

AMB 2014, 48, 18

Neues onkologisches Arzneimittel: Trastuzumab Emtansin

Trastuzumab (Herceptin[®]) ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2 (HER2), der in der Therapie des HER2-positiven Brustkrebses fest etabliert ist. Er wird in der Mono- und Kombinationstherapie des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt, aber auch im Frühstadium der Erkrankung in der neoadjuvanten (präoperativen) oder adjuvanten Behandlung (1, vgl. 2). Das Patent für Trastuzumab wird im Juli 2014 auslaufen (3).

Ende letzten Jahres brachte der Zulassungsinhaber von Trastuzumab (Roche) Trastuzumab Emtansin (Kadcyla[®]) zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms auf den Markt. Die Substanz ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das aus Trastuzumab und dem Mitosehemmstoff DM1 besteht. DM1 ist über einen Thioether-Linker (4-[N-Maleimidomethyl]cyclohexan-1-carboxylat = MCC) kovalent an Trastuzumab gebunden. Der Begriff Emtansin bezeichnet die Kombination aus Linker und DM1. Die Wirkung von Trastuzumab Emtansin beruht auf beiden Komponenten: über Trastuzumab bindet die Substanz an die extrazelluläre Domäne des HER2-Rezeptors, inhibiert die Signalübertragung und vermittelt eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität. DM1, ein Maytansinderivat, führt über eine Bindung an Tubulin zum apoptotischen Zelltod. Die MCC-Brücke soll die systemische Freisetzung von DM1 begrenzen und eine zielgerichtete Abgabe verstärken (4).

Grundlage der Zulassung war eine randomisierte, multizentrisch und unverblindet durchgeführte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden insgesamt 991 Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits eine Therapie mit Trastuzumab und/oder einem Taxan erhalten hatten. Außerdem wurden Patientinnen behandelt, die Trastuzumab und/oder ein Taxan adjuvant erhalten und während oder innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Behandlung einen Rückfall erlitten hatten (5, 6). Für diese Patientengruppen wurde Kadcyla[®] später auch zugelassen (4). Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war ein guter Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und

eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $\geq 50\%$. Zu den Ausschlusskriterien gehörten periphere Polyneuropathie und kardiale Vorerkrankungen.

Die Patientinnen wurden behandelt mit Trastuzumab Emtansin (3,6 mg/kg Körpergewicht über 30-60 Minuten alle 21 Tage) oder mit Lapatinib plus Capecitabin (Lapatinib 1250 mg/d oral einmal täglich plus Capecitabin 1000 mg/m² oral zweimal täglich an Tag 1-14 in einem 21-tägigen Zyklus). Als primäre Endpunkte wurden das progressionsfreie Überleben (Progression free survival = PFS) und das Gesamtüberleben (Overall survival = OS) definiert. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Ansprechrate und die Zeit bis zur Progression der Symptome. 986 Patientinnen und fünf Patienten wurden randomisiert. Sie waren im Median 53 Jahre alt. Die mediane Behandlungsdauer war unter Trastuzumab Emtansin länger als unter Lapatinib und Capecitabin (5,7 Monate vs. 4,9 bzw. 4,8 Monate; 6).

Das mediane OS in einer nicht geplanten Zwischenanalyse betrug unter Trastuzumab Emtansin 30,9 Monate vs. 25,1 Monate unter Lapatinib plus Capecitabin (Hazard Ratio = HR: 0,68; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,55-0,85; $p < 0,001$). Auch das mediane PFS war unter Trastuzumab Emtansin mit 9,6 Monaten im Vergleich zu 6,4 Monaten unter Lapatinib plus Capecitabin verlängert (HR: 0,65; CI: 0,59-0,77; $p < 0,0001$). Die sekundären Endpunkte fielen ebenfalls zugunsten von Trastuzumab Emtansin aus (5).

Bei Patientinnen zwischen 65 und 74 Jahren ($n = 113$) war der Vorteil von Trastuzumab Emtansin nicht mehr statistisch signifikant (HR OS: 0,74; CI: 0,37-1,47 und HR PFS: 0,88; CI: 0,53-1,45). In der kleinen Gruppe der Patientinnen, die älter als 74 Jahre alt waren ($n = 25$) zeigte sich ein Vorteil eher für eine Behandlung mit Lapatinib plus Capecitabin (HR: 3,45; CI: 0,94-12,55).

Die Zeit zur Progression der Symptome wurde erhoben mit der Teilskala „**Trial Outcome Index-Physical Functional Breast** (= TOI-PFB)“ des „**Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B)**“-Fragebogens. Von ungefähr der Hälfte der Patientinnen in beiden Armen lagen Daten vor. Danach war die Zeit bis zur Symptomprogression unter Trastuzumab Emtansin verlängert (im Median 7,1 vs. 4,6 Monate; 5). Dies wird in einem Artikel hervorgehoben, der mit der Unterstützung

von Ghostwritern verfasst wurde, die vom Zulassungsinhaber bezahlt wurden (7). Da die Studie nicht verblindet durchgeführt wurde, sind diese Ergebnisse aber nur sehr eingeschränkt zu verwerten.

Bei fast allen Patientinnen in beiden Armen traten Nebenwirkungen auf (95,9% bzw. 97,7%). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 oder höher) kamen unter Lapatinib plus Capecitabin häufiger vor als unter Trastuzumab Emtansin (57% vs. 41%). Unter Trastuzumab Emtansin traten häufiger Thrombozytopenien und Anstiege der Transaminasen auf, dagegen waren Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und palmoplantare Erythrodysesthesie unter Lapatinib plus Capecitabin häufiger. Bei drei Patientinnen in jeder Gruppe nahm die linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf < 40% ab. Bei älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre) traten schwere Nebenwirkungen etwas häufiger auf als bei jüngeren Patientinnen.

Weil DM1 vermutlich hauptsächlich über CYP3A4 und in geringerem Maße über CYP3A5 verstoffwechselt wird, sollten starke CYP3A4-Hemmer, wie z.B. Ketoconazol, Clarithromycin und Ritonavir, vermieden werden (Details siehe Fachinformation; 4).

Wegen der ähnlich klingenden Wirkstoffe (Trastuzumab Emtansin und Trastuzumab) besteht die Gefahr einer Verwechslung von Kadcyła[®] mit Herceptin[®]. Der Zulassungsinhaber stellt Schulungsmaterialien bereit, um Anwendungsfehler zu vermeiden (8).

Zurzeit wird in verschiedenen Phase-III-Studien Trastuzumab Emtansin bei anderen Indikationen geprüft: bei Patientinnen mit Brustkrebs in frühen Erkrankungsstadien, außerdem auch bei Patienten mit HER2-positivem, inoperablem Magenkarzinom (9, vgl. 10).

Die Arzneimittelkosten für einen Zyklus Trastuzumab Emtansin liegen bei ca. 6.600 € (11). Ein Zyklus Lapatinib plus Capecitabin kostet ca. 2.500 €.

Fazit: Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs verlängerte Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib plus Capecitabin in einer nicht

geplanten Zwischenanalyse einer offen durchgeführten Phase-III-Studie das OS um fast sechs Monate und das PFS um ca. drei Monate. Sekundäre Endpunkte fielen ebenfalls zugunsten von Trastuzumab Emtansin aus und Nebenwirkungen waren seltener. Mit zunehmendem Alter scheinen die Patientinnen weniger zu profitieren. Repräsentative Daten zur Progression der Symptome der Patientinnen lagen nicht vor. Die Daten sind vielversprechend (12), es sollten aber die endgültigen Studienergebnisse im November 2014 abgewartet und vor allem durch mindestens eine weitere Studie belegt werden.

Literatur

1. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf
2. AMB 2006, **40**, 41.
3. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>
4. Roche Pharma AG: Fachinformation Kadcyła[®], Stand November 2013.
5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002389/WC500158595.pdf
6. Verma, S., et al. (EMILIA): N. Engl. J. Med. 2012, **367**, 1783. Erratum: N. Engl. J. Med. 2013, **368**, 2442.
7. Welslau, M., et al.: Cancer 2013. DOI: 10.1002/cncr.28465.
8. http://www.roche.de/pharma/indikation/fachinfo/onkologie/service/pdf/Kadcyla_Educational.pdf?sid=8bc4fc429b7fab6dbb831b9b98a1d812&q=kadcyla
9. http://eprints.hta.lbg.ac.at/998/1/DSD_HSO_Nr.36.pdf
10. AMB 2010, **44**, 58.
11. Lauer Taxe, Stand Februar 2014.
12. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe1211736>