Doppelschlag gegen HER2 verspricht Erfolg

Die Kombination der beiden monoklonalen HER2-Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab verlängert das progressionsfreie Überleben von Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, so die Ergebnisse einer aktuellen Studie.

In der Studie CLEOPATRA (Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab) erhielten 402 Patientinnen mit lokalem, nicht operablem Rezidiv bzw. Metastasen eines HER2-positiven Mammakarzinoms Trastuzumab und Pertuzumab und mindestens sechs Zyklen Docetaxel. Beide HER2-Antikörper wurden als dreiwöchentliche Dauertherapie bis zur Progression der Erkrankung bzw. bis zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen verabreicht. Die 406 Patientinnen der Kontrollgruppe bekamen Docetaxel, Trastuzumab und statt Pertuzumab Placebo. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

In der Kontrollgruppe betrug es median 12,4, in der Pertuzumab-Gruppe 18,5 Monate – das Risiko für Progression oder Tod sank um 38 %. Für die Gesamtüberlebensraten (OS), einen sekundären Endpunkt, war zwar nach gut 19 Monaten Follow-up ein Trend zugunsten der Antikörper-Kombination abzulesen (82,8 vs. 76,4 %), der Unterschied war aber nicht signifikant (Interimsanalyse; belastbare OS-Daten werden Ende des Jahres 2013 erwartet).

Im Sicherheitsprofil schnitt die Kombination etwas schlechter ab, z. B. gab es unter Pertuzumab mehr Diarrhöen, Mukositiden und febrile Neutropenien, auch Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 traten häufiger auf. Bei 8,3 % der Patientinnen in der Pertuzumab- und bei 4,4 % in der Kontrollgruppe kam es zu linksventrikulärer systolischer Dysfunktion, bei 2,8 bzw. 1,2 % war der Schweregrad ≥ 3 .

Fazit: Pertuzumab und Trastuzumab greifen an verschiedenen Rezeptorepitopen an und wirken komplementär. Gegenüber Trastuzumab/Placebo verlängerte die Kombination mit Pertuzumab das PFS. Ob sich das in einem signifikant höheren OS niederschlägt, ist unklar. *Dr. Rachel Würstlein*

Baselga J et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109–19.

Kommentar von Dr. Würstlein: Im Dezember 2011 präsentierte José Baselga erstmals die CLEOPATRA-Ergebnisse in San Antonio. Lange hatte man dort auf signifikante Ergebnisse einer Phase-III-Studie in der metastasierten Situation beim Mammakarzinom gewartet. Zeitgleich erschien diese Publikation im *New England Journal of Medicine*.

Pertuzumab zeigt in dieser Phase-III-Studie von 2008–2010 einen ergänzenden Effekt zur Trastuzumab-Monotherapie in der typischen Kombination mit Docetaxel in der Erstlinienbehandlung des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms.

Für die Studie erfolgte eine Qualitätssicherung der Pathologie durch zentrale Re-Tesung des HER2-Status, sicher eine Stärke dieses Studienprotokolls, ebenso die Mindestdauer von sechs Therapiezyklen für die Auswertung. In die Studie wurden sowohl Frauen mit viszeraler als auch mit nicht viszeraler Metastasierung aufgenommen mit einer Gleichverteilung des Hormonrezeptor-Status sowie mit einer vorherigen (neo-)adjuvanten Therapie (inklusive Trastuzumab-Vorbehandlung). Kritisch bewertet werden muss die Tatsache, dass Hirnmetastasen von der Randomisierung ausgeschlossen waren, sie aber gerade bei HER2-positiven Patientinnen häufig vorliegen. Hier bleiben entsprechende weitere Studien abzuwarten.

„Das Konzept der dualen Blockade wird mit der CLEOPATRA-Studie bestätigt.“

Das primäre Endziel, das progressionsfreie Überleben, konnte signifikant verlängert werden. In der Subgruppenanalyse konnte dieser signifikante Effekt ebenfalls in allen Situationen bestätigt werden, auch nach Trastuzumab-Vorbehandlung (neo-)adjuvant (PFS: 16,9 vs. 10,4 Monate) bzw. mit (neo-)adjuvanter Chemotherapievorbehandlung (PFS: 21,6 vs. 12,6 Monate). Dies war unabhängig von Alter, Region, ethnischer Zugehörigkeit, Metastasenlokalisation, Hormonrezeptor-Status und HER2-Score-Positivität. Die objektive Ansprechrate lag bei 80,2 versus 69,3 %: ein Vorteil von über 10 % für den Behandlungsarm bei dieser prognostisch

ungünstigen Situation. Bezüglich des Gesamtüberlebens liegt noch keine Endauswertung vor (derzeitiges Follow-up 19,3 Monate), ein starker Trend zugunsten der Pertuzumab-Kombination zeichnet sich ab (Hazard Ratio $< 0,603$).

Bezüglich der Sicherheitsdatenanalyse konnte gezeigt werden, dass keine zusätzliche kardiotoxe Wirkung in der Kombination von Trastuzumab plus Pertuzumab zu erwarten ist, wenn bei Medikationsbeginn eine LVEF $> 50\%$ vorliegt; die sonstigen Grad-III- und -IV-Nebenwirkungen waren besonders die afebrile Neutropenie (13,8 vs. 7,6 %) und Diarrhö (66,8 vs. 46,3 %) – beides beherrschbare Toxizitäten in den Händen von Mamma-Onkologen, die versiert mit neuen Substanzen umgehen.

Der Einsatz von Trastuzumab sowohl beim primären als auch beim metastasierten Mammakarzinom war der Durchbruch für die ca. 20 % der Patientinnen mit HER2-positivem, prognostisch ungünstigem Mammakarzinom. Bei der Suche nach synergistischen Effekten in der (vollständigen) Blockade der HER2-Kaskade wird nun mit dem Kombinationspartner Pertuzumab ein relevanter klinischer Erfolg gezeigt durch die Bindung an andere Epitope des HER2-Rezeptors und damit beeinflusster Rezeptor-Dimerisierung. Das Konzept der dualen Blockade, d. h. der komplementären Kombination von HER2-aktiven Substanzen in der individualisierten Therapie, wird mit der CLEOPATRA-Studie bestätigt. Die positiven Ergebnisse von Pertuzumab werden ergänzt durch erste Daten in der neoadjuvanten Therapie, wie in der Studie Neosphere oder auf dem SABCS 2011 gezeigt: In der TRYPAENEA-Studie wurden pCR-Raten von über 50 % erreicht.

In Deutschland ist die Substanz bisher nicht zugelassen – auf Basis der CLEOPATRA-Daten ist eine solche Zulassung jedoch eingereicht.

Wir werden im Rahmen der APHINITY-Studie in vielen Studienzentren in Deutschland die Gelegenheit haben, Erfahrung mit der Substanz in der adjuvanten Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms zu sammeln.

Dr. med. Rachel Würstlein
Frauenklinik der
Universität München,
Klinikum Großhadern
rachel.wuerstlein@med.uni-
muenchen.de