± PERTUZ

KAITLIN

- Fase III Adyuvancia
- PERTUZ+TRASTUZ+ TAXANO/ PERTUZ+TDM1

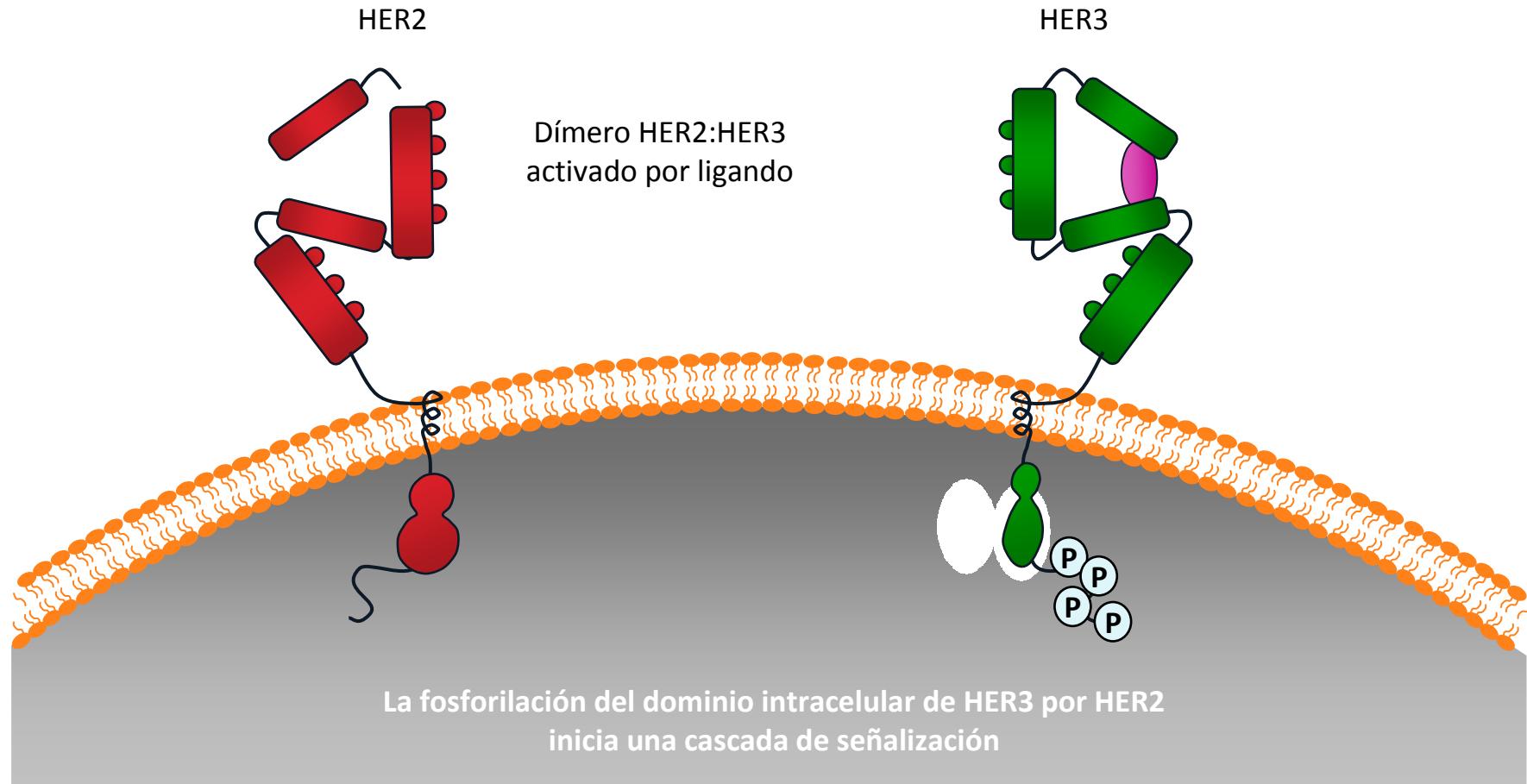
OPTIHEART

- Fase II Seguridad Neoadyuvancia
- PERTUZ+TRASTUZ+ TAXANO+MYOCET



GRACIAS

DÍMEROS HER2-HER3



Baselga, Swain. Nat Rev Cancer 2009;9:463–475; Yarden, Sliwkowski. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127–137;
Graus-Porta et al. EMBO J 1997;16:1647–1655; Tzahar et al. Mol Cell Biol 1996;16:5276–5287;
Lee-Hoeftlich et al. Cancer Res 2008;68:5878–5887.