

23. Oktober 2018

Fortgeschrittenes Mammakarzinom: 1 Jahr endokrin-basierte Therapie mit Ribociclib

Ribociclib (Kisqali[®]) ist seit über einem Jahr in Kombination mit einem Aromatasehemmer in der initialen postmenopausalen Behandlung des HR+/HER2- fortgeschrittenen Mammakarzinoms zugelassen (1) und hat in dieser Indikation von der AGO den höchsten Empfehlungsgrad erhalten (2). In der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-2 sank das relative Progressionsrisiko unter Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol um 43,2% ohne Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (3,4). Ergebnisse verschiedener klinischer Studien deuten an, dass sich mit der Verfügbarkeit der CDK4/6-Inhibitoren die Chancen auf ein längeres progressionsfreies Überleben in dieser Indikation verbessert haben (3,5-9).

Die Behandlung des Mammakarzinoms befindet sich im Umbruch. Nicht zuletzt die Zulassung von Ribociclib (1) im August 2017 in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Therapie hat die Möglichkeiten in der Erstlinie verändert. So gibt es Hinweise, dass in den letzten Jahren der Anteil der Patienten, die in dieser Therapiephase mit einer endokrin-basierten Therapie und CDK4/6-Inhibitor behandelt wurden, zugenommen hat (10). Dem gegenüber scheinen im gleichen Zeitraum weniger Frauen initial mit Chemotherapie behandelt worden zu sein (10). „Dieser Trend spiegelt wider, dass wir beim fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit konventionellen Therapieansätzen an unsere Grenzen gestoßen sind“, so die Einschätzung von Prof. Dr. Nadia Harbeck, München, auf einer Presseveranstaltung von Novartis im Rahmen der Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO) in München. Ein Blick auf das mediane PFS, das in unterschiedlichen klinischen Studien unter Chemotherapie, endokriner Monotherapie oder endokriner Therapie in Kombination mit CDK4/6-Inhibition erzielt worden sei, deute an, dass man unter den neuen Behandlungsansätzen deutlich ehrgeizigere Ziele verfolgen könne, so die Gynäkologin.

Relatives Progressionsrisiko fast halbiert

Der CDK4/6-Inhibitor Ribociclib war in der randomisierten, doppelblinden, klinischen Phase-III-Studie MONALEESA-2 mit postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, fortgeschrittenem Brustkrebs, deren fortgeschrittene Erkrankung bisher noch nicht behandelt worden war, in Kombination mit Letrozol (verglichen mit Letrozol und Placebo) untersucht worden (n=668). Unter der Kombinationstherapie betrug das mediane progressionsfreie Überleben 25,3 Monate (95%-KI: 23,0-30,3) gegenüber 16,0 Monaten (95%-KI: 13,4-18,2) unter der Letrozol-Monotherapie (medianes Follow-up: 26,4 Monate; HR=0,568; 95%-KI: 0,457-0,704; p=9,63x10⁻⁸) (3). Es sei aber nicht nur das Progressionsrisiko unter der endokrin-basierten Therapie mit dem CDK4/6-Hemmer um relativ 43,2% geringer gewesen als unter der endokrinen Monotherapie, auch hinsichtlich des Ansprechens habe man einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Studienarmen registriert, betonte Prof. Dr. Peter Fasching, Erlangen. Unter Ribociclib und Letrozol erzielten 54,5% der Patientinnen mit nachweisbarer Erkrankung ein objektives Ansprechen gegenüber 38,8% im Kontrollarm (p=2,54x10⁻⁴) (3).

Keine Einschränkung der Lebensqualität gegenüber Placebo

Mit Blick auf die Lebensqualität der Patientinnen gab Prof. Dr. Sherko Kümmel, Essen, jedoch zu bedenken, dass sie nicht nur von der Wirksamkeit einer Therapie, sondern auch von deren Verträglichkeit abhängen. In diesem Zusammenhang stellte er die Ergebnisse einer Subanalyse der Studie MONALEESA-2 vor, in welcher der Einfluss von Ribociclib + Letrozol auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens untersucht worden war. Den Daten zufolge blieb diese Lebensqualität sowohl im Verum- als auch im Kontroll-Arm über den Behandlungszeitraum konstant (4).

Kümmel wies darauf hin, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität jedoch nach Ende der Therapie in beiden Studienarmen rasch verschlechterte. Diese Beobachtung untermauert, dass im Allgemeinen eine Krankheitsprogression mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert sei. Dies deckte sich mit den Ergebnissen einer Post-hoc-Analyse der MONALEESA-2-Daten: Patientinnen unter Ribociclib und Letrozol, bei denen kein PFS-Ereignis eingetreten war, wiesen eine längere Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf als Patientinnen im selben Studienarm, bei denen ein PFS-Ereignis eingetreten war (HR=0,59; 95%-KI: 0,39-0,87; p=0,008) (4). Wird die Krankheitsprogression verzögert, scheint dies auch eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verzögern (4).

Die Möglichkeiten in der Erstlinie haben sich deutlich verbessert

Die Referenten waren sich einig, dass die Verfügbarkeit von CDK4/6-Inhibitoren die Therapieoptionen bei postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom deutlich verbessert habe. Abschließend gaben sie aber auch zu bedenken, dass vor allem die Entwicklung primärer und sekundärer Resistenzen unter modernen endokrin-basierten Mono- und Kombinationstherapien eine Herausforderung im klinischen Alltag darstelle.

Quelle: Novartis

Literatur:

- (1) Fachinformation Kisqali[®] . 200 mg Filmtabletten
- (2) AGO Breast Committee. *Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer. Recommendations 2018.* www.ago-online.de. Letzter Zugriff: 26.09.2018.
- (3) Hortobagyi GN et al. *Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer.* *Ann Oncol* 2018;29:1541-1547.
- (4) Verma S et al. *Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2.* *Breast Cancer Res Treat* 2018;170:535-545.
- (5) Finn RS et al. *Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer.* *N Engl J Med* 2016;375:1925-1936.
- (6) Martin M et al. *Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study.* *J Clin Oncol* 2015;33:1045-52.
- (7) Robertson JFR et al. *Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptorpositive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial.* *Lancet* 2016;388:2997-3005.
- (8) Miles D et al. *Bevacizumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MERiDIAN): a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial with prospective biomarker evaluation.* *Eur J Cancer* 2017;70:146-155.
- (9) Gray R et al. *Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer.* *J Clin Oncol* 2009;27:4966-4972.
- (10) Huober J et al. *Factors associated with first line chemotherapy use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer - data from the PRAEGNANT breast cancer registry, SABCS 2018:Poster P3-11-07.*