

JÜNGSTE UPDATES ZU HR-POSITIVEM/HER2-NEGATIVEM BRUSTKREBS IM FRÜHSTADIUM: AUSFÜHRLICHE ANALYSE DER DATEN UND IHRER IMPLIKATIONEN

www.medscape.org/interview/ebc-data-german

William J. Gradishar, MD: Hallo, Ich heiße Bill Gradishar und bin Leiter der Hämatologie und Onkologie und Professor für Onkologie an der Northwestern University Feinberg School of Medicine. Willkommen bei diesem Programm mit dem Titel: „Jüngste Updates zu HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Ausführliche Analyse der Daten und ihrer Implikationen.“

Mein heutiger Gesprächspartner ist Stephen Johnson, Professor für Brustkrebsmedizin und Leiter der Abteilung Breast Oncology am Royal Marsden und am Institut für Krebsforschung in London. Willkommen, Stephen.

Stephen R.D. Johnston, MA, FRCP, PhD: Hallo Bill. Vielen Dank.

Dr. Gradishar: Heute werden wir uns ein wenig mit den aktuellen Daten zur Behandlung von Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium befassen. Obwohl in den letzten Jahren signifikante Fortschritte gemacht wurden und eindeutig nachgewiesen werden konnte, dass der Einsatz einer endokrinen Therapie (ET) bei dieser Population das Rezidivrisiko senkt, gibt es noch viele offene Fragen, die es zu klären gilt. Dazu zählen die Identifikation von Patientinnen mit dem höchsten Rezidivrisiko, weil es nun einige Vorgehensweisen gibt, anhand derer man das Risiko dieser Patientinnen potenziell reduzieren kann. Aber auch hier gilt, man kann diese Strategien nicht bei jeder Patientin anwenden.

Man muss auch verstehen, wer diese Patientinnen sind, die gegen eine primäre ET resistent sind und von den üblichen Strategien einer ET-Monotherapie nicht profitieren. Und schließlich muss man verstehen, wie man Rezidive verzögern oder verhindern kann, indem man Behandlungsschemata neuere Therapien hinzufügt. Natürlich befinden sich unter den neuen Wirkstoffen, die in den letzten Jahren vorgestellt wurden, einige, die zur Monotherapie hinzugefügt werden können und die das Risiko für ein Krankheitsrezidiv zumindest bei bestimmten Populationen weiter reduzieren – im Gegensatz zur metastatischen Erkrankung.

Aus Datensätzen geht hervor, dass man das Rezidivrisiko grob anhand des Tumolvolumens abschätzen kann. Ich erzähle oft von dem Beispiel der Pan-Daten aus dem New England Journal of Medicine. Unter Patientinnen, die fünf Jahre lang Tamoxifen erhielten, befinden sich Patientinnen mit Niedrigrisiko bis hoch zum Hochrisiko basierend auf dem Tumolvolumen, entweder bei knotennegativen kleineren Tumoren bis hin zu größeren Tumoren mit einer großen Anzahl befallener Lymphknoten. Wenn man diese Patientinnen 5, 10, 15 und 20 Jahre nachbeobachtet, kristallisiert sich ein zunehmender Anteil von Patientinnen mit niedrigem Risiko sowie Patientinnen in der Hochrisikogruppe heraus, die sehr spät im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv erleiden. Es ist offensichtlich, dass je höher das Risiko

ist, umso größer ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientin ein Krankheitsrezidiv erleidet. Diese Erkenntnis sowie auch der potenzielle Einsatz molekularer Instrumente kann dabei helfen, das Verständnis darüber zu schärfen, welche Patientinnen mehr Therapie benötigen und welche eine Therapie umgehen können.

Was man in den letzten Jahren schätzen gelernt hat und worauf Stephen in wenigen Minuten näher eingehen wird, ist, dass mit der Aufnahme neuer Therapien (von denen viele ursprünglich für das metastatische Setting entwickelt wurden, zum Beispiel den CDK-(Cyclin-abhängige-Kinase-)4/6-Inhibitoren) diese Wirkstoffe nun in der klinischen Praxis für das Frühstadium bei Hochrisikopatientinnen verfügbar werden, besonders Abemaciclib. Obwohl die PARP-(Poly[ADP]-Ribose-Polymerase-)Inhibitoren eigentlich bei Patientinnen, etwa mit dreifach negativer Erkrankung, als am nützlichsten erachtet werden, bei denen *BRCA*-Mutationen häufiger auftreten, es auch im Umfeld der ER-(Östrogenrezeptor-)positiven Patientinnen einige gibt, die *BRCA*-Mutationen in sich tragen und geeignete Kandidatinnen für einen PARP-Inhibitor zur weiteren Reduzierung eines Rezidivs wären. Das sind nur zwei Beispiele, wo die Zugabe von Wirkstoffen zur typischen endokrinen Strategie zur Risikoreduktion diesen Effekt verstärken und schließlich die Anzahl der Patientinnen, die eine metastatische Krankheit entwickeln, reduzieren könnten.

Die Leitlinien können dabei helfen, wie man mit der Einführung oder Integration dieser Therapien in die adjuvanten Programme vorgeht. Im Fall von Abemaciclib, das gleich von Stephen näher erläutert wird, gibt es unterschiedliche Versionen dieser Empfehlungen. Einige davon basieren rein auf klinischen Merkmalen wie etwa die Anzahl der befallenen Lymphknoten oder ob ein höherer Ki-67-Wert vorliegt. Wir schauen uns diese Unterschiede an, die die Praxis beeinflussen könnten.

Hiermit würde ich gerne an Stephen weitergeben, der sich sehr stark mit dem Thema beschäftigt hat, vor allem mit der monarchE-Studie, die zur Zulassung von Abemaciclib im adjuvanten Setting führte. Von ihm würde ich gerne erfahren, inwieweit sich die Leitlinien der einzelnen Organisationen unterscheiden und wie wir diese in die klinische Praxis integrieren. Wir setzen wir sie um?

Dr. Johnston: Danke, Bill. Wie Sie bereits erwähnt hatten, werde ich gleich näher darauf eingehen. Die monarchE-Studie war als Studie für diese Hochrisiko-Patientinnen designt. Wie Sie bereits genau erläutert haben, sind die klinisch-pathologischen Merkmale von Lymphknotenbefall, Grading und Tumorgröße 3 Aspekte, die man von den Patientinnen kennt und in den wöchentlichen Tumor Boards bespricht und anhand derer man diese Hochrisikopatientinnen auch identifiziert.

Mit der Aufnahme des Ki-67-Werts, der ein exploratives Ziel in der Studie darstellte, sollte geprüft werden, ob man anhand dieses Scores in der Lage war, die biologische Resistenz gegenüber ET, ein höheres Risiko, einen Tumor eher vom Luminal-B-Typ und Patientinnen mit einem noch höheren Risiko als laut der klinisch-pathologischen Merkmale zu erkennen.

Wenn man sich die Daten ansieht, die neuen Daten sowie hohe und niedrige Ki-67-Werte: Bill, hat in den USA die Diskrepanz zwischen der FDA mit ihren Anforderungen an einen hohen Ki-67-Wert zusätzlich zu den klinisch-pathologischen Merkmalen und den Leitlinien von American Society of Clinical Oncology (ASCO®) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN), die besser mit der klinischen Studie mit eindeutigen klinischen Hochrisiko-Merkmalen übereinstimmen, zu sehr großer Unsicherheit geführt? Glauben Sie, das ändert sich, wenn die neuen Daten näher untersucht wurden?

Dr. Gradishar: Ja, das ist möglich. Wenn momentan in den USA etwas zugelassen und beispielsweise vom NCCN oder ASCO® in ihre Leitlinien aufgenommen wird, sind wir häufig am ehesten von den Versicherungen eingeschränkt. Solange man sich an die Kriterien hält, die von der ASCO® oder dem NCCN genehmigt wurden, ist man in der Regel auf der sicheren Seite. Ich bin zwar kein Sprecher der FDA, aber es würde mich nicht überraschen, wenn die diesbezüglichen Empfehlungen mit der Zeit noch verbessert werden würden.

Eine Frage wollte ich Ihnen stellen, und dabei geht es um die eigentliche Idee hinter der Messung des Ki-67-Werts. Natürlich verstehe ich den Grund für die Messung, aber einige PathologInnen für Brustkrankungen würden sicherlich die Zuverlässigkeit des Ki-67-Scorings infrage stellen. Hier besteht eine Lücke von 5 bis 30 %, wo man nicht sicher ist, was diese Werte wirklich bedeuten und wie verlässlich diese Werte sind. Halten Sie das für ein potenzielles Problem mit diesen Kriterien?

Dr. Johnston: Ja, ich denke, das ist eines der großen Probleme. Natürlich gibt es standardisierte Leitlinien, wie der Ki-67 zu messen ist, das Assay, die Antikörper dafür und so weiter. Aber Sie haben absolut recht. Das Hauptproblem ist das Scoring. Jeder kann Ihnen sagen, dass ein niedriger Ki-67 unter 5 % für eine gute Prognose steht. Jeder kann Ihnen sagen, dass ein hoher Ki-67 von 130 für eine schlechte Prognose steht. Aber was ist mit den Werten dazwischen? In der Studie wurde das alles über ein Zentrallabor ausgewertet und der Cutoff war 20 %. Aber wenn jemand Hochrisiko-Merkmale und einen Ki-67 von 15 % hat, da könnte die Analyse des Tumors von einem anderen vielleicht schon auf 20 % kommen. Die Auslegung des Pathologen kann hier subjektiv sein. In der Studie wurde ein quantitatives Scoring nach Bildgebungsanalyse vorgenommen. Aber in der regulären Praxis wird das nicht passieren.

Man wird also unterschiedliche Werte besonders um den Cutoff herum erhalten. Das ist der Grund, warum anderswo die Zulassung des Wirkstoffs unabhängig vom Ki-67 und basierend auf den klinisch-pathologischen Merkmalen erfolgt. Der Ki-67-Wert spielt hier keine Rolle, weil er für die Wirkstoffzulassung nicht von Belang ist. Aber wie gerade erwähnt, wurde der Ki-67 von der FDA ursprünglich gewählt, weil es sich um Patientinnen mit sehr hohem Risiko handelte. Sehen wir uns die jüngsten Daten an. Als sie einen neuen Wirkstoff in Bezug auf die Nebenwirkungen erwogen, und ob dieser mit einem Nutzen im Überleben einherging oder nicht, war es vermutlich eine reine Vorsichtsmaßnahme, zuerst nur Patientinnen mit sehr hohem Risiko zu untersuchen, bis die Daten ausgereift waren. Aber nun sehen wir, dass die Daten gut ausgereift sind und so kann sich die Perspektive diesbezüglich ändern.

Dr. Gradishar: Nun, Stephen, Sie haben erst vor ein paar Tagen in San Antonio ein Update zu den neuesten Daten aus der monarchE gegeben. Diese sind, meiner Meinung nach, vielversprechend. Wären Sie so nett und würden uns die Daten noch mal vorstellen?

Dr. Johnston: Natürlich. Wie wir alle wissen, wurde adjuvantes Abemaciclib vor etwa einem Jahr auf der Basis der monarchE-Studie zugelassen, wo es zu einer signifikanten Verbesserung sowohl im invasiv-krankheitsfreien als auch im Fernrezidiv-freien Überleben bei dieser Hochrisiko-Patientenpopulation führte. Aber die erste Analyse der medianen Nachbeobachtung umfasste nur 15 Monate. Das war für viele schon recht früh. Die nachfolgende Analyse zum Zeitpunkt der Zulassung betrug 27 Monate und wies einen anhaltenden Nutzen nach. Aber ich glaube, die meisten warteten darauf, was nach zwei Jahren Therapie passieren würde, ob der Nutzen dann immer noch bestand.

Die neue Analyse war also eine Zwischenanalyse für ein vordefiniertes Gesamtüberleben zwei Jahre, nachdem die Daten zum primären Ergebnis analysiert und vorgestellt wurden. Alle Patientinnen haben nun Abemaciclib abgesetzt. Die mediane Nachbeobachtung beträgt nun 42 Monate. Die Analyse umfasst nun eine definitive 4-Jahreszielanalyse. Es gibt 835 Ereignisse, die zu dieser Studie beitragen, gegenüber 320 Ereignissen, als die Daten zuerst bekannt gegeben wurden.

Hier noch einmal zur Erinnerung: Die Studie war für zwei Kohorten mit knotenpositiven Hochrisiko-Patientinnen designt. Kohorte 1, die 91 % der Patientinnen umfasste, war als vier oder mehr befallene Knoten oder ein bis drei befallene Knoten und einem zusätzlichen Faktor definiert, entweder Grad-3-Tumor oder große Tumormasse, T3 von mehr als 5 Zentimetern. Dies wurde, wie Bill vorher gezeigt hatte, mit einem Rezidivrisiko von 30 % unter ET-Monotherapie nach fünf Jahren korreliert. Es handelt sich um Hochrisiko-Patientinnen. Die große Mehrheit in der Studie, 95 %, hatte eine Chemo erhalten, entweder im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting. Trotz Versorgungsstandard deuten historische Daten darauf hin, dass diese Patientinnen immer noch ein Rezidivrisiko von 25, 30 % in den ersten fünf Jahren aufweisen. Daher ist es häufig besser, diese Patientinnen für eine Studie mit einem neuen Wirkstoff auszuwählen.

Es gab eine zweite, kleinere Kohorte, eine explorative Kohorte, die später auf Anfrage der Behörden aufgenommen wurde, um diese intermediären Risikofaktoren zu untersuchen. Das waren ein bis drei befallene Knoten, Tumoren von Grad 1 oder 2, T1 oder T2. Das sind keine hochgradigen Krebserkrankungen, aber mit einem hohen Ki-67-Wert. Das ist eine kleinere Kohorte und es gibt auch noch nicht genügend ausgewertete Daten. In Summe waren es weniger als 9 % der Patientinnen aus der Studie. Aber der Ki-67 wurde bei allen Teilnehmerinnen aus Kohorte 1 gemessen. Dazu komme ich gleich.

Nach der Behandlung mit dem Versorgungsstandard – Operation, Chemo, Bestrahlung – wurden die Patientinnen randomisiert einer ET mit oder ohne Abemaciclib für zwei Jahre zugewiesen, dem sogenannten Behandlungszeitraum, und dann wurde die adjuvante ET für drei bis acht Jahre fortgesetzt. Das primäre Ergebnis war das invasiv-krankheitsfreie Überleben (IDFS), wichtige sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das Fernrezidiv-freie Überleben und die Sicherheit. Dabei darf nicht vergessen werden, dass die Patientinnen zu Beginn eingestuft wurden, um sicherzugehen, dass bei ihnen keine Metastasen vorlagen.

Die neuen Datenkurven nach Kaplan-Meier, die wir letzte Woche in San Antonio präsentierten, zeigen die aktuelle Analyse dieser Studie. Was gleich am Anfang auffällt, ist der primäre Endpunkt IDFS. Die Kaplan-Meier-Kurven, die früh auseinanderdriften, gehen weiter auseinander, und zwar hinsichtlich der absoluten Differenz. Nun nach vier Jahren beträgt die absolute Differenz zwischen ET allein und ET plus Abemaciclib 6,4 %. Eine Hazard Ratio von 0,664 spricht für eine Risikoreduktion von 33,6 % für die Entstehung eines Ereignisses, die in dem Bereich zwischen den Kurven gemessen werden. Diese 4-Jahres-Analyse findet zwei Jahre, nachdem die Patientinnen die Therapie abgeschlossen haben, statt. Das heißt also, dass man nicht davon ausgeht, dass nach Absetzen des Wirkstoffs die Kurven wieder zusammenkämen. Im Gegenteil, sie scheinen weiter auseinanderzugehen. Dies mag auf einen sogenannten Carry-over-Effekt hindeuten, den man schon vorher bei der ET festgestellt hat. Das war die wichtigste Botschaft bezüglich dieser neuen Daten. Dabei spielte die Subgruppe der Patientinnen nicht wirklich eine Rolle. Alle vordefinierten Subgruppen scheinen davon zu profitieren.

Beim Fernrezidiv-freien Überleben, das ein Lokalrezidiv ausschließt und sich nur auf metastatische Rezidive oder die Gesamtmortalität bezieht, sieht man ein ähnliches Auseinanderdriften der Kurven und einen graduellen Nutzen, der mit der Zeit immer größer wird.

Es gab eine Analyse zum Gesamtüberleben, weil dies eine Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben war, aber die Daten zum Gesamtüberleben an sich sind zu diesem Zeitpunkt noch unreif. Es sind nämlich bisher nur 330 Todesfälle aufgetreten. Das macht weniger als 6 % der Patientinnen aus der Population aus. In nahezu jeder adjuvanten Studie muss man die Patientinnen über einen langen Zeitraum nachbeobachten, damit man sieht, welche Auswirkung diese frühzeitige Brustkrebsbehandlung auf das Gesamtüberleben hat. Nichtsdestotrotz sind es mit 157 gegenüber 173 Todesfälle numerisch weniger als unter ET allein. Die Punktschätzung auf der Hazard Ratio liegt jetzt bei 0,929. Sie lag in den vorherigen Analysen ursprünglich um die 1-Marke herum. Nun bewegt sie sich auf eine Weise, die andeutet, dass diese Kurven sich bald trennen. Ich zeigte die Analyse von Patientinnen, die ein Fernrezidivereignis hatten, das Tod aus irgendeinem Grund oder Vorliegen von Metastasen umfasste. Die Anzahl der Patientinnen, die mit Metastasen ein Rezidiv erlitten und aktuell am Leben und unter Therapie sind, ist im Abemaciclib-plus-ET-Arm nur halb so hoch gegenüber dem ET-Arm. Dies könnte sich mit der Zeit auf das Gesamtüberleben auswirken. Aber man weiß von metastatischem luminalen Brustkrebs, dass Patientinnen die ET eine Zeitlang weiter erhalten können.

Als eine schritt- oder stückweise Analyse der Hazard Ratios durchgeführt wurde, konnte man sehen, dass die Hazard Ratios Jahr für Jahr kleiner wurden. Es gab eine explorative Analyse, eine andere Methode zur Quantifizierung des Fakts, dass die Kurven auseinanderzugehen scheinen.

Zum Abschluss möchte ich noch etwas zu den Ki-67-Daten sagen, denn wie bereits erwähnt, wurde dieser Wert bei Patientinnen aus Kohorte 1 ermittelt. Wichtig hierbei ist herauszufinden, ob in dieser Kohorte im gleichen Maße ein Nutzen für Gruppen mit hohen als auch mit niedrigen Ki-67-Werten erzielt wurde. Die Analyse zeigt erneut, dass Patientinnen mit hohem Ki-67-Wert – das war die Hälfte der Patientinnen aus Kohorte 1, nämlich über 2000 Patientinnen – das höchste Rezidivrisiko trugen. Und tatsächlich, unter ET allein, erlitt ein Viertel dieser Patientinnen, 25 % innerhalb von vier Jahren ein Rezidiv. Dieser Wert ist signifikant niedriger bei Zugabe von Abemaciclib. Es scheint, dass die Zugabe von Abemaciclib bei Patientinnen mit hohem Ki-67-Wert gut funktioniert.

Wenn man sich aber die Gruppe mit niedrigem Ki-67-Wert ansieht, erkennt man in der Tat einen ähnlichen Nutzengrad. Die Kurven driften tatsächlich auch so auseinander, dass die Hazard Ratio für einen niedrigen Ki-67-Wert 0,624 beträgt. Für den hohen Ki-67-Wert liegt er bei 0,618. Der Ki-67-Wert ist zwar ein starker Marker für die Prognose und identifiziert eine Gruppe mit zusätzlichem Risiko zu den klinisch-pathologischen Merkmalen. Bei niedrigem Ki-67 kommt es zu weniger Ereignissen, weil sie eine etwas bessere Prognose haben. Aber die Kurven und Nutzen gehen bei niedrigem Ki-67 trotzdem noch auseinander. Hier sind reifere Daten. Es wird interessant sein, zu sehen, wie die Zulassungsbehörden das sehen.

Es gibt keine neuen Sicherheitssignale. Das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs ist wohlbekannt. Es geht dabei um eine frühes und promptes Management von Diarrhö, Dosisanpassungen und Dosisunterbrechungen, die häufig durchgeführt wurden – bisweilen 43 % und 60 % für Dosisanpassungen bzw. Dosisunterbrechungen. Wenn man die Patientin in den ersten zwei oder drei Monaten richtig auf die Therapie einstellen kann, die Dosis findet, die für sie richtig ist,

dann können sie so zwei Jahre lang weitermachen. In der Studie bleiben ist meiner Meinung nach der Schlüssel, wie man zum Nutzen kommt.

Bill, die neuen Daten sind meines Erachtens vielversprechend, dass der Nutzen nicht nur von Dauer ist, sondern sogar größer zu werden scheint. Ich kenne Ihre Reaktion oder Gedanken dazu nicht, ob Sie überrascht waren, dass die Kurve auseinandergeht oder gedacht haben, dass das biologisch mit dem übereinstimmt, was wir hier erreichen könnten.

Dr. Gradishar: Nun, ich war freudig überrascht. Ich denke, dass die Daten, insbesondere mit Blick auf den vermeintlichen Carry-over-Effekt und den sich vergrößernden Nutzen im Zeitverlauf wahrscheinlich dazu führen werden, dass mehr Patientinnen diesen Wirkstoff erhalten werden. Und das andere ist, dass ich denke, dass viele Leute in Bezug auf Ihre letzte Aussage skeptisch waren. Also, dass man durch das Management der Toxizität die Patientinnen in der Studie halten kann. Ich weiß nicht, ob Sie die Zahlen dazu parat haben, wahrscheinlich schon, welcher Anteil an Patientinnen tatsächlich abbrach, aber wahrscheinlich ein relativ moderater Anteil im Vergleich zu einigen anderen adjuvanten Studien.

Dr. Johnston: Es waren insgesamt 18 %, aber die Abbrüche, zum Beispiel wegen Diarrhö, lagen nur bei 5 %. Viele Patientinnen sind erschöpft, wenn sie von der Chemo zurückkommen, sie sind müde und der neue Wirkstoff verursacht Nebenwirkungen bei ihnen, deshalb entscheiden sie sich gegen die Therapie. Und ich denke, hier liegt der wichtigste Erkenntnisgewinn: Wenn man die Zeit und Mühen in die ersten drei Monate mit der Patientin investiert, vielleicht die Dosis anpasst, schafft man es sehr wahrscheinlich, dass sie in der Studie verbleibt. Die unerwünschten Ereignisse werden nach den ersten zwei oder drei Monaten deutlich geringer.

Dr. Gradishar: Einer der ersten Aspekte, über die ich eingangs sprach – und hier hätte ich gerne Ihre Meinung dazu, bevor ich es vergesse – war der andere Wirkstoff, der für diese Population, wenn eine *BRCA*-Mutation vorliegt, einen potenziellen Nutzen hat, und zwar der PARP-Inhibitor Olaparib. Wenn Sie an die ER-positive Hochrisiko-Population in Bezug auf die Daten denken, die Sie gerade präsentiert haben sowie die Daten aus der Studie, in der Olaparib untersucht wurde: Würden Sie diesen eher als den anderen einsetzen oder vielleicht beide in einer Therapieabfolge?

Dr. Johnston: Ja, das werde ich häufig gefragt. In der Olympia-Studie gab es nur 17 %, die ER-positiv waren. Die Studie hatte hauptsächlich dreifach-negative Tumoren. Aber wie bereits erwähnt, können ER-positive Patientinnen *BRCA*-positiv sein und die Punktschätzung auf der Hazard Ratio für den Nutzen aus Olaparib spricht dafür, dass die Überlebensraten sich in die richtige Richtung bewegen. Man würde wahrscheinlich keiner *BRCA*-Patientin den Zugang zu Olaparib verweigern. Die Olaparib-Therapie ging über ein Jahr. Abemaciclib über zwei Jahre. Beide sorgen für ein Maß an Anämie und eine geringfügige Suppression. Daher kann es keine Kombination der beiden geben. Was ich bei dieser Frage immer antworte, ist, dass meiner Meinung nach Olaparib wahrscheinlich die erste Option wäre, da es sich um eine einjährige Behandlung handelt und es um *BRCA* geht, wenn *BRCA* die Hauptursache ist. Aber wenn es eine knotenpositive Hochrisiko-Patientin mit starkem Knotenbefall ist, würde ich natürlich sehr gerne Abemaciclib im Anschluss geben.

Nichtsdestotrotz begannen die Patientinnen in der Studie innerhalb von drei Monaten nach Beginn ihrer ET. Es gibt keine Prüfungen oder Studien mit verzögert gegebenem Abemaciclib. Ein Blick auf die Kurve der ET-Monotherapie zeigt die stabilen schrittweisen Progressionsraten und daher ist es schwer zu glauben, dass es keine Auswirkung hätte, wenn es ein Jahr oder

später hinzugefügt würde, wenn noch ein Risiko besteht. Ich denke, angesichts dieses seltenen Szenarios einer ER-positiven Hochrisiko-Patientin mit *BRCA*-Mutation wäre eine Folgetherapie der bessere Weg, aber nicht in Kombination.

Dr. Gradishar: Ja, da stimme ich zu. Ich denke, das verhält sich ähnlich zu dem Szenario, als Sie die Toxizität bei der Patientin ansprachen, die man gleich am Anfang richtig in den Griff kriegen sollte. Patientinnen, die für beide Wirkstoffe geeignet sein könnten, sollte man auch beide Wirkstoffe in Folge anbieten und nicht nach einem oder zwei Jahren Therapie damit ankommen, dass man noch eine andere Therapie im Ärmel hätte. Denn es braucht meiner Meinung nach schon eine sehr motivierte Patientin dafür, aber eben auch eine, die ein erhöhtes Risiko hat.

Besprechen wir nun einige der anderen Studien, die aktuell im Gespräch sind und von denen Daten in der Vergangenheit präsentiert wurden. Die Daten der Studien PALLAS und PENELOPE wurden präsentiert. PALLAS ist eine große Studie mit Patientinnen mit Stadium-2/3-Erkrankung, die bereits Palbociclib mit ET erhalten haben. Die Therapie dauerte zwei Jahre. In dieser Studie lag die Abbruchrate, da wir gerade davon sprachen, bei 42 %, also sehr anders als die in der monarchE. Enttäuschend ist, dass man unter der Zugabe von Palbociclib zur ET keinen Nutzen für diese Population erkennt. DFS und das Fernrezidiv-freie Überleben waren so ziemlich gleich und die Statistiker sind ziemlich überzeugt, dass sich auch mit einer längeren Nachbeobachtung wahrscheinlich kein Nutzen einstellen wird.

PENELOPE-B hingegen war eine kleinere Studie mit 1.250 Patientinnen. Hier handelte es sich um Patientinnen mit einer Resterkrankung nach einer neoadjuvanten Chemotherapie. Allein durch diese Resterkrankung tragen sie ein höheres Risiko für ein nachgelagertes Problem. Das ist auch hier der Fall. Die Patientinnen erhielten Palbociclib plus ET oder ET allein. Das gleiche konnte auch hier festgestellt werden, obwohl es bei einem ersten Blick auf die Daten in dieser Studie numerisch so aussah, als würde Palbociclib einen Nutzen bringen. Am Ende des Tages, wenn man nach zwei, drei und vier Jahren Nachbeobachtung das krankheitsfreie Überleben untersucht, war da doch nichts. Palbociclib-Studien haben also keinen Nutzen gebracht.

Die eine, die noch am Laufen ist, wo noch keine Daten vorliegen, ist die NATALEE-Studie, eine weitere sehr große Studie mit über 5.000 Patientinnen, die ET mit oder ohne Ribociclib erhalten, in diesem Fall drei Jahre lang. Man geht davon aus, dass die Daten noch berichtet werden, aber man wird dann noch feststellen müssen, ob der Wirkstoff einen Nutzen bringt.

Was mich zum letzten Punkt bringt, zu dem ich gern Ihre Meinung hören würde. Das Setting metastatischer Erkrankung ist für gewöhnlich der Punkt, an dem mit der Entwicklung von Wirkstoffen in Bezug auf fortgeschrittene Krankheit begonnen wird. Man hat von Anfang an einen einheitlichen positiven Effekt durch die Zugabe eines CDK4/6-Inhibitors zur ET gesehen, der das progressionsfreie Überleben (PFS) wirklich verlängert, gleich, ob als Erst- oder Zweitlinientherapie. Das stimmt vielleicht weniger oder ändert sich, wenn man sich die Überlebensdaten ansieht. Hier würde ich gerne Ihre Meinung hören, zumindest im adjuvanten Setting, warum sich diese Ergebnisse aus diesen Studien, zumindest für Palbociclib und Abemaciclib, im Hinblick auf die Ergebnisverbesserung so unterscheiden.

Dr. Johnston: Ja, darüber habe ich auch eine Menge nachgedacht, seit die vorläufigen Daten vor zwei Jahren veröffentlicht wurden. Es gab eigentlich vier mögliche Gründe, über die alle aus dem Bereich gesprochen hatten. Der erste ist, wie Sie sagen, dass die hohen Abbruchraten ein Problem darstellten. In der PALLAS-Studie gab es strikte Kriterien bei Entwicklung einer Neutropenie, die viel häufiger unter Palbociclib und Ribociclib als unter Abemaciclib auftritt. Bei

Grad 3 oder 4 musste die Dosis pausiert oder reduziert werden. Bei Wiederauftreten musste die Dosis noch einmal reduziert werden. Bei weiterem Auftreten musste die Patientin aus der Studie genommen werden. In der klinischen Praxis werden diese Patientinnen häufig ganz anders behandelt, man hält sie in der Studie oft auch mit einer leichten Grad-3-Neutropenie, wenn es ihnen gut geht. Laut Prüfplan mussten sie aber die Studie verlassen. Das war also enttäuschend, dass die Abbrüche so hoch waren. Aber eine Analyse des PALLAS-Teams hat sich auch diejenigen Patientinnen angesehen, die unter dem Wirkstoff blieben, im Vergleich zu denen, die ihn absetzten, und fanden keinen Nutzen. Daher kann man schwer damit argumentieren, dass die Abbrüche das Problem waren.

Der zweite Gedanke kreiste um die Studienpopulation, weil, wie Sie bereits betonten, Bill, diese etwa 17 % knotennegative Patientinnen umfasste. Sie hatten eine Erkrankung im Stadium 2. Das waren keine knotenpositive Patientinnen mit hohem Risiko. Wurde eine Gruppe mit niedrigerem Risiko behandelt? Nun, das war eine mögliche Erklärung. Aber selbst als die Hochrisiko-Patientinnen ausgewertet wurden, also die gleiche Art von Patientinnen wie in der monarchE-Studie – das waren 56 % in der PALLAS-Studie –, ergab sich für diese kein Nutzen.

Der dritte Gedanke bezieht sich auf die möglichen Unterschiede zwischen den Wirkstoffen, entweder bezüglich der Schemata oder Wirkstärke. Hinsichtlich der Wirkstärke besteht eine höhere Wirkstärke gegenüber CDK4 bei Abemaciclib als bei Palbociclib und Ribociclib. Es kommt zu einer breiteren Kinasehemmung. Es hemmt einige andere Kinasen über CDK 4 und 6 hinaus. Es könnte auch andere Effekte haben. Aber wie Sie schon richtig sagten, bei metastatischer Erkrankung wirkten alle drei Medikamente exakt gleich. Der gleiche Verbesserungsgrad und die gleichen Hazard Ratios für das PFS in der Erst- und Zweitlinie. Daher ist es schwer, zu behaupten, die Wirkstoffe würden sich dahingehend unterscheiden.

Und das bringt uns zum letzten Punkt, der Dosis. Ich glaube, das ist der wirkliche Hauptgrund, warum es zu Unterschieden kommt. Abemaciclib wird kontinuierlich verabreicht. Palbociclib und Ribociclib werden aber intermittierend verabreicht. In neoadjuvanten Studien, in denen beide Wirkstoffe, Palbociclib und Abemaciclib, vor der Operation untersucht wurden, konnte man feststellen, dass der Proliferationsmarker Ki-67 durch den CDK-Inhibitor ausgeschaltet wurde. Aber sobald die Therapie abgesetzt wurde, und das ist ja immer der Fall bei Palbociclib, wobei das auch mit Abemaciclib bei Patientinnen vor der Operation gemacht wurde, erhöht sich der Ki-67-Wert im Primär-Tumor wieder. Man muss als unter Therapie bleiben, um den Ki-67 auszuschalten. Nun könnte man sagen, okay, bei metastatischer Erkrankung scheint das aber keinen Unterschied zu machen. Der Tumor wird schrumpfen, der PFS-Nutzen ist der gleiche. Aber hier handelt es sich um ein großes Tumolvolumen. Eine stabile Erkrankung erreicht man, wenn die Tumoren nicht groß weiterwachsen oder sich verändern, aber die Krankheit kann kaum geheilt werden. Bei Brustkrebs im Frühstadium hat man es aber mit mikroskopisch kleinen Tumorherden zu tun, die man eliminieren möchte, um die Krankheit zu heilen und das Wiederauftreten von Tumoren zu verhindern. Es könnte sein, dass die Kinetik von winzigen, mikroskopischen Zellen sich in Bezug auf eine kontinuierliche Dosisgabe gegenüber einer intermittierenden Dosisgabe sehr unterschiedlich verhalten, und man all die Zellen, die man anvisiert, mit einem intermittierenden Ansatz eliminiert oder auch nicht.

Die Antwort darauf kann die Studie NATALEE geben, denn NATALEE hat das gleiche Behandlungsschema. Es wird drei Wochen gegeben und eine Woche pausiert. Wenn NATALEE positive Ergebnisse zeigt, dann ist die Theorie über die kontinuierliche Dosisgabe als Antwort auf Brustkrebs im Frühstadium widerlegt. NATALEE läuft allerdings drei Jahre nicht zwei Jahre lang. Könnte also auch länger besser sein? In der Studie wird außerdem eine niedrige Dosis, 400 statt 600, untersucht. Es könnte also zu weniger Abbrüchen aufgrund von

hämatologischer Toxizität kommen. Wir warten also mit großer Spannung auf die Ergebnisse von NATALEE, die bei der Beantwortung dieses Rätsels um diese Unterschiede behilflich sein könnte.

Dr. Gradishar: Dann wollen wir hier zum Ende kommen. Jetzt würde ich gerne auch noch meine Eindrücke zu unserer bisherigen Diskussion schildern. Ich glaube, die Daten, die Sie in San Antonio präsentierten, sind ziemlich beeindruckend und positionieren Abemaciclib für die Population von Patientinnen, die ein höheres Risiko tragen, als eine Zugabe, die zur ET erwogen werden sollte – sicherlich mit wachsender Verbesserung, nicht statisch. Die Kurven laufen nicht zusammen, sondern tatsächlich auseinander. Das spricht sehr für eine Erwägung von Abemaciclib in dieser Population. Von den Studien PENELOPE und PALLAS könnten noch weitere Daten kommen, die ausgereifter sind, aber wie bereits erwähnt, aus statistischer Sicht ist man sich ziemlich sicher, dass sich wahrscheinlich nicht mehr viele Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in diesen Studien zeigen wird.

Die große Studie, deren Daten noch ausstehen, wie Sie erläutert haben, Stephen, ist die NATALEE-Studie. Sie wird nicht nur die Frage der Dauer beantworten können, sondern auch die der Pharmakologie, ob eine kontinuierliche Therapie wichtig ist. Mit Abemaciclib ist es eine kontinuierliche, mit Palbociclib und Ribociclib nicht. Das wird man noch sehen. Die Daten werden für das nächste Jahr oder so erwartet und man wird sehen, ob sich diese neuen Daten aus diesen Studien auf die Praxis auswirken wird. Stephen, nun hätte ich auch gerne Ihre letzten Eindrücke. Was denken Sie über den weiteren Verlauf?

Dr. Johnston: Ja, ich glaube, hier kommen wir wieder zum Anfang unseres Gesprächs zurück, Bill. Es geht um die großen Fortschritte, die bei ER-positivem Brustkrebs über die Jahre erzielt wurden. Aber hinsichtlich der neuen Therapie als Zugabe, die dieser Population von Hochrisiko-Patientinnen helfen soll, die ein frühes Rezidiv erleben, gibt es einen Durchbruch in Bezug auf eine neue Therapie, die wirklich funktioniert. Die Daten werden immer ausgereifter und bestätigen dies immer mehr, und daher ist es ein Leichtes, diese Patientinnen anhand des hohen Risikos, knotenpositiven klinisch-pathologischen Merkmalen zu identifizieren.

Ich denke, die Ki-67-Daten werden auch immer ausgereifter und bestätigen sehr schön einen Nutzen, unabhängig davon, ob eine hohe oder niedrige Ki-67-Expression vorliegt. Wir nehmen in der Studie eine große Translationsarbeit vor, mit einer detaillierten Analyse des Genexpressionsprofils, Sequenzierung ganzer Exome, Plasma, DNA, alles, was eher modern in der Brustkrebsbiologie ist und dabei hilft, tiefgreifender zu verstehen, wer einen Nutzen hat. Aber ich denke, Ki-67 muss kein Diskriminator dafür sein, ob jemand profitiert. Man kann die Patientinnen anhand ihrer Merkmale, vier oder mehr Knoten oder ein bis drei Knoten, hochgradigem Tumor oder großer Tumorgroße, auswählen. Das ist eine vernünftige Anzahl von Patientinnen in unserer Praxis.

Dr. Gradishar: Das ist großartig. Vielen Dank, Stephen. Das war eine tolle Diskussion, bei der ich gern zugegen war. Ich möchte mich bei Ihnen allen für Ihre Teilnahme an dieser Schulung bedanken. Bitte fahren Sie mit der Beantwortung der folgenden Fragen fort und nehmen Sie die Bewertung vor. Ich danke Ihnen vielmals.

Dieses Transkript wurde im Hinblick auf Stil und Verständlichkeit überarbeitet.

Besondere Hinweise zu Geltungsbereich und Verwendung

Dieses Dokument ist nur für Schulungszwecke bestimmt. Für die Lektüre dieses Dokuments werden keine CME-Credits (Continuing Medical Education bzw. ärztliche Fortbildung) vergeben. Wenn Sie an diesem Fortbildungsangebot teilnehmen möchten, besuchen Sie bitte www.medscape.org/viewarticle/987087

Bei Fragen zum Inhalt dieser Fortbildungsmaßnahme wenden Sie sich bitte an deren Anbieter unter CME@medscape.net.

Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte CME@medscape.net

Die oben vorgestellte Fortbildungsmaßnahme kann simulierte, fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in diesen Szenarien dargestellten PatientInnen sind fiktiv, und ein Zusammenhang mit einem tatsächlichen PatientInnen ist nicht beabsichtigt und sollte auch nicht hergestellt werden.

Das hier präsentierte Material spiegelt nicht notwendigerweise die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen wider, die Bildungsprogramme auf medscape.org unterstützen. In diesen Materialien werden möglicherweise therapeutische Produkte besprochen, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (US Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, sowie Off-Label-Anwendungen von zugelassenen Produkten. Vor der Anwendung der besprochenen therapeutischen Produkte sollte eine qualifizierte medizinische Fachkraft konsultiert werden. Die Leser sollten alle Informationen und Daten überprüfen, bevor sie Patienten behandeln oder die in dieser Fortbildung beschriebenen Therapien anwenden.

Medscape Education © 2023 Medscape LLC