DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 51, S. 20; Ausgabe 03 / 2017

Trastuzumab nach adjuvanter Chemotherapie des HER2-positiven Mammakarzinoms: Langzeitergebnisse der HERA-Studie

Wir hatten 2006 ausführlich über die Ergebnisse der damals publizierten vier Phase-III-Studien an etwa 7.000 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom (HER2 = **H**umaner „**E**pidermal growth factor **R**eceptor **2**„) berichtet (1). Diese Studien hatten ein unterschiedliches Design, und die Dauer der Nachbeobachtung war zum Zeitpunkt ihrer Publikation noch kurz. Zu diesen Studien gehört auch die HERA-(**HER**ceptin **A**djuvant bzw. BIG 1-01)Studie, eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie an insgesamt 5.102 Patientinnen mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom (2).

Die HERA-Studie wurde unter der Federführung der „Breast International Group“ (BIG) durchgeführt und vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) Roche gesponsert (3). Sie rekrutierte zwischen Dezember 2001 und Juni 2005 insgesamt 5.102 Patientinnen, die von Zentren in Europa, Nord- und Südamerika sowie Japan behandelt wurden. Die Patientinnen wurden nach Abschluss der primären Therapie (einschließlich Operation, Chemotherapie und, sofern indiziert, Bestrahlung) im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und nur beobachtet oder über ein Jahr bzw. 2 Jahre adjuvant mit Trastuzumab (Herceptin®) behandelt. Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom (Estrogen- oder Progesteronrezeptor-positiv oder beides) erhielten nach Abschluss der Chemotherapie eine adjuvante Hormontherapie (mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern). Genaue Angaben zur adjuvanten Behandlung (Hormontherapie, Chemotherapie und Trastuzumab) sowie zu den Einschlusskriterien (HER2-positives Mammakarzinom mit Bestätigung der HER2-Positivität in einem zentralen Labor; linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 55% nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie und ggf. Bestrahlung) finden sich in der ersten Publikation der HERA-Studie und in unserem Artikel von 2006 (1, 2). Eine Zwischenauswertung von 3.387 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom hatte damals eine signifikante absolute Risikoreduktion im primären Endpunkt *erkrankungsfreies Überleben* („disease-free survival“ = DFS) nach ein- bzw. zweijähriger Behandlung mit Trastuzumab gegenüber Beobachtung ergeben (2). Eine Verbesserung des *Gesamtüberlebens* der Patientinnen nach Gabe von Trastuzumab konnte jedoch damals noch nicht gezeigt werden. Auch waren Aussagen zur kardialen Sicherheit von Trastuzumab (vgl. 4) aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer nicht möglich (1, 2). In der 2013 publizierten Analyse der Ergebnisse der HERA-Studie wurde dann bereits gezeigt, dass die zweijährige Gabe von Trastuzumab der einjährigen Behandlung nicht überlegen ist (5). Die HERA-Studie unterschied sich von den anderen randomisierten kontrollierten Studien zum therapeutischen Stellenwert der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab, da in dieser Studie vor Randomisierung die adjuvante Chemotherapie beendet sein musste und Patientinnen auch 2 Jahre adjuvant Trastuzumab erhielten (3, 6).

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

Die zuvor geplante und jetzt im Lancet publizierte endgültige Analyse zur Wirksamkeit und den Risiken von Trastuzumab erfolgte nach einer medianen Nachbeobachtung von 11 Jahren und basierte auf der sogenannten „Landmark"-Analyse von 3.105 Frauen, die nach mindestens 12 Monaten und Randomisierung in einen der beiden Trastuzumab-Arme lebten und erkrankungsfrei waren (2). Diese Analyse gilt als Meilenstein für die wichtige Entscheidung, ob bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom eine adjuvante Behandlung mit Trastuzumab über 1 oder 2 Jahre durchgeführt werden sollte. Genau die Hälfte der Patientinnen hatte entweder ein Hormonrezeptor(HR)-positives oder HR-negatives Mammakarzinom und bei 92% der Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom erfolgte eine adjuvante Hormontherapie. Die meisten Patientinnen erhielten die adjuvante Chemotherapie (Anthrazykline bei 94% und Taxan bei 26% der Patientinnen) postoperativ und bei nur 11% der Patientinnen wurde zusätzlich präoperativ eine neoadjuvante Chemotherapie verabreicht. Etwa ein Drittel der Patientinnen (32%) hatte eine nodal negative Erkrankung. Sowohl im DFS als auch im Gesamtüberleben (overall survival = OS) konnte jetzt nach 11 Jahren Nachbeobachtung ein signifikanter Unterschied gezeigt werden zwischen den mit Trastuzumab behandelten Patientinnen und den Patientinnen im Beobachtungsarm. Die Hazard-Ratio für die einjährige Behandlung mit Trastuzumab gegenüber Beobachtung betrug 0,74 (95%-Konfidenzintervall = CI: 0,64-0,86) und für das OS 0,70 (CI: 0,57-0,85). Die Ergebnisse der einjährigen adjuvanten Behandlung mit Trastuzumab unterschieden sich im DFS und OS nicht signifikant von der zweijährigen Gabe von Trastuzumab. Unerwünschte Ereignisse (18% bzw. 22% unter ein- bzw. zweijähriger Gabe von Trastuzumab) traten jedoch erwartungsgemäß unter der adjuvanten Behandlung häufiger auf als in der Beobachtungsgruppe (9%).

Die Autoren der HERA-Studie heben in der Diskussion einige wichtige Ergebnisse hervor (3). Auch bei HER2-positivem Mammakarzinom ist der HR-Status ein wichtiger prognostischer Faktor für Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. Rezidive und Todesfälle traten nach langfristiger Beobachtung bei Frauen mit HR-negativer Erkrankung häufiger auf als bei Patientinnen mit HR-positiver Erkrankung. Außerdem unterschieden sich diese beiden Gruppen in der Lokalisation der Rezidive, wobei mit Ausnahme von Skelettmetastasen (häufiger bei Frauen mit HR-positiver Erkrankung) alle anderen Lokalisationen (ZNS, viszeral, Weichgewebe) häufiger bei Frauen mit HR-negativem Mammakarzinom waren. Unabhängig davon zeigte sich trotz besserer Ergebnisse für die HR-positiven Frauen auch bei den HR-negativen Patientinnen eine signifikante Verbesserung nach einjähriger adjuvanter Behandlung mit Trastuzumab gegenüber Beobachtung.

Bei der Interpretation des therapeutischen Stellenwerts von Trastuzumab ist zu beachten, dass der Vorteil dieser ein- bzw. zweijährigen adjuvanten Erhaltungstherapie gegenüber Beobachtung vermutlich größer ist, als es die Ergebnisse der HERA-Studie in der finalen Analyse ausdrücken (3, 6). Wesentlicher Grund hierfür ist, dass etwa 50% der Patientinnen nach Publikation der Ergebnisse der HERA-Studie im Jahr 2005 aus dem Beobachtungsarm in die beiden Arme mit adjuvanter Behandlung mit Trastuzumab wechselten. Die absolute Risikoreduktion im DFS nach 11 Jahren betrug für Frauen mit einjähriger adjuvanter Therapie mit Trastuzumab gegenüber Beobachtung 6,8% und im OS 6,5% (nach 12 Jahren).

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

In der HERA-Studie erfolgte auch ein gründliches kardiales Monitoring anhand klinischer Untersuchungen und Bestimmung der linksventrikulären Ejektonsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie oder nuklearmedizinischer Untersuchung (Multi-Gating Acquisition-Scan) – initial (im 1. Jahr) alle 3 Monate, anschließend alle 6 Monate (bis zum 3. Jahr) und dann jährlich bis 10 Jahre nach Randomisierung (3). Der primäre kardiale Endpunkt wurde wie folgt definiert: Grad-III- oder -IV-Toxizität entsprechend der New York Heart Association (NYHA) und eine klinisch bedeutsame Abnahme der LVEF um 10% gegenüber Ausgangswert und unter 50% *oder* kardial bedingter Tod. Sekundärer kardialer Endpunkt war: NYHA Grad I oder Grad II mit wiederholt bestätigter Abnahme der LVEF entsprechend den Kriterien im primären kardialen Endpunkt. Signifikante Unterschiede im Auftreten des primären kardialen Endpunkts (jeweils 1% in den beiden Trastuzumab-Armen) fanden sich nicht beim Vergleich der ein- versus der zweijährigen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab. Sie unterschieden sich jedoch hinsichtlich der Häufigkeit (jeweils 1% bei ein- bzw. zweijähriger Gabe von Trastuzumab) gegenüber der Beobachtung (0,1%). Auch der sekundäre kardiale Endpunkt wurde nach ein- (4,4%) bzw. zweijähriger Gabe von Trastuzumab (7,3%) deutlich häufiger erreicht als im Arm mit Beobachtung (0,9%). Eindeutige Hinweise auf klinisch relevante kardiale Langzeitschäden ergab diese finale Analyse der HERA-Studie jedoch nicht.

Unbeantwortet ist bisher die Frage, ob die Wirksamkeit der – aufgrund der Ergebnisse der HERA-Studie – heute als medizinischer Standard geltenden einjährigen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom (6) weiter verbessert werden kann. Untersucht wird die gleichzeitige Kombination von Chemotherapie plus Trastuzumab oder plus verschiedene, gegen HER2 gerichtete medikamentöse Therapien (z.B. Pertuzumab/Perjeta®, Trastuzumab Emtasin/Kadcyla®, Lapatinib/Tyverb®) bzw. eine Behandlung mit dem irreversiblen gegen HER1, HER2 und HER4 gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitor Neratinib nach adjuvanter Gabe von Trastuzumab (6, 8). Für Schlagzeilen sorgen derzeit insbesondere die Ergebnisse der APHINITY (**A**djuvant **P**ertuzumab and **H**erceptin **IN I**ntial **T**herap**Y**)-Studie, in der die adjuvante Behandlung mit Pertuzumab (6, 9) zusätzlich zu Trastuzumab und Chemotherapie mit Taxanen untersucht wird. Trastuzumab hat in Europa 2015 den Patentschutz verloren, und erste Biosimilars werden vermutlich Ende 2017 verfügbar sein (10). Für den pU von Trastuzumab und Pertuzumab (Roche) und Investoren hängt vom Ergebnis der APHINITY-Studie sehr viel ab, denn bei besserer Wirksamkeit der Kombination beider Wirkstoffe könnten drohende Umsatzeinbußen bei Trastuzumab durch Pertuzumab wettgemacht werden (9, 11). Kürzlich haben jetzt bei Roche die Champagnerkorken geknallt, wie die Neue Zürcher Zeitung am 4. März 2017 berichtete (12). In einer Pressemitteilung von Roche vom 2.3.2017 wurde über eine statistisch signifikante Verlängerung des invasiven DFS bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom unter der kombinierten Behandlung mit Chemotherapie und Trastuzumab plus Pertuzumab gegenüber Chemotherapie und Trastuzumab berichtet (13). Aufgrund des positiven Resultats dieser Studie erwarten Beobachter Erlöse für Pertuzumab bis 2021 in Höhe von 6 Mrd. CHF (12). Angesichts der enormen ökonomischen Bedeutung dieses monoklonalen Antikörpers für Roche darf man gespannt sein auf die Analyse der detaillierten Studiendaten – die bisher weder auf einem Kongress vorgestellt noch in einer Fachzeitschrift publiziert wurden – durch FDA und EMA bzw. die frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.

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

Fazit: Die jetzt publizierten Langzeitergebnisse der HERA-Studie nach medianer Beobachtung von 11 Jahren bestätigen den therapeutischen Stellenwert der adjuvanten Behandlung mit Trastuzumab bei Patientinnen mit HER-2-positivem Mammakarzinom. Da sich weder erkrankungsfreies noch Gesamtüberleben nach ein- oder zweijähriger Gabe von Trastuzumab signifikant unterscheiden, gilt heute die einjährige Therapie mit Trastuzumab als medizinischer Standard. Aussagekräftige Ergebnisse, ob die Kombination von Trastuzumab mit anderen, gegen HER2 gerichteten Wirkstoffen die Therapieergebnisse weiter verbessern können, liegen noch nicht vor.

Literatur

1. AMB 2006, **40**, 41. Link zur Quelle
2. Piccart-Gebhart, M.J., et al. (HERA = **HER**ceptin **A**djuvanttrial): N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 1659. Link zur Quelle
3. Cameron, D., et al. (HERA = **HER**ceptin**A**djuvant trial): Lancet2017 Feb16. pii: S0140-6736(16)32616-2. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. [Epub aheadof print].
4. AMB 2016, **50**, 89. Link zur Quelle
5. Goldhirsch, A., et al. (HERA= **HER**ceptin **A**djuvant trial): Lancet 2013, **382**, 1021. Link zur Quelle
6. Specht, J.M., und Davidson, N.E.: Lancet 2017 Feb 16. pii: S0140-6736(17)30322-7. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30322-7. [Epub ahead of print].
7. http://www.awmf.org/… Link zur Quelle
8. http://eprints.hta.lbg.ac.at/1116/ Link zur Quelle
9. https://www.nzz.ch/wirtschaft/ pharmaindustrie-roche-bangt- einer-diagnose-entgegen-ld.145375 Link zur Quelle
10. Ludwig, W.-D., und Dicheva, S.: Z. Gastroenterol.2016, **54**, 1223. Link zur Quelle
11. http://www.wallstreet-online.de/ nachricht/9328912-jefferies-belaesst-roche-holdings-ag-buy Link zur Quelle
12. https://www.nzz.ch/finanzen/ pharmaindustrie-roche-titel-feiern-einen-erfolg-ld.148751 Link zur Quelle
13. http://www.roche.com/… 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.