

Pressekonferenz

CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

Effektive Kombination aus endokriner und zielgerichteter Therapie

Dr. Katharina Arnheim, Freiburg

Beim Hormonrezeptor(HR)-positiven Brustkrebs gilt nach den aktuellen Leitlinien die endokrine Therapie als Behandlung der ersten Wahl. Allerdings ist eine Resistenzentwicklung unvermeidlich – die Therapie muss umgestellt werden. CDK4/6-Inhibitoren sind zielgerichtete Substanzen, mit denen ein Durchbrechen der endokrinen Resistenz gelingt. Im Oktober 2018 wurde Abemaciclib als neuer Vertreter dieser Substanzklasse zugelassen. Er ist in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor (AI) oder Fulvestrant indiziert für die Erst- und Zweitlinientherapie von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom.

Bei etwa jeder zweiten Patientin mit metastasiertem HR-positivem Brustkrebs ist von einer De-novo-Resistenz gegenüber der endokrinen Therapie auszugehen [5]. Auch initial endokrin sensitive Patientinnen entwickeln im Therapieverlauf mehrheitlich eine endokrine Resistenz. Ein wichtiger Resistenzmechanismus beim HR-positiven Brustkrebs ist die durch mitogene Signalwege wie den Estrogen Signal Pathway stimulierte Cyclin-D1-Produktion mit vermehrter Aktivierung der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK: cyclin-dependant kinase) [6]. Diese Überaktivität bewirkt eine Störung der Zellzyklusregulation und resultiert in einer unkontrollierten Zellproliferation. Mit den Regulatorproteinen CDK 4 und 6 steht somit ein Angriffspunkt zur Verfügung, um den Zellzyklus durch selektive Inhibitoren in der G1-Phase anzuhalten. In der Folge stellt sich

ein Proliferationsstopp mit nachfolgender Tumorschrumpfung ein [1].

Mit Abemaciclib (Verzenio®) wurde am 1. Oktober 2018 der dritte CDK4/6-Inhibitor in der EU zugelassen. Er unterscheidet sich strukturell und aufgrund seiner Selektivität für CDK4 bzw. CDK6 von den beiden anderen Substanzen [8]: Der Komplex aus Cyclin D1 und CDK4 wird durch Abemaciclib rund 14-mal stärker inhibiert als der mit CDK6. Dieses Verhältnis ist wesentlich höher als bei den anderen CDK4/6-Inhibitoren. Auch ist Abemaciclib der einzige kontinuierlich ohne Therapiepause verabreichte CDK4/6-Inhibitor [2]. Daher ist kein Rebound-Effekt mit erneutem Tumorwachstum nach Ende des Dosierungsintervalls zu befürchten. Vielmehr unterliegen die Tumorzellen dem normalen Alterungsprozess und werden durch Apoptose eliminiert [3].

Die Zulassung von Abemaciclib basiert auf den Phase-III-Studien MONARCH 3 und MONARCH 2, in denen der CDK4/6-Inhibitor als Erst- bzw. Zweitlinientherapie beim HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs geprüft wurde [4, 7].

Monarch 3

In MONARCH 3 wurden annähernd 500 nicht palliativ vorbehandelte Patientinnen randomisiert im Verhältnis 2:1

- dem Arm mit Abemaciclib plus AI (Letrozol oder Anastrozol) oder
- dem Kontrollarm mit der AI-Monotherapie zugeteilt.

Mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als primärem Endpunkt war die Erstlinientherapie mit der Abemaciclib-Kombination dem AI allein eindeutig überlegen: Kombiniert behandelte Patientinnen überlebten median 28,2 Monate ohne Progress, Kontrollpatientinnen nur 14,8 Monate (HR 0,54; p = 0,000 002). Von dem CDK4/6-Inhibitor zusätzlich zur Aromatasehemmung profitierten laut Subgruppenanalyse alle ausgewerteten Untergruppen.

Monarch 2

In MONARCH 2 wurde Abemaciclib bei 669 prä-, peri- oder postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs geprüft. Diese Teilnehmerinnen waren endokrin resistent, das heißt, sie hatten während oder kurz nach Ende der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten oder waren unter endokriner Erstlinientherapie progredient. Die Randomisierung erfolgte ebenfalls im Verhältnis 2:1

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

- zum experimentellen Arm mit Abemaciclib plus Fulvestrant oder
- zu Fulvestrant allein.

Auch diese Studie erreichte den primären Endpunkt: Kontrollpatientinnen lebten median 9,3 Monate ohne Progress, kombiniert behandelte Frauen dagegen 16,4 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,553; $p < 0,0000001$). Prä- und perimenopausale Patientinnen profitierten von der Abemaciclib-Kombination in gleichem Maße wie das Gesamtkollektiv (HR 0,446; $p = 0,002$).

In beiden Studien verbesserte die zusätzliche Abemaciclib-Gabe zudem das Ansprechen gegenüber der endokrinen Monotherapie. Auch erwies sich die Abemaciclib-basierte Therapie selbst bei Frauen mit viszeraler Metastasierung und

damit ungünstiger Prognose als hoch effektiv.

Sicherheit

Am häufigsten unter der Abemaciclib-basierten Therapie traten mit einer Rate von mehr als 80 % Diarrhöen auf [4, 7]. Durchfälle vom Grad 3 traten in MONARCH 2 bei 13,4 %, in MONARCH 3 bei 9,5 % der Frauen auf. Unverzichtbar ist daher eine Aufklärung der Patientinnen vor Therapiebeginn und die gleichzeitige Rezeptierung von Loperamid. Neutropenien vom Grad 3–4 sind mit einer Rate von rund 25 % deutlich seltener als bei den anderen CDK4/6-Inhibitoren. Alle Substanzen dieser Wirkklasse können zudem zu einem Anstieg der Creatinin- und Leberenzymwerte führen.

Quelle

Dr. Norbert Marschner, Freiburg, Prof. Dr. Jens Huober, Ulm, Launch-Pressekonferenz „Abemaciclib: Neuer Player in der Erst- und Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen HR⁺, HER2-Mammakarzinoms“, Berlin, 9. Oktober 2018, veranstaltet von Lilly Oncology.

Literatur

1. Dickson M, Schwartz G. *Curr Oncol* 2009;16:36–43.
2. Fachinformation Verzenio[®]; Stand Oktober 2018.
3. Gelbert LM, et al. *New Drugs* 2014;32:825–37.
4. Goetz MP, et al. *AACR* 2018; Abstr. CT040.
5. Higgins MJ, Baselga J. *J Clin Invest* 2011;121:3797–803.
6. Kim J, Diehl J. *J Cell Physiol* 2009;220:292–6.
7. Sledge GW, et al. *J Clin Oncol* 2017;35:2875–84.
8. Van Arsdale T, et al. *Clin Cancer Res* 2015;21:2905–10.

Ovarialkarzinom

Niraparib mit guter Langzeitverträglichkeit

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Niraparib erhielt im November 2017 in Europa die Zulassung zur Erhaltungstherapie des Platin-sensitiven rezidierten Ovarialkarzinoms. Aktuelle Daten wurden im November 2018 auf einer von der Firma Tesaro veranstalteten Pressekonferenz in München vorgestellt.

Das Ovarialkarzinom ist die 8-häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Erfolgt die Diagnose im fortgeschrittenen Stadium, kann durch Operation und adjuvante Chemotherapie nur bei 20 bis 25 % der Patientinnen eine Heilung erreicht werden. Niraparib (Zejula[®]) inhibiert die Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP) und beraubt die Zelle eines Reparaturmechanismus von DNA-Einzelstrang-Brüchen. Besonders Tumorzellen, denen durch Mutation in den Genen BRCA-1/2 ein

weiterer Reparaturmechanismus fehlt, gehen vermehrt in die Apoptose.

Niraparib in der Erhaltungstherapie

Befindet sich die Patientin nach einer Platin-basierten Rezidiv-Therapie in Remission, kann Niraparib bei Platin-sensitiven Karzinomen als Erhaltungstherapie eingesetzt werden. In der AGO-OVAR 2.22/ENGOT-OV16/NOVA-Studie [2] wurde sowohl bei Patientinnen *mit* als auch bei Patientinnen *ohne* BRCA-Mutation das

progressionsfreie Überleben verlängert (21,0 vs. 5,5 Monate unter Placebo bzw. 9,3 vs. 3,9). Es vergeht also mehr Zeit, bis die Patientin wieder eine Platin-Therapie benötigt.

Gute Langzeitverträglichkeit

Zu Therapiebeginn haben Patientinnen unter Niraparib mehr Nebenwirkungen als unter Placebo. Insbesondere hämatologische Ereignisse treten auf. Allerdings leidet darunter im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht die Lebensqualität [3] und die Nebenwirkungen nehmen nach individueller Dosisanpassung in den ersten Therapiemonaten deutlich ab. Die Dosis kann von 300 mg täglich unter Erhalt der Wirksamkeit auf 200 mg oder 100 mg täglich angepasst werden [1].

Neue Indikationen

Niraparib wird innerhalb der Indikation Ovarialkarzinom unter anderem in der Erstlinienerhaltungstherapie untersucht. Andere Indikationen umfassen zum