

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Perjeta® (Pertuzumab)

Indikation

Perjeta® ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Bewertung

Perjeta® (Pertuzumab) wurde aufgrund der Ergebnisse einer placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zugelassen. Die Patientinnen erhielten Docetaxel plus Trastuzumab und zusätzlich entweder Pertuzumab oder Placebo. Die Studie ist publiziert, aber noch nicht abgeschlossen.

Primärer Endpunkt war das durch eine unabhängige Stelle beurteilte progressionsfreie Überleben (independent review facility (IRF) progression-free survival (PFS)). Es zeigte sich ein um 6,1 Monate (Median) längeres IRF-PFS im Pertuzumab-Arm.

Es wurden Überlebensraten von 94 %, 81 % und 66 % vs. 89 %, 69 % und 50 % im Placebo-Arm bei 12, 24 bzw. 36 Monaten dokumentiert.

Schwere Nebenwirkungen wurden im Pertuzumab-Arm häufiger berichtet (35,6 %) als im Placebo-Arm (28 %).

Die Untergruppe der mit Trastuzumab vorthherapierten Patientinnen betrug nur 10 % der Studienpopulation, was für die gegenwärtige Versorgungssituation nicht sehr repräsentativ ausfällt.

Diese Daten zeigen eine Wirksamkeit von Pertuzumab in der untersuchten Studienpopulation. Ob sich die Ergebnisse bei älteren, schwerer erkrankten, und stärker vorthherapierten Patientinnen reproduzieren lassen, bleibt offen.

Pharmakologie und klinische Studien

Bei 15–20 % der Patientinnen mit Mammakarzinom findet sich bei der histologischen Untersuchung der Biopsien oder des Resektates eine Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2), welcher über Signalwege (wie MAPK, PI3K/Akt, STAT etc.) die Zellproliferation fördert, die Apoptose hemmt und daher mit einer erhöhten Tumoraggressivität, höheren Rezidivraten und erhöhter Mortalität assoziiert ist.

Pertuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper der Klasse IgG, welcher an HER2 bindet (aber an einem anderen Epitop als der bereits zugelassene HER2-Antikörper Trastuzumab). Er blockiert die Heterodimerisierung von HER2 mit HER1, HER3 und HER4. Die Signaltransduktion durch HER2 soll über die Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab effektiver blockiert werden als mit Trastuzumab alleine. Außerdem kann Pertuzumab, anders als Trastuzumab, eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität induzieren.

In die Zulassungsstudie (CLEOPATRA) wurden 808 Patienten eingeschlossen; 806 waren weiblich, bei 99,5 % war der ECOG¹ Status 0–1 (d. h. Allgemeinstatus: 0 = uneingeschränkt, 1 = gehfähig), das mediane Alter betrug 54 Jahre, 15,7 % der Studienpopulation waren über 65 Jahre; 46,5 % hatten zuvor eine systemisch wirksame Therapie und 10 % Trastuzumab erhalten. Die Patientinnen erhielten 75 mg/m² Docetaxel i.v. alle drei Wochen für mindestens 6 Zyklen und Trastuzumab initial 8 mg/kg i.v. als Initialdosis gefolgt anschließend von 6 mg/kg i.v. alle drei Wochen. Je nach Randomisierung erhielten die in den Therapiearm randomisierten Patienten dann zusätzlich eine Initialdosis von 840 mg Pertuzumab i.v. und

¹ Eastern Cooperative Oncology Group

anschließend 420 mg i.v. alle drei Wochen; die anderen Patientinnen erhielten Placebo.

Es zeigte sich ein längeres IRF-PFS im Pertuzumab-Arm mit einem Median von 18,5 Monaten (95 % Konfidenzintervall [CI] 15–23) vs. 12,4 Monate (95 % CI 10–13) im Placebo-Arm (stratifizierte Hazard Ratio (HR) 0,62 (95 % CI 0,51–0,75; $p < 0,0001$).

Ein sekundärer Endpunkt war unter anderem das Gesamtüberleben (OS). Die Daten zum OS waren zur Zeit der Zwischenanalyse nicht vollständig, da der Median im Pertuzumab-Arm nicht erreicht war; im Placebo-Arm war der Median des OS 37,6 Monate. Der Überlebensvorteil im Pertuzumab-Arm (HR 0,66; 95 % CI 0,52–0,84; $p = 0,0008$) wurde durch Überlebensraten von 94 %, 81 % und 66 % vs. 89 %, 69 % und 50 % im Placebo-Arm bei 12, 24 bzw. 36 Monaten beobachtet. Weitere sekundäre Endpunkte der Studien waren das Untersucher-beurteilte PFS (investigator-assessed (IA) PFS), die objektive Ansprechrate (objective response rate (ORR)), die Ansprechdauer und die Zeit bis zur Symptomprogression.

Die Daten des IA-PFS bestätigten die Auswertung des IRF-PFS. Die Ansprechrate war 80,2 % im Pertuzumab-Arm und 69,3 % im Placebo-Arm. Die mediane Dauer des Ansprechens war 87,6 Wochen im Pertuzumab-Arm und 54,1 Wochen im Placebo-Arm. Bezüglich der Zeit bis zur Symptomprogression konnte jedoch kein Unterschied zwischen den Therapiearmen festgestellt werden.

Nebenwirkungen traten bei fast allen Patienten auf (99,8 % im Pertuzumab-Arm und 98,5 % im Placebo-Arm). Häufigste Nebenwirkungen im Pertuzumab-Arm waren Diarrhöe, Haarverlust und Neutropenie. Im Vergleich zum Placebo-Arm traten im Pertuzumab-Arm häufiger auf: Diarrhöe, Entzündungen der Schleimhäute, Hautveränderungen, Juckreiz und febrile Neutropenie. Schwere Nebenwirkungen traten, wie oben beschrieben, häufiger im Pertuzumab-Arm auf.

Die Studie zeigt eine Verlängerung des PFS um sechs Monate im Median (HR = 0,62; 95 % CI 0,51–0,75) durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zur Kombination von Trastuzumab und Docetaxel als Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal rezidivierten Mammakarzinoms. Ein Vorteil des Pertuzumab-Arms auch in Bezug auf das OS wurde beschrieben (siehe oben); da die Studie noch nicht abgeschlossen und die Studienpopulation eher jung und in überdurchschnittlich gutem Allgemeinzustand ist, muss dieses Ergebnis aber erst noch durch längeres Follow-up und eine Reproduktion im Kontext anderer Studien bestätigt werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Leukopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Anämie, Überempfindlichkeit/anaphylaktische Reaktion, infusionsbedingte Reaktion/Zytokin-Freisetzungssyndrom, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysgeusie, verstärkte Tränensekretion, Dyspnoe, Husten, Diarrhöe, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie, Alopezie, Exanthem, Nagelveränderungen, Pruritus, trockene Haut, Myalgie, Arthralgie, Mukositis/Schleimhautentzündung, Schmerzen, Ödem, Pyrexie, Fatigue, Asthenie.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Paronychie, linksventrikuläre Dysfunktion (einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz), Pleuraerguss, Schüttelfrost.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): interstitielle Lungenerkrankung.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Pharmakokinetische Untersuchungen ergaben keine pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder Docetaxel oder Gemcitabin oder Erlotinib oder Capecitabin.

Kontraindikationen: **Überempfindlichkeit** gegen den Wirkstoff Pertuzumab oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- **Linksventrikuläre Dysfunktion (LVEF) (inklusive kongestive Herzinsuffizienz):** Eine Reduktion der LVEF ist als Folge der Gabe von HER2-wirksamen Arzneimitteln bekannt, dies gilt auch für Pertuzumab. Insbesondere nach Anthrazyklin-Therapie oder nach Strahlentherapie des Thorax ist das Risiko für einen Abfall der LVEF erhöht. Pertuzumab wurde

bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht angewendet: LVEF-Werte von $\leq 50\%$ vor der Behandlung; kongestive Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese; Abfall der LVEF auf $< 50\%$ während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab; oder potenziell reduzierte linksventrikuläre Funktion bei nicht kontrollierbarer Hypertonie, rezenter Myokardinfarkt, schwerwiegenden behandlungsbedürftigen Rhythmusstörungen oder einer kumulativen Anthrazyklin-Exposition von $> 360 \text{ mg/m}^2$ für Doxorubicin oder einer äquivalenten Summendosis für die anderen Medikamente dieser Gruppe (z. B. Epirubicin). Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Pertuzumab und während der Behandlung bei jedem dritten Zyklus untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. Ist die LVEF $< 40\%$ oder $40\text{--}45\%$, und war der Ausgangswert vor Behandlungsbeginn $> 10\%$ darüber, sollten Pertuzumab und Trastuzumab ausgesetzt werden und innerhalb von drei Wochen eine erneute Untersuchung der LVEF erfolgen. Sollte sich die LVEF dann nicht bessern oder absinken, muss die Therapie Pertuzumab und Trastuzumab eventuell abgesetzt werden, es sei denn, der Nutzen für den individuellen Patienten überwiegt das Risiko.

- **Infusionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie:** Pertuzumab kann Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während und bis zu 60 Minuten nach Verabreichung der ersten Infusion und während und bis zu 30–60 Minuten nach jeder darauffolgenden Infusion von Pertuzumab empfohlen. Wenn eine Infusionsreaktion auftritt, sollte die Infusion verlangsamt oder unterbrochen und angemessene medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Patienten sollten untersucht und bis zum vollständigen Abklingen der Symptome überwacht werden. Pertuzumab muss nach Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen Grad 4 gemäß NCI-CTCAE²-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distress-Syndrom dauerhaft abgesetzt werden.
- **Febrile Neutropenie:** Patienten, die mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, haben vor allem während der ersten drei Zyklen der Behandlung ein erhöhtes Risiko für eine febrile Neutropenie. Diese kann mit einer höheren Inzidenz von Mukositis und Diarrhöe assoziiert sein.

² National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Perjeta® (Pertuzumab)	
Ältere Patienten	Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten > 75 Jahren liegen nur sehr begrenzte Daten vor.
Kinder und Jugendliche	Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Für das Anwendungsgebiet metastasierter Brustkrebs gibt es in der pädiatrischen Population keinen relevanten Einsatz von Perjeta®.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Nierenfunktionsstörung: Aufgrund der begrenzten verfügbaren pharmakokinetischen Daten können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es kann keine spezifische Dosierungsempfehlung gegeben werden.
Anwendung bei Schwangeren	Reproduktionstoxisch. Schwangerschaft vermeiden. Bei beiden Geschlechtern sollte während und bis mindestens sechs Monate nach der letzten Behandlung je eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Perjeta® wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, muss – unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung mit Perjeta® für die Mutter – die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung abzubrechen.

Dosierung und Kosten

Perjeta® (Pertuzumab)		
Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten für 18 Zyklen [€] ^{2,3}
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Initialdosis: 840 mg anschließend: 420 mg alle 3 Wochen + Trastuzumab/Docetaxel	73.512,14 + Trastuzumab/Docetaxel

Stand Lauertaxe: 01.06.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); Kosten für Begleitmedikation und Material sind nicht enthalten; ³Kosten für das erste Behandlungsjahr.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Perjeta®](#), erschienen am 02.04.2013.