

## Metastasiertes Mammakarzinom

### Verbesserte Strategien mit Kombinationen und neuen Substanzen

Bei der diesjährigen Jahresversammlung der ESMO standen für die Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms insbesondere Kombinationstherapien – teilweise mit neuen Substanzen – im Fokus. Die wichtigen Ergebnisse betreffen auch Patientinnen mit triple-negativen Tumoren, die noch immer eine schlechte Prognose haben und typischerweise mit einer Chemotherapie behandelt werden.

#### Triple-negative Tumore: Atezolizumab plus nab-Paclitaxel

Die Phase-III-Studie IMpassion130 prüfte bei triple-negativen Mammakarzinomen im metastasierten Setting randomisiert und plazebokontrolliert die Sicherheit und Effektivität der zusätzlichen Gabe des PD-L1-Checkpoint-Inhibitors Atezolizumab zu nab-Paclitaxel (1). Behandelt wurde bis zum Tumorprogress oder dem Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen. Koprimäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) der ITT-Population und der PD-L1-positiven Patientinnenkohorte.

Die primäre PFS-Analyse der ITT-Population zeigte die signifikante Überlegenheit der zusätzlichen immuntherapeutischen Strategie gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Das mediane PFS wurde von 5,5 auf 7,2 Monate verlängert, nach einem Jahr waren 24 versus 18% der Patientinnen ohne Progress (HR = 0,80;  $p = 0,0025$ ). Der Therapieerfolg war deutlicher ausgeprägt bei PD-L1-positiven Patientinnen: Das mediane PFS betrug 7,5 versus 5,0 Monate und die 1-Jahres-PFS-Rate 29% versus 16% (HR = 0,62;  $p < 0,0001$ ).

#### PD-L1-positiv: Immuntherapie bringt deutlich verlängertes PFS und OS

Eine Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt von 181 (bzw. 208) Ereignissen in den beiden Studienarmen bestätigte den Trend zugunsten der immuntherapeutischen Strategie: Mit Zugabe von Atezolizumab wurde das OS von 17,6 auf 21,3 Monate verlängert, mit einer 2-Jahres-OS-Rate von 42 versus

40% (HR = 0,84;  $p = 0,0840$ ). In der Kohorte der PD-L1-positiven Studienteilnehmerinnen war das Ergebnis bereits signifikant. Im Median lebten die Patientinnen 25,0 Monate im Atezolizumabhaltigen Arm versus 15,5 Monate unter alleiniger Chemotherapie. Die 2-Jahres-OS-Rate betrug 54 versus 37% (HR = 0,62; 95%-KI: 0,45–0,86). Der Wirksamkeitsvorteil wurde für alle untersuchten Subgruppen beobachtet.

Es sprachen 56 versus 46% der Patientinnen der ITT-Population beziehungsweise 59 versus 43% der PD-L1-positiven Kohorte auf die Studienmedikation an. Eine Auswertung der Dosisintensität zeigte, dass Patientinnen im Atezolizumabhaltigen Arm über einen längeren Zeitraum nab-Paclitaxel erhalten hatten und die Immuntherapie somit die Dosisintensität von nab-Paclitaxel offensichtlich nicht beeinträchtigt. Die häufigsten Nebenwirkungen traten in beiden Studienarmen in ähnlicher Häufigkeit auf. Atezolizumab plus nab-Paclitaxel wäre damit neuer Therapiestandard beim triple-negativen Mammakarzinom, folgerten die Autoren.

#### Palbociclib-basierte Kombination für endokrin-sensitive Tumoren

Für Patientinnen mit Hormonrezeptor-(HR-)positivem, HER2-negativem Brustkrebs wurde in der PALOMA-3-Studie die Kombination des CDK4/6-Inhibitors Palbociclib plus Fulvestrant geprüft, und beim ESMO 2018 wurden nun die ersten reifen Gesamtüberlebensdaten präsentiert (2). Insgesamt 521 Patientinnen erhielten in der Phase-III-Studie 2:1-randomisiert Palbociclib plus Fulvestrant oder Plazebo plus Fulvestrant.

#### Hochsignifikante Verlängerung des PFS

Der primäre Endpunkt, eine Verlängerung des PFS, wurde hochsignifikant erreicht: Patientinnen lebten laut finaler PFS-Analyse 11,2 versus 4,6 Monate progressionsfrei (HR = 0,497;  $p < 0,0001$ ). Dieser Vorteil zugunsten der Palbociclibtherapie übertrug sich auf das Gesamtüberleben, auch wenn hier – sicherlich auch aufgrund der fehlenden statistischen Power – keine Signifikanz erreicht wurde (medianes OS: 34,9 vs. 28,0 Monate; HR = 0,814;  $p = 0,0429$ ).

Patientinnen, die sensitiv gegenüber einer früheren endokrinen Therapie waren, zeigten durch die zusätzliche Palbociclibgabe eine Verlängerung des OS von median 29,7 auf 39,7 Monate (HR = 0,721;  $p = 0,0081$ ). Patientinnen, die nicht auf eine endokrine Therapie angesprochen hatten, profitierten laut dieser Analyse nicht von Palbociclib (medianes OS: 20,2 vs. 26,2 Monate; HR = 1,137;  $p = 0,2969$ ). Weitere Auswertungen gaben Hinweise darauf, dass Palbociclib die Wirksamkeit nachfolgender Therapien nicht beeinflusst. Die Kombination von Palbociclib plus Fulvestrant sollte somit als ein Standard für vorbehandelte HR-positiv, HER2-negativ Brustkrebspatientinnen erwogen werden.

#### Netzwerk-Metaanalyse bestätigt Wirkung der CDK4/6-Inhibitoren

In einer Netzwerk-Metaanalyse wurden die Ergebnisse von sieben randomisierten Phase-III-Studien verglichen, um den Stellenwert der endokrinbasierten Therapie in der ersten Therapielinie bei Hormonrezeptor-(HR-)positivem, HER2-negativem Brustkrebs besser zu verstehen und den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren möglicherweise auf eine selektierte Patientinnenpopulation zu limitieren (3). Im Ergebnis führte die Kombination von CDK4/6-Hemmern mit nicht steroidal Aromatasehemmern oder Fulvestrant zu einer Verlängerung des PFS.

Tabelle:

**Zusammenfassung der vorläufigen Ergebnisse zur Effektivität von subkutan appliziertem Trastuzumab plus Pertuzumab i.v. und Docetaxel i.v. (mod. nach [9])**

	n	Subkutanes Trastuzumab (H SC) + intravenöses Pertuzumab (P IV) + intravenöses Docetaxel (D IV)
<b>Objektive Ansprechrates (ORR), % (95%-KI)</b>	336	74,1 (69,1; 78,7)
<b>Bestes Gesamtansprechen, n (%)</b>	336	
Komplettes Ansprechen		35 (10,4)
Partielles Ansprechen		214 (63,7)
Krankheitsstabilisierung		60 (17,9)
Krankheitsfortschreiten		16 (4,8)
nicht auswertbar		1 (0,3)
keine Bestimmung		10 (3,0)
<b>Klinische Benefitrate (CBR), % (95%-KI)</b>	412	81,1 (77,3; 84,9)
<b>1-Jahr-PFS-Rate, % (95%-KI)</b>	412	63,1 (58,4; 68,2)

Im indirekten Vergleich mit Fulvestrant wurde ebenfalls ein PFS-Benefit der CDK4/6-Inhibitoren beobachtet, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den getesteten Substanzen (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) bestand. Der PFS-Vorteil blieb auch für Patientinnen bestehen, die nur Knochen- und/oder Weichteilmetastasen aufwiesen. Es gab allerdings Hinweise zur Patientinnenselektion, die weiter überprüft werden sollten.

### PI3K-Inhibitor für Patientinnen mit selektierter Mutation

Die Phase-III-Studie SOLAR-1 prüfte die Kombination von Alpelisib, einem TKI, der die  $\alpha$ -Isoform von PI3K hemmt, plus Fulvestrant für die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs (4). Insgesamt wurden 572 Patientinnen mit Krankheitsrückfall oder Progress nach Einsatz eines Aromataseinhibitors in die Studie eingeschlossen, von denen 341 Patientinnen eine PIK3CA-Mutation aufwiesen und 231 ohne Mutation waren. Innerhalb dieser Kohorten erhielten die Frauen randomisiert Alpelisib plus Fulvestrant oder Placebo plus Fulvestrant. Der primäre Endpunkt war das PFS in der PIK3CA-mutierten Kohorte.

Durch die zusätzliche Gabe von Alpelisib zu Fulvestrant wurde das mediane PFS bei Patientinnen mit PIK3CA-Mutation von 5,7 auf 11,0 Monate verlängert (HR = 0,65;  $p = 0,00065$ ). Dieser Therapievorteil wurde über alle untersuchten Subgruppen gesehen. Patientinnen

ohne PIK3CA-Mutation zeigten bezüglich der PFS-Verlängerung keinen signifikanten Vorteil der zusätzlichen Medikation (medianes PFS: 7,4 vs. 5,6 Monate; HR = 0,85). Ein Ansprechen wurde bei 26,6% versus 12,8% der PIK3CA-mutierten Kohorte beobachtet.

Es brachen aber etwa ein Viertel der Patientinnen beider Kohorten Alpelisib plus Fulvestrant aufgrund von Nebenwirkungen ab im Vergleich zu 4 bis 5% im Placeboarm. Alpelisib plus Fulvestrant ist eine potenzielle neue Therapieoption für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und PIK3CA-Mutation nach Versagen einer endokrinen Therapie, so das Fazit der Autoren.

### Everolimus plus Exemestan in der alltäglichen Praxisroutine

In der plazebokontrollierten BOLERO-2-Studie wurde mit Everolimus plus Exemestan nach Versagen der Therapie mit nicht steroidal Aromatasehemmern bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ein PFS-Vorteil gegenüber der alleinigen Exemestantherapie beobachtet (5). Bei nahezu 60% der Studienteilnehmerinnen im Verumarm trat eine Stomatitis und bei 16% eine nicht infektiöse Pneumonitis auf. In der TANGO-Studie sollte daher das Management dieser zwei spezifischen Nebenwirkungen sowie die Effektivität der Kombinationstherapie im praktischen Alltag geprüft werden (6).

Zwischen November 2014 und März 2016 erhielten 639 Patientinnen, von denen

596 bezüglich der Sicherheit und 562 bezüglich der Effektivität ausgewertet werden konnten, Everolimus plus Exemestan. Stomatitis wurde in 77% der Fälle mit Mundwäsche, 19% mit topischen Analgetika und in 15% mit Antimykotika behandelt. Bei 87,2% der Patienten kam es zur kompletten Abheilung bei erstem Auftreten. Nicht infektiöse Pneumonitis wurde bei 40% der Patienten mit Kortikosteroiden und in 10% der Fälle mit Antibiotika behandelt. Hier kam es bei 82,5% der Patienten zu einer kompletten Ausheilung. Das mediane PFS betrug in der TANGO-Studie 6,9 Monate, 7,4 Monate für Patientinnen unter 75 Jahren und 5,7 Monate für Patientinnen  $\geq 75$  Jahre. Patientinnen ohne Viszeralmetastasierung bei Studieneinschluss waren median 8,6 Monate progressionsfrei. Die PFS-Ergebnisse waren vergleichbar mit den Daten der BOLERO-2-Studie.

### Subkutanes Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab und Docetaxel

Bei der Behandlung des metastasierten HER2-positiven Brustkrebses ist die Therapie mit intravenös verabreichtem Trastuzumab, Pertuzumab und Docetaxel aufgrund der Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie der Erstlinienstandard (7). Die PreffHer-Studie zeigte allerdings, dass mehr Patientinnen Trastuzumab in der subkutanen als in der intravenösen Formulierung bevorzugen (8).

In der einarmigen Phase-IIIb-Studie MetaPHER wurde daher die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von subku-

tanem Trastuzumab mit intravenösem Pertuzumab und Docetaxel geprüft (9). Die jüngst beim ESMO 2018 präsentierte Zwischenauswertung von 412 Patientinnen zeigte ein konsistentes Sicherheitsprofil der subkutanen Trastuzumabkombination mit den bekannten Nebenwirkungen der intravenösen Applikation aus der CLEOPATRA-Studie. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Vorläufige Ergebnisse zur Wirksamkeit lassen ebenfalls eine Gleichwertigkeit der subkutanen und der intravenösen Formulierung erwarten: Ein Ansprechen wurde bei 74,1% der Patientinnen gesehen, und die 1-Jahres-PFS-Rate betrug 63,1% (Tabelle). ■

Ine Schmale

Quelle:

Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO), 19. bis 23. Oktober 2018.

Referenzen:

1. Schmid P et al.: *IMpassion130: Results from a global, randomised, double-blind, phase 3 study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-P in treatment-naive, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer.* ESMO 2018, Abstr. #LBA1\_PR.
2. Cristofanilli M et al.: *Overall survival with palbociclib plus fulvestrant in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer: Analyses from PALOMA-3.* ESMO 2018, Abstr. #LBA2\_PR.
3. Rossi V et al.: *Progression free survival (PFS) benefit from first line endocrine based therapies in postmenopausal women with HR+ HER2- metastatic breast cancer according to different prognostic subgroups: A combined analysis of data from PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT trials.* ESMO 2018, Abstr. 340P.

4. André F et al.: *Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: Results of the phase 3 SOLAR-1 trial.* ESMO 2018, Abstr. #LBA3\_PR.

5. Yardley DA et al.: *Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis.* *Adv Ther* 2013; 30: 870–884.

6. Villanueva C et al.: *Breast cancer treatment with everolimus and exemestane in hormone receptor-positive/HER2-negative post-menopausal women: Final analysis of the french observational TANGO study.* ESMO 2018, Abstr. 335P.

7. Swain SM et al.: *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer.* *N Engl J Med* 2015; 372: 724–734.

8. Pivrot X et al.: *Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: Final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study.* *Ann Oncol* 2014; 25: 1979–1987.

9. Kümmel S et al.: *Subcutaneous trastuzumab with intravenous pertuzumab and docetaxel in HER2-positive advanced breast cancer: MetaPHER second interim analysis.* ESMO 2018, Abstr. 323P.