DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 47, S. 37; Ausgabe 05 / 2013

Neues onkologisches Arzneimittel: Pertuzumab zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs

Pertuzumab (Perjeta®) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen eine extrazelluläre Domäne des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 richtet (Human Epidermal growth factor Receptor 2 = HER2). Er verhindert, dass sich der HER2-Rezeptor mit anderen HER-Rezeptoren (EGFR, HER3, HER4) auf der Oberfläche der Zellen verbindet (1). Dadurch werden Signalwege blockiert, was zur Wachstumshemmung und zur Apoptose der Zelle führen kann. Darüber hinaus ist Pertuzumab ein Mediator für antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität. Pertuzumab bindet an ein anderes Epitop des HER2-Rezeptors als Trastuzumab (Herceptin®; vgl. 2). Der pharmazeutische Unternehmer (pU; F. Hoffmann-La Roche/Genentech) erhofft sich, dass durch die duale HER2-Blockade die Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab stärker antitumoral wirksam ist als jeder Wirkstoff allein (1).

Pertuzumab wurde im März 2013 zugelassen in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal wiederkehrendem, nicht operierbarem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben (1, 3). Für die Zulassung legte der pU u.a. eine randomisierte, doppeltblind durchgeführte Phase-III-Studie an 808 Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, nicht resezierbarem Brustkrebs vor (4). Die Publikation zur Studie wurde mit Unterstützung eines professionellen medizinischen Autors erstellt, der vom pU bezahlt wurde.

Für die Teilnahme an der Studie durften die Patientinnen neoadjuvant oder adjuvant eine Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab erhalten haben – vorausgesetzt, das Intervall betrug mindestens 12 Monate zwischen der Therapie und der Diagnose „metastasierte Erkrankung". Diese durfte ausschließlich hormonell vorbehandelt sein. Zur Therapie der metastasierten Erkrankung erhielten die Patientinnen im Rahmen der Studie alle drei Wochen entweder Pertuzumab (initial 840 mg i.v., dann 420 mg i.v.) plus Trastuzumab plus Docetaxel (PTZ+T+D-Gruppe) oder Plazebo plus Trastuzumab plus Docetaxel (Pla+T+D-Gruppe) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur Entwicklung nicht behandelbarer Nebenwirkungen. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival = PFS). Es wurde unabhängig von den beteiligten Prüfärzten ermittelt („independent review facility"). Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben (Overall Survival = OS) und die Sicherheit des Arzneimittels.

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

Alle bis auf zwei Patienten waren weiblich (99,5%); das mediane Alter betrug 54 Jahre. Von den Tumoren waren 48% Hormonrezeptor-positiv. Im Median erhielten die Patientinnen in der PTZ+T+D-Gruppe 18 und in der Pla+T+D-Gruppe 15 Therapiezyklen. Das mediane PFS war in der PTZ+T+D-Gruppe im Vergleich zur Pla+T+D-Gruppe signifikant verlängert (18,5 Monate vs. 12,4 Monate; Hazard ratio = HR: 0,62; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,51-0,75; p 0,0001). Bei den 88 Patientinnen, die adjuvant oder neoadjuvant bereits Trastuzumab erhalten hatten, war in einer explorativen Analyse die Verlängerung des PFS allerdings statistisch nicht signifikant (16,9 Monate vs. 10,4 Monate; HR: 0,62; CI: 0,35-1,07; p = 0,08; 4). In der finalen Analyse des medianen OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patientinnen unter Pertuzumab (HR: 0,66; CI: 0,52-0,84; p = 0,0008). In der Gruppe der Patientinnen, die bereits adjuvant oder neoadjuvant Trastuzumab erhalten hatten, war jedoch die Verbesserung des OS weiterhin statistisch nicht signifikant (HR: 0,68; CI: 0,30-1,55; 1, 5).

Häufigste Nebenwirkungen in der PTZ+T+D-Gruppe waren Durchfall, Haarverlust und Neutropenie. Im Vergleich zu Pla+T+D traten unter PTZ+T+D häufiger auf: Diarrhö, Entzündungen der Schleimhäute, Hautveränderungen, Juckreiz und febrile Neutropenie (5). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten auf bei 36% der Patientinnen unter PTZ+T+D und bei 29% unter Pla+T+D. Eine linksventrikuläre Dysfunktion entwickelte sich in der PTZ+T+D-Gruppe nicht häufiger als in der Pla+T+D-Gruppe (Grad ≥ 3: 5/407 = 1,2% vs. 11/397 = 2,8%; 4).

Daten zur Lebensqualität sind nur in einem Abstract publiziert (6). Zur Erhebung wurde ein standardisierter Fragebogen für Patientinnen mit Brustkrebs verwendet (Functional Assessment of Cancer Therapy B = FACT-B). Die beiden Therapiearme unterschieden sich nicht: Bei 60% der Patientinnen im PTZ+T+D-Arm und 57% im Pla+T+D-Arm verschlechterte sich die Lebensqualität. Der FACT-B-Fragebogen ist jedoch nicht geeignet, Unterschiede in den krankheitsbedingten, von Patientinnen berichteten Symptomen („Patient-Reported Outcomes" = PRO) zu erfassen.

Offene Fragen zum Einsatz von Pertuzumab bei Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel sind vor allem: die Wirksamkeit bei Patientinnen, die bereits adjuvant oder neoadjuvant mit Trastuzumab behandelt wurden sowie bei älteren, schwer kranken Patientinnen, außerdem die optimale Kombination von Pertuzumab oder die Sequenz mit anderen Wirkstoffen. Sie befinden sich z.T. noch in der Entwicklung (z.B. Trastuzumab-Emtansine (T-DM1), Afatinib, Neratinib; 8).

Fazit: Pertuzumab, ein neuer monoklonaler Antikörper gegen HER2, verlängerte in einer vom pU gesponserten Studie bei Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel das mediane progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt) um 6,1 Monate im Vergleich zu Plazebo plus Trastuzumab und Docetaxel. Allerdings unterschieden sich die Patientinnen von denen der täglichen Praxis, denn nur wenige hatten adjuvant oder neoadjuvant bereits Trastuzumab erhalten (7). In dieser Gruppe war die Verlängerung des PFS statistisch nicht signifikant. Leider fehlen auch in dieser Studie aussagekräftige Ergebnisse zur Beeinflussung der von Patientinnen berichteten Symptome. Prädiktive Biomarker, die das Ansprechen auf Pertuzumab voraussagen können, sind nicht bekannt. Pertuzumab wurde bereits in amerikanische Leitlinien zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses aufgenommen (9). Dies

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

erscheint uns angesichts der Datenlage verfrüht.

Literatur

1. EMA: Link zur Quelle (Letzter Zugriff: 09.04.2013).
2. AMB 2006, **40**,41. Link zur Quelle
3. Roche Pharma AG:Fachinformation Perjeta® 420 mg. Stand: März 2013.
4. Baselga, J.,et al. (CLEOPATRA = **CL**inical **E**valuation **O**f **P**ertuzumab**A**nd **TRA**stuzumab): N. Engl. J. Med. 2012, **366**, 109. Link zur Quelle
5. Swain, S.M.,et al. (CLEOPATRA = **CL**inical **E**valuation **O**f **P**ertuzumab**A**nd **TRA**stuzumab): Lancet Oncol. 2013, **14**, 461. Link zur Quelle
6. Cortes, J., etal.: J. Clin. Oncol. 2012, Suppl., Abstract 598.
7. Nachtnebel,A.: Ludwig Boltzmann Institut Health Technology Assessment 2012, HorizonScanning in Oncology Nr. 31. Link zur Quelle
8. Gradishar,W.J.: N. Engl. J. Med. 2012, **366**, 176. Link zur Quelle
9. National ComprehensiveCancer Network Version 1.2013: Link zur Quelle (Letzter Zugriff: 24.3.2013).

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