

27. Juli 2018

---

## Endokrin-basierte Therapie beim HR-positiven/HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom

*PFS deutlich verlängern, Lebensqualität erhalten*

**Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem (HR+), HER2-negativem metastasierten Brustkrebs ist der Erhalt der Lebensqualität ein entscheidendes Therapieziel. Durch eine Kombination der endokrinen Behandlung mit dem CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in der Erstlinientherapie konnte in der PALOMA-2-Studie das progressionsfreie Überleben (PFS) bei guter Lebensqualität deutlich verlängert werden. Langzeit- und Real-World-Daten zeigen, dass dieser Vorteil auch in Folgetherapien erhalten bleibt und dass Palbociclib als gut verträglich wahrgenommen wird.**

Das im November 2016 in der Europäischen Union zur Behandlung von Patientinnen mit HR+/HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs zugelassene Palbociclib (Ibrance®)\* ist der CDK4/6-Inhibitor mit den umfangreichsten klinischen Erfahrungen. Neuen Follow-up-Daten der PALOMA-2-Studie zufolge, die sich auf einen Zeitraum von im Median 37 Monaten beziehen, verlängerte die Kombination aus Palbociclib und Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol das PFS in der Erstlinientherapie im Median um mehr als ein Jahr (13,1 Monate). Patientinnen blieben mit der Kombinationstherapie im Median 27,6 Monate (95%-KI: 22,4-30,3) progressionsfrei, weitere 2,8 Monate länger als beim ersten Datenschnitt nach im Median 23 Monaten, während das mediane PFS in der Kontrollgruppe mit 14,5 Monaten (95%-KI: 12,3-17,1) unverändert blieb (1, 2).

Die Langzeitdaten der PALOMA-2-Studie zeigen auch, dass der durch die Kombination mit Palbociclib erzielte PFS-Vorteil über die Erstlinientherapie hinaus anhält. So verschob sich die Zeit bis zur zweiten nachfolgenden systemischen Tumortherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe im Median um 10,0 Monate: Das ereignisfreie Überleben betrug 38,8 (95%-KI: 34,4-nicht erreicht) vs. 28,8 Monate (95%-KI: 25,7-33,5) in der Kontrollgruppe (HR=0,72; 1-seitiger  $p < 0,005$ ) (1).

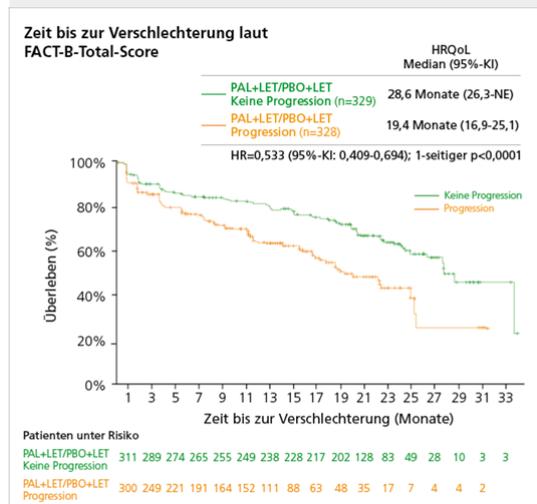
### **Progression und schlechte Lebensqualität hängen eng zusammen**

Für die Mehrheit der Patientinnen war auch die zweite systemische Behandlung eine endokrine Therapie. Patientinnen mit initialer Kombinationstherapie benötigten im Median erst nach mehr als 3 Jahren eine Chemotherapie (40,4 vs. 29,9 Monate; HR=0,74; 1-seitiger  $p < 0,005$ ) (1). Vor dem Hintergrund dieser und weiterer Daten, wie z.B. aus der PALOMA-3-Studie zur Zweitlinientherapie (3), hat die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) im April 2018 den höchsten Empfehlungsgrad für die Kombinationen Palbociclib

+ Aromatasehemmer bzw. Palbociclib + Fulvestrant erneut bestätigt (4).

Neue Analysen der PALOMA-2-Studie illustrieren zudem den engen Zusammenhang zwischen dem Aufrechterhalten eines PFS und einer anhaltend hohen Lebensqualität: Bei Patientinnen ohne radiologisch definierte Krankheitsprogression dauerte es – unabhängig vom Studienarm – im Median 28,6 Monate bis zu einer einschneidenden Verschlechterung der Lebensqualität, gegenüber 19,4 Monaten bei Patientinnen mit radiologischer Progression (HR=0,53; 95%-KI: 0,41-0,69; 1-seitiger p<0,0001) (Abb. 1) (5).

Abb. 1: Zeit bis zur Verschlechterung der HRQoL (Health-Related Quality of Life) in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Progression (mod. nach (5)).



## Anhaltend gute Lebensqualität unter Therapie mit Palbociclib

Sowohl in der PALOMA-2- als auch in der PALOMA-3-Studie zeigte die Analyse, dass die zusätzliche Gabe von Palbociclib sich nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen auswirkte. So gab es in der PALOMA-2-Studie im Vergleich der Studienarme keine signifikanten Unterschiede beim FACT-B-, FACT-G- und EQ-5D-Score. Die Verbesserung der Schmerzsymptomatik war bei Palbociclib-Kombination ausgeprägter als in der Kontrollgruppe (6).

Auch in der PALOMA-3-Studie zeigte sich, dass die Patientinnen bei einer Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant eine gute Lebensqualität, quantifiziert mit dem EORTC QLQ-C30, halten konnten. Der Score für die globale Lebensqualität war in der Kombinationsgruppe mit 66,1 vs. 63,0 Punkten sogar signifikant höher. Und es gab erneut eine signifikant stärkere Verbesserung der Schmerzsymptome, dagegen keine Unterschiede in den funktionalen Domänen (7).

Bestätigt werden die günstigen Verträglichkeitsdaten aus den randomisierten Studien durch eine aktuelle US-amerikanische Real-World-Studie zur Therapiezufriedenheit mit 250 Patientinnen, die mit einer Palbociclib-haltigen Kombinationstherapien behandelt wurden (8). Dabei sagten 91% der mit Palbociclib und Aromatasehemmer und 99% der mit Palbociclib und Fulvestrant behandelten Patientinnen, dass die Therapie die Erwartungen erfüllt oder übertroffen habe. Mehr als 80% gaben an, dass die Nebenwirkungen wie erwartet oder geringer ausgefallen seien. Und

95% würden Palbociclib wieder nehmen.



## „Eine Progression ist eine tiefe Krise“

*Prof. Dr. Anja Mehnert, Leiterin der Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsmedizin Leipzig.*



### **Welchen Stellenwert hat der Erhalt der Lebensqualität bei metastasiertem Brustkrebs?**

Je fortgeschrittener die Erkrankung, desto wichtiger wird der Erhalt der Lebensqualität. Wer die Chance sieht, geheilt zu werden, nimmt temporäre Einschränkungen der Lebensqualität in Kauf. Im metastasiertem Stadium geht es auch darum, die verbleibende Lebenszeit optimal zu nutzen. Besonders belastend empfunden werden körperliche Funktionseinschränkungen, etwa durch Schmerzen, vor allem, wenn die Patientinnen noch berufstätig oder im Alltag stark eingebunden sind. Schlecht toleriert werden auch kognitive Einschränkungen, also Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen. Und dann gibt es natürlich die Ängste vor der Progression, die ungewisse Zukunft, die Angst vor Veränderungen im sozialen Leben.

### **Welche therapeutischen Möglichkeiten gibt es, die Lebensqualität zu adressieren?**

Ganz wichtig ist eine gute Arzt-Patienten-Beziehung, bei der die Bedürfnisse der Patienten ernst genommen werden. Es sollte umfassend informiert und auf Einschränkungen der Lebensqualität sowohl durch die Erkrankung als auch die Therapien hingewiesen werden, ohne Schreckensbilder zu malen. Im fortgeschrittenen Stadium können sich rehabilitative Maßnahmen sehr günstig auf die Lebensqualität auswirken. Auch eine psychoonkologische Betreuung kann sehr helfen.

### **Wer ist dafür ein geeigneter Kandidat, und welche Rolle spielt dabei die Angst vor der Progression?**

Alle Patienten sollten wissen, dass es eine psychoonkologische Betreuung gibt, sie sollte für alle zugänglich sein. Oft reicht ein einzelnes Gespräch, aber etwa jede zweite Patientin mit Brustkrebs braucht mehr als das. Gute Indikatoren sind eine hohe psychische Belastung sowie das Bedürfnis der Patientin nach einer solchen Betreuung. Die Angst vor einer Verschlechterung oder Progression steht bei vielen psychoonkologischen Gesprächen stark im Vordergrund, und gerade dieses Thema kann in solchen Gesprächen auch gut adressiert werden. Die Progression ist eine tiefe Krise, die mit gravierenden Belastungen einhergehen kann. Sie kostet körperlich Kraft: Die Patientinnen sind in diesen Phasen oft sehr erschöpft. Es gibt aber auch die psychische Dimension: Eine Progression zeigt an, dass die Erkrankung fortschreitet, sie wird als realistische Todesbedrohung empfunden.

**Vielen Dank für das Gespräch!**

Mit freundlicher Unterstützung von Pfizer Deutschland GmbH

\* Ibrance® ist zur Behandlung von Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs zugelassen. Die Zulassung gilt für den Einsatz von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben. In der Prä- oder Perimenopause sollte die endokrine Therapie mit einem GnRH-Analogon kombiniert werden (9).

#### Literatur:

(1) Rugo HS et al. (Poster). 40th SABCS 2018, San Antonio, 5.-9. Dezember 2017; #P5-21-03.

(2) Finn RS et al. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36.

(3) Cristofanilli M et al. *Lancet Oncol* 2016;17:425-39.

(4) AGO Breast Committee. *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2018.*  
[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

(5) Harbeck, N et al. (Präsentation). ESO-ESMO ABC4 International Consensus Conference, Lissabon, 2.-4. November 2017; #OR65.

(6) Rugo HS et al. *Ann Oncol* 2018;29(4):888-94.

(7) Harbeck N et al. *Ann Oncol* 2016;27(6):1047-54.

(8) Darden C et al. (Poster). MBCC 2018, Miami Beach, 8.-11. März 2018; #598.

(9) Fachinformation Ibrance®, Stand Februar 2018.