

Pertuzumab beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom

S. Gampenrieder, R. Greil, M. Hubalek, G. Rinnerthaler, G. Steger

Mit Kommentar von Prof. Dr. A. Schneeweiss

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universitäts-Klinikum Heidelberg

ZUSAMMENFASSUNG

Die Einführung von Trastuzumab im Jahr 2000 stellte einen Meilenstein in der Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms dar, indem HER2-positive Patientinnen in der metastasierten Situation unter einer Anti-HER2-Therapie eine ähnlich gute Prognose aufweisen, wie dies ehemals nur bei HER2-negativen der Fall war.

Mit Pertuzumab ist nun eine Substanz in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms verfügbar, die zusätzlich zu Trastuzumab eine starke Wirkung auf die HER2-Heterodimerisierung ausübt und sich darüber hinaus durch Trastuzumab-komplementierende Wirkmechanismen auszeichnet. Die Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab bewirkt als duale HER2-Blockade eine viel potentere Inhibierung der HER2-vermittelten, intrazellulären Signaltransduktion, nicht zuletzt als Pertuzumab gegen ein anderes Epitop des HER2-Rezeptors gerichtet ist als Trastuzumab und auch die Heterodimerisierung der verschiedenen Moleküle der HER-Rezeptor-Familie verhindert. Die Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab und Docetaxel führte in der Zulassungsstudie CLEOPATRA gegenüber der Kontrollgruppe (Trastuzumab und Docetaxel) zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Ausmaß von 6,1 Monaten, ohne dass eine signifikant erhöhte Rate an kardialen Ereignissen verzeichnet wurde.

1. Einleitung

Die Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) hat sich seit Einführung von Trastuzumab in allen Therapielinien dramatisch zum Positiven verändert. Durch den neoadjuvanten und adjuvanten Einsatz dieses Antikörpers konnten die Rückfallrate um ca. 50 % und die Mortalität um ca. 30 % gesenkt werden (*Dawood et al. 2010*). In der palliativen Situation ermöglicht Trastuzumab in Kombination mit verschiedenen Zytostatika oder Hormontherapeutika ein deutlich längeres und lebenswerteres Leben und hat so maßgeblich dazu beigetragen, dass diese früher meist akut verlaufende und rasch zum Tod führende Erkrankung bei vielen Patientinnen heute chronifiziert werden kann und „Leben mit Krebs“ oft für viele Jahre möglich wird.

Trotz dieser klinisch hochrelevanten Fortschritte in der Therapie des HER2-positiven Brustkrebsleidens besteht jedoch nach wie vor ein hoher Bedarf nach weiteren, möglichst effektiven Therapeutika, da immer noch zu viele Betroffene rezidivieren bzw. generalisieren und auch das HER2-positive Mammakarzinom im Metastasenstadium nicht geheilt werden kann. Mit Pertuzumab steht nun ein weiterer, gegen die extrazelluläre Domäne des HER2-Moleküls gerichteter,

Eigenschaften von Pertuzumab

Dosierung

Die empfohlene Startdosis von Pertuzumab beträgt 840 mg, verabreicht als 60-minütige intravenöse Infusion, gefolgt von Erhaltungsdosen zu 420 mg, die im Abstand von drei Wochen über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht werden.

Aufnahme und Verteilung

C_{max} 150 µg/ml
 $t_{1/2}$ 18 Tage
 Verteilungsvolumen V_c 3,11 l; V_p 2,46 l
 Clearance 0,235 l/Tag

Metabolisierung und Elimination

Über aktive oder inaktive Metaboliten ist nichts bekannt. Die Clearance von IgG-Antikörpern scheint über die Phagozyten des retikulohistiozytären Systems zu erfolgen.

humanisierter, monoklonaler Antikörper zur Verfügung. Pertuzumab ist gegen ein anderes Epitop des HER2 gerichtet als Trastuzumab und verhindert nicht nur die Homodimerisierung von HER2-Molekülen, sondern auch die Heterodimerisierung der verschiedenen Moleküle der HER-Rezeptor-Familie, v.a. jene von HER3 und HER2. Die Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab bewirkt als duale HER2-Blockade somit eine viel potentere Inhibierung der HER2-vermittelten, intrazellulären Signaltransduktion als jeder der beiden Antikörper allein (Capelan et al. 2012, Baselga et al. 2012). Die ersten Ergebnisse randomisierter Studien haben bereits gezeigt, dass dieser hypothetische Vorteil der dualen HER2-Blockade durch den Dimerisierungsinhibitor Pertuzumab und Trastuzumab höchst effektiv in die Klinik übertragen werden kann.

2. Wirkmechanismus

2.1. Bedeutung, Vorkommen und Funktion von HER

Die Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (HER; human epidermal growth factor receptor) umfasst vier Rezeptoren: epidermal growth factor receptor (EGFR alias HER1), HER2, HER3 und HER4. Durch den Mechanismus der Dimerisierung dieser Rezeptoren mit den eigenen (Homodimerisierung; z.B.: HER2-HER2) oder mit unterschiedlichen Mitgliedern dieser Rezeptorfamilie (Heterodimerisierung; z.B. HER2-HER3) werden in der Zelle zentrale Pathways der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) bzw. Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) aktiviert. Diese zumeist durch extrazelluläre Bindung eines Liganden ausgelöste Aktivierung des Rezeptors führt letztendlich zu Zellproliferation, Invasion und Metastasierung. Die Dysregulation des HER-Netzwerkes ist in einer Reihe von soliden Tumoren zu beobachten (Agus et al. 2002). Genamplifikation und/oder Überexpression von HER2 kommt in etwa 15 – 20 % aller Mammakarzinome vor und ist im Vergleich zu Karzinomen, die diese Veränderung nicht aufweisen, mit einer schlechteren Prognose verbunden (Slamon et al. 1987, Ménard et al. 2000, Gradishar 2012). In den vergangenen Jahren ist es durch die klinische Entwicklung von Trastuzumab gelungen, den Verlauf des HER2-positiven Mammakarzinoms dramatisch zu verbessern. Der monoklonale Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab bindet an die extrazelluläre Domäne IV des HER2-Rezeptors (Adams et al. 2006, Franklin et al. 2004). Durch diese Bindung des Antikörpers am Rezeptor wird die Aktivierung der intrinsischen Tyrosinkinase unterbunden und eine Weiterleitung des Signals verhindert. Neben der Blockade des Rezeptors und der damit verbundenen Rezeptorstabilisierung wird durch diese Bindung die Antikörper-vermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) aktiviert (Scheuer et al. 2009).

Trotz der – geradezu revolutionären neuen Therapie – mit Trastuzumab kommt es nach wie vor bei einem beträchtlichen

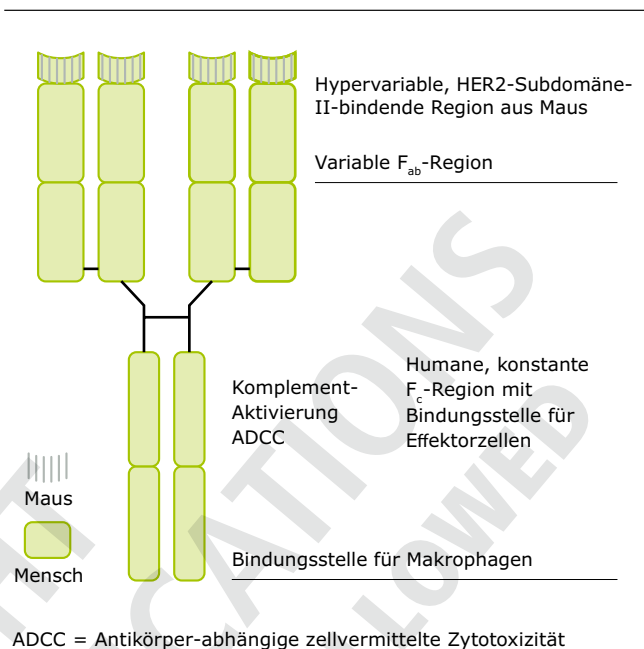


Abbildung 1. Humanisierter monoklonaler Anti-HER2-Subdomäne-II-Antikörper Pertuzumab; Quelle: Adams et al. 2006

Anteil der Patientinnen zu einem Progress der Erkrankung. Diese Tatsache hat dazu geführt, dass neue HER-gerichtete Therapien entwickelt werden.

2.2. HER2-Dimerisierungsblockade durch Pertuzumab

Der Antikörper Pertuzumab ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von HER2-Dimerisierungs-Inhibitoren (Hubalek et al. 2012). Der Umstand, dass Pertuzumab an ein anderes Epitop des extrazellulären HER2-Rezeptors als Trastuzumab bindet, resultiert in einer umfassenderen Blockade des HER2-vermittelten Signals (Scheuer et al. 2009, siehe Abbildung 2).

Bei Pertuzumab handelt es sich um einen humanisierten IgG1-Antikörper, welcher an die Dimerisierungs-Domäne (extrazelluläre Domäne II) am HER2-Rezeptor bindet (siehe Abb. 1, Hubalek et al. 2012). Dadurch wird die Heterodimerisierung von HER2 mit Liganden-aktivierten HER-Rezeptoren wie EGFR (HER1), HER3 und HER4 sterisch inhibiert (Agus et al. 2002, Adams et al. 2004, Ng et al. 2006). Insbesondere die Hemmung der Heterodimerisierung von HER2 mit HER3 scheint bei der Wirkung von Pertuzumab eine wesentliche Rolle zu spielen (Agus et al. 2002, Adams et al. 2004, Scheuer et al. 2009, Totpal et al. 2003).

3. Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Pertuzumab wurde in klinischen Studien bei unterschiedlichen Tumorentitäten im fortgeschrittenen Stadium untersucht (Totpal et al. 2003, Malik et al. 2003, Yamamoto et al. 2009, Attard et al. 2007). In einigen dieser Stu-

dien wurden gewichtsbezogene Dosierungen mit Pertuzumab (z.B. 0,5 – 15 mg/kg; *Totpal et al. 2003*) untersucht.

Im Weiteren beschränkt sich die Beschreibung der Pharmakokinetik auf die standardmäßige Pertuzumab-Gabe (Loading Dose 840 mg, gefolgt von 420 mg-Erhaltungsdosen), wie dies in der Zulassungsstudie angewendet wurde (*Baselga et al. 2012, Fachinformation 2013*). Nach Auswertung einer Pharmakokinetik-Studie waren die Serum-Konzentrationen von Pertuzumab nach Gabe einer fixen Dosis (840 mg, gefolgt von 420 mg an den Tagen 21, 42 und 63), Administration eines Körpergewichts-basierten Regimes (12,2 mg/kg, gefolgt von 6,1 mg/kg an den Tagen 21, 42 und 63) bzw. nach Gabe des Antikörpers berechnet nach Körperoberfläche 485 mg/m² gefolgt von 242,5 mg/m² an den Tagen 21, 42 und 62 gleichbleibend (*Ng et al. 2006*). Die Pertuzumab-Serumkonzentrationen verblieben in allen drei Dosierungsvarianten jeweils über der Zielkonzentration von 20 µg/ml. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde für Patientinnen mit dem Nachweis einer HER2-Überexpression das fixe Dosierungsschema inklusive einer Loading Dose empfohlen. Ausführliche pharmakokinetische Untersuchungen wurden in einer Phase-Ib-Studie durchgeführt (*Attard et al. 2007*).

Resorption und Verteilung. Die Kinetik gehorcht einem Zweikompartimentsmodell. In allen klinischen Studien betrug das Verteilungsvolumen des zentralen (V_c) und des peripheren (V_p) Kompartiments beim typischen Patienten 3,11 bzw. 2,46 l. C_{max} beträgt 255 µg/ml für die Loading Dose und 150 µg/ml für die Folgedosen. Die „area under the curve“ wird mit 2.796 bzw. 2.762 µg.h/ml angegeben (*Attard et al. 2007*).

Metabolisierung und Elimination. Der Metabolismus von Pertuzumab wurde nicht direkt untersucht. Über aktive oder inaktive Metaboliten ist nichts bekannt. Die Clearance von IgG-Antikörpern scheint über die Phagozyten des retikulohistiozytären Systems zu erfolgen. Die mediane Clearance beträgt 0,235 l/Tag, und die mediane Halbwertszeit wird mit 18 Tagen angegeben.

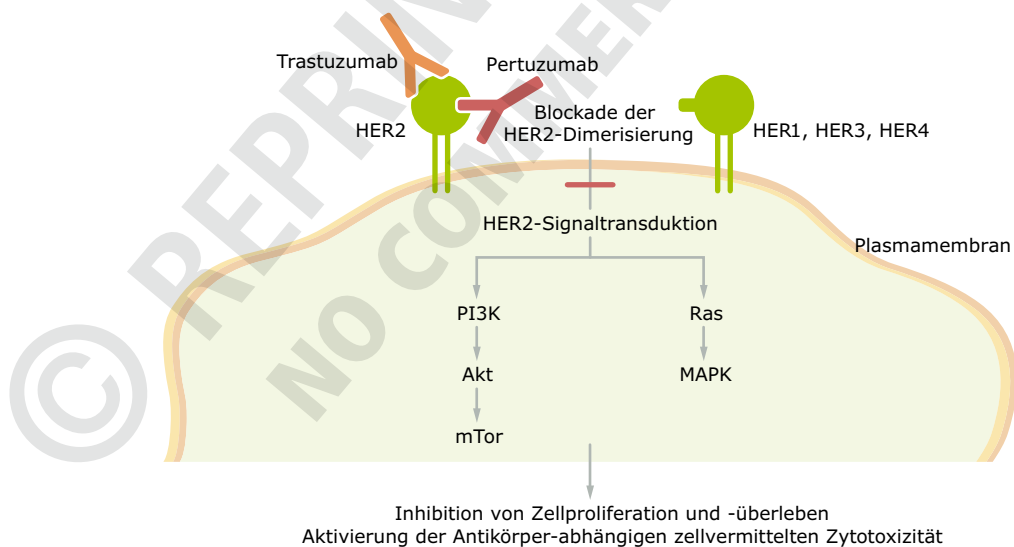
Spezielle Patientengruppen. Die populationspharmakokinetische Analyse ergab keine pharmakokinetischen Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung (japanisch vs. nicht japanisch). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde über die gesamte Bandbreite der Kreatininclearance (27 bis 244 ml/min) kein Zusammenhang zwischen verminderter Nierenfunktion und der Verfügbarkeit von Pertuzumab beobachtet.

Schwangerschaft und Stillzeit. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Pertuzumab ist während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, nicht empfohlen. Da IgG-Antikörper in die Muttermilch übergehen, sollte unter Pertuzumab-Therapie nicht gestillt werden.

4. Pharmakodynamik

4.1. Präklinische Pharmakodynamik

In vitro und in Xenograft-Modellen (*Agus et al. 2002*) zeigte Pertuzumab Aktivität gegen verschiedene Tumortypen, unter anderem gegen Mammakarzinom (*Agus et al. 2002, Schaefer et al. 1997, Mendoza et al. 2002, Liu & Kern 2002, Friess et al. 2002,*



Akt = Proteinkinase B, HER = humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, MAPK = Mitogen-aktivierte Proteinkinase, mTOR = mammalian Target of Rapamycin, PI3K = Phosphatidylinositol-3-Kinase, Ras = rat sarcoma-Proto-Onkogen

Abbildung 2. Wirkmechanismus von Pertuzumab; Quelle: Cho et al. 2003, Franklin et al. 2004, Baselga et al. 2010

Gianni et al. 2010, Nahta et al. 2004), Prostatakarzinom (Agus et al. 2001, Bossenmaier et al. 2004), Lungenkarzinom (Mendoza et al. 2002, Mann et al. 2001, Gianni et al. 2010, Nahta et al. 2004), Ovarialkarzinom (Lee-Hoeflich et al. 2008, Schaefer et al. 1997) und Kolonkarzinom (Agus et al. 2005). Eine Inhibition des Tumorwachstums von > 80 % wurde unter Pertuzumab bei einer Serumkonzentration von 5 – 25 mg/ml in Xenograft-Tumormodellen bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und metastasiertem Mammakarzinom beobachtet (Malik et al. 2003). Das Vorhandensein von HER2/HER3-Heterodimeren erscheint prädiaktiv für das Ansprechen auf Pertuzumab im Mammakarzinom-Xenograft-Modell (Nahta et al. 2004).

Auch in Abwesenheit einer HER2-Überexpression (IHC [Immunhistochemie]: IHC HER2 3+ oder FISH+ [Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung] positiv) zeigt Pertuzumab in vitro eine deutliche antitumorale Aktivität (Tumore mit geringer oder mäßiger HER2-Expression, [IHC HER2 1+ bzw. IHC HER2 2+]; Agus et al 2002, Schaefer et al. 1997, Liu & Kern 2002, Gianni et al. 2010): Zum Beispiel wird beim Mammakarzinom mit geringer HER2-Expression sowohl die In-vitro-Proliferation als auch das Wachstum am Xenograft mit Pertuzumab inhibiert. Leider konnte dieser Effekt in vivo im Rahmen einer klinischen Studie beim HER2-negativen Mammakarzinom nur mehr in äußerst geringem Ausmaß nachgewiesen werden (Gianni et al. 2010). Beim HER2-überexprimierenden Xenograft-Modell konnte durch die Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab ein starker synergistischer Effekt in Bezug auf das Tumorwachstum beobachtet werden (Nahta et al. 2004). Sowohl die Rate an kompletten Remissionen als auch eine weitere Metastasierung konnten durch die Kombination positiv beeinflusst werden (Agus et al. 2005). Obwohl Pertuzumab ebenfalls eine ADCC vermittelt, ist die Wirkung dieser Therapie – im Vergleich zu Trastuzumab –

deutlich weniger von der ADCC abhängig. Pertuzumab erhöht die Trastuzumab-induzierte Wirkung auf die ADCC im Sinne eines additiven, nicht aber eines synergistischen Effekts (El-Sahwi et al. 2010, Scheuer et al. 2009).

4.2. Dosislimitierende Toxizitäten und maximal tolerable Dosis

In den beiden publizierten Phase-I-Studien zur Untersuchung einer Pertuzumab-Monotherapie (Agus et al. 2005, Yamamoto et al. 2009) wurde keine maximal tolerable Dosis (MTD) erreicht, und insgesamt wurde nur eine dosislimitierende Toxizität (DLT) mit einem asymptotischen, selbstlimitierenden Anstieg der Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) vom Schweregrad 3 beschrieben (Yamamoto et al. 2009). In Kombination mit Capecitabin trat keine DLT auf (Albanell et al. 2008), und in Kombination mit Docetaxel erwiesen sich bei einer Dosis von 840/420 mg Pertuzumab und 100 mg/m² Docetaxel eine febrile Neutropenie und eine Fatigue Grad 3 bei zwei von fünf Patienten dosislimitierend (Attard et al. 2007).

Die empfohlene Phase-II-Dosierung von Pertuzumab in Kombination mit 75 mg/m² Docetaxel sind 420 mg nach einer Initialdosis von 840 mg alle drei Wochen.

5. Wirksamkeit

5.1. Fortgeschrittenes Mammakarzinom

5.1.1. HER2-negatives Mammakarzinom

Im Xenograftmodell zeigte Pertuzumab eine Hemmung des Tumorwachstums auch bei fehlender HER2-Überexpression, vermutlich durch Blockierung einer Liganden-stimulierten HER2-Heterodimer-Bildung (Malik et al. 2003, Agus et al. 2002).

Tabelle 1: Phase-II-Studien beim metastasierten Mammakarzinom

Studie/Referenz	n	Population	Design	Therapie	Ergebnisse
Gianni et al. 2010	78	HER2-negativ nach Versagen von ≥ 2 Therapielinien	multizentrisch, offen, randomisiert	Pertuzumab-Monotherapie 840 LD/420 mg q3w – 1.050 mg q3w	CBR 7,7 % PFS 1,5 bzw. 1,4 Mo
BO17929/NCI-06-C-0035 Baselga et al. 2010	66	HER2-positiv nach Versagen von Trastuzumab	multizentrisch, offen, einarmig, Simon-two-stage-Design	Trastuzumab + Pertuzumab	ORR 24,2 % CBR 50 % PFS 5,5 Mo
BO17929/NCI-06-C-0035 Cortes et al. 2012	29		dritte Kohorte	Pertuzumab-Monotherapie	ORR 3,4 % CBR 10,3 % PFS 1,7 Mo
	17			+ Trastuzumab-Reinduktion nach Progress unter Pertuzumab-Monotherapie	ORR 17,6 % CBR 41,2 % PFS 4,0 Mo
Portera et al. 2008	11		einarmig	Trastuzumab + Pertuzumab	ORR 18 % CBR 45 % PFS 6 Wo frühzeitig wegen Kardiotoxizität abgebrochen

CBR = Rate an klinischem Nutzen, LD = Initialdosis, Mo = Monate, ORR = Objektive Ansprechrage, PD = Progrediente Erkrankung, PFS = Medianes progressionsfreies Überleben, q3w = alle drei Wochen, SD = Stabile Erkrankung, Wo = Wochen

Basierend auf diesen präklinischen Daten wurde Pertuzumab als Monotherapie bei vortherapierten HER2-negativen Patientinnen in zwei unterschiedlichen Dosierungen untersucht (Arm A: 840 mg-Startdosierung, gefolgt von 420 mg alle drei Wochen; Arm B: 1.050 mg alle drei Wochen ohne Startdosierung). Wegen des geringen Benefits zum Zeitpunkt der vordefinierten Interimsanalyse wurde diese multizentrische, randomisierte Phase-I-Studie nach dem Einschluss von 78 Patientinnen vorzeitig beendet. Die Clinical Benefit Rate (CBR) lag gesamt bei 7,7 % (vier Krankheitsstabilisierungen [stable disease; SD]), zwei partielle Remissionen (PR) mit einer medianen Dauer von 8,6 Monaten (Variationsbreite: 5,1 – 17,4 Monate) in Arm A und 7,9 Monate (Variationsbreite: 7,2 – 8,6 Monate) in Arm B (siehe Tabelle 1). Zwei Patientinnen in Arm A (4,9 %) erreichten eine PR für eine Dauer von 4,2 (Leberläsion) bzw. 7,2 Monaten (Hautläsion). Das mediane progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) betrug 1,5 Monate (95 % CI, 1,3 – 2,7 Monate) im Arm A und 1,4 Monate (95 % CI, 1,3 – 2,8 Monate) im Arm B (Gianni et al. 2010).

Bei HER2-negativen Mammakarzinompatientinnen zeigte Pertuzumab keinen klinischen Benefit, weshalb dieses Medikament bei dieser Patientengruppe nicht weiter untersucht wurde.

5.1.2. HER2-positives Mammakarzinom nach Versagen der Standardtherapie

Phase-II-Studie BO17929. Bei 66 HER2-positiven Pa-

Tabelle 2: Ergebnisse der Phase-IIIb-Erstlinien-Studie CLEOPATRA

Parameter	D/T + Pertuzumab (n = 402)	D/T + Placebo (n = 406)	Hazard Ratio	p-Wert
ORR (%) ¹	69	80		p = 0,001
CBR (%) ¹	90	95		k.A.
PFS (Mo) ^{1,2}	18,5 ¹ / 18,7 ²	12,4 ^{1,2}	0,621	< 0,0001 ¹
OS (Mo) ²	nicht erreicht	37,6	0,66	0,0008

CBR = Rate an klinischem Nutzen, D = Docetaxel; Mo = Monate, ORR = Objektive Ansprechrate, OS = Medianes Gesamtüberleben, PFS = Medianes progressionsfreies Überleben, T = Trastuzumab
Quelle: ¹ Baselga et al. 2012; ² Swain et al. 2013a

tientinnen (medianes Alter 54 Jahre) wurde in der multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie BO17929 eine Trastuzumab/Pertuzumab-Kombination nach Progredienz auf eine Trastuzumab-basierte Therapie untersucht (Baselga et al. 2010). Insgesamt 70 % der Patientinnen waren mit einem Anthrazyklin sowie 41 % mit einem Taxan vorbehandelt, und 79 % wiesen eine viszerale Metastasierung auf (53 % Lebermetastasen, 38 % Lungenmetastasen).

Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug 24 % (fünf CR [8 %] und elf PR [17 %]), und die CBR (definiert als CR [complete response], PR oder SD > 6 Monate) lag bei 50 %. Das PFS lag bei 5,5 Monaten (Variationsbreite: 0,9 – 17 Monate; 80 % CI: 18 – 31 Monate), und die mediane Dauer des Therapieansprechens betrug 5,8 Monate. Ein Therapieansprechen sowie eine anhaltende stabile Erkrankung zeigten sich trotz multipler Vortherapien, viszeralen Metastasen und relativ hoher Tumorlast. Es bestand jedoch ein Trend für eine höhere Wirksamkeit bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen, niedriger Tumorlast und längerer Trastuzumab-Vortherapie.

Pertuzumab zeigte bei diesen vortherapierten HER2-positiven Patientinnen in Kombination mit Trastuzumab ein gutes Therapieansprechen. Ob dieser Therapieerfolg durch Pertuzumab alleine oder durch die Kombination mit Trastuzumab zustande kommt, wurde anschließend in einer dritten Patientenkohorte untersucht (Cortes et al. 2012). Insgesamt 29, unter einer Trastuzumab-basierten Therapie progrediente Patientinnen erhielten eine Pertuzumab-Monotherapie (840 mg-Startdosierung, gefolgt von 420 mg alle drei Wochen). Die ORR lag bei 3,4 % (eine PR) und die CBR bei 10,3 % (Dauer 5,3 – 8,4 Monate, im Median 8,1 Monate). Das mediane PFS betrug 1,7 Monate (80 % CI 1,4 – 6,7 Monate).

Nach Progression unter Pertuzumab erhielten 17 Patientinnen derselben Kohorte zusätzlich Trastuzumab bei Weiterführung der Pertuzumab-Therapie (Cortes et al. 2012). Mit einer ORR von 17,6 % (drei PR) und einer CBR von 41,2 % (Dauer: 7,0 bis 23,5 Monate, im Median 10,3 Monate) zeigte sich ein deutlich besseres Ansprechen im Vergleich zur vorhergehenden Therapielinie mit Pertuzumab-Monotherapie. Auch das PFS war mit 4,0 Monaten (80 % CI, 1,4 – 8,4 Wochen) länger.

Tabelle 3: Phase-II-Studien zur neoadjuvanten Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom

Studie/Referenz	n	Design	Therapie	Ergebnisse
NEOSPHERE Gianni et al. 2012	417	I Ib multizentrisch randomisiert, offen vierarmig	(A) D + T (B) D + T + P (C) T + P (D) D + P	pCR 29 vs. 46 vs. 17 vs. 24 % (B vs. A: p = 0,0141; C vs. A: p = 0,019); ORR 81 vs. 88 vs. 66 vs. 74 %
TRYPHAENA Schneeweiss et al. 2011	225	II multizentrisch, randomisiert 3 experimentelle Arme	(A) FEC + T + P -> D + T + P (B) FEC -> D + T + P (C) D + C + T + P	pCR 62 vs. 57 vs. 66 %; ORR 92 vs. 95 vs. 90 %

P = Pertuzumab, T = Trastuzumab, D = Docetaxel, FEC = 5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid, C = Carboplatin, pCR = Pathologisch komplette Remission, ORR = Objektive Ansprechrate

Die Pertuzumab-Monotherapie ist deutlich weniger aktiv als Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab. Die Kombination Pertuzumab/Trastuzumab bewirkt auch nach einer sequenziellen Vortherapie mit beiden Substanzen ein Therapieansprechen.

Eine weitere einarmige Phase-II-Studie, welche die Kombination Pertuzumab/Trastuzumab bei HER2-positiven Patientinnen nach Progress unter Trastuzumab untersuchte, wurde aufgrund von Kardiotoxizität vorzeitig beendet (Portera et al. 2008). Bei sechs von elf Patientinnen (54 %) kam es zu einem Abfall der linksventrikulären Auswurfraction (left ventricular ejection fraction, LVEF). Mit einer CBR von 46 % und einer ORR von 18 % war das Therapieansprechen vergleichbar mit den von Baselga et al. (2010) publizierten Ergebnissen. Das etwas schlechtere Ansprechen ist wohl durch die prognostisch schlechtere Patientengruppe (27 % Hormonrezeptor-positiv vs. 50 % in der Studie von Baselga) sowie auch der kleinen Patientenanzahl bedingt.

5.1.3. Erstlinientherapie im metastasierten Setting

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Phase-IIIB-Studie CLEOPATRA untersuchte die Wirksamkeit von Pertuzumab als Erstlinientherapie beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom (Baselga et al. 2012). Alle 808 Patientinnen (medianes Alter 54 Jahre) erhielten Docetaxel plus Trastuzumab und wurden randomisiert zwischen Pertuzumab und Plazebo. Eine antihormonelle Therapielinie vor Studieneinschluss war ebenso erlaubt wie eine (neo-)adjuvante Taxan-haltige Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab. Der primäre Endpunkt, das PFS, konnte durch die Hinzunahme von Pertuzumab im Vergleich zur Kontrollgruppe um 6,1 Monate verlängert werden (18,5 vs. 12,4 Monate, HR 0,62; 95 % CI 0,51 – 0,75; $p < 0,001$). Ein derartig ausgeprägter Zugewinn an absoluten Monaten gegenüber der Standardtherapie konnte bisher in keiner anderen Studie bei metastasiertem Mammakarzinom gezeigt werden. Das Gesamtüberleben wurde ebenfalls signifikant verlängert (HR 0,66; 95 % CI 0,52 – 0,84; $p = 0,0008$; Swain et al. 2013a) und die ORR von 69 % auf 80 % erhöht ($p = 0,001$; Baselga et al. 2012, siehe Tabelle 2).

In den vordefinierten Subgruppenanalysen (Vortherapie, Alter, ethnische Herkunft, Hormonrezeptor-Status, viszerale/nicht viszerale Metastasierung) profitierten alle Patientinnen von der Pertuzumab-Kombination. Das Ansprechen der kleinen, bereits (neo-)adjuvant mit Trastuzumab vorbehandelten Gruppe (zehn bzw. zwölf Prozent) unterschied sich auch nicht von jener, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie ohne Trastuzumab erhalten hatten (HR: 0,62 vs. 0,60).

5.2. Neoadjuvante Therapie des frühen Mammakarzinoms

Zwei Phase-II-Studien mit insgesamt 642 Patientinnen unter-

Tabelle 4: Phase-III-Studie CLEOPATRA: Nebenwirkungen

Nebenwirkung (%)	D/T + Pertuzumab		D/T + Plazebo	
	Grad 1/2	Grad 3/4	Grad 1/2	Grad 3/4
Diarrhö	59	9	43	5
Alopecie	60	0	60	< 1
Neutropenie	4	49	4	46
Übelkeit	43	1	42	1
Fatigue	35	2	34	3
Rash	36	1	23	1
Appetitverlust	28	2	25	2
Mukosaentzündung	26	1	19	1
Asthenie	25	2	29	2
periphere Ödeme	24	< 1	29	1
Obstipation	15,0	0	24	1
febrile Neutropenie	0	13	0	7
trockene Haut	11	0	5	0

D = Docetaxel; T = Trastuzumab; Quelle: Swain et al. 2013a

suchten die Wirksamkeit einer Pertuzumab-haltigen Kombinationstherapie im neoadjuvanten Setting: NEOSPHERE und TRYPHAENA (Schneeweiss et al. 2011, Gianni et al. 2012, siehe Tabelle 3).

Phase-II-Studie NEOSPHERE. In NEOSPHERE wurden vier Arme mit je 107 Patientinnen miteinander verglichen (Randomisierung 1:1:1:1). Drei davon beinhalteten Docetaxel in Kombination mit entweder Pertuzumab alleine (Arm D), Pertuzumab zusammen mit Trastuzumab (Arm B) oder Trastuzumab alleine (Arm A). Der vierte Arm (Arm C) war Chemotherapiefrei, bestehend nur aus der Kombination der beiden Antikörper. Der primäre Endpunkt, die Rate an pathologisch kompletten Remissionen (pCR) in der Brust, war im Dreierkombinations-Arm B statistisch signifikant höher als in allen anderen Armen (A: 29,0 %, B: 45,8 %, C: 16,8 %, D: 24,0 %; B vs. A: $p = 0,0141$; B vs. D: $p = 0,003$). Die Chemotherapie-freie Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab zeigte eine pCR-Rate von 17 % (Gianni et al. 2012).

Phase-II-Studie TRYPHAENA. In TRYPHAENA wurden 225 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom zur Zuteilung in einem von drei experimentellen Armen randomisiert, in denen jeweils eine duale Antikörpertherapie mit Pertuzumab und Trastuzumab verabreicht wurde: in Arm A für sechs Zyklen zusammen mit FEC (Fluorouracil, Epirubicin, Cy-

clophosphamid) gefolgt von Docetaxel, in Arm B für drei Zyklen zusammen mit Docetaxel nach Abschluss von FEC und in Arm C für sechs Zyklen zusammen mit Carboplatin und Docetaxel. Die pCR-Rate lag in allen drei Armen bei ca. 60 % (61,6 % vs. 57,3 % vs. 66,2 %), wobei der Anthrazyklin-freie Arm C mit rund 66 % die numerisch höchste pCR-Rate zeigte. Bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren lag die pCR-Rate in Arm C sogar bei 83,8 % (*Schneeweiss et al. 2011*).

Beide neoadjuvanten Phase-II-Studien belegen eine hohe Wirksamkeit der Kombinationstherapie bestehend aus Chemotherapie, Trastuzumab und Pertuzumab in Bezug auf die pCR. Es liegen jedoch für beide Studien noch keine Daten zum Langzeitüberleben vor.

Eine Phase-III-Studie der German Breast Group (GeparSep-to) verwendet Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab bereits als Standardtherapie für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms.

6. Verträglichkeit und Komplikationen

Insgesamt erscheint Pertuzumab sehr gut verträglich. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind, neben einem geringen kardiotoxischen Potenzial, eine Verstärkung der Chemotherapie-induzierten Neutropenie mit Erhöhung des Risikos für eine febrile Neutropenie, Diarrhö sowie Hautausschlag (siehe Tabelle 4). Vereinzelt wurden Hypersensitivitätsreaktionen berichtet.

Kardiotoxizität. Da HER2 (ErbB2) und HER4 (ErbB4) nicht nur an Tumorzellen, sondern auch an Kardiomyozyten exprimiert werden, wo sie einen kardioprotektiven Effekt ausüben, kann die Blockade dieser Wachstumsfaktor-Rezeptoren potenziell kardiotoxisch wirken (*Crone et al. 2002*). Diese Nebenwirkung ist bekannt für den Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab. Im Gegensatz zu Anthrazyklin-induzierter Kardiotoxizität führt Trastuzumab nicht zu strukturellen Veränderungen im Myokard, und der Effekt scheint weder mit der Kumulativdosis zuzunehmen, noch dauerhaft zu sein (*Ewer et al. 2005*). Die myokardiale Dysfunktion im Rahmen einer Anti-HER2-Therapie, so nimmt man an, resultiert aus dem Verlust der Tertiärstruktur kontraktile Proteine (*Sawyer et al. 2002*). Da Pertuzumab ebenfalls an HER2 bindet und die Dimerisierung mit HER4 wie auch die Homodimerisierung verhindert, könnte es ähnlich wie Trastuzumab kardiotoxisch wirken bzw. die Kardiotoxizität von Trastuzumab oder Anthrazyklinen verstärken.

In den vier Phase-I-Studien, die als Vollpublikation vorliegen (*Agus et al. 2005, Attard et al. 2007, Albanell et al. 2008, Yamamoto et al. 2009*), wurde lediglich in einer ein Abfall der linksventrikulären Funktion (LVEF) von $\geq 10\%$ bei drei von 17 Patientinnen beschrieben. Alle drei Patientinnen blieben asymptomatisch, und bei einer erholte sich die Herzfunktion bis zum Studienabschluss wieder (*Attard et al. 2007*). In einer

kleinen Studie mit elf Brustkrebspatientinnen wurde speziell die kardiale Toxizität von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab untersucht. Sechs Patientinnen (54 %) erfuhren einen Abfall der LVEF, zwei davon hatten einen Abfall von $\geq 15\%$, eine davon erwies sich als symptomatisch und benötigte eine medikamentöse Therapie. Die Studie wurde deshalb vorzeitig beendet (*Portera et al. 2008*).

Zwölf Phase-II-Studien wurden zur Analyse der Kardiotoxizität gepoolt. Insgesamt 599 Patientinnen wurden mit Pertuzumab allein ($n = 331$), in Kombination mit einer nicht-Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie ($n = 175$) oder zusammen mit Trastuzumab ($n = 93$) behandelt. Ein asymptomatischer Abfall der LVEF wurde bei jeweils 6,9 %, 3,4 % und 6,5 % der Patientinnen gemessen. Eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickelte sich bei 0,3 %, 1,1 % und 1,1 % der Patientinnen (*Lenihan et al. 2012*).

In der einzigen vorliegenden Phase-III-Studie (CLEOPATRA) gab es keine Anzeichen für eine erhöhte Kardiotoxizität durch die Zugabe von Pertuzumab zu Trastuzumab und Docetaxel. Ein Abfall der LVEF, asymptomatisch oder symptomatisch, wurde sogar im Placeboarm häufiger dokumentiert als im Verumarm (alle Grade: 8,3 % vs. 4,4 %; Grad 3: 2,8 % vs. 1,2 %).

Hämatologische Nebenwirkungen. Pertuzumab erhöht in geringem Ausmaß die Rate an unkomplizierten und febrilen Neutropenien von parallel applizierten Chemotherapien. In einer japanischen Phase-I-Studie betrug die Rate an Grad-1/2-Neutropenien während einer Pertuzumab-Monotherapie 22 % (*Yamamoto et al. 2009*). In Kombination mit Docetaxel stellte die febrile Neutropenie eine dosislimitierende Toxizität dar (zwei von elf Patientinnen), (*Attard et al. 2007*), und in der Phase-III-Studie CLEOPATRA war die Rate an febriler Neutropenie im Pertuzumab-haltigen Arm um 6,2 % höher als im Placeboarm (13,8 vs. 7,6 %). Die Häufigkeit von Grad-3/4-Neutropenien lag im Docetaxel-Arm (75-100 mg/m²) im Vergleich zum Kontrollarm (46 %) bei 49 % (*Baselga et al. 2012*). Im chemotherapiefreien Arm der neoadjuvanten TRYPHAENA-Studie (Pertuzumab plus Trastuzumab), lag die Rate an Grad-3-Neutropenien bei einem Prozent ohne Auftreten von febrilen Episoden. Anämien der Grade 1/2 wurde in Phase-I-Studien mit Pertuzumab bei 28 bis 33 % der Patientinnen beschrieben, eine relevante Thrombozytopenie wurde nicht dokumentiert (*Agus et al. 2005, Yamamoto et al. 2009*).

Gastrointestinale Nebenwirkungen. Diarrhö stellt eine der häufigsten Nebenwirkungen von Pertuzumab dar, vor allem in Kombination mit Docetaxel und Capecitabin. Bereits als Monotherapie wurde eine Frequenz von 43 bis 61 % von Grad-1/2-Diarrhöen beschrieben (*Agus et al. 2005, Yamamoto et al. 2009*). In Kombination mit Trastuzumab lag die Rate bei 28 % (*Gianni et al. 2012*) und in Kombination mit Capecitabin bei 72 % (*Albanell et al. 2008*). In Kombination mit Docetaxel

wurden auch Grad-3-Diarrhöen berichtet (acht vs. fünf Prozent im Placeboarm; *Baselga et al. 2012*). Als weitere gastrointestinale Nebenwirkungen wurden Übelkeit, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen sowie Stomatitis dokumentiert (*Agus et al. 2005, Attard et al. 2007, Albanell et al. 2008, Baselga et al. 2012*).

Weitere Nebenwirkungen. Eine weitere Hauptnebenwirkung von Pertuzumab, der Hautausschlag, lässt sich durch die Blockade der Dimerisierung mit HER1 (EGFR) erklären. Allerdings wird der Hautausschlag in Phase-I-Studien nicht als akneiform beschrieben und gleicht somit nicht den bekannten Hautveränderungen unter Anti-EGFR-Therapien. Die Häufigkeit von Grad-1/2-Läsionen wird mit 11 – 50 % berichtet (*Agus et al. 2005, Yamamoto et al. 2009, Gianni et al. 2012*). In einer Metaanalyse von Phase-II/III-Studien mit insgesamt 1.726 Patienten (Pertuzumab, n = 1.157; Kontrollen, n = 569) betrug die Inzidenz von Hautläsionen der Grade 1/2 25 % und Läsionen der Grade 3/4 ein Prozent. Der Effekt scheint nicht dosisabhängig zu sein (*Drucker et al. 2012*).

Vereinzelte Hypersensitivitätsreaktionen mit Fieber und Schüttelfrost im Rahmen der Verabreichung beobachtet. Andere Symptome wie Dyspnoe, Bronchospasmus, Tachykardie oder Hypotonie wurden nicht verzeichnet (*Agus et al. 2005, Yamamoto et al. 2009, Gianni et al. 2012*).

Eine weitere häufig berichtete Nebenwirkung von Pertuzumab ist Fatigue (*Agus et al. 2005, Albanell et al. 2008, Yamamoto et al. 2009, Gianni et al. 2012*). Im Vergleich zu Placebo war jedoch die Häufigkeit in der Phase-III-Studie CLEOPATRA nicht signifikant erhöht (38 vs. 37 %; *Baselga et al. 2012*).

7. Dosierung und Verabreichung

Bei Patientinnen, die mit Pertuzumab behandelt werden sollen, muss der HER2-positive Tumorstatus vor Therapiebeginn immunhistochemisch (IHC 3+) und/oder durch In-situ-Hybridisierung (ISH Ratio ≥ 2) mittels eines validierten Tests verifiziert werden.

Die empfohlene Anfangsdosis von Pertuzumab beträgt 840 mg, verabreicht als 60-minütige intravenöse Infusion, gefolgt von Erhaltungsdosen zu 420 mg, die im Abstand von drei Wochen über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht werden.

Im Falle einer linksventrikulären Dysfunktion muss die Pertuzumab-Therapie entsprechend den Angaben in der Fachinformation unterbrochen werden (*Fachinformation 2013*).

In Kombinationstherapien mit Pertuzumab beträgt die Trastuzumab-Dosierung initial 8 mg/kg KG und 6 mg/kg KG für Erhaltungsdosen und die initiale Docetaxel-Dosierung 75 mg/m² alle drei Wochen, die je nach individueller Verträglichkeit auf 100 mg/m² gesteigert werden kann.

8. Zulassungsstatus

Basierend auf den Daten der CLEOPATRA-Studie erfolgte

im Juni 2012 die Zulassung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Erstlinienbehandlung des HER2-positiven metastasierten oder lokal rezidivierenden inoperablen Mammakarzinoms durch die Food and Drug Association und im März 2013 durch die European Medicines Agency.

9. Bewertung und Aussichten

Mit Pertuzumab steht nun eine weitere, hochpotente Substanz für die Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms zur Verfügung. Die eindrucksvollen Daten der CLEOPATRA-Studie in der Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebs, die eine hochsignifikante und auch klinisch sehr relevante Verlängerung des progressionsfreien Intervalls um mehr als sechs Monate zeigen (*Baselga et al. 2012*), sind durchaus geeignet, einen neuen Therapiestandard in dieser Indikation zu definieren. Dies umso mehr, da durch die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel keine wesentliche Toxizitätserhöhung und vor allem keinerlei Erhöhung der potenziellen Kardiotoxizität dokumentiert werden musste (*Portera et al. 2008, Swain et al. 2013b*).

Die weiteren, bereits vorliegenden Daten aus Palliativtherapie-Studien lassen aber schon jetzt vermuten, dass sich dieser positive Therapieeffekt durch Pertuzumab wahrscheinlich nicht nur auf die Erstlinientherapie beschränkt und daher möglicherweise das „Multiple-line-Therapiekonzept“, d.h. Wechsel der zytostatischen Kombinationspartner unter Beibehaltung der HER2-Doppelmodulation mit Trastuzumab und Pertuzumab, weitere therapeutische und prognostische Vorteile für die betroffenen Patienten bringen kann. Ergebnisse dzt. laufender Studien bleiben hier allerdings noch abzuwarten. Auch die zytostatikafreie Kombinationstherapie mit Pertuzumab und Trastuzumab alleine erscheint durchaus in einigen klinischen Situationen eine valide Therapieoption darzustellen, da dieser Therapieansatz in Phase-II-Studien bereits gute Aktivität bei minimaler Toxizität gezeigt hat.

Im neoadjuvanten Setting mit kurativem Therapieansatz können mit der HER2-Doppelmodulation ebenfalls eindrucksvolle Ergebnisse im Sinne einer signifikanten Erhöhung der Rate an pathologischen Komplettremissionen erzielt werden, und es ist zu erwarten, dass auch für diese Indikation die Zulassung der Behörden erfolgen wird. Besonders bemerkenswert erscheint im Rahmen der NEOSPHERE-Studie (*Gianni et al. 2012*) aber die Tatsache, dass die chemotherapiefreie Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab in der Lage war, bei 17 % der Patientinnen den invasiven Tumoranteil der Primärtumore komplett zu eradizieren. Die entsprechende internationale Studie (APHINITY/ABCSG-39) rekrutiert sehr gut, sodass mit entsprechenden Ergebnissen in ca. drei Jahren gerechnet werden könnte.

Die Zulassung von Pertuzumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, HER2-positiven Mammakarzinoms eröffnet

nun für alle betroffenen Patientinnen und Patienten den Zugang zu einer hocheffektiven und gut verträglichen Therapieoption in der Routinetherapie. Durch die signifikante und klinisch relevante Prognoseverbesserung durch Pertuzumab im fortgeschrittenem Stadium und basierend auf den bereits bekannten

Daten in der neoadjuvanten Situation und den zu erhoffenden Ergebnissen der adjuvanten Studie erscheint daher die Erwartung berechtigt, dass Pertuzumab zur weiteren Prognoseverbesserung des HER2-positiven Mammakarzinoms essenziell beitragen kann.

Expertenkommentar

von Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universitäts-Klinikum Heidelberg

Pertuzumab hemmt als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse die Liganden-abhängige Dimerisierung von HER2 und wirkt damit komplementär zu Trastuzumab. Die Kombination beider Antikörper ermöglicht eine effektivere Blockade des HER2-Signalweges als Trastuzumab alleine und bietet damit eine neue, wirksame Behandlungsoption bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom. In der CLEOPATRA-Studie führte die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab und Docetaxel in der Erstlinientherapie des HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinoms zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Progressions-freien und des Gesamtüberlebens sowie zu einer höheren Ansprechrates. Wegen der zahlreichen Folgetherapien gelingt es beim metastasierten Mammakarzinom nur selten, einen Überlebensvorteil zu zeigen. Im Pertuzumab-Arm traten vor allem während der parallelen Gabe von Docetaxel etwas mehr Diarrhoeen und febrile Neutropenien auf. Darüber hinaus war die Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel genauso gut verträglich wie die alleinige Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel. Die Lebensqualität wurde durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab nicht negativ beeinflusst, langfristig sogar eher verbessert. Die Wirksamkeitsvorteile waren so deutlich, dass die Pertuzumab-haltige Kombination von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) mit dem höchsten Empfehlungsgrad (AGO ++) versehen wurde. Sie sollte daher jeder Patientin mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom angeboten werden, bei der die Indikation für eine Erstlinienchemotherapie besteht. Die Empfehlung gilt auch für Patienten, die (neo)adjuvant mit Trastuzumab vorbehandelt wurden. In einer post-hoc Analyse war der günstige Effekt von Pertuzumab unabhängig von einer Trastuzumab-Vorbehandlung. Künftige Studien werden zeigen, ob die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab auch in Kombination mit anderen Chemotherapien einen vergleichbaren Wirksamkeitsvorteil erzielt wie mit Docetaxel. In Analogie zum alleinigen Einsatz von Trastuzumab wird vermutet, dass die Wirkungsverstärkung durch die zusätzliche Pertuzumab-Gabe Chemotherapie-unabhängig ist. Zudem wurde die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab schon in klinischen Studien beim frühen, nicht-metastasierten, HER2-positiven Mammakarzinom getestet und hat hier vielversprechende Ergebnisse in den beiden neoadjuvanten Therapiestudien TRYPHAENA und NEOSPHERE erzielt. Diese Studienergebnisse haben zur beschleunigten Zulassung von Pertuzumab durch die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde schon für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven, primären Mammakarzinoms geführt.

Fazit für die Praxis

- Die Kombination der Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab ermöglicht eine effektivere Blockade des HER2-Signalweges als Trastuzumab alleine und bietet damit eine neue, wirksame Behandlungsoption bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom
- Pertuzumab ist für alle Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom zugelassen, die für die metastasierte Erkrankung noch keine Chemotherapie und keine anti HER2-gerichtete Behandlung erhalten haben.
- Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab und Docetaxel erhöht nicht nur die Ansprechrates und ermöglicht eine Verlängerung des progressions-freien Überlebens, sondern verbessert auch signifikant und klinisch relevant das Gesamtüberleben.
- Der Überlebensvorteil ist weitgehend unabhängig vom Hormonrezeptorstatus und von einer Trastuzumab-Vorbehandlung in der Neo-/adjuvanz
- Die Dreierkombination Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel ist nahezu so verträglich wie die alleinige Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel. Insbesondere die kardiale Sicherheit ist offenbar nicht beeinträchtigt.

Die Autoren

Univ.-Prof. Dr. Richard Greil,
Dr. Simon Peter Gampenrieder,
Dr. Gabriel Rinnerthaler
Universitätsklinik für Innere Medizin III
der Landeskrankenanstalten Salzburg

Dr. Michael Hubalek
Brustgesundheitszentrum Tirol
Department für Gynäkologie und Geburtshilfe
Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Günther Steger
Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Onkologie
Medizinische Universität Wien

Abkürzungen

ADCC	Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität	HR	Hazard Ratio
CBR	Klinischer Nutzen (CR+PR+SD)	IgG	Immunglobulin G
CR	Vollständiges Ansprechen	IHC	Immunhistochemie
CI	Konfidenzintervall	LD	Initialdosis
DLT	Dosislimitierende Toxizität	LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor	MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
FEC	5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid	MTD	Maximal tolerable Dosis
HER	Humaner, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor	ORR	Objektive Ansprechrate
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung	OS	Gesamtüberleben
		PFS	Progressionsfreies Überleben
		PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
		pCR	Pathologisch komplette Remission
		PR	Partielles Ansprechen
		SD	Krankheitsstabilisierung

Literatur

- Adams CW, Allison DE, Flagella K et al.: Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, Pertuzumab; *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55(6): 717-27
- Agus DB, Akita RW, Fox WD et al.: Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth; *Cancer Cell* 2002; 2(2):127-37
- Agus DB, Gordon MS, Taylor C, et al. Phase I clinical study of Pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer; *J Clin Oncol* 2005; 23 (11): 2534-43
- Albanell J, Montagut C, Jones ET et al.: A phase I study of the safety and pharmacokinetics of the combination of Pertuzumab (rhuMab 2C4) and Capecitabine in patients with advanced solid tumors; *Clin Cancer Res* 2008; 14(9): 2726-31
- Attard G, Kitzen J, Blagden SP et al.: A phase Ib study of Pertuzumab, a recombinant humanized antibody to HER2, and Docetaxel in patients with advanced solid tumours; *Br J Cancer* 2007; 97(10): 1338-43
- Baselga J, Gelmon KA, Verma S et al.: Phase II trial of Pertuzumab and Trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior Trastuzumab therapy; *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1138-1144
- Baselga J, Cortes J, Kim SB et al.: Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for metastatic breast cancer; *N Engl J Med* 2012; 366(2): 109-119
- Bossenmaier B, Hasmann M, Koll H et al.: Presence of HER2/HER3 heterodimers predicts antitumor effects of Pertuzumab (Omnitarg) in different human xenograft models; *Proc Am Assoc Cancer Res* 2004; 45: 1232; Abstract 5342
- Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E et al.: Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer; *Ann Oncol* 2013; 24(2): 273-282
- Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV et al.: Pertuzumab monotherapy after Trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of Trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer; *J Clin Oncol* 2012; 30(14): 1594-600
- Crone SA, Zhao YY, Fan L et al.: ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy; *Nat Med* 2002; 8(5): 459-65
- Dawood S, Broglio K, Buzdar AU et al: Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review; *J Clin Oncol* 2010; 28(1); 92-98
- Drucker AM, Wu S, Dang CT et al.: Risk of rash with the anti-HER2 dimerization antibody Pertuzumab: a meta-analysis; *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(2): 347-54
- El-Sahwi K, Bellone S, Cocco E et al.: In vitro activity of Pertuzumab in combination with Trastuzumab in uterine serous papillary adenocarcinoma; *Br J Cancer* 2010; 102(1): 134-43
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB et al.: Reversibility of Trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment; *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7820-6
- Fachinformation Pertuzumab (Perjeta®); http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf; Stand April 2013
- Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF et al.: Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2 Pertuzumab complex; *Cancer Cell* 2004; 5(4): 317-28
- Friess T, Bauer S, Burger AM et al.: In vivo activity of recombinant humanized monoclonal antibody 2C4 in xenografts is independent of tumor type and degree of HER2 overexpression; *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl. 7): 149; Abstract 496
- Gianni L, Llado A, Bianchi G et al.: Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer; *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1131-7
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al.: Efficacy and safety of neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial; *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 25-32
- Hubalek M, Brantner C & Marth C: Role of Pertuzumab in the treatment of HER-2-positive breast cancer; *Breast Cancer: Targets and Treatments* 2012; 4: 65-73
- Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E et al.: A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy; *Cancer Res* 2008; 68(14): 5878-87
- Lenihan D, Suter T, Brammer M et al.: Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with Pertuzumab; *Ann Oncol* 2012; 23(3): 791-800

- Lewis GD, Lofgren JA, McMurtrey AE et al.: Growth regulation of human breast and ovarian tumor cells by heregulin: Evidence for the requirement of ErbB2 as a critical component in mediating heregulin responsiveness *Cancer Res* 1996; 56(6): 1457-65
- Liu J & Kern JA: Neuregulin-1 activates the JAK-STAT pathway and regulates lung epithelial cell proliferation; *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27(3): 306-13
- Malik MA, Totpal K, Balter I et al.: Dose-response studies of recombinant humanized monoclonal antibody 2C4 in tumor xenograft models; *Proc Am Assoc Cancer Res* 2003; 44: 150; Abstract 773
- Mann M, Sheng H, Shao J et al.: Targeting cyclooxygenase 2 and HER-2/neu pathways inhibits colorectal carcinoma growth; *Gastroenterology* 2001; 120(7): 1713-9
- Mendoza N, Phillips GL, Silva J et al.: Inhibition of ligand-mediated HER2 activation in androgen-independent prostate cancer; *Cancer Res* 2002; 62(19): 5485-8
- Nahta R, Hung M-C & Esteva FJ: The HER-2-targeting antibodies Trastuzumab and Pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells; *Cancer Res* 2004; 64(7): 2343-6
- Ng CM, Lum BL, Gimenez V et al.: Rationale for fixed dosing of Pertuzumab in cancer patients based on population pharmacokinetic analysis; *Pharm Res* 2006; 23(6): 1275-84
- Portera CC, Walshe JM, Rosing DR et al.: Cardiac toxicity and efficacy of Trastuzumab combined with Pertuzumab in patients with [corrected] human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer; *Clin Cancer Res* 2008; 14(9): 2710-6
- Sawyer DB, Zuppinger C, Miller TA et al.: Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1beta and anti-erbB2: potential mechanism for Trastuzumab-induced cardiotoxicity; *Circulation* 2002; 105(13): 1551-4
- Schaefer G, Fitzpatrick VD & Sliwkowski MX: Gamma-Heregulin: a novel heregulin isoform that is an autocrine growth factor for the human breast cancer cell line, MDA-MB-175. *Oncogene* 1997; 15(12): 1385-94
- Scheuer W, Friess T, Burtscher H et al.: Strongly enhanced antitumor activity of Trastuzumab and Pertuzumab combination treatment on HER2positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009; 69(24): 9330-6
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al.: Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab concurrent or sequential with an Anthracycline-containing or concurrent with an Anthracycline-free standard regimen: A randomized phase II study (TRYPHAENA); *SABCS* 2011: Abstract S5-6
- Swain SM, Kim S-B, Cortés J et al.: Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study; *Lancet Oncol* 2013a; 14(6): 461-71
- Swain SM, Ewer MS, Cortés J et al.: Cardiac Tolerability of Pertuzumab Plus Trastuzumab Plus Docetaxel in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in CLEOPATRA: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study; *Oncologist* 2013b; 18(3): 257-64
- Totpal K, Balter I, Akita RW et al.: Targeting ErbB2/HER2's role as a coreceptor with rhuMab2C4 inhibits Erb/HER ligand-dependent signaling and proliferation of ovarian tumor cell lines; *Proc Am Assoc Cancer Res* 2003; 44: 151; Abstract 776
- Yamamoto N, Yamada Y, Fujiwara Y, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of HER2-targeted rhuMab 2C4 (Pertuzumab, RO4368451) in Japanese patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2009; 39(4): 260-6