

Fortgeschrittener HR-positiver, HER2-negativer Brustkrebs

Verlängertes Gesamtüberleben mit PI3K- und CDK4/6-Hemmer bei Hochrisikopatientinnen

Auf dem diesjährigen ESMO-Jahreskongress wurden erneut spannende Studienergebnisse bei fortgeschrittenen Hochrisikokarzinomen der Brust präsentiert; bei den Hormonrezeptor-(HR-)positiven Tumoren stach die Therapie mit dem PI3K-Hemmer Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant heraus, da ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) von 8 Monaten erzielt wurde. Bei stark vorbehandelten Patientinnen wurde unter dem CDK4/6-Hemmer Abemaciclib plus Tamoxifen (gegenüber der Monotherapie) ein signifikant verbessertes OS erreicht.

Phase-III-Studie SOLAR-1

Etwa 40% der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs tragen PI3KCA-Genmutationen, wodurch es zu Hyperaktivierung des Phosphoinositol-3-Kinase-(PI3K-)Signalwegs und schliesslich zu Endokrinresistenz kommt. Für die Betroffenen, die eine schlechte Prognose haben, bedeuten die PI3K-Hemmer eine Hoffnung auf ein verlängertes Überleben.

Die SOLAR-1-Studie (1) untersuchte Wirksamkeit und Verträglichkeit des PI3K-Hemmers *Alpelisib* (300 mg, oral) (*Piqray*[®]) plus *Fulvestrant* (500 mg, intramuskulär) versus *Plazebo plus Fulvestrant* bei chemotherapienaiven Patientinnen und Patienten, die unter Aromatasehemmertherapie einen Krankheitsprogress erfahren hatten. Die Studie randomisierte 572 postmenopausale Frauen und auch Männer mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs 1:1 zu *Alpelisib/Fulvestrant* respektive *Plazebo/Fulvestrant*. Stratifiziert wurde nach Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen sowie einer vorgängigen CDK4/6-Hemmer-Therapie. In der Kohorte mit PI3KCA-mutiertem Tumor wurde das OS mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

In einer früheren Analyse waren bereits signifikante Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens (PFS) (der primäre Endpunkt der Studie) unter *Alpelisib plus Fulvestrant* nachgewiesen worden: Das PFS betrug 11,0 versus 5,7 Monate (Hazard Ratio [HR]: 0,65; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,50–0,85; $p < 0,001$). In der neueren Analyse wur-

den nun die OS-Daten bei den Patienten ermittelt; bei der Erstanalyse waren die OS-Daten noch unreif.

Mehr als 8 Monate verlängertes Gesamtüberleben

Nach einem medianen Follow-up von 30,8 Monaten betrug das OS in der Studiengruppe 39,3 Monate gegenüber 31,4 Monaten in der Kontrollgruppe. Das entsprach einer HR von 0,86 (95%-KI: 0,64–1,15; $p = 0,15$), welche klinisch wichtig war, aber nicht ganz die vorgeschriebene statistische Signifikanz traf. Der Überlebensvorteil unter *Alpelisib/Fulvestrant* gegenüber *Plazebo/Fulvestrant* zeigte sich bei Patienten mit viszeraler Erkrankung (OS: 35,1 vs. 23,0 Monate; HR: 0,75; 95%-KI: 0,52–1,08) und besonders deutlich bei Lungen- und/oder Lebermetastasen (OS: 37,2 vs. 22,8 Monate; HR: 0,68; 95%-KI: 0,46–1,00). Die durchschnittliche Zeit bis zur Chemotherapie war in der Studiengruppe markant verlängert (23,3 vs. 14,8 Monate; HR: 0,72). Die Verträglichkeit entsprach derjenigen früherer Untersuchungen.

Das Ergebnis – insbesondere zusammen mit dem signifikant verbesserten PFS – bedeutet einen klinisch relevanten Fortschritt und leitet einen neuen Standard in der Therapie bei PI3KCA-mutiertem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit der Kombination *Alpelisib/Fulvestrant* ein, auch wenn die statistische Signifikanz zum OS nicht ganz erreicht wurde. Zu beachten ist besonders auch das verlängerte OS bei Patienten mit Lungen- und/oder Lebermetastasen um rund 14 Monate.

Phase-II-Studie nextMONARCH

Ebenfalls finale OS-Daten bei Patientinnen des gleichen Klientels – Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs – ergab die Analyse der nextMONARCH-Studie, die die *Abemaciclib-Monotherapie* versus die Kombination *Abemaciclib plus Tamoxifen* untersuchte (2).

Der orale CDK4/6-Hemmer war ausführlich in den Phase-III-Studien MONARCH 2 und 3 bei metastasiertem Brustkrebs untersucht worden und zeigte in der Kombination mit Hormontherapie ein signifikant verbessertes PFS und OS gegenüber der Hormontherapie (*Fulvestrant*) plus *Plazebo*. In der Folgestudie nextMONARCH bestätigte die erste Analyse die Wirksamkeit der Monotherapie mit *Abemaciclib* (*Verzenio*[®]) bei stark vorbehandelten Patientinnen hinsichtlich des PFS und des OS, wobei also die Zugabe von *Tamoxifen* hier zunächst keine signifikanten Vorteile zeigte. Die finale Analyse (24 Monate nach Beginn der Therapie bei der letzten Patientin) zeigte anderes:

Abemaciclib mit Tamoxifen kombiniert: Signifikant längeres OS

Die multizentrische, offene Phase-II-Studie randomisierte die Patientinnen im Verhältnis 1:1:1 zu den Therapiegruppen *Abemaciclib* (150 mg) + *Tamoxifen* (20 mg) versus *Abemaciclib* (150 mg) versus *Abemaciclib plus prophylaktisches Loperamid*. Die finalen OS-Daten nach median 27,2-monatigem Follow-up wurden am ESMO-Kongress 2020 vorgetragen. Beim Cut-off (28. Juni 2019) waren 12 von den 234 eingeschlossenen Patientinnen noch am Leben.

Das Resultat ergab nun, dass die Kombination bei den stark vorbehandelten Patientinnen ein längeres mittleres OS brachte als die *Abemaciclib-Monotherapie* mit 24,2 versus 20,8 versus 17,0 Monate. Der Unterschied zur Monotherapie war statistisch signifikant.

Die HR bei Gegenüberstellung der ersten beiden Gruppen betrug 0,620 (95%-

KI: 0,397–0,969; $p = 0,034$). Die Überlegenheit beim PFS und bei der Gesamtansprechrate blieb unverändert in der Endanalyse. Die Verträglichkeit blieb gegenüber den Vorstudien konsistent (v. a. Diarrhö [61,1%], Neutropenie [49,6%], Anämie

[40,6%], Nausea [36,3%], Leukopenie [30,8%] und Fatigue [29,9%]). ■

Bärbel Hirrlinger

Quelle: ESMO 2020 Virtual Congress 2020.

Referenzen:

1. André F et al.: Overall Survival (OS) Results From SOLAR-1, a Phase 3 Study of Alpelisib (ALP) + Fulvestrant (FUL) for Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (ABC). ESMO Virtual Congress 2020, LBA18.
2. Hamilton EP et al.: nextMONARCH: Final overall survival analysis of abemaciclib monotherapy or in combination with tamoxifen in patients with HR+, HER2-metastatic breast cancer. ESMO Virtual Congress 2020, Abstract 273O.