

## Fortgeschrittenes Mammakarzinom

# Längeres Gesamtüberleben mit CDK4/6-Inhibitor plus endokriner Therapie

**Frauen mit metastasiertem hormonrezeptorpositivem (HR+), HER2-negativem (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- fortgeschrittenem 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% (95%-KI: 18,7–28,2) unter Palbociclib/Fulvestrant vs. 8% (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 Prüfärzte gemessene PFS. Beim Cut-off-Datum (15. 11. 2020) waren bei 71,4% 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 Chemotherapie-Indikation war unter der Dalpiciclib-Kombination 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% der Patientinnen dokumentiert; insgesamt wurde über unerwünschte Begleitwirkungen bei 5,8% gegenüber 6,7% 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

#### Quellen:

- 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).
- 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.
- 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).
- 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).