

11. Juli 2019

ASCO- und EHA-Highlights zum Mamma- und Ovarialkarzinom sowie der CLL

Einen Einblick in ihre persönlichen Highlights der Daten, die auf dem diesjährigen ASCO und EHA präsentiert wurden, gaben Experten im Rahmen eines Fachpresseworkshops: Prof. Dr. Nadia Harbeck, München, berichtete von dem signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (OS) unter CDK4/6-Inhibition bei prämenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen. Dr. Klaus Pietzner, Berlin, konstatierte, dass die PARP-Inhibition den neuesten Daten zu Folge bei allen Patientinnen mit Ovarialkarzinom angewendet werden sollte. Und schließlich stellte Prof. Dr. Clemens-Martin Wendtner, München, noch die positiven Ergebnisse der CLL14-Studie vor, nach denen eine zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax und Obinutuzumab einer Chemoimmuntherapie aus Chlorambucil und Obinutuzumab in der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) überlegen ist.

mBC: OS-Vorteile unter CDK4/6-Inhibition

Die aktuellen Ergebnisse der MONALEESA-7-Studie waren für Harbeck eines der bemerkenswertesten Highlights des ASCO-Kongresses. In dieser Phase-III-Studie erhielten junge, prämenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs (mBC) den CDK4/6-Inhibitor Ribociclib zusätzlich zu einer endokrinen Therapie (ET) im Vergleich zu Placebo + ET. Eine eindrucksvolle, signifikante Verbesserung im primären Endpunkt der Studie, dem progressionsfreien Überleben (PFS), war bereits bekannt (1). Neu auf dem ASCO wurden nun die Daten zum Gesamtüberleben (OS) gezeigt: Es war eine ca. 29%ige Reduktion des Sterberisikos zu beobachten ($p=0,00973$). Das mediane OS war unter Ribociclib + ET noch nicht erreicht, unter Placebo + ET betrug es 40,9 Monate (HR=0,712; 95%-KI: 0,535-0,948; $p=0,00973$) (2). Nach einem Follow-up von 42 Monaten betrugen die Überlebensraten unter Ribociclib + ET 70,2% vs. 46,0% unter Placebo + ET. Zum Zeitpunkt der Auswertung befanden sich 35% der Patientinnen im Ribociclib-Arm noch in Behandlung. Die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie war signifikant verlängert unter Ribociclib + ET vs. Placebo + ET: nicht erreicht vs. 36,9 Monate (HR=0,598; 95%-KI: 0,459-0,774). Und auch das PFS2, also die Zeit von der Randomisierung bis zu Progression oder Tod nach der nächsten Therapielinie, war signifikant verlängert: nicht erreicht vs. 32,3 Monate (HR=0,592; 95%-KI: 0,548-0,875).

Das Sicherheitsprofil erwies sich als konsistent zu dem bereits von Ribociclib bekannten. An Grad-3/4-unerwünschten Ereignissen (AEs) von besonderem Interesse traten auf: Neutropenie 63,5% (Ribociclib + ET) vs. 4,5% (Placebo + ET), Lebertoxizitäten 11% vs. 6,8% und ein verlängertes QT-Intervall 1,8% vs. 1,2%. „Wegen des Einflusses auf das QT-Intervall ist Ribociclib in Deutschland nur in Kombination mit Aromatase-Inhibitoren, nicht aber mit Tamoxifen zugelassen, um ein zusätzliches Risiko auszuschließen“, erklärte Harbeck. „Die Neutropenien bedürfen keiner G-CSF-Prophylaxe. Sie sind vorübergehend und können über Dosisanpassungen gehandhabt werden.“

Das zweite persönliche ASCO-Highlight von Harbeck waren die Ergebnisse der asiatischen Young-PEARL-Studie (KCSG BR 15-10), einer prospektiven, open-label, randomisierten Phase-II-Studie (3). In der Studie wurden prämenopausale Patientinnen mit HR+/HER2-negativem mBC randomisiert zu entweder einer Kombinationsbehandlung aus Palbociclib + Exemestan + GNRH-Agonist oder einer Chemotherapie mit Capecitabin. Der primäre Endpunkt, das von den Prüfern bestimmte PFS, war im Palbociclib-Kombinationsarm signifikant verlängert: Nach einem Follow-up von 17 Monaten betrug es im Median 20,1 vs. 14,4 Monate

(HR=0,659; (95%-KI: 0,437-0,994; p=0,0469). Harbecks Fazit: „Bei jungen Frauen mit HR+ mBC ist eine endokrin-basierte Therapie wirksamer als eine Monochemotherapie.“

Alle Patientinnen mit Ovarialkarzinom profitieren von PARP-Inhibition

„Die Einführung der PARP-Inhibition in die Therapie des Platin-sensitiven Ovarialkarzinom-Rezidivs ist ein echter Meilenstein“, so Pietzner. „Da es bisher nicht gelungen ist, therapeutisch relevante Subgruppen zu definieren, sollten alle Ovarialkarzinom-Patientinnen bei Rezidiv damit behandelt werden.“ Bisher wurden zu den PARP-Inhibitoren Olaparib (Study 19, SOLO-2), Niraparib (NOVA) und Rucaparib (ARIEL-3) verschiedene Studien durchgeführt, die alle PFS-Vorteile für die PARP-Inhibition belegten. Das PFS der 3 Substanzen war dabei vergleichbar gut. Für Niraparib konnte überraschenderweise auch eine Wirkung bei HRD-negativen Patientinnen ohne BRCA-Mutation gezeigt werden, wie Pietzner erwähnte. Die Therapieauswahl sollte nach dem Nebenwirkungsprofil und der Patientenpräferenz erfolgen. In der Phase-III-Studie SOLO-1 wurde nun auch die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Olaparib nach Platin-basierter Chemotherapie getestet. Nach einem Follow-up von 3 Jahren konnte im randomisierten Vergleich zu Placebo ein signifikanter Vorteil im PFS nachgewiesen werden: 60,4% vs. 26,9% (medianes PFS: NR vs. 13,8 Monaten; HR=0,30; 95%-KI: 0,23-0,41; p<0,0001). Auch das PFS2 konnte unter Olaparib-Erhaltungstherapie signifikant verlängert werden: NR vs. 41,9 Monate; HR=0,50; 95%-KI: 0,35-0,72; p<0,001. Laut Pietzner besteht die Hoffnung, dass die PARP-Inhibition erstmals nach Einführung der Erstlinienkombination aus Platin und Taxan eine Möglichkeit sein könnte, den Anteil geheilter Frauen nach Erstlinientherapie signifikant zu erhöhen. Bisher ist der Median allerdings immer noch nicht erreicht, so dass die finalen Ergebnisse mit Spannung erwartet werden.

CLL: Überlegenheit von chemotherapiefreier, zeitlich begrenzter Therapie

In der CLL14-Studie wurde der BCL-2-Inhibitor Venetoclax in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (VenG) mit einer Chemoimmuntherapie aus Chlorambucil und Obinutuzumab (ClbG) bei CLL-Patienten ohne Vorbehandlung verglichen (4). Nach einem Follow-up von 2 Jahren lag die von den Prüfern beurteilte PFS-Rate im VenG-Arm bei 88,2% im Vergleich zu 64,1% im ClbG-Arm (HR=0,35; 95%-KI: 0,23-0,53; p<0,001). Auch die Rate an kompletten Remissionen (ORR) war unter VenG signifikant höher als unter der Chemoimmuntherapie (49,5% vs. 23,1%; p<0,001). „Dies entspricht einer Verdopplung der Raten an kompletten Remissionen“, betonte Wendtner. Darüber hinaus waren die MRD-Raten 3 Monate nach Behandlungsende im VenG-Arm deutlich höher: Im peripheren Blut betragen sie 75,5% vs. 35,2% (VenG vs. ClbG; p<0,001), im Knochenmark 56,9% vs. 17,1% (p<0,001) (5). Die MRD war bei den mit VenG behandelten Patienten nach einem 12-monatigen Follow-up anhaltend, im ClbG-Arm dagegen nicht.

Die beobachteten AEs deckten sich mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe in der Monotherapie. Bei 94,23% der Patienten im VenG-Arm trat mind. ein AE auf. Die häufigsten AEs von Grad 3-4 waren unter VenG febrile Neutropenie (5,2%) und Infektionen (17,5%). Laut Wendtner sei daher bei einer Therapie mit Venetoclax eine G-CSF-Prophylaxe nötig. Bei 3 Patienten des VenG-Arms kam es in der monotherapeutischen Behandlungsphase mit Obinutuzumab (vor Einleitung von Venetoclax) zu einem Tumorlysesyndrom. In den USA wurde Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab bereits von der FDA zugelassen, die europäische Zulassung steht noch aus, werde aber in Kürze erwartet, so Wendtner. Den großen Vorteil einer Behandlung mit Venetoclax sieht er v.a. auch in der zeitlichen Begrenzung der Therapie (auf 12 Monate). Ibrutinib beispielsweise müsse lebenslang verabreicht werden. „Venetoclax wird auch bei uns neuer Standard in der Firstline, sobald die europäische Zulassung erfolgt ist“, so Wendtner abschließend.

SK

Quelle: 45. Münchener Fachpresse-Workshop, 25.06.2019, München; Veranstalter: POMME-med

Literatur:

- (1) Tripathy D et al. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904-915.
- (2) Im SA et al. *N Engl J Med* 2019 Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
- (3) Park YH et al. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 1007).
- (4) Fischer K et al. *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl): abstr. 7502.

(5) Fischer K et al. *N Engl J Med* 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1815281.