



HER2陽性進行乳癌におけるPertuzumabの事例

中外製薬株式会社

臨床開発本部・バイオメトリクス部 浅川 誉

2022年08月08日

「第2回「ICH E17ガイドライン:国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」の考え方」

アジェンダ

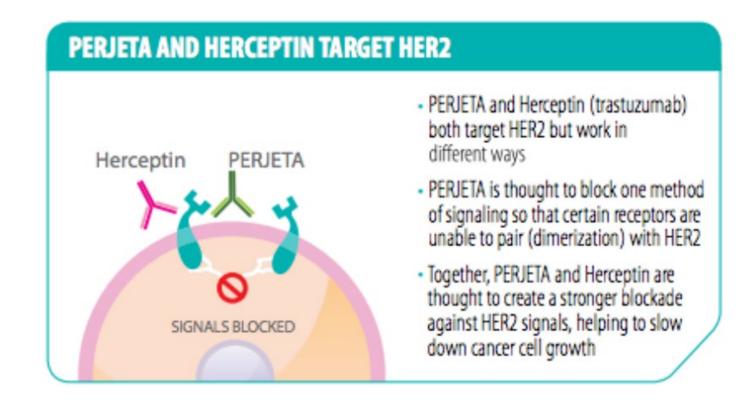


- Pertuzumab及びCLEOPATRA試験の結果の概説
- ・ 実際の審査の論点とその結果

・ ICH E17による結果提示の再構成

Pertuzumab (Perjeta®)



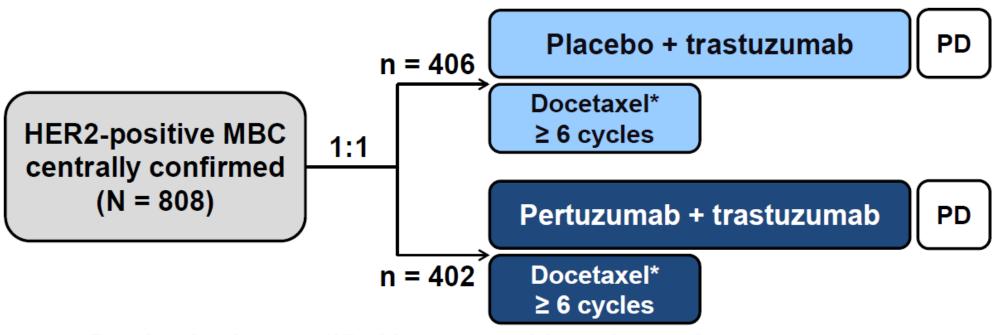


Breast link: https://www.breastlink.com/blog/perjeta/

(最終アクセス:2022年7月6日)

CLEOPATRA Study Design





- Randomization stratified by geographic region and neo/adjuvant chemotherapy
- Study dosing q3w:

Pertuzumab/placebo: 840 mg loading → 420 mg maintenance

Trastuzumab: 8 mg/kg loading → 6 mg/kg maintenance

Docetaxel: 75 mg/m² → 100 mg/m² escalation if tolerated

HER2, human epidermal growth factor receptor 2;

MBC, metastatic breast cancer;

PD, progressive disease.

Baselga J, et al. N Engl J Med 2012; **366:**109–119.

^{* &}lt; 6 cycles allowed for unacceptable toxicity or PD; > 6 cycles allowed at investigator discretion.

有効性: 主要評価項目と重要な副次的評価項目



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 12, 2012

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

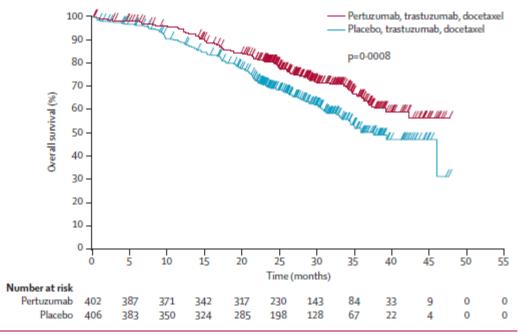
José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D. Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M., and Sandra M. Swain,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

A Independently Assessed Progression-free Survival Pertuzumab (median, 18.5 mo) Control (median, 12.4 mo) 90 Progression-free Survival (%) 70 50 40-Hazard ratio, 0.62 30 (95% CI, 0.51-0.75) P<0.001 20-10 15 20 25 30 35 Months No. at Risk Pertuzumab 402 267 Control

Baselga et al. N Engl J Med 2012

Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Sandra M Swain, Sunq-Bae Kim, Javier Cortés, Jungsil Ro, Vladimir Semiglazov, Mario Campone, Eva Ciruelos, Jean-Marc Ferrero, Andreas Schneeweiss, Adam Knott, Emma Clark, Graham Ross, Mark C Benyunes, José Baselga



Swain et al. Lancet Oncol 2013

安全性

Table 3. Adverse Events in the Safety Population.*				
Adverse Event	Placebo plus Trastuzumab plus Docetaxel (N=397)	Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel (N=407)		
	numbe	number (percent)		
Most common events, all grades†				
Diarrhea	184 (46.3)	272 (66.8)		
Alopecia	240 (60.5)	248 (60.9)		
Neutropenia	197 (49.6)	215 (52.8)		
Nausea	165 (41.6)	172 (42.3)		
Fatigue	146 (36.8)	153 (37.6)		
Rash	96 (24.2)	137 (33.7)		
Decreased appetite	105 (26.4)	119 (29.2)		
Mucosal inflammation	79 (19.9)	113 (27.8)		
Asthenia	120 (30.2)	106 (26.0)		
Peripheral edema	119 (30.0)	94 (23.1)		
Constipation	99 (24.9)	61 (15.0)		
Febrile neutropenia	30 (7.6)	56 (13.8)		
Dry skin	17 (4.3)	43 (10.6)		
Grade 3 or higher events‡				
Neutropenia	182 (45.8)	199 (48.9)		
Febrile neutropenia	30 (7.6)	56 (13.8)		
Leukopenia	58 (14.6)	50 (12.3)		
Diarrhea	20 (5.0)	32 (7.9)		
Peripheral neuropathy	7 (1.8)	11 (2.7)		
Anemia	14 (3.5)	10 (2.5)		
Asthenia	6 (1.5)	10 (2.5)		
Fatigue	13 (3.3)	9 (2.2)		
Granulocytopenia	9 (2.3)	6 (1.5)		
Left ventricular systolic dysfunction	11 (2.8)	5 (1.2)		
Dyspnea	8 (2.0)	4 (1.0)		



Baselga et al. N Engl J Med 2012

部分集団解析



B Progression-free Survival in Prespecified Subgroups

Subgroup	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)	
All patients	808	⊢	0.63 (0.52-0.76)
Previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy			
No	432	⊢	0.63 (0.49-0.82)
Yes	376	⊢	0.61 (0.46-0.81)
Geographic region			
Europe	306	 (0.72 (0.53-0.97)
North America	135		0.51 (0.31-0.84)
South America	114	├	0.46 (0.27-0.78)
Asia	253	├	0.68 (0.48-0.95)
Age group		į	
<65 yr	681	⊢	0.65 (0.53-0.80)
≥65 yr	127	⊢	0.52 (0.31-0.86)
<75 yr	789		0.64 (0.53-0.78)
≥75 yr	19	+ +	0.55 (0.12-2.54)
Race or ethnic group			
White	480	⊢	0.62 (0.49-0.80)
Black	30		0.64 (0.23-1.79)
Asian	261	⊢	0.68 (0.49-0.95)
Other	37		0.39 (0.13-1.18)
Disease type			
Visceral disease	630		0.55 (0.45-0.68)
Nonvisceral disease	178	⊢ 	0.96 (0.61-1.52)
Hormone-receptor status			
ER-positive, PgR-positive, or both	388	⊢	0.72 (0.55-0.95)
ER-negative and PgR-negative	408	⊢	0.55 (0.42-0.72)
ER and PgR status unknown	12		_
HER2 status			
IHC 3+	721	——	0.60 (0.49-0.74)
FISH-positive	767	⊢	0.64 (0.53-0.78)
	0.0	0.2 0.4 0.6 1.0 2.0	_ , ,
	•	Pertuzumab Better Placebo	Baselga

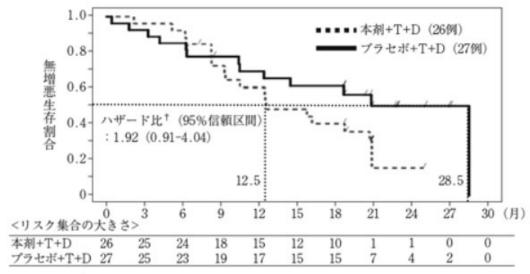
Better

Baselga et al. N Engl J Med 2012

日本人部分集団の結果

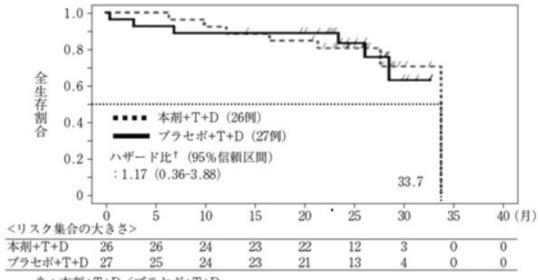


日本人部分集団における独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



†:本剤+T+D/ブラセボ+T+D

日本人部分集団における全生存期間のKaplan-Meier曲線



†:本剤+T+D/プラセポ+T+D

日本人での有効性が期待できるのかどうかが大きな論点になった

PMDA(ペルツズマブ審査報告書):

https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300075/450045000_22500AMX01001000_A100_1.pdf

(最終アクセス:2022年7月6日)



実際の審査の論点とその結果

日本人集団の解釈のために多くの探索的解析を要した



・申請者の評価

- 予後因子の偏りの評価
- 非日本人と日本人の交換可能性を仮定しHRの点推定値が逆傾向を示す確率の評価
- アジア集団としての評価

· PMDAから追加依頼の評価

- 個々の患者の影響度の評価
- 偏った予後因子に加え、日本人/非日本人のindicator及びこれと治療との交互作用を 共変量とした比例ハザードモデルによる交互作用の評価

PMDA(ペルツズマブ審査報告書):

https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300075/450045000_22500AMX01001000_A100_1.pdf (最終アクセス:2022年7月6日)

申請者の解釈



以上の解析結果より、申請者は、以下のように説明している。

本試験で得られた日本人集団における本薬の有効性については、全体集団及び日本人以外の集団とは異なる可能性を示しており、検討するモデルによっては交互作用の存在を示唆するものであった。

しかしながら、日本人集団は少数例かつ重要な予後因子の分布が群間で偏っていたことから、いずれのモデルにおいても個々の患者の観測値が結果に及ぼす影響が大きく、日本人と全体集団及び日本人以外の集団で同様の有効性がある場合であっても、得られた標本分布に依存して、一貫した結果が得られなかった可能性は否定できないと考える。また、いずれのモデルにおいても、日本人集団におけるプラセボ併用群に対する本薬併用群のハザード比の95%CI は広く、全体集団や日本人以外の集団の95%CI との重なりも確認されており、全体集団及び日本人以外の集団との結果の一貫性を積極的に否定する成績ではないと考える。

PMDAの解釈



機構は、以下のように考える。

日本人の、化学療法未治療の HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者における本薬の有効性について、CLEOPATRA 試験で事前に規定されていた PFS の結果、日本人集団と全体集団との間で整合性が確認できなかった。このような結果が得られた原因として、日本人集団が少数例かつ群間における予後因子の分布の偏りが影響を与えており、一貫した結果が得られなかった可能性は否定できないとの申請者の説明は了承可能と考える。

しかしながら、日本人集団ではイベント数が少ないために群間における予後因子の分布の偏りの影響の程度を評価することは困難であるものの、①日本人と日本人以外の集団間で PFS に関して治療効果の交互作用の存在を示唆する解析結果が得られていること、②日本人集団を対象として予後因子の影響を考慮した多変量解析モデルに基づく治療効果の推定結果においても、本薬の有効性を明確に示唆する結果は得られていないことから、CLEOPATRA 試験結果からは、日本人患者において本薬の有効性が期待できると判断することはできないと考える。

PMDA(ペルツズマブ審査報告書):

<u>https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300075/450045000_22500AMX01001000_A100_1.pdf</u> (最終アクセス:2022年7月6日)

PMDAの審査結果



機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討結果 を踏まえ、本薬の臨床的有用性について、以下のように考える。

CLEOPATRA 試験の日本人集団での PFS の解析結果からは、全体集団との整合性は確認できなかった。一方、CLEOPATRA 試験の全体集団において、主要評価項目とされた IRF 判定に基づく PFS のみならず、副次評価項目とされた真のエンドポイントである OS の延長も認められたことから、化学療法未治療の HER2 陽性の手術不能又は再発の乳癌患者の診療に与える本薬の影響は国内外ともに極めて大きいと考える。このような状況に加えて、

①日本人集団のOSに関する2回目の中間解析の結果、トラスツズマブ/DTXに対する本薬の併用投与が、OSに悪影響を及ぼす懸念は認められていないこと、②CLEOPATRA試験に参加した国又は地域における乳癌領域の医療環境は類似していること、③日本人と外国人における本薬のPKに明らかな差異は認められていないこと(「(ii) <審査の概略>(1)日本人と外国人における本薬のPK」の項参照)、④日本人集団において、本薬/トラスツズマブ/DTX併用投与は忍容可能であったこと等も総合的に考慮すると、本薬は、日本人患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。

PMDA(ペルツズマブ審査報告書):

<u>https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300075/450045000_22500AMX01001000_A100_1.pdf</u> (最終アクセス:2022年7月6日)



ICH E17による結果提示の再構成

E17のセンスを踏まえた主張の再構成

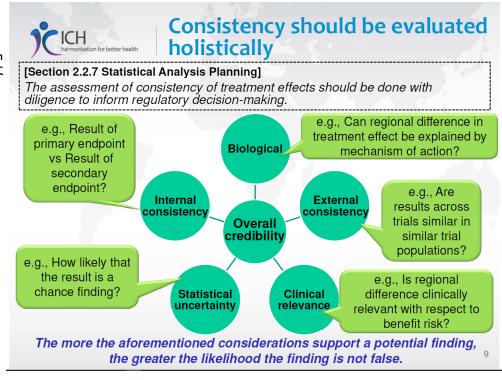


・ 効果修飾因子は存在したか?

- HER2陽性で既にenrich, 他に明らかな効果修飾因子は同定されていなかった

・ 再構成の方針

- Three-layer approachにおけるLayer 2の評価の充実
 - 内因/外因性の民族的要因を含む網羅的部分集団解析
 - Holistic consistency assessmentの実施
- Layer 2の評価を踏まえて日本人集団を解釈



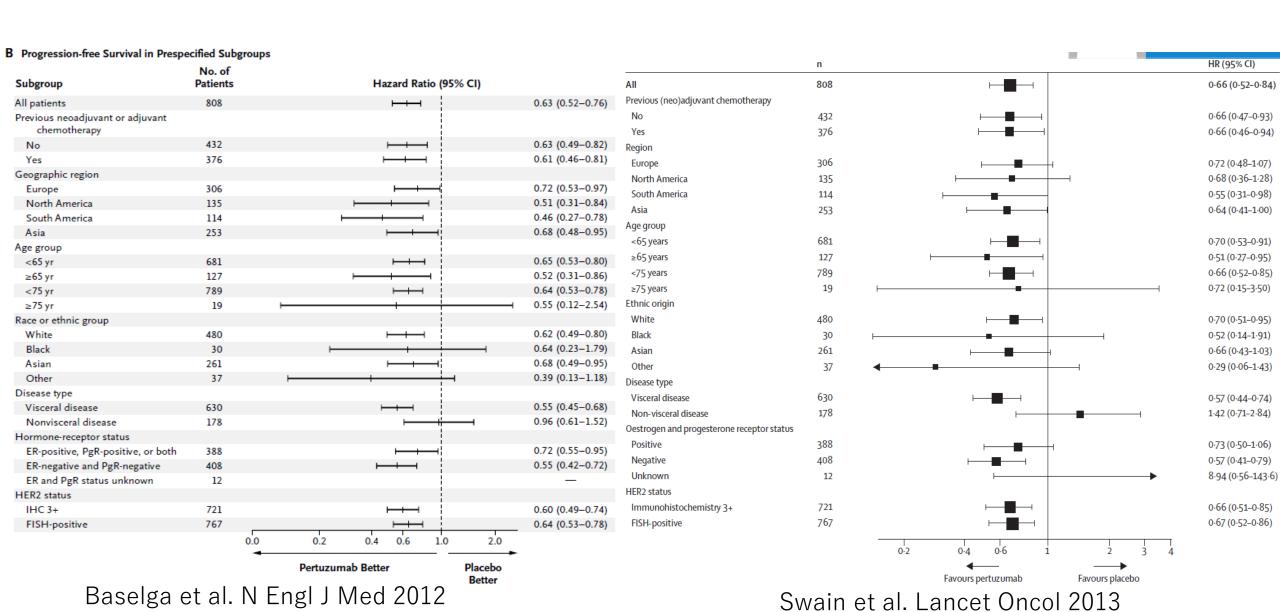
ICH (ICH E17 training materials, Module 6 Evaluation of consistency):

https://www.ich.org/news/ich-e17-guideline-training-materials-available-now-ich-website

(最終アクセス:2022年7月6日)

PFS vs. OS





Holistic consistency assessment

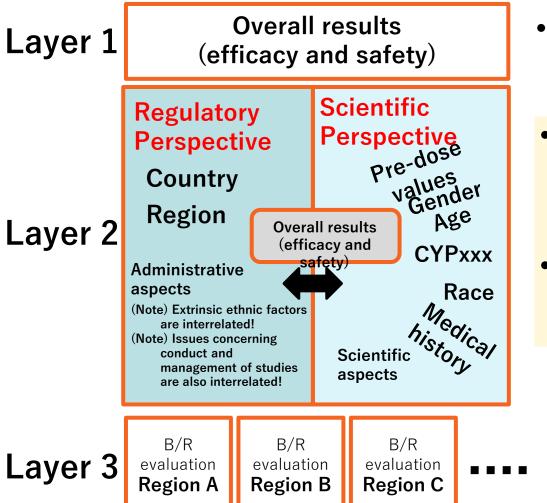


- Biological
 - 👍 <u>(HER2発現状況を除き)特定の集団でPertuzumabの有効性/安全性が異なるとする報告がない</u>
- Internal consistency
 - 👍 部分集団に依らず治療効果の方向性が一貫している
 - **▲** 複数の有効性評価項目で一貫性が示唆されている
 - 👍 PKに明らかな民族間差はない
 - ▼対応する部分集団での安全性の差異は考察が不十分
- External consistency
 - 🚹 Pertuzumabに関する比較試験のエビデンスは他になし
 - ◆ ターゲットが類似したTrastuzumabでは特に内因性/外因性の民族的要因などに依らず一貫した有効性/安全性が示されている
- Clinical relevance
 - **▲** 内臓病変の無しの部分集団においてPertuzumabの有効性が弱いと考える根拠に乏しい
- Statistical uncertainty
 - **佳** 推定値のばらつきを考慮すると明らかに異質な部分集団はない

External

3-Layaer approachによる構造化された評価





- PFS/OSに関する優越性が検証され主目的達成
- ・Layer 2の評価で民族的要因に依らない一貫 した有効性・安全性が期待された
- Holistic consistency assessmentにより部分集団解析の所見の信頼性が支持された

日本人集団でHR>1だが、重要な予後因子の偏りの影響が示唆され、Layer2では民族的要因に依らない有効性を示唆

⇒日本人集団において,特異的にB/Rが異なる可能性は低い

再構成した評価結果から期待する審査結果



PMDAの審査結果



機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討結果 を踏まえ、本薬の臨床的有用性について、以下のように考える。

CLEOPATRA 試験の日本人集団での PFS の解析結果からは、全体集団との整合性は確認できなかった。一方、CLEOPATRA 試験の全体集団において、主要評価項目とされた IRF 判定に基づく PFS のみならず、副次評価項目とされた真のエンドポイントである OS の延長も認められたことから、化学療法未治療の HER2 陽性の手術不能又は再発の乳癌患者の診療に与える本薬の影響は国内外ともに極めて大きいと考える。このような状況に加えて、

①日本人集団のOSに関する2回目の中間解析の結果、トラスツズマブ/DTXに対する本薬の併用投与が、OSに悪影響を及ぼす懸念は認められていないこと、②CLEOPATRA試験に参加した国又は地域における乳癌領域の医療環境は類似していること、③日本人と外国人における本薬のPKに明らかな差異は認められていないこと(「(ii) <審査の概略>(1)日本人と外国人における本薬のPK」の項参照)、④日本人集団において、本薬/トラスツズマブ/DTX併用投与は忍容可能であったこと等も総合的に考慮すると、本薬は、日本人患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。

(5)

内因性及び外因性の民族的要因に依らない一貫したOS及びPFSの改善が支持されていること及び総体的な一貫性評価の所見から、日本人特異的にB/Rバランスが異なるとは考えにくいこと



創造で、想像を超える。