

AMB 2017, 51, 76

Pertuzumab: Therapeutischer Stellenwert in der adjuvanten Behandlung des frühen HER2-positiven Brustkrebses noch unklar

Pertuzumab (Perjeta®) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der an eine andere extrazelluläre Domäne des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2 = HER2) als Trastuzumab bindet, zwei wesentliche Signalwege hemmt und dadurch zu einem Wachstumsstopp sowie Apoptose der Tumorzellen führt (1). Darüber hinaus wirkt Pertuzumab auch über Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität. Pertuzumab ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablen Brustkrebs – in Kombination mit Trastuzumab (Herceptin®) und Docetaxel – und auch zur neoadjuvanten Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (2). Für beide Indikationen liegen inzwischen Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aus der (frühen) Nutzenbewertung vor. Sie ergaben bei Patientinnen mit viszeraler Metastasierung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung und auch zur neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven Brustkrebses wurde ein Zusatznutzen jedoch als nicht belegt angesehen (3).

Mit großer Spannung erwartete der pharmazeutische Unternehmer (Hoffmann-La Roche/Genentech) die Ergebnisse der von ihm gesponserten APHINITY-Studie (4). In dieser erhielten Patientinnen mit nodal-positivem oder Hochrisiko-, nodal-negativem HER2-positivem, operablen Brustkrebs zusätzlich zu einer adjuvanten Standard-Chemotherapie und einer einjährigen Behandlung mit Trastuzumab (5) entweder Pertuzumab oder Plazebo. Von dem Einsatz von Pertuzumab in der adjuvanten Therapie erhofft sich Roche ein kontinuierliches Umsatzwachstum dieses monoklonalen Antikörpers (Umsatz im Jahr 2016: 1,8 Mrd. CHF), um die sich abzeichnenden Umsatzeinbußen von Trastuzumab (Umsatz im Jahr 2016: 6,78 Mrd. CHF) – infolge der Verfügbarkeit von Biosimilars – wettzumachen (6, NZZ 14.2.2017). Das erste Biosimilar zu Trastuzumab hat kürzlich ein positives Votum des Ausschusses für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittel-Agentur erhalten (7).

Noch bevor die Ergebnisse zur APHINITY-Studie der Fachöffentlichkeit als Vortrag oder Publikation bekannt waren, gab Roche in einer Medienmitteilung am 2. März 2017 die positiven Resultate der Phase-III-Studie APHINITY bekannt – zusammen mit der Breast International Group, dem Breast European Adjuvant Study Team und der Frontier Science Foundation (8). Die Überschrift dieser Medienmitteilung lautete: „Phase-III-Studie APHINITY zeigt, dass ein Therapieschema mit Perjeta® von Roche bei Frauen mit aggressiver Form von Brustkrebs im Frühstadium zu längerem Überleben ohne Rückfall führt als Trastuzumab und Chemotherapie“.

Erst anhand der Publikation der APHINITY-Studie am 13. Juli 2017 im N. Engl. J. Med. konnten sich dann Onkologen und die an diesem Thema interessierten Leser ein eigenes Urteil über die Ergebnisse dieser Studie bilden (4). Ziel der prospektiven, multizentrischen, multinationalen, randomisierten doppelblinden und plazebokontrollierten Studie (RCT) war es, zu untersuchen, ob eine duale HER2-Blockade in der adjuvanten Therapie des frühen HER2-positiven Brustkrebses zu einer Verlängerung des invasiven erkrankungsfreien Überlebens (primärer Endpunkt) führt. Als Ereignisse für eine invasive Erkrankung wurden gewertet: Wiederauftreten des ipsilateralen invasiven Brustkrebses bzw. der ipsilateralen lokoregionären invasiven Erkrankung, Wiederauftreten eines vom Primärtumor entfernten Brustkrebses, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder Tod (unabhängig von der Ursache). Sekundäre Endpunkte waren u.a. Gesamtüberleben, erkrankungsfreies Überleben, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Neben der adjuvanten Behandlung mit Trastuzumab erhielten die Patientinnen Pertuzumab (840 mg als „loading“-Dosis gefolgt von 420 mg Pertuzumab alle drei Wochen, jeweils intravenös) oder Plazebo. Die duale HER2-Blockade erfolgte in Kombination mit einem von insgesamt drei in dieser Studie verwendeten Standard-Chemotherapie-Schemata, wobei Trastuzumab und Pertuzumab (bzw. Plazebo) zusammen mit der ersten Gabe eines Taxans (Paclitaxel oder Docetaxel) begonnen und maximal 18 Zyklen innerhalb eines Jahres appliziert wurden. Insgesamt wurden 4.805 Patientinnen eingeschlossen, von denen 63% eine nodal-positive und 36% eine Hormonrezeptor(HR)-negative Erkrankung hatten. Die mediane Nachbeobachtung der Intention-to-treat-Population betrug 45 Monate, wobei die einjährige adjuvante Behandlung erst bei 84,5% der Patientinnen in der Pertuzumab-

und 87,4% in der Plazebo-Gruppe zum Zeitpunkt der Auswertung abgeschlossen war. Bei 171 Patientinnen (7,1%) in der Pertuzumab- und 210 (8,7%) in der Plazebo-Gruppe trat der Brustkrebs wieder auf, entsprechend den o.g. Definitionen (Hazard Ratio = HR: 0,81; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,66-1,00; $p = 0,045$). Das (geschätzte) invasive erkrankungsfreie Überleben nach drei Jahren lag bei 94,1% in der Pertuzumab- und bei 93,2% in der Plazebo-Gruppe, war jedoch nur in der Gruppe der Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung signifikant zugunsten von Pertuzumab verlängert (92% vs. 90,2%; HR: 0,77; CI: 0,62-0,96; $p = 0,02$). In der Kohorte von Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung traten bei 139 (9,2%) in der Pertuzumab- und bei 181 (12,1%) in der Plazebo-Gruppe Ereignisse einer invasiven Erkrankung auf. Demgegenüber wurden nur bei wenigen Patientinnen mit nodal-negativer Erkrankung (32 in der Pertuzumab- und 29 in der Plazebo-Gruppe) Ereignisse einer invasiven Erkrankung beobachtet. Auch bei Patientinnen mit HR-negativen Tumoren unterschieden sich die Ereignisse einer invasiven Erkrankung nicht signifikant zwischen Pertuzumab- und Plazebo-Gruppe. Der Unterschied im Gesamtüberleben bei dieser ersten Interimsanalyse (insgesamt 169 Todesfälle) war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (HR: 0,89; CI: 0,66-1,21; $p = 0,47$). Eine finale Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist nach insgesamt 640 Todesfällen vorgesehen und somit in absehbarer Zeit nicht zu erwarten. In Bezug auf Sicherheit der beiden Therapiearme ergaben sich deutliche Unterschiede beim Auftreten von Diarrhö (unerwünschte Ereignisse ≥ 3 entsprechend „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ 9,8% in der Pertuzumab- und 3,7% in der Plazebo-Gruppe). Primäre kardiale Ereignisse traten bei 17 Patientinnen unter Pertuzumab und bei 8 Patientinnen unter Plazebo auf, wobei eine Herzinsuffizienz entsprechend NYHA-Klasse III oder IV und deutliche Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei 15 Patientinnen unter Pertuzumab und 6 Patientinnen unter Plazebo beobachtet wurden.

Während dieser Phase-III-Studie wurde das Protokoll verändert – aufgrund einer vorausberechneten, zu niedrigen Rate für das invasive erkrankungsfreie Überleben in der Plazebo-Gruppe (89,2%) –, die Zahl der Patientinnen mit nodal-negativer Erkrankung begrenzt und gleichzeitig die Zahl der insgesamt eingeschlossenen Patientinnen während der Rekrutierungs-Phase erhöht.

Die Autoren interpretieren die Ergebnisse ihrer Studie dahingehend, dass die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab und einer adjuvanten Chemotherapie das invasive erkrankungsfreie Überleben bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs verbessert, jedoch mit mehr Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö, assoziiert ist (4).

Deutlich kritischer sieht Kathy D. Miller von der Indiana Universität in Indianapolis die Ergebnisse der APHINITY-Studie und wählt für ihr Editorial den aus unserer Sicht sehr passenden Titel: „Questioning Our Aphinity for More“ (9). Aus ihrer Sicht sind die Ergebnisse – insbesondere im Vergleich zu den Ergebnissen der klinischen Studien mit Pertuzumab beim metastasierten HER2-positivem Brustkrebs und in der neoadjuvanten Therapie – enttäuschend, obwohl es sich formal um eine im Ergebnis positive Studie hinsichtlich des primären Endpunkts handelt. K. Miller legt in ihrem Editorial besonderen Wert auf eine ausgewogene Beurteilung der Wirksamkeit, Toxizität und auch der Kosten einer dualen HER2-Blockade. Ein überzeugender therapeutischer Nutzen der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab ist aufgrund der Ergebnisse der APHINITY-Studie allenfalls in der adjuvanten Therapie bei HER-2 positivem Brustkrebs und multiplen beteiligten Lymphknoten zu erwarten. Patientinnen, die dieser Hochrisiko-Gruppe nicht angehören, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie bei einer dualen HER2-Blockade in der adjuvanten Situation relevante Nebenwirkungen für einen eher marginalen Nutzen in Kauf nehmen müssen. Darüber hinaus plädiert K. Miller dafür, dass APHINITY die letzte Studie dieser Art in der adjuvanten Therapie des Brustkrebses sein sollte. Sie begründet dies wie folgt: „The toxic effects (and cost) are too great for too many to benefit too few“.

Fazit: Die duale HER2-Blockade (Trastuzumab plus Pertuzumab) in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie führt nur bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs und nodal-positiver Erkrankung zu einer signifikanten Verlängerung des invasiven erkrankungsfreien Überlebens, ist jedoch mit erhöhter Toxizität (vor allem Diarrhö, kardiale Ereignisse) und erheblichen Therapiekosten assoziiert. Aussagekräftige Ergebnisse, ob die zusätzliche Gabe von Pertuzumab im ersten Jahr nach Diagnose auch zu einer Verlängerung des Überlebens führt, sind erst in einigen Jahren zu erwarten.

Literatur

1. AMB 2013, **47**, 37.
2. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014535>
3. AMB 2013, **47**, 85. AMB 2016, **50**, 31b.
4. von Minckwitz, G., et al. (APHINITY = Adjuvant Pertuzumab and Herceptin IN Initial TherapY in breast cancer): N. Engl. J. Med. 2017, **377**, 122. Erratum: N. Engl. J. Med. 2017, **377**, 702.
5. AMB 2017, **51**, 20; AMB 2006, **40**, 41.
6. <https://www.nzz.ch/wirtschaft/pharmaindustrie-roche-bangt-einer-diagnose-entgegen-ld.145375>
7. <http://www.biosimilarnews.com/2017/09/samsung-bioepis-received-first-positive-chmp-opinion-on-a-trastuzumab-biosimilar/>
8. <https://www.roche.com/de/media/store/releases/med-cor-2017-03-02.htm>
9. Miller, K.D.: N. Engl. J. Med. 2017, **377**, 186.