

DER ARZNEIMITTELBRIEF

www.der-arzneimittelbrief.de

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
Dietrich von Herrath,
Wolf-Dieter Ludwig,
Walter Thimme

Schriftleitung
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,
Jochen Schuler, Walter Thimme
Mitarbeiter
Matthias Döring, Andreas Michalsen

Jahrgang 40
Nr. 6
Berlin
Juni 2006

Trastuzumab in der adjuvanten Therapie des HER-2-positiven Mammakarzinoms: Vielversprechende Ergebnisse, aber zahlreiche offene Fragen

Zusammenfassung: Insgesamt vier bis heute publizierte Phase-III-Studien mit unterschiedlichem Design und noch kurzer Beobachtungsdauer an etwa 7000 Patientinnen haben übereinstimmend eine signifikante Verlängerung des erkrankungs- bzw. rezidivfreien Überlebens durch Trastuzumab (Herceptin®) in der adjuvanten Therapie (Chemo- ± Hormontherapie) von Frauen mit HER-positivem Mammakarzinom ergeben. In zwei dieser Studien, die gemeinsam ausgewertet wurden, zeigte sich auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um knapp 3% nach drei Jahren. Trastuzumab wird nach der im Mai 2006 erfolgten Erweiterung der Zulassung in Zukunft Bestandteil adjuvanter Therapiekonzepte bei Frauen mit HER-positivem Mammakarzinom sein. Dabei sollte sich die Gabe am Design der HERA- bzw. B31-Studie orientieren und aufgrund der langen Halbwertszeit eine dreiwöchentliche Applikation gewählt werden. Die Therapie mit Trastuzumab sollte spätestens 2-3 Monate nach Ende der Primärtherapie begonnen werden. Ergebnisse zur Wirksamkeit von Trastuzumab, ergänzend zur Hormontherapie und ohne vorausgegangene Chemotherapie, liegen für die adjuvante Situation nicht vor. Angesichts der sehr hohen Kosten von Trastuzumab und zahlreicher offener Fragen zur optimalen Gabe im Rahmen der adjuvanten Therapie sind unbedingt weitere randomisierte klinische Studien nötig. Sie müssen insbesondere die am besten geeignete Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab und die Dauer der Trastuzumab-Therapie klären. Die unter Trastuzumab häufige Kardiotoxizität erfordert vor, während und nach der Gabe gründliche kardiologische Untersuchungen, einschließlich regelmäßiger Bestimmungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Die in den randomisierten klinischen Studien verwendeten kardialen Ausschlusskriterien und die detaillierten Angaben in der Fachinformation zur Kardiotoxizität von Herceptin® müssen unbedingt beachtet werden.

Grundlagen und klinische Situation: Der humane „Epidermal growth factor receptor 2“ (HER2) gehört zur Familie der epidermalen Rezeptoren für Wachstumsfaktoren, die als transmembranäre Glykoproteine über Tyrosinkinase-Aktivität verfügen und wichtige zelluläre Prozesse, wie Wachstum und Differenzierung, regulieren (1). HER2 wird in ca. 25-30% der Mammakarzinome infolge Genamplifikation oder vermehrter Produktion des Proteins verstärkt exprimiert (1, 2). Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Überexpression von HER2 mit aggressiverem Verlauf des Mammakarzinoms sowie häufigeren Rezidiven und höherer Letalität bei *nodal-* Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom

Inhalt

Trastuzumab in der adjuvanten Therapie des HER-2-positiven Mammakarzinoms: Vielversprechende Ergebnisse, aber zahlreiche offene Fragen	41
Lehren aus der Phase-I-Studie mit dem monoklonalen Antikörper TGN 1412	45
Tamoxifen in der adjuvanten Hormontherapie bei HER2/neu-positivem Mammakarzinom	46
Sirolimus-assoziierte Pneumonitis	47
Leserbrief	
Unseriöse Orthokin-Therapie	48

Dosisangaben ohne Gewähr

assoziiert ist (2). Demgegenüber ist die klinische Bedeutung des HER2-positiven Mammakarzinoms bei *nodal-negativen* Patientinnen weniger klar, zumal in den klinischen Studien die Methoden zum Nachweis einer HER2-Überexpression häufig variierten und Ergebnisse zum Teil auf retrospektiven Subgruppenanalysen basierten (2). Wir haben 1999 auf den Einsatz von Trastuzumab, einem gegen die extrazelluläre Domäne von HER2 gerichteten humanisierten monoklonalen Antikörper als neue Behandlungsstrategie bei Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom hingewiesen (3). Inzwischen sind auch die Zwischenanalysen von drei großen, randomisierten klinischen Studien zum Einsatz von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom publiziert worden (4, 5). An der Planung der Studien waren Genentech (San Francisco, USA) bzw. Hoffmann-La Roche (Basel, Schweiz) beteiligt, und sie wurden von diesen Firmen finanziell unterstützt. Wegen ihrer positiven Ergebnisse haben diese Studien sowohl in der medizinischen Fachliteratur (1, 6) als auch in der Laienpresse ein großes Echo gefunden. Gleichzeitig wurden diese Studien aber aufgrund der z.T. noch sehr kurzen Beobachtungsdauer, methodischer Mängel, zahlreicher offener Fragen zum optimalen Einsatz von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie und wegen der noch unklaren kardialen Sicherheit von Trastuzumab auch kritisch kommentiert (7-12). Am 27. April 2006 wurde vom „Committee for Medicinal Products for Human Use“ (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine Änderung der Zulassung von Trastuzumab empfohlen („Positive opinion“), und am 24. Mai 2006 hat die Europäische Gemeinschaft der Erweiterung der Zulassung von Trastuzumab zugestimmt. Als neues Anwendungsgebiet von Trastuzumab wurde die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom im Frühstadium nach Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit indiziert) aufgenommen. Trastuzumab sollte nur bei Patientinnen angewendet werden, deren Tumore eine mittels valider Untersuchungsmethoden nachgewiesene HER2-Überexpression oder -Genamplifikation aufweisen.

FS.B
1375
ZB MED