DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 44, S. 58; Ausgabe 08 / 2010

Trastuzumab: Erweiterung der Zulassung für metastasiertes HER2-positives Magenkarzinom

Zusammenfassung: Trotz der eingeschränkten Datenlage kann Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs zusätzlich zu einer Chemotherapie mit einem Fluoropyrimidin und Cisplatin die Therapie mit Trastuzumab angeboten werden, wenn der Tumor HER2 stark exprimiert (IHC2+/FISH+ oder IHC3+) und keine Kontraindikationen bestehen. In weiteren Studien muss geklärt werden, welche Patienten von der Therapie mit Trastuzumab profitieren, wann sie beendet werden kann und ob eine Verlängerung der Chemotherapie bzw. ein neuer Wirkstoff (z.B. Taxane) nützlich ist.

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein humanisierter monoklonaler IgG_1-Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (**H**uman **E**pithelial growth factor **R**eceptor 2 = HER2). Durch Bindung an den Rezeptor hemmt Trastuzumab die Zellproliferation (1). Bei Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen hat Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie in frühen und fortgeschrittenen Stadien eine signifikante Verlängerung des erkrankungs- bzw. rezidivfreien Überlebens gezeigt (2).

Eine HER2-Überexpression, die sich sowohl mittels Immunhistochemie (IHC) als auch mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachweisen lässt, findet sich auch bei anderen Neoplasien. Beim Magenkarzinom sind ca. 22% der Tumoren HER2-positiv (IHC3+ und/oder FISH+), eine ähnliche Rate wie beim Brustkrebs (3).

Im Januar 2010 hat die European Medicines Agency (EMA) die Indikation von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU) und Cisplatin auf die Erstlinientherapie von metastasierten, HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erweitert. Grundlage der Zulassungserweiterung ist die ToGA-Studie, deren Ergebnisse bisher nur als Abstract veröffentlicht sind (4). Die Studiendaten finden sich jedoch im Bericht der EMA (3). Demnach wurden in der randomisierten, prospektiven, offenen Phase-III-Studie 584 Patienten mit fortgeschrittenem, HER2-positivem Magenkarzinom behandelt, und zwar entweder mit 5-FU (800 mg/m^2/d i.v. über 5 Tage) oder Capecitabin (1000 mg/m^2 p.o. zweimal täglich über 14 Tage) plus jeweils Cisplatin (80 mg/m^2 i.v.) alle drei Wochen für sechs Zyklen oder zusätzlich zu der Chemotherapie mit Trastuzumab (initial 8 mg/kg KG i.v., dann 6 mg/kg KG alle drei Wochen bis zum Progress der Erkrankung bzw. bis zum Auftreten unakzeptabler unerwünschter Arzneimittelwirkungen). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte u.a. das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur Progression, die Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

In einer zweiten, bei Beginn der Studie nicht geplanten Zwischenanalyse nach einer medianen Beobachtungsdauer von ca. 1,5 Jahren (17,1 Monate im Kontroll- und 18,6 Monate im Interventionsarm) wurde gezeigt, dass sich bei zusätzlicher Gabe von Trastuzumab gegenüber der alleinigen chemotherapeutischen Behandlung das Gesamtüberleben signifikant verbessert (verstorbene Patienten 167/294 = 57%, vs. 182/290 = 63%; absolute Risikoreduktion 6%; Number needed to treat: 17) und die mediane Überlebenszeit verlängert (Hazard Ratio = HR: 0,74; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,60–0,91; p = 0,0046; Gesamtüberleben: 13,8 Monate vs. 11,1 Monate; 3). Ein statistisch signifikanter Nutzen der Therapie ergab sich auch bei den sekundären Endpunkten. Daraufhin wurde die Studie vorzeitig beendet.

Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen ergaben Hinweise darauf, dass der Nutzen einer Behandlung mit Trastuzumab möglicherweise auf bestimmte Patientengruppen beschränkt ist. In der Gruppe von Patienten mit Tumoren, die HER2 stark exprimieren (IHC3+ oder IHC2+/FISH+) wurde eine Verlängerung des medianen Überlebens von 11,8 Monaten auf 16 Monate gezeigt (HR: 0,65; CI: 0,51-0,83). Kein sicherer Nutzen zeigte sich dagegen z.B. für Patienten, deren Tumor HER2 nur gering exprimiert (IHC0/FISH+ und IHC1+/FISH+) und für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom, die deshalb von der Indikation ausgeschlossen wurden.

Die Toxizität beider Therapiearme war etwa gleich. Allerdings wurde bei Patienten, die mit Trastuzumab behandelt wurden, signifikant häufiger eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) dokumentiert als bei Patienten ohne Behandlung mit Trastuzumab (Abnahme ≥ 10% bis zu einem Wert von 50%: 11/237 Patienten = 4,6% vs. 2/167 Patienten = 1,1%). Von diesen Patienten entwickelte jedoch nur einer ein symptomatisches Herzversagen, dagegen zwei in der Kontroll-Gruppe. Außerdem traten in der Trastuzumab-Gruppe u.a. folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger auf: Diarrhö, Stomatitis, Anämie, Thrombozytopenie und Infektionen. In Hinblick auf die „Lebensqualität" ergab sich für Trastuzumab kein Vorteil.

Bei der Interpretation der insgesamt positiv erscheinenden Ergebnisse zur Wirksamkeit von Trastuzumab ist Skepsis angebracht, denn bei randomisierten, kontrollierten Studien, die aufgrund günstiger Ergebnisse vorzeitig beendet werden, können sich die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse auch zufälligerweise so positiv darstellen. Studien werden in einer solchen Situation mit höherer Wahrscheinlichkeit abgebrochen als bei schlechten Ergebnissen. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit könnten also überschätzt sein (5, 6).

Auch die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen müssen als unsicher gelten, solange sie nicht in weiteren Studien bestätigt worden sind (7). In einigen Subgruppen waren nur wenige Patienten, z.B. mit lokal fortgeschrittener Krankheit nur 20 Patienten. Trotz der unsicheren Datenlage hat die EMA diese Analysen als Grundlage genommen, um die Indikation für Untergruppen von Patienten festzulegen.

Die Arzneimittelkosten einer Therapie mit Trastuzumab betragen für die Initialdosis ca. 3251 € und für die folgenden Dosen ca. 2438 € (Berechnung für eine 70 kg schwere Person, auf Packungsgrößen bezogen; 8). Dazu kommen u.a. die Kosten für das HER2-Screening der Tumoren und die kardiologischen Untersuchungen.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Literatur

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Herceptin® 150 mg. Stand Januar 2010.
2. AMB 2006, **40**, 41. Link zur Quelle
3. EMA 2010, Europäischer Bewertungsbericht Herceptin®. (Zuletzt geprüft am 5.6.2010). Link zur Quelle
4. Van Cutsem, E., et al. (ToGA = **T**rastuzumab f**o**r HER2 positive metastatic **GA**stric cancer): J. Clin. Oncol. 2009, **27**,18 s. (Zuletzt geprüft am 5.6.2010). Link zur Quelle
5. Trotta, F., et al.: Ann. Oncol. 2008, **19**, 1347. Link zur Quelle
6. Schulz, K.F., und Grimes, D.A.: Lancet 2005, **365**, 1657. Link zur Quelle>
7. Rothwell, P.M.: Lancet 2005, **365**, 176. Link zur Quelle
8. AkdÄ, Neue Arzneimittel 2010, im Druck. (Zuletzt geprüft am 7.6.2010). Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.