

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Längeres Gesamtüberleben mit CDK4/6-Inhibitor plus endokriner Therapie

Frauen mit metastasiertem hormonrezeptorpositiven (HR+), HER2-negativen (HER2-) Brustkrebs profitieren signifikant von der Zugabe eines CDK4/6-Hemmers zur endokrinen Therapie. Bezüglich Ribociclib zeigte die finale, explorative Analyse der MONALEESA-3-Studie (1) nach median 56,3 Monaten ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) von 53,7 Monaten (vs. 41,5 Monate; HR: 0,73). Aktuelle OS-Daten nach median 73,3 Monaten Follow-up unter Palbociclib in der PALOMA-3-Studie (3) zeigten, dass der Überlebensvorteil in der Zweitlinientherapie mehr als 6 Jahre anhielt.

MONALEESA-3 mit Ribociclib: OS-Vorteil bereits in der Erstlinie

Frühere Resultate dieser Phase-III-Studie (2) hatten bereits unter Ribociclib (Kisqali®) plus Fulvestrant in der Erst- und Zweitlinie bei postmenopausalen Patientinnen deutliche Überlebensvorteile gegenüber der Placebo/Fulvestrant-Therapie gezeigt. In dieser vorletzten Auswertung (Follow-up: 53 Monate) lag das mediane OS unter Placebo/Fulvestrant bei 40,0 Monaten, unter Ribociclib/Fulvestrant war das OS noch gar nicht erreicht (HR: 0,72; 95%-KI: 0,57–0,92) (1a). Anlässlich des ASCO-Kongresses 2021 stellte Studienleiter D. Slamon nun eine explorative Analyse nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 56,3 Monaten vor (Daten-Cut-off: 30.10.2020). Für die Studie wurden Patientinnen mit HR+, HER2- fortgeschrittenen Brustkrebs für die Erst- oder die Zweitlinientherapie rekrutiert. Randomisiert wurde im Verhältnis 2:1 zu Ribociclib/Fulvestrant respektive Placebo/Fulvestrant. Nach einer Beobachtungszeit von jetzt mehr als 4 Jahren lag das mediane OS in der Population mit Ribociclib bei 53,7 (vs. 41,5) Monaten. Damit war das Mortalitätsrisiko um 27,3% verringert (HR: 0,726; 95%-KI: 0,588–0,897).

In der Erstlinientherapie war das OS verlängert (median «nicht erreicht» vs. 51,8 Monate; HR: 0,64), in der Zweitlinientherapie ebenfalls (median 39,7 vs. 33,7 Monate; HR: 0,78). Ein Überlebensvorteil fand sich in vielen Subgruppen, ferner war die Zeit bis zur Chemotherapie unter der Studienmedikation deutlich verlängert.

PALOMA-3 mit Palbociclib: Klinisch bedeutsamer OS-Vorteil noch nach 6 Jahren

Aktualisierte OS-Daten wurden auch zur PALOMA-3-Studie präsentiert, und zwar nach inzwischen 73,3 Monaten (3). Letzte Daten nach der Analyse hatten nach medianem Follow-up von 44,8 Monaten ein OS mit Palbociclib (Ibrance®)/Fulvestrant von 34,9 (vs. 28,0) Monaten (HR: 0,814; 95%-KI: 0,644–1,029) ergeben. In der randomisierten Doppelblindstudie wurde die Behandlung mit Palbociclib/Fulvestrant versus Placebo/Fulvestrant ebenfalls im Verhältnis 2:1 in der Zweitlinie untersucht. Die postmenopausalen Patientinnen (HR+, HER2-) hatten ein Fortschreiten ihrer Krankheit nach endokriner Therapie erlitten.

Die neue OS-Analyse zeigte, dass sich die Lebensverlängerung unter der Studienmedikation mit längerer Beobachtungszeit

fortsetzte (HR: 0,806; 95%-KI: 0,654–0,994). Die 5-Jahres-OS-Rate betrug 23,3 Prozent (95%-KI: 18,7–28,2) unter Palbociclib/Fulvestrant versus 8 Prozent (95%-KI: 11,2–23,3). Der Überlebensvorteil wurde in den meisten Subgruppen beobachtet, ausser bei endokrin resistenten Patientinnen oder jenen, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten.

DAWNA-1 mit Dalpiciclib: Verdoppeltes PFS in der Zweitlinie

Interessante Resultate mit dem neuen CDK4/6-Hemmer Dalpiciclib zeigte eine multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie mit gleichem Design.

361 Patientinnen, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war, wurden ebenfalls im Verhältnis 2:1 zu Dalpiciclib/Fulvestrant respektive Placebo/Fulvestrant randomisiert. Primärer Endpunkt war das durch die Prüfarzte gemessene PFS. Beim Cut-off-Datum (15. 11. 2020) waren in 71,4 Prozent der Fälle Krankheitsprogression oder Tod eingetreten, und die geplante Zwischenanalyse wurde vorgenommen.

Nach medianer Beobachtungszeit von 10,5 Monaten hatte die Studienkombination das PFS mehr als verdoppelt (15,7 vs. 7,2 Monate; HR: 0,42; 95%-KI: 0,31–0,58). Die PFS-Raten, die zusätzlich von einem unabhängigen Komitee ermittelt wurden, waren konsistent. Auch die Zeit bis zur Therapieindikation war unter der Dalpiciclibkombination verlängert. Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse noch nicht «reif». Häufigste Grad-3- bis -4-Nebenwirkungen waren Neutropenie (84,2% vs. 0%) und Leukopenie (62,1% vs. 0%). Diesbezügliche Therapieabbrüche wurden bei 2,5 versus 3,3 Prozent der Patientinnen dokumentiert; insgesamt wurde über unerwünschte Begleitwirkungen bei 5,8 gegenüber 6,7 Prozent berichtet.

Das Fazit lautet, dass es sich bei Dalpiciclib/Fulvestrant um eine neue Therapieoption handelt, denn die Studie verbesserte signifikant das PFS (primärer Endpunkt) bei beherrschbarem Nebenwirkungsprofil. ▲

Bärbel Hirrle

Quelle: Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO virtual), Mai/Juni 2021

Quellen:

1. Slamon DJ et al.: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). ASCO 2021 virtual; Abstract #1001 (oral abstract session).
2. Slamon JD, Neven P, Chia S et al.: Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. NEJM 2020; 382: 514-524. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
3. Cristofanilli M et al.: Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. ASCO 2021 virtual; Abstract #1000 (oral abstract session).
4. Xu B et al.: Dalpiciclib versus placebo plus fulvestrant in HR+/HER2- advanced breast cancer that relapsed or progressed on previous endocrine therapy (DAWNA-1): A multicenter, randomized, phase 3 study. ASCO 2021 virtual; Abstract #1002 (oral abstract session).