



Fortgeschrittenes HR+/HER2- Mammakarzinom

Endokrin-basierte Kombinationstherapie mit Abemaciclib ist ein Behandlungsstandard

Mit Abemaciclib steht in der Europäischen Union seit Oktober 2018 ein weiterer Vertreter der Wirkstoffklasse der CDK4/6 (Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6)-Inhibitoren als neue Therapieoption beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen (HR+/HER2-) Mammakarzinom zur Verfügung. In Kombination mit einer herkömmlichen antihormonellen Therapie konnte für Abemaciclib im Rahmen des MONARCH-Studienprogramms eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinie bewirkt werden. Das Behandlungskonzept der endokrin-basierten Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor wie Abemaciclib hat sich bei Patientinnen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem Mammakarzinom mittlerweile als Behandlungsstandard fest etabliert.

Mit zuletzt etwa 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Mammakarzinom die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau [1]. Trotz zahlreicher Verbesserungen in der Diagnose und Therapie dieser Krebserkrankung können Tumoren, die lokal fortgeschritten sind oder bereits Metastasen gebildet haben, nach wie vor nicht kurativ behandelt werden. Die in diesen Fällen eingesetzte, palliativ intendierte Therapie zielt darauf ab, die Symptome der Erkrankung zu lindern und eine Verlängerung der Lebenszeit bei möglichst guter Lebensqualität zu erreichen [2].

Mit Abemaciclib (Verzenio®) wurde im Oktober 2018 nach Palbociclib und Ribociclib ein dritter, oral verfügbarer CDK4/6-Inhibitor zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR+/HER2-Mammakarzinom zugelassen [3].

Eingriff in den Zellzyklus

Abemaciclib ist ein Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6. Diese spielen bei der eukaryotischen Zellteilung eine maßgebliche Rolle, indem sie im Zusammenspiel mit anderen Proteinen den Übergang der Zelle in die nächste Phase des Zellzyklus ermöglichen. Ob die Zelle in die nächste Phase eintreten kann, wird durch verschiedene CDK und Proteine der Cyclin-Familie gesteuert, die Komplexe miteinander bilden. Hierbei treiben CDK4 und CDK6 den Übergang von der G1- in die S-Phase des Zellzyklus

voran, sobald sie sich spezifisch mit dem Protein Cyclin D1 verbunden haben [4].

Cyclin D1 fördert die Vermehrung von Krebszellen und wird in vielen Tumoren überexprimiert [4]. Seine Produktion wird zusätzlich durch Östrogen stimuliert, was zu einem hormonabhängigen Wachstum der Tumoren beiträgt. Die Blockade von Cyclin D1 bietet sich somit als Ansatzpunkt für eine Krebstherapie an. CDK4/6-Inhibitoren unterbinden die Aktivität von CDK4 und CDK6, sodass diese keinen Komplex mehr mit Cyclin D1 bilden können. Abemaciclib bindet relativ selektiv an beide CDK, wobei es eine größere Selektivität für CDK4 besitzt [5].

Verwendung in der Erst- und Zweitlinie möglich

Abemaciclib ist in Europa in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen nach vorangegangener endokriner Therapie zugelassen [3]. Für die Zulassung relevant waren die Ergebnisse der beiden Phase-III-Studien MONARCH-2 und MONARCH-3, in denen auch Patientinnen mit ungünstigen klinischen Charakteristika wie aggressiven, schnell wachsenden Tumoren oder Lebermetastasen von der Therapie mit dem neuen Wirkstoff profitierten [6, 7].

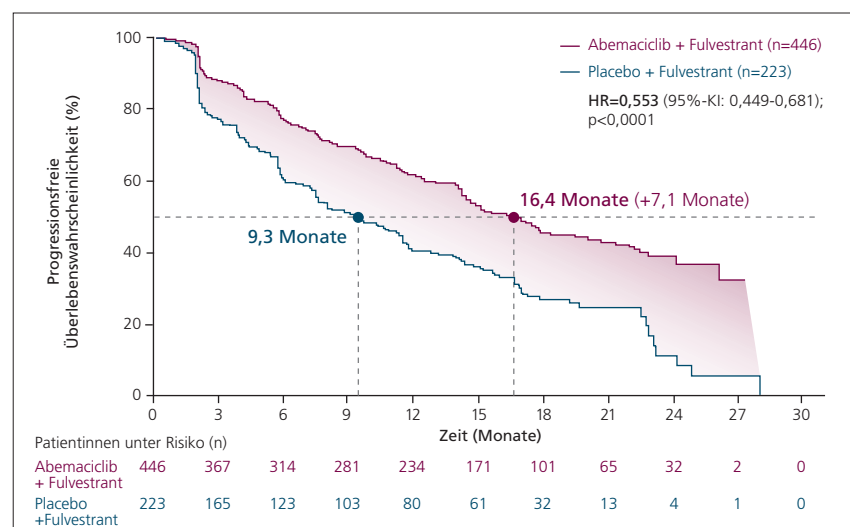


Abb. 1: MONARCH-2-Studie, primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (mod. nach [6]). HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall

MONARCH-2: Einsatz nach Progression unter endokriner Therapie

In die doppelblinde MONARCH-2-Studie wurden 669 Patientinnen mit HR+/HER2- endokrin resistentem, fortgeschrittenem Brustkrebs aufgenommen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder mit Abemaciclib (150 mg 2x täglich) in 28-Tage-Zyklen plus Fulvestrant (500 mg) oder mit Fulvestrant plus Placebo behandelt [6].

Primärer Endpunkt war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS). Nach einem medianen Follow-up von 19,5 Monaten wiesen Patientinnen unter Abemaciclib plus Fulvestrant ein medianes PFS von 16,44 Monaten auf gegenüber 9,27 Monaten in der Fulvestrant/Placebo-Gruppe (Hazard Ratio [HR]=0,553; 95%-Konfidenzintervall

[KI]: 0,449-0,681; $p < 0,0001$; Abb. 1). Der Vorteil im PFS zeigte sich dabei in allen untersuchten Subgruppen, war also unabhängig von Faktoren wie Alter (< oder > 65 Jahre), Progesteronrezeptor-Status, Metastasenlokalisierung (viszeral, nur Knochen, sonstige), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status (0 oder 1), oder der Zahl der betroffenen Organe (1, 2, ≥ 3). Ebenfalls signifikant überlegen war die Kombination im Hinblick auf den sekundären Endpunkt des Gesamtansprechens (ORR), das in der Intention-to-Treat (ITT)-Population mit 35,2% versus 16,1% mehr als doppelt so hoch wie im Kontrollarm ausfiel ($p < 0,001$) [6].

Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant verlängerte das PFS zudem ohne klinisch bedeutsame oder signifikante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [6].

MONARCH-3: Therapieerfolg in der Erstlinie

Die MONARCH-3-Studie hat gezeigt, dass Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor auch in der Erstlinie mit Erfolg eingesetzt werden kann [3, 7]. In der Studie erhielten 493 postmenopausale Patientinnen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten, 2:1 randomisiert entweder kontinuierlich über 28 Tage Abemaciclib (150 mg 2x täglich) sowie Anastrozol (1 mg/Tag) bzw. Letrozol (2,5 mg/Tag) oder die Aromatase-Inhibitoren plus Placebo.

Nach einem medianen Follow-up von 17,8 Monaten wiesen Patientinnen in der Verumgruppe ein signifikant längeres medianes PFS von 28,18 Monaten (95%-KI: 23,5-nicht erreicht) gegenüber 14,76 Monaten (95%-KI: 11,2-19,2) in der Kontrollgruppe auf (HR=0,54; 95%-KI: 0,418-0,698; $p = 0,0000021$; Tab. 1) [3, 8]. Auch in MONARCH-3 zeigte sich der Vorteil im PFS in allen untersuchten Subgruppen [7]. Darüber hinaus ergab sich eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie hinsichtlich des ORR, das in der ITT-Population unter Verum 49,7% vs. 37,0% in der Placebogruppe betrug (Tab. 1) [3, 7].

Klinisch wirksam auch in Monotherapie

In den USA ist Abemaciclib zudem als Monotherapie für Patientinnen zugelassen, die endokrin und mit Chemotherapie vorbehandelt sind [9]. Die Zulassung basierte auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie MONARCH-1, in der Abemaciclib (200 mg 2x täglich) bei intensiv vorbehandelten Patientinnen mit HR+/HER2- metastasiertem Brustkrebs nach endokriner Therapie und Chemotherapie gegeben wurde [10]. Die Patientinnen hatten im Median 3 Vortherapien im metastasierten Setting erhalten.

Die finale Analyse nach 12 Monaten erbrachte eine objektive Ansprechrate von 19,7%, ein medianes PFS von 6,0 Monaten und ein medianes OS von 17,7 Monaten. Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen jeglichen Grades waren Diarrhoe, Fatigue

	Abemaciclib plus Aromatasehemmer	Placebo plus Aromatasehemmer
Progressionsfreies Überleben	n=328	n=165
Beurteilung durch den Prüfarzt, Anzahl der Ereignisse (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Median (Monate) (95%-KI)	28,18 (23,51-NR)	14,76 (11,24-19,20)
Hazard Ratio (95%-KI); p-Wert	0,540 (0,418-0,698); $p = 0,000002$	
Unabhängige radiologische Auswertung, Anzahl der Ereignisse (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Median (Monate) (95%-KI)	NR (NR-NR)	19,36 (16,37-27,91)
Hazard Ratio (95%-KI); p-Wert	0,465 (0,339-0,636); $p < 0,000001$	
Objektive Ansprechrate^a (%) (95%-KI)	49,7 (44,3-55,1)	37,0 (29,6-44,3)
Dauer des Ansprechens (Monate) (95%-KI)	27,39 (25,74-NR)	17,46 (11,21-22,19)
Objektives Ansprechen bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung^a	n=267	n=132
Objektive Ansprechrate ^b (%) (95%-KI)	61,0 (55,2-66,9)	45,5 (37,0-53,9)
Komplette Remission (%)	3,4	0
Partielle Remission (%)	57,7	45,5
Klinischer Nutzen^c (Clinical Benefit Rate)^c (messbare Erkrankung) (%) (95%-KI)	79,0 (74,1-83,9)	69,7 (61,9-77,5)

Tab. 1: MONARCH-3-Studie, primärer Endpunkt: Kaplan-Meier-Schätzung des progressionsfreien Überlebens in der Beurteilung durch den Prüfarzt, Intention-to-Treat-Population (mod. nach [3, 7]). ^aMessbare Erkrankung definiert nach RECIST version 1.1,

^bKomplette Remission + partielle Remission, ^cKomplette Remission + partielle Remission + stabile Erkrankung ≥ 6 Monate, n=Anzahl der Patientinnen, KI=Konfidenzintervall, NR=nicht erreicht

und Übelkeit, lediglich 7,6% der Patientinnen brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Effektiv bei Hirnmetastasen

In einer Phase-II-Studie konnte unlängst gezeigt werden, dass auch Hirnmetastasen auf eine Therapie mit Abemaciclib ansprechen [11]. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Abemaciclib erwiesen sich in der Studie als konsistent zu vorherigen Beobachtungen. Bei den sehr stark vorbehandelten Patientinnen mit schlechter Prognose wurde ein medianes OS von 8,4 Monaten erreicht.

Fazit

Aufgrund seines Toxizitätsprofils kann Abemaciclib als einziger CDK4/6-Inhibitor kontinuierlich ohne Therapiepause gegeben werden [3]. Dies könnte sich positiv auf die Therapieadhärenz der Patientinnen auswirken. Die Therapie mit Abemaciclib ist effektiv und schnell wirksam. Somit kann das Therapieziel einer schnellen Remission auch mit der endokrin-basierten Kombinationstherapie erreicht werden.

Im Vergleich zur endokrinen Monotherapie ist das Nebenwirkungsspektrum der Kombinationstherapie

nur moderat erhöht. Die zusätzliche Gabe von Abemaciclib wirkt sich nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen aus [6-8]. Die endokrin-basierte Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor wird in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen, und ihr wird ein hoher Stellenwert beigemessen [2, 12].

1. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile. Letzter Aufruf: 29. Januar 2019
2. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.0.pdf. Letzter Aufruf: 29. Januar 2019
3. Fachinformation Verzenio®. Stand: November 2018.
4. Kim J et al. J Cell Physiol 2009;220:292-96.
5. Patnaik A et al. Cancer Discov 2016;6:740-43.
6. Sledge G et al. J Clin Oncol 2017;35:2875-84.
7. Goetz M et al. J Clin Oncol 2017;35:3638-46.
8. Goetz M et al. Cancer Res 2018; 78 (Suppl 13): Abstract CT040.
9. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm578081.htm>. Letzter Aufruf: 29. Januar 2019
10. Dickler MN et al. Clin Cancer Res 2017; 23: 5218-24.
11. <https://www.abstracts2view.com/sabcs18/>

VERANSTALTUNGEN

Curriculum Onkologie

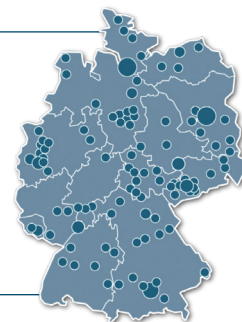
10. bis 12. Mai 2019
13. bis 15. September 2019
15. bis 16. November 2019
ABACUS, Tierpark Hotel, Berlin

7. BNGO-Hauptstadtkongress

21. bis 22. Juni 2019
Maritim, Proarte Berlin
Friedrichstraße 151
10117 Berlin
Maritim Hotel

BNGO e.V.

Geschäftsstelle
Friedenstraße 58
15366 Neuenhagen
Tel.: 03342/42689 -70
Fax: 03342/42689 -80
E-Mail: info@bngo.de
Internet: www.bngo.de



view.php?nu=SABCS18L_485. Letzter Aufruf: 29. Januar 2019

12. Cardoso F et al. Ann Oncol 2018;29:1634-57.

57



Kommentar aus Sicht des BNGO von Dr. Georg Heinrich, Fürstenwalde

Abemaciclib ist nunmehr als 3. Vertreter aus der Gruppe der CDK4/6-Hemmer zugelassen und erweitert das Spektrum der Therapie bei Patientinnen mit metastasiertem Östrogen-/Progesteron (ER/PR)-Rezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom. Real-life-Daten zeigen eine Etablierung dieses neuen Standards in der metastasierten Situation. Analog zu Palbociclib und Ribociclib ist die Verlängerung des PFS in allen Therapielinien (MONARCH-3 und -2) signifikant, wenn auch noch kein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Gegenüber einer Chemotherapie ist die Kombination aus CDK4/6-Hemmer mit endokriner Therapie deutlich nebenwirkungsärmer. Der Einsatz einer belastenderen Chemotherapie kann somit verschoben werden, was sich auf die Lebensqualität der Betroffenen positiv auswirkt. Es besteht für Abemaciclib in Deutschland eine breite Zulassung in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor sowie mit Fulvestrant für Erstlinien- (MONARCH-3) und Folgetherapien (MONARCH-2) beim metastasierten und fortgeschrittenen

Mammakarzinom. Allerdings ist Abemaciclib für die Monotherapie (MONARCH-1) nach intensiver Vorbehandlung nur in den USA, nicht jedoch in Europa zugelassen.

Die Auswahl des jeweiligen CDK4/6-Inhibitors sollte auch nach dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil erfolgen. Sowohl Lebensalter, Allgemeinzustand, Mobilität und Begleiterkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, Leber- und Darmerkrankungen müssen berücksichtigt werden. Ein Vorteil für Abemaciclib gegenüber den beiden anderen Vertretern der Substanzklasse könnte in der besseren Compliance durch die kontinuierliche Einnahme bestehen. Die bei Abemaciclib beschriebenen Diarrhoen sollten proaktiv mit der Medikation von Loperamid als Stand-by-Medikation behandelt werden. Erste Erfahrungen in der Praxis zeigen, dass diese spezifische Nebenwirkung v.a. in den ersten Therapiemonaten auftritt.

Viele Kolleginnen und Kollegen aus dem BNGO haben an Studien mit CDK4/6-Inhibitoren teilgenommen. Wir freuen uns, dass nach Palbociclib und Ribociclib nun mit Abemaciclib eine dritte Substanz für unser therapeutisches Armamentarium in der gynäko-onkologischen Praxis zur Verfügung steht.