

## Neue Wege in der 1st- und 2nd-Line-Therapie **mHER Zukunft beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom**

Stuttgart (5. Juli 2012) - Für Frauen mit HER2-positivem Mammakarzinom besteht ein dringender Bedarf an neuen, effektiven und verträglichen Therapieoptionen. Denn trotz enormer Fortschritte in den vergangenen Jahren, ist die Erkrankung bei vielen Patientinnen progredient. Zwei ganz neue Strategien für die 1st- und 2nd-Line-Therapie im metastasierten Stadium stellen der HER2-Dimerisierungs-Inhibitor Pertuzumab und das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) in Aussicht. Aktuelle Studiendaten belegen bereits heute: Beide Wirkstoffe haben ein großes Potenzial, die Prognose und Lebensqualität der betroffenen Frauen entscheidend zu verbessern. Anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) erläuterten Professor Nadia Harbeck, München, und Professor Andreas Schneeweiss, Heidelberg, in einem Pressegespräch der Roche Pharma AG die innovativen Wirkmechanismen beider Substanzen sowie aktuelle Ergebnisse aus den Phase-III-Zulassungsstudien.

Mit der Entwicklung von Trastuzumab (Herceptin®) wurde vor über einem Jahrzehnt eine neue Ära in der Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms eingeleitet. Dank des monoklonalen Antikörpers ist der zuvor prognostisch äußerst ungünstige positive HER2-Status heute in der adjuvanten und meta-stasierten Situation ein signifikanter Überlebensvorteil [1].

Ab 2013 wird die bewährte Antikörpertherapie neben der intravenösen Verabreichung zusätzlich auch als subkutane Formulierung zur Verfügung stehen. Aktuelle Ergebnisse der Zulassungsstudie HannaH belegen die gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Behandlung mit Trastuzumab [2]. Den Patientinnen ermöglicht diese Weiter-entwicklung eine einfachere Therapie ohne Infusion und Port.

## Überlebensvorteil durch umfassende HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab

Einen ganz neuen Ansatz für die 1st-Line-Therapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms ermöglicht die Entwicklung des monoklonalen Antikörpers Pertuzumab: Als erstes Medikament wurde Pertuzumab speziell zur Inhibition der HER2-Dimerisierung entwickelt. Wie Trastuzumab richtet sich auch Pertuzumab gegen den HER2-Rezeptor, greift aber an einem anderen Epitop der HER2-Domäne an. Die Kombination der beiden komplementären Wirkmechanismen ermöglicht eine umfassende Blockade der tumorspezifischen HER2-Signalwege. Aktuelle Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie bestätigen die Wirksamkeit dieser dualen Strategie: Patientinnen, die gegen die metastasierte Erkrankung zuvor nicht behandelt worden waren, haben einen signifikanten Überlebensvorteil, wenn sie zur aktuellen Standardtherapie Trastuzumab plus Docetaxel den HER2-Dimerisierungs-Inhibitor (HDI) Pertuzumab erhalten — entsprechende Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) werden noch in diesem Jahr präsentiert. Gleichzeitig bewirkt die zusätzliche Gabe von Pertuzumab eine signifikante

Ver-längerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von median 12,4 auf 18,5 Monate (HR = 0,62;  $p < 0,0001$ ) und eine Verbesserung der objektiven Ansprechrate (ORR) von 69,3 auf 80,2 % ( $p = 0,0011$ ) [3]. Die neue Substanz zeichnet sich durch ein günstiges Sicherheitsprofil aus: Die Abbruchraten unter dem Pertuzumab-Regime waren vergleichbar mit der aktuellen Standardtherapie (6,1 vs. 5,3 %) — unter Pertuzumab wurde kein Anstieg kardialer Ereignisse beobachtet [4, 5]. „Mit Pertuzumab steht uns schon bald eine hocheffektive und gut verträgliche neue Therapieoption zur Verfügung, die unseren Patientinnen einen deutlichen klinischen Vorteil bietet“, betonte Schneeweiss. „Das ist ein weiterer wichtiger Fortschritt in der Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms.“ In den USA ist Pertuzumab bereits seit Juni 2012 unter dem Handelsnamen Perjeta™ als First-Line-Therapie im metastasierten Stadium zugelassen — das positive Votum der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wird für Ende 2012 erwartet.

## **Dualer Angriff auf den Tumor: Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1**

Das innovative Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 steht ebenfalls für eine vollkommen neue zielgerichtete Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom. „Mit der Entwicklung von T-DM1 ist es gelungen, die bewährte Antitumoraktivität von Trastuzumab mit dem hochwirksamen Zytostatikum DM1 zu einem ganz neuen Wirkmechanismus zu verbinden“, erklärte Harbeck. „Während Trastuzumab selektiv tumorspezifische HER2-Signalwege blockiert und die Tumorzellen für die körper-eigene Abwehr markiert, wird DM1 erst im Inneren der Tumor-zellen aktiviert und zerstört diese gezielt von innen heraus.“

In der 2nd-Line-Therapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms ist dieser innovative Wirkmechanismus von T-DM1 der bewährten Kombination Capecitabin (Xeloda®) und Lapatinib hinsichtlich zentraler klinischer Endpunkte überlegen — das zeigen Ergebnisse der Studie EMILIA, die erstmals auf dem ASCO 2012 präsentiert wurden. So verlängerte T-DM1

das mediane PFS signifikant von 6,4 auf 9,6 Monate (HR = 0,65;  $p < 0,0001$ ). Zugleich war T-DM1 der Kombinationstherapie hinsichtlich der objektiven Ansprechrate (ORR, 43,6 vs. 30,8 %) sowie der Ein- und Zwei-Jahres-Überlebensrate (84,7 vs. 77 % bzw. 65,4 vs. 47,5 %) überlegen. Reife Daten zum mittleren OS liegen aktuell noch nicht vor — eine Interimsanalyse zeigt jedoch bereits heute einen tendenziellen Überlebensvorteil für die Patientinnen im T-DM1-Arm. Neben der gesteigerten Wirksamkeit profitieren die Patientinnen von der geringeren systemischen Belastung: Infolge des tumorspezifischen Wirkmechanismus traten unerwünschte Ereignisse ( $\geq$  Grad 3) im T-DM1-Arm deutlich seltener auf (40,8 vs. 57 %) [6]. „Die Ergebnisse der EMILIA-Studie sind beeindruckend“, so Harbeck. „Aller Voraussicht nach wird T-DM1 die Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms bereits in naher Zukunft entscheidend verändern.“

## Quellen

1. Wirkstoffe im Profil: Trastuzumab (Herceptin®), 1. Auflage, München 2010  
Jackisch C et al., EBCC 2012

2. Baselga J et al., N Engl J Med 2012; 366: 109-119
3. Baselga J et al., J Clin Oncol 2012, 30 (Suppl), Abstract #597
4. Ewer M et al., J Clin Oncol 2012, 30 (Suppl), Abstract #53
5. Blackwell K et al., J Clin Oncol 2012; 30 (Suppl): Abstract #LBA1

---

*Quelle: Pressekonferenz der Firma Roche  
Pharma zum Thema "mHER Zukunft beim*

*HER2-positiven metastasierten Brustkrebs.  
Neue Wege in der 1st und  
2nd-Line-Therapie"; am 05.07.2012 in  
Stuttgart (hB).*