

Prostatakarzinom

Apalutamid zur Therapie im fortgeschrittenen Stadium

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Der Androgenrezeptor-Inhibitor Apalutamid wird zur Behandlung des Prostatakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt. In einer von Janssen-Cilag initiierten Fachpressekonferenz wurden neue Daten zu den Zulassungsstudien SPARTAN und TITAN vorgestellt. In der SPARTAN-Studie wurde Apalutamid beim nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit hohem Metastasierungsrisiko eingesetzt, in der TITAN-Studie beim metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom.

Apalutamid ist ein oral anzuwendender selektiver Androgenrezeptor-Inhibitor, der direkt an die Liganden-bindende Domäne des Androgenrezeptors andockt und auf mehreren Ebenen in die Androgensignalkaskade eingreift. Er vermindert die Proliferation der Tumorzellen und steigert die Apoptose, wodurch es zu einer ausgeprägten antitumoralen Aktivität kommt. Apalutamid ist indiziert

- zur Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC, M0CRPR), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen sowie
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie.

Die Erstzulassung von Apalutamid (Erleada®) erfolgte im Januar 2019 für die Therapie des nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit hohem Metastasierungsrisiko. Anfang 2020 wurde die Zulassungserweiterung für die Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) erteilt. Die Zulassungen beruhen auf den Studien SPARTAN und TITAN. Nun

liegen ein Update sowie aktuelle Post-hoc-Analysen vor.

Finale Analyse der SPARTAN-Studie

In der SPARTAN-Studie wurde Apalutamid bei Vorliegen eines M0CRPC eingesetzt. Diese eher seltene Form macht rund 7 % aller Prostatakarzinome in Europa aus. Nach den Ergebnissen der Interimsanalyse (Tab. 1) liegt nun ein Update der Ergebnisse vor:

- Das Gesamtüberleben (OS) lag in der Apalutamid-Gruppe bei median 73,9 Monaten versus 59,9 Monate in der Vergleichsgruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,78; $p = 0,0161$). Das entspricht einem Überlebensvorteil von 14 Monaten. Eine adjustierte Auswertung, in der Patienten mit Crossover von Placebo auf Apalutamid ($n = 76$) nicht berücksichtigt wurden, ergab sogar einen Unterschied von 21,1 Monaten (73,9 vs. 52,8 Monate).
- Die Zeit bis zur symptomatischen Progression konnte in der Apalutamid-Gruppe um 43 % gesenkt werden.
- Des Weiteren war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS2; explorativer Endpunkt, s. Tab. 1) unter Apalutamid deutlich länger als unter

Placebo (55,6 vs. 41,2 Monate; HR 0,55; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,46–0,66; $p < 0,0001$).

- Zu den Nebenwirkungen, die am häufigsten auftraten, gehörten im Vergleich zu Placebo (alle Grade): Fatigue (32,6 % vs. 21,4 %), Bluthochdruck (28,0 % vs. 20,9 %), Diarrhö (23,3 % vs. 15,3 %), Stürze (22,0 % vs. 9,5 %) sowie Arthralgie (19,9 % vs. 8,3 %). Nebenwirkungen von besonderem Interesse (Grade 3–4) umfassten Hautausschlag (5,2 % vs. 0,3 %), Frakturen (4,9 % vs. 1,0 %), Stürze (2,7 % vs. 0,8 %), ischämische Herzerkrankungen (2,6 % vs. 1,8 %) und ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (1,9 % vs. 0,8 %) [4].

Aktuelle Analysen der Zulassungsstudie TITAN

Die aktuellen Post-hoc-Analysen liefern zusätzliche Daten zu Subgruppen und zwar im Hinblick auf die Risikogruppe und auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung.

- In der ersten Post-hoc-Analyse verlängerte Apalutamid gegenüber Placebo sowohl bei Patienten mit hohem Risiko (HR 0,44; 95%-KI 0,34–0,57; $p < 0,0001$) als auch bei Patienten mit niedrigem Risiko (HR 0,54; 95%-KI 0,38–0,78; $p = 0,001$) signifikant das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS). Beim Gesamtüberleben zeigte sich in der Hochrisiko-Gruppe ebenfalls eine signifikante Überlegenheit (HR 0,62; 95%-KI 0,45–0,87; $p = 0,005$) [3].
- In der zweiten Post-hoc-Analyse erzielte Apalutamid im Vergleich zu Placebo sowohl bei Patienten mit Progress nach lokalisierter Erkrankung als auch bei Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC eine signifikante Verlängerung des OS (HR 0,40; 95%-KI 0,15–1,03; $p = 0,0481$ bzw. HR 0,72; 95%-KI 0,53–0,98; $p = 0,0339$) sowie des rPFS (HR 0,41; $p = 0,0044$ bzw. HR 0,49; $p < 0,0001$) [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.

Tab. 1. SPARTAN- und TITAN-Studie: Studiendesign und wichtigste Ergebnisse

	SPARTAN-Studie (NCT01946204)	TITAN-Studie (NCT02489318)
Studientyp	Multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie	
Studienziel	Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apalutamid und Placebo (jeweils plus Androgendeprivationstherapie) bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom (MOCRPC)	Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apalutamid vs. Placebo (jeweils plus Androgendeprivationstherapie) bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)
Probanden	1207 Patienten mit MOCRPC	1052 Patienten mit mHSPC
Intervention	Apalutamid 240 mg einmal täglich oral vs. Placebo (jeweils mit Androgendeprivationstherapie)	
Primäre Endpunkte	Metastasen-freies Überleben (MFS)	Gesamtüberleben (OS), radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)
Sekundäre Endpunkte (Auszug)	OS, Zeit bis zur symptomatischen Progression, Zeit bis zum Start einer Chemotherapie, Zeit bis zur Metastasierung, progressions-freies Überleben (PFS)	Zeit bis zum Start einer Chemotherapie, Zeit bis zur Schmerzprogression, Zeit bis zur chronischen Opioid-Einnahme, Zeit bis zum ersten Skelett-assoziierten Ereignis, Zeit bis zur Metastasierung, PFS
Exploratorische Endpunkte	Progressionsfreies Überleben (PFS2 = Zeit zwischen Randomisierung und Fortschreiten der Erkrankung oder Tod unter der ersten Folgetherapie)	Zeit bis zur PSA-Progression, PFS2, Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression
Ergebnisse der Interimsanalyse (Auszug)	■ Signifikante Verlängerung des MFS von 16 auf 41 Monate (HR 0,30; p < 0,0001)	■ Signifikante Überlegenheit von Apalutamid vs. Placebo hinsichtlich der beiden dual-primären Endpunkte OS und rPFS ■ 33%ige Risikoreduktion der Mortalität (HR 0,67; p = 0,005) ■ 52%ige Risikoreduktion für rPFS (HR 0,48; p < 0,001) [2]

HR: Hazard-Ratio

Fazit der Vortragenden

Die aktuellen Daten ergänzen die gute Wirksamkeit von Apalutamid plus Androgendeprivation im Rahmen der Zulassung. Sie weisen darauf hin, dass bei der Folgetherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mehrere Therapieoptionen möglich sind.

Quelle

Prof. Dr. Boris Hadaschik, Essen, Prof. Christian Schwentner, Stuttgart; Fachpressekonferenz online „Update 2020: Aktuelle Daten zu ERLEADA® in der

Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“, 31. Juli 2020, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.

Literatur

1. Bjartell AS, et al. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in TITAN: Outcomes in patients (pts) with de novo (D1) mCSPC vs. progression to mCSPC after localized disease (D0) at diagnosis. Annual Congress of the European Association of Urology (EAU) 2020. EAU20 Virtual 2020;41: Abstr. 556 & Poster.
2. Chi KN, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2019;381:13–24.
3. Ozguroglu M, et al. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in TITAN: Outcomes in patients (pts)

with low- and high-risk disease. J Clin Oncol 2020;38(Suppl 6): Abstr. 87 & Poster Session.

4. Small EJ, et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). ASCO Annual Meeting 2020. J Clin Oncol 2020;38(Suppl): Abstr. 5516 & Poster.



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



Metastasiertes Pankreaskarzinom

Olaparib als Erhaltungstherapie bei Patienten mit BRCA-Keimbahnmutation

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Die Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib war bereits in mehreren Indikationen erfolgreich. Auf Basis der POLO-Studie ist es nun auch beim Pankreaskarzinom zugelassen.

Die Ergebnisse der Studie wurden auf einer virtuellen Pressekonferenz von AstraZeneca und MSD vorgestellt. Sie fand im Juli 2020 statt.

Das Pankreaskarzinom ist eine genetisch sehr heterogene Erkrankung. Es wird oft spät diagnostiziert, neigt aber schon in frühen Stadien zur Metastasierung. Standardtherapien beim metastasierten Pankreaskarzinom erfolgen nach dem FOLFIRINOX-Schema (Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin) oder sind Gemcitabin plus nab-Paclitaxel. Zellen mit *BRCA*-Mutation sprechen besonders gut auf eine platinbasierte Chemotherapie an.

Olaparib

Olaparib bindet an PARP-Enzyme und hemmt so einen Mechanismus der DNA-Reparatur. Durch *BRCA*-Mutationen können weitere Wege der DNA-Reparatur defekt sein. In solchen Zellen kann Olaparib zur Apoptose führen (Abb. 1). 4 bis 7 % der Patienten mit Prostatakarzinom haben eine *BRCA*-Mutation in der Keimbahn. Das Auftreten dieser Mutation

schwankt und ist von Land zu Land unterschiedlich.

Olaparib (Lynparza®) war bereits in mehreren onkologischen Indikationen als Erhaltungstherapie zugelassen. Im Juli 2020 hat die Europäische Kommission die Zulassung für die Therapie von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (*gBRCA*) erteilt (s. Kästen). Die Entscheidung basierte auf den Ergebnissen der POLO-Studie.

POLO-Studie

Die POLO-Studie (Abb. 2) schloss Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom ein. Alle hatten eine *BRCA*-Mutation in der Keimbahn und zuvor auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen. 38 % der Patienten hatten die induktive Chemotherapie begonnen, wurden aber nicht randomisiert. Meistens, weil in der Zwischenzeit ein Rezidiv aufgetreten war.

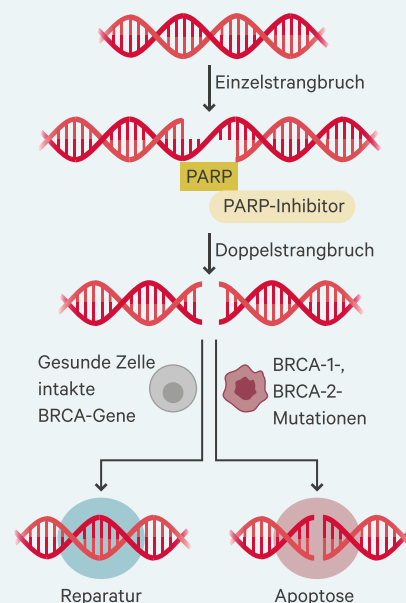


Abb. 1. PARP-Enzyme sind für die Reparatur von Einzelstrangbrüchen verantwortlich. PARP-Inhibitoren binden an PARP und verhindern die Dissoziation von der DNA. Es kommt zu Doppelstrangbrüchen. Zellen mit einer *BRCA*-Mutation können diese schlechter reparieren (mod. nach [1])

Die randomisierten Patienten erhielten als Erhaltungstherapie Olaparib (n = 92) oder Placebo (n = 62).

Ergebnisse

Der primäre Endpunkt war die verblinde, unabhängige Beurteilung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS). In der Olaparib-Gruppe betrug es 7,4 Monate gegenüber 3,8 Monaten unter Placebo (Hazard-Ratio [HR] 0,53; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,35–0,82, p = 0,0038).

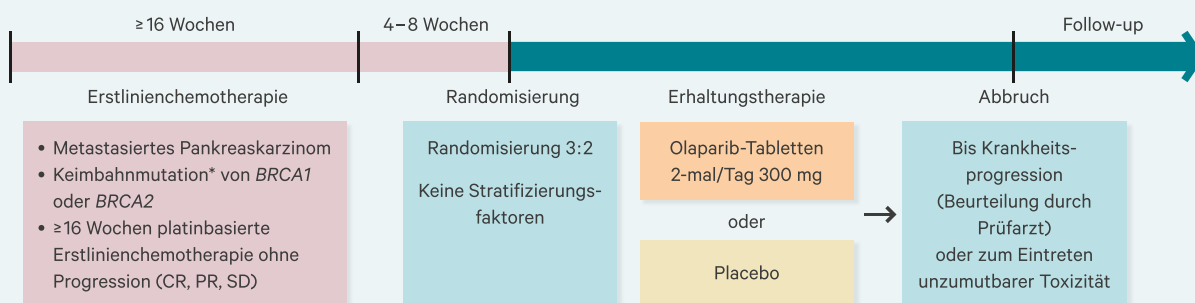


Abb. 2. Design POLO-Studie. CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease

* Mutationen, die mit einem Funktionsverlust assoziiert sind

Dieser Vorteil für Olaparib zeigte sich auch in allen untersuchten Subgruppen. Die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens (OS) steht noch aus. Beim medianen OS zeigte sich jedoch kein Unterschied.

Fatigue und Asthenie Grad 2/3 trat unter Olaparib häufiger auf als unter Placebo. Nebenwirkungen unter Olaparib treten meist bereits zu Beginn der Therapie auf. In der Lebensqualität zeigte sich während der ersten 6 Monate jedoch kein messbarer Unterschied versus Placebo (patienten-reported global health-related quality of life).

Fazit

Olaparib als Erhaltungstherapie bei Patienten mit *BRCA*-Keimbahnmutation und metastasiertem Pankreaskarzinom verlängert die progressionsfreie Überlebenszeit, ohne die Lebensqualität zu verschlechtern.

BRCA-Keimbahntestung

Für den Nachweis einer Keimbahnmutation muss ein Gentest mit dem Blut des Patienten erfolgen. Ein *BRCA*-Test im Blut unterliegt dem Gendiagnostikgesetz und erfordert eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung. Als diagnostischer Test zur Therapieplanung darf die Untersuchung zwar von jedem Arzt initiiert werden. Eine anschließende genetische Beratung muss aber von einem Arzt mit entsprechender Qualifikation oder durch einen Humangenetiker erfolgen.

Indikationserweiterung Olaparib (Lynparza®)

zur Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreaskarzinom haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progressiert war.

Quelle

Vorträge von Prof. Dr. Dirk Arnold, Hamburg, Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick, Bochum; im Rahmen der virtuellen Pressekonferenz „Behandlung des metastasierten gBRCAm Pankreaskarzinoms: Paradigmenwechsel durch Erhaltungstherapie mit Lynparza®“, 21. Juli 2020, veranstaltet von AstraZeneca und MSD.

Literatur

1. Neubeck M. Olaparib hemmt DNA-Reparaturmechanismen. Neue Arzneimittel 2015;62:74.



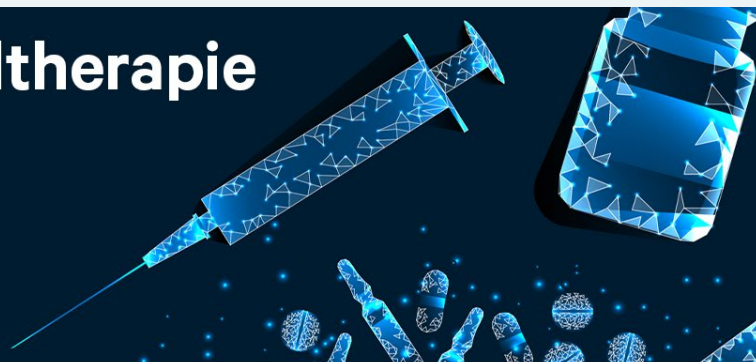
Neu: AMT Webcast

www.arzneimitteltherapie.de/webcast.html

Auf unserem neuen Kanal präsentieren und kommentieren unsere Experten aus Medizin & Pharmazie neue Studienergebnisse und berichten von Kongressen.



Arzneimitteltherapie Webcast



Metastasiertes Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation

Alpelisib als neue Therapieoption bei Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation steht mit Alpelisib ab sofort eine neue Therapieoption zur Verfügung. Auf der Launch-Fachpressekonferenz Anfang September 2020 stellten Experten die Studienergebnisse und das Management der wichtigsten Nebenwirkungen vor.

Für Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, metastasiertem Brustkrebs ist eine endokrinbasierte Therapie die erste Wahl [1]. Erst wenn endokrine Therapien ausgeschöpft sind, sollte eine Chemotherapie erfolgen. Nach antihormoneller Therapie bilden sich allerdings oft Resistenzen. Ein erster Inhibitor, der die endokrine Resistenzbildung deutlich überwinden konnte, war der mTOR-Inhibitor Everolimus. Fortschritte in der Therapie des HR+/HER2- Mammakarzinoms

ließen sich auch mit selektiven CDK4/6-Inhibitoren erzielen.

PIK3CA-Mutationen sind häufig

Ein weiterer Treiber der Pathogenese des Mammakarzinoms ist das Gen *PIK3CA*, das für die katalytische α -Untereinheit der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) kodiert. Diese spielen eine Rolle bei der Zellproliferation und Apoptose, aber auch bei der Glucose-Aufnahme. Mutationen im *PIK3CA*-Gen sind beim Mammakar-

Tab. 1. Studiendesign SOLAR-1 [2]

Erkrankung	Metastasiertes HR+/HER2-Mammakarzinom
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib bei Männern und postmenopausalen Frauen
Studientyp/Design	Randomisiert, interventionell, Phase III
Patienten	572 (davon 341 mit bestätigter <i>PIK3CA</i> -Mutation)
Intervention	■ Alpelisib 300 mg/Tag; oral + Fulvestrant 500 mg; i. m. an Tag 1 eines 28-Tagesszyklus (im 1. Zyklus auch Tag 15) ■ Placebo + Fulvestrant
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS) in der Kohorte mit <i>PIK3CA</i> -Mutation
Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Studienregister-Nr.	NCT 02437318 (ClinicalTrials.gov)

HER: humaner epithelialer Wachstumsfaktor; HR: Hormonrezeptor

zinom häufig – sie kommen bei etwa 40 % der HR+/HER2- Tumoren vor. Mit Alpelisib (Piqray®) wurde nun ein Arzneimittel zugelassen, das gezielt in den Signalweg eingreift (Abb. 1).

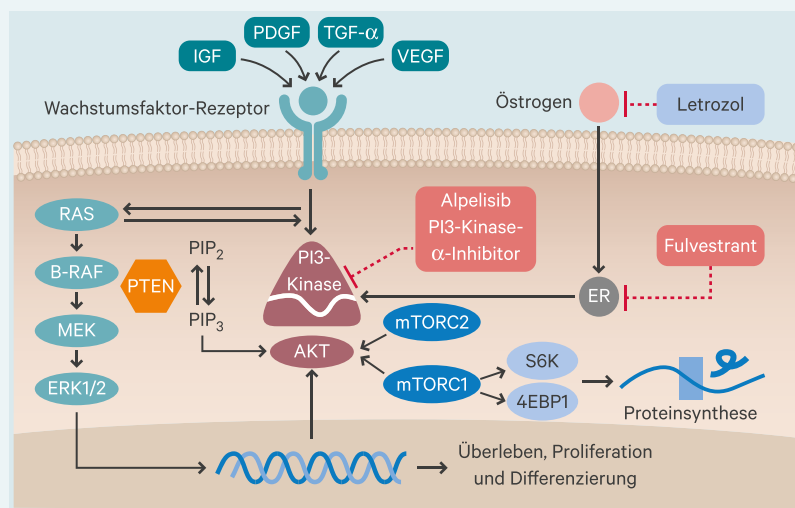


Abb. 1. Wirkmechanismus des PI3K-Inhibitors Alpelisib [Novartis]

4EBP1: eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1; AKT: Proteinkinase B; B-Raf: Rat fibrosarcoma, Isoform B; rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B; v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; ERK: Extracellular-signal regulated kinases; IGF: Insulin-like growth factor; MEK: Mitogen-activated protein kinase/ERK kinase; mTOR: mechanistic target of rapamycin; PDGF: Platelet-derived growth factor; PI3-Kinase: Phosphoinositid-3-Kinase; PIP₂: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat; PIP₃: Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat; PTEN: phosphatase and tensin homolog; RAS: Rat sarcoma; S6K: Ribosomal S6 kinase; TGF- α : transforming growth factor alpha; VEGF: vascular endothelial growth factor

SOLAR-1 bestätigt Wirksamkeit von Alpelisib

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib wurden in SOLAR-1 untersucht, einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie (Tab. 1) mit Männern und Frauen mit HR+/HER2- Mammakarzinom. Es waren sowohl Teilnehmer mit als auch ohne *PIK3CA*-Mutation eingeschlossen. Sie erhielten Fulvestrant $\pm$ Alpelisib. In der Kontrollgruppe ohne Mutation verlängerte eine Behandlung mit Alpelisib das progressionsfreie Überleben (PFS) nicht. Bei Patienten mit Mutation konnte die Zugabe von Alpelisib das PFS signifikant verlängern ($p=0,00065$; Tab. 2). Dabei spielte es keine Rolle, ob die Behandlung als Erst- oder Zweitlinientherapie erfolgte.

Nebenwirkungsmanagement: Diabetologen und Dermatologen einbeziehen

Da Alpelisib in viele Stoffwechselwege eingreift, ist eine sorgfältige Medikamentenanamnese Pflicht. Doch die Nebenwirkungen von Alpelisib lassen sich in der Regel gut managen und sind reversibel. Das wichtigste dosislimitierende unerwünschte Ereignis unter Alpelisib ist eine Hyperglykämie. Sie trat in der Zulassungsstudie bei 64 % der Patienten unter Alpelisib auf, davon in mehr als der Hälfte der Fälle Grad 3/4, unter Placebo bei 10 %. Sechs von 100 Patienten brachen die Alpelisib-Therapie aufgrund der Hyperglykämie ab.

Der Hyperglykämie liegt eine therapieinduzierte Insulinresistenz zugrunde. Sie tritt rasch ein – in der Regel innerhalb des ersten Behandlungsmonats. Zur Behandlung bietet sich ein orales Antidiabetikum an, bevorzugt Metformin (kein Insulin!). Betroffene Patienten können zudem mit Lebensstil-modifizierenden Maßnahmen selbst Einfluss nehmen (Ernährung, Bewegung, Alkoholkonsum). Angezeigt sind regelmäßige Messungen des Nüchternblutspiegels sowie des HbA_{1c}-Werts. Bei gut eingestellten Typ-II-Diabetikern sollte eine Behandlung mit Alpelisib normal durchführbar sein; bei schlecht eingestellten Patienten ist auf jeden Fall eine sehr gute Überwachung nötig. Anders sieht es bei Diabetes mellitus Typ I aus: Da keine Patienten mit Typ-I-Diabetes in den Studien eingeschlossen waren, sollte Alpelisib in dieser Patientengruppe nicht angewandt werden.

Ebenfalls häufig traten Hautausschlag (36 % vs. 6 %) oder gastrointestinale Ereignisse wie Diarrhö oder Übelkeit auf. Die Hautreaktionen waren meist leichten Grades und traten innerhalb der ersten zwei Monate auf. Bei 3 % führten sie allerdings zum Therapieabbruch. Präventiv wird ein orales Antihistaminikum – etwa Cetirizin einmal täglich – empfohlen, hilfreich sind aber auch Lotionen und das Meiden von Sonnenbädern.

Tab. 2. SOLAR-1-Studie: Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Kohorte mit *PIK3CA*-Mutation [2]

	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Hazard-Ratio (95%-KI)
Patienten mit <i>PIK3CA</i>-Mutation	n = 169	n = 172	
PFS; Ereignisse [Anzahl (%)]	103 (61%)	129 (75%)	
Medianes PFS	11,0 Monate	5,7 Monate	0,65 (0,50–0,85)
Subgruppen			
Erstlinientherapie	n = 88	n = 89	
PFS; Ereignisse	51 (58%)	64 (72%)	
Medianes PFS	11,0 Monate	6,8 Monate	0,71 (0,49–1,03)
Zweitlinientherapie	n = 79	n = 82	
PFS; Ereignisse	50 (63%)	65 (79%)	
Medianes PFS	10,9 Monate	3,7 Monate	0,61 (0,42–0,89)
Mit vorangegangener CDK4/6-Inhibitor-Therapie	n = 9	n = 11	
PFS; Ereignisse	7 (78%)	10 (91%)	
Medianes PFS	5,5 Monate	1,8 Monate	0,48 (0,17–1,36)
Ohne vorangegangene CDK4/6-Inhibitor-Therapie	n = 160	n = 161	
PFS; Ereignisse	96 (60%)	119 (74%)	
Medianes PFS	11,0 Monate	6,8 Monate	0,67 (0,51–0,87)

CDK4/6: Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben

Testen auf *PIK3CA*-Mutation am besten im Metastasengewebe

Bevor Alpelisib gegeben werden kann, muss getestet werden, ob eine *PIK3CA*-Mutation vorliegt. Dazu kann zwar eine Liquid Biopsy durchgeführt werden, sie liefert allerdings oft falsch negative Ergebnisse: In SOLAR-1 war nur bei 55 % der Patienten mit Mutation im Tumorgewebe auch die Liquid-Biopsy-Probe positiv. Daher muss trotz negativem Befund eine Mutationsanalyse von Metastasen-Biopsat erfolgen. Steht kein Biopsat einer Metastase zur Verfügung, kann gegebenenfalls auf Material des Primärtumors zurückgegriffen werden. Die Testung sollte vor der ersten Therapielinie erfolgen und ist in der Regel erstattungsfähig.

Ausblick

Alpelisib ist eine neue Therapieoption für Patienten mit metastasiertem, HR+/HER2– Mammakarzinom und *PIK3CA*-Mutation. Alpelisib wird einmal täglich oral nach einer Mahlzeit eingenommen. Dosisanpassungen sind in 50-mg-Schritten flexibel möglich. Die Nebenwirkungen sind gut beherrschbar, bedürfen jedoch

einer guten Aufklärung, Prävention und interdisziplinärer Betreuung.

Noch sollte die Anwendung von Alpelisib spezialisierten Zentren vorbehalten sein, mit zunehmender Erfahrung kann die Substanz auch außerhalb von Zentren zum Einsatz kommen.

Quelle

Prof. Dr. med. Peter Fasching, Erlangen, Prof. Dr. med. Christoph Thomssen, Halle, Prof. Dr. med. Annette Lebeau, Lübeck, Prof. Dr. med. Wolfgang Janni, Ulm, Prof. Dr. med. Tjoung-Won Park-Simon, Hannover, virtuelle Launch-Presskonferenz „Alpelisib (Piqray®) bei HR+/HER2– fortgeschrittenem Brustkrebs: Zulassung der ersten gezielt an *PIK3CA*-Mutation ansetzenden Therapieoption“, 2. September 2020, veranstaltet von Novartis.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma (Zugriff am 08.09.20).
2. André F, et al. Alpelisib for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929–40.