



Dr. Georg Heinrich,
Fürstenwalde

Orale SERDs – eine neue Therapieoption für Mammakarzinom-Patient:innen mit endokriner Resistenz

Interview mit Dr. med. Georg Heinrich, Fürstenwalde.

CDK4/6-Inhibitoren sind als Kombinationspartner der endokrinen Therapie Standard in der Erst- und Zweitlinienbehandlung des Hormonrezeptor-positiven (HR+), HER2-negativen (HER2-) metastasierten Mammakarzinoms. Allerdings kann es nach einer gewissen Zeit der Anwendung zu einer endokrinen Resistenz kommen, die häufig durch eine Mutation im Östrogenrezeptor-1-Gen (ESR1) verursacht wird. Kommt es zu solch einer Mutation ist eine fortgeführte Therapie mit Aromatasehemmern wenig aussichtsreich, besser könnte ein Wechsel auf HR-abbauende Wirkstoffe, sog. Selektive Estrogen-Rezeptor Degradier (SERDs), sein. Mit Fulvestrant steht bereits ein SERD zur Verfügung, der intermuskulär appliziert wird. Nun wurde mit Elacestrant erstmals ein oraler SERD in Europa zugelassen [1]. Er ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung postmenopausaler Patientinnen und Patienten mit Estrogen-Rezeptor (ER)-positivem, HER2-lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom mit aktivierender ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor progredient ist. Wir baten den Gynäko-Onkologen Dr. Georg Heinrich, BNGO-Vorstandsmitglied und in Fürstenwalde/Spree in eigener Praxis niedergelassen, um eine Einschätzung dieser neuen Therapieoption.

Dieser Beitrag entstand mit inhaltlich nicht einschränkender Unterstützung des BNGO-Kooperationspartners Menarini Stemline Deutschland GmbH.

» Der orale SERD Elacestrant wurde im September 2023 von der EMA zugelassen. Grundlage der Zulassung war die EMERALD-Studie [2]. Können Sie diese kurz vorstellen?

Die internationale, multizentrische und offene Phase-III-Studie EMERALD testete den SERD Elacestrant gegen eine hormonelle Standardtherapie bei Fortschreiten der metastasierten HR+ Brustkrebskrankung. Elacestrant richtet sich gegen den Estrogen-Rezeptor, der nach längerer Vorbehandlung oft mutiert ist (ESR1-Mutation), was zur Therapieresistenz führt. Die Teilnehmer:innen der Studie wurden 1:1 randomisiert zu Elacestrant gegen die antihormonelle Standardtherapie. Die bestand in Aromatasehemmern oder Fulvestrant. Auf Tamoxifen wurde bewusst verzichtet, da in vorangegangenen Studien dessen

Unterlegenheit gegenüber dem SERD bereits gezeigt wurde.

» Welche Besonderheiten zeigten sich in dieser Studie?

Das Besondere an dieser Studie mit Elacestrant ist, dass alle Patient:innen vorher eine Kombination aus antihormoneller und CDK4/6-Therapie erhalten hatten [3]. Ein zweiter oraler SERD – Camicestrant – zeigte bei diesem Kollektiv ebenfalls positive Ergebnisse. In der Phase-II-Studie SERENA-2 war mit der Standardkombination mit CDK4/6-Inhibitoren aber nur etwa die Hälfte der Teilnehmer:innen vorhertherapiert [4].

» Welches sind die wichtigsten Nebenwirkungen von Elacestrant, auf die man achten muss?

Insgesamt waren die Nebenwirkungen mild. Zu den beobachteten Nebenwirkungen in der EMERALD-Studie zählten Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust und Arthralgien. Sie waren jedoch meist geringgradig (CTC 1-2) und nur selten

höhergradig (CTC 3 oder 4). Auch war die Abbruchrate mit 6,3% im Elacestrant-Arm erstaunlich gering. Ebenso traten Transaminasenerhöhungen auf, darauf müssen wir achten, und es sind regelmäßige Laborkontrollen nötig.

» Was muss man beachten, wenn man Elacestrant einsetzen möchte, damit die Erstattung gewährleistet ist?

Obwohl der Vorteil des oralen SERDs in der EMERALD-Studie in allen Strata nachweisbar war, erfolgte die europäische Zulassung nur für Patient:innen mit Nachweis einer ESR1-Mutation. Darum muss die Bestimmung der Mutation vor dem Einsatz erfolgen. In der EMERALD-Studie wurde diese bei Studieneinschluss getestet, und etwa 40% der Studienteilnehmer:innen zeigten eine ESR1-Mutation.

» Wie wird die ESR1-Mutation nachgewiesen?

In der EMERALD-Studie erfolgte dies mittels eines in den USA zugelassenen

Testverfahrens für frei zirkulierende Tumor-DNA (Liquid Biopsy, Blutentnahme). In Europa wird derzeit an einem CE-zertifizierten Testverfahren gearbeitet. Ich empfehle die vorherige Beantragung der Kostenübernahme für diese Testung.

» Ist das in jedem Pathologie-Labor möglich?

Bisher erfolgt die Testung der freien Tumor-DNA auf ESR1-Mutation nur in speziellen Laboren, z.B. an Universitätskliniken. Spätestens jetzt sollte jeder, der den Einsatz von Elacestrant gemäß der aktuellen EMA-Zulassung in Erwägung zieht, in seiner Region nach der Testmöglichkeit und den Kosten fragen, damit die wirtschaftliche Sicherheit für uns Verordner gewährleistet ist und ein Regress vermieden wird.

» Mit Fulvestrant steht bereits ein SERD der 1. Generation zur Verfügung, der intramuskulär injiziert wird. Ist Elacestrant einfach ein oraler Ersatz für Fulvestrant?

Fulvestrant war über 20 Jahre der einzig verfügbare SERD, welcher jedoch intramuskulär appliziert werden musste. Elacestrant ist aus mehreren Gründen meiner Meinung nach der bessere SERD. Zumindest wurde das jetzt ab der 2. Therapielinie der Metastasierung nachgewiesen. Zum einen ist die orale Applikation die weniger invasive. Zum anderen ist die Bioverfügbarkeit von Elacestrant höher als die von Fulvestrant. Und nicht zuletzt schnitt der orale SERD im Subgruppenvergleich zum Fulvestrant-Stratum in der EMERALD-Studie günstiger ab, mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,68 für das progressionsfreie Überleben im Gesamtkollektiv zugunsten von Elacestrant und in der ESR1-mutierten Gruppe war es sogar eine HR von 0,5. Wir haben damit also eine wirkliche Therapieverbesserung.

» Kann Elacestrant Ihre Arbeit in der Praxis erleichtern? Was ist wichtig?

Nach Versagen der Erstlinientherapie mit CKD4/6-Hemmern in der

metastasierten Situation besteht ein therapeutisches Dilemma. Fulvestrant zusammen mit Alpelisib ist mit starken Nebenwirkungen verbunden. Außerdem ist diese Therapie momentan in Deutschland nicht verfügbar und muss importiert werden. Die Kombination mit Everolimus ist ebenfalls mit unangenehmen Nebenwirkungen, wie z.B. Stomatitis, assoziiert und dadurch in ihrer Wirksamkeit limitiert. Bei Fulvestrant kann die häufige intramuskuläre Applikation für die Patient:innen sehr unangenehm sein. Das oral verabreichte Elacestrant ist gegenüber der intramuskulären Injektion weniger invasiv und stellt für die Patient:innen und Therapeut:innen auf jeden Fall eine Erleichterung dar. Darauf haben wir lange gewartet. Auch in der Praxis bedeutet das eine Erleichterung, denn in Abhängigkeit von der Verträglichkeit können die Konsultationsintervalle im Verlauf der Behandlung verlängert werden.

» Werden Elacestrant bzw. orale SERDs bereits in den relevanten Leitlinien empfohlen?

Die Ergebnisse der EMERALD-Studie sind bereits in die aktuellen Leitlinien von AGO, NCCN und ESMO eingeflossen. Die AGO empfiehlt 2023 ab der 2. Linie Elacestrant bei Vorliegen einer ESR1-Mutation und langem Ansprechen (> 6 Monate) auf die Vortherapie [5].

» Wie sehen Sie die Zukunft der endokrinen und endokrin-basierten Therapie? Sind hier neue Strategien zu erwarten?

Die endokrine Therapie der metastasierten Erkrankung wird aufgrund der besseren Lebensqualität die bevorzugte Therapie in dieser Patient:innengruppe bleiben. SERDs gehören dazu. Ist diese Therapie ausgeschöpft oder nicht möglich, sind bereits andere Therapieformen in der Anwendung. Für die oralen SERDs sehe ich die Zukunft in der 1. Therapielinie. Allerdings sind dazu Studien erforderlich, um den Vorteil des frühen Einsatzes von SERDs bei Metastasierung zu beweisen.

BNGO-Hauptstadtkongress 2024

Der 12. BNGO-Hauptstadtkongress findet am 24./25. Mai 2024 traditionsgemäß im Hotel Maritim pro Arte in Berlin statt. Save the date!

» Welche Rolle spielen aktuell und in Zukunft die Immuntherapie und die Antibody-Drug-Konjugate (ADC) bei der Therapie des HR+ Mammakarzinoms?

Diese neuen Therapieformen stehen bereits zur Verfügung, auch für das metastasierte HR+ Mammakarzinom. Allerdings sollten antihormonelle Therapieformen aufgrund der geringeren Nebenwirkungsrate bevorzugt werden. In der HER2-low-Gruppe (IHC1+ und 2+) ist das ADC Trastuzumab-Deruxtecan zugelassen. Nach jüngster Zulassung kann auch Sacituzumab govitecan beim HR+ Mammakarzinom eingesetzt werden. Ich gehe davon aus, dass sich das therapeutische Spektrum mit neuen Substanzen und Substanzklassen in der Zukunft noch erweitern wird.

Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte
Dr. rer. nat. Petra Ortner

1. Presseinformation Menarini-Stemline.
2. Bidard FC et al. J Clin Oncol 2022;40(20):3246-56.
3. Bardia A et al. SABCS 2022, Abstr. GS3-01.
4. Oliveira M et al. SABCS 2022, Abstr. GS3-02.
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma (2023) Leitlinien & Empfehlungen | Guidelines. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> (zuletzt abgerufen am 29.09.2023).

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

