

Pressemitteilung

08.04.2021

Neuer Podcast „Brustgeflüster“¹

HR+, HER2- Mammakarzinom: Lebenszeit verlängern, Lebensqualität erhalten

In Kombination mit einer endokrinen Therapie sind heute drei CDK4 & 6 Inhibitoren zur Behandlung des metastasierten Hormonrezeptor-positiven (HR+); HER-2-negativen (HER2-) Mammakarzinoms zugelassen. Wie Prof. Dr. Marc Thill, Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie am Agaplesion Markus Krankenhaus in Frankfurt am Main, im neuen Podcast „Brustgeflüster“¹ erläuterte, richte sich die Auswahl des Inhibitors nach Studiendaten sowie individuellen Kriterien wie der Prognose, dem Einnahmeschema und Nebenwirkungen. Ein wichtiges Ziel sei dabei, die Therapie und die Lebensqualität in Einklang zu bringen.

Welche Patientin welchen CDK4 & 6 Inhibitor erhält, hänge von verschiedenen Faktoren ab, wobei die Studiendaten maßgeblich seien, betonte Prof. Thill. Dabei wies er darauf hin, dass es keinen Klasseneffekt gebe, da die Studienprogramme nicht vergleichbar seien. Die drei zugelassenen Substanzen in dieser Wirkstoffklasse Abemaciclib (Verzenios[®])^{2,a}, Palbociclib und Ribociclib unterscheiden sich in ihrer Molekülstruktur. Dabei wirkt Abemaciclib 14-fach stärker auf den Cyclin-D1-CDK4-Komplex als auf CDK6.³ „Das ist natürlich interessant, da die CDK4 in der Tumorgenese eine größere Rolle spielen als die CDK6“, erläuterte Prof. Thill den Nutzen. Darüber hinaus wirke sich auch das in der Regel gut handhabbare Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib und die kontinuierliche Einnahme^b auf die Entscheidung im Klinikalltag aus.

MONARCH 2: Klarer Vorteil im Gesamtüberleben

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abemaciclib wurde in den Studien des MONARCH-Programms gezeigt.^{4,5} MONARCH 2 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie, an der 669 erwachsene Patientinnen mit HR+, HER2- endokrin resistentem fortgeschrittenem Mammakarzinom teilnahmen. Es handelte sich um Patientinnen, die innerhalb von 12 Monaten nach Ende einer adjuvanten endokrinen Therapie einen

Ihre Ansprechpartner:

Weber Shandwick Frankfurt
Speicherstraße 59
60327 Frankfurt a. M.
Name: Lena Wiegand
Telefon: 069-91304346
eMail: lwiegand@webershandwick.com

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2-4
61352 Bad Homburg
www.lilly-pharma.de
Name: Susanne Uthmann
Telefon: 0172 2672 108
eMail: Uthmann_Susanne@lilly.com

Im Fall einer Veröffentlichung freuen wir uns über ein Belegexemplar.

^a Verzenios[®] ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR+, HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.²

^b Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2-mal täglich Verzenios[®] und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftreten. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation.²

Progress erlebten, sowie Patientinnen, die unter endokriner Erstlinientherapie für die fortgeschrittene Situation progredient waren. Hierbei ermöglichte die Gabe von Abemaciclib plus Fulvestrant, dass sich das mediane Gesamtüberleben (OS) signifikant um 9,4 Monate verlängerte (46,7 vs. 37,3 Monate, $p = 0,0137$) und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) auf 16,4 Monate, gegenüber 9,3 Monaten in der Fulvestrant/Placebo-Gruppe ($p < 0,001$).⁴ Besonders ist, dass auch Patientinnen mit ungünstigen Prognosefaktoren^c von Abemaciclib plus Fulvestrant einen OS-Vorteil zeigten, wie etwa bei viszeralen Metastasen (40,3 vs. 32,2 Monate) oder einer primären endokrinen Resistenz (38,7 vs. 31,5 Monate).⁶

„Wir haben in der MONARCH 2 Studie keine Patientin mit einer primären Metastasierung gesehen. Dennoch einen Gesamtüberlebensvorteil von 9,4 Monaten zu erzielen, ist beachtlich“, bewertete Prof. Dr. Thill die Ergebnisse der Studie im Rahmen der Podcast-Reihe „Brustgeflüster“. ¹ Die Daten von MONARCH 2 zum Gesamtüberleben hätten dabei entscheidend dazu beigetragen, dass CDK4 & 6 Inhibitoren mittlerweile Goldstandard seien.

MONARCH 3: Konsistente Verbesserung des PFS

Eine signifikante Verlängerung des PFS auf median 28,2 Monate (95 % KI: 23,5 NE) gegenüber 14,8 Monaten (95 % KI: 11,2 19,2) in der Kontrollgruppe (HR: 0,54; 95 % KI: 0,418 0,698, $p = 0,000021$) konnte auch in der MONARCH 3 Studie nachgewiesen werden⁶. Der Vorteil im PFS zeigte sich dabei in allen untersuchten Subgruppen, wurde also nicht von Faktoren wie Alter, Progesteronrezeptor-Status, Metastasenlokalisierung, ECOG-Performance-Status oder der Zahl der betroffenen Organe beeinflusst.

MONARCH 3 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zum Einsatz von Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor bei 493 postmenopausalen Patientinnen mit HR+, HER2- aBC (advanced Breast Cancer), die vorher noch keine systemische Behandlung für die fortgeschrittene Behandlung erhalten hatten.⁵ OS Daten werden aus dieser Studie noch erwartet.

Therapie und Erhalt der Lebensqualität in Einklang bringen

Da es sich beim metastasierten HR+, HER2- Brustkrebs um eine bisher unheilbare Erkrankung handelt, erläuterte Prof. Thill, sei neben der Therapieadhärenz auch die Lebensqualität der Patientinnen von besonderer Bedeutung.¹ Für Betroffene ohne kurative Therapie sei das vorrangige Ziel daher, die Erkrankung in den Griff zu bekommen, dabei die Metastasierung zu stoppen und gleichzeitig die Lebensqualität zu erhalten. Diese Ziele können in der Praxis erreicht werden, so der Onkologe.

^c In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH 2 und 3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorigradung oder kurzes therapiefreies Intervall (TFI) von weniger als 36 Monaten.²

„Das ist einfach toll, wenn Ihnen eine Patientin sagt, ich bin mit dem Fahrrad zu Ihnen gekommen, das konnte ich vor sechs Wochen noch nicht“, so Prof. Thill. Wesentlich sei hierbei, dass die Chemotherapie hinausgezögert werden könne. „Man kann nur sagen, das ist sehr positiv für uns, aber natürlich noch wesentlich positiver für die Patientinnen, dass wir mit den CDK4 & 6 Inhibitoren heute sehr effektive Therapien haben, die einen langen Erhalt von Lebensqualität ermöglichen und beim HR+, HER2- lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs zum Goldstandard geworden sind“, bilanzierte Prof. Thill.¹

Kurzinterview

Interview mit Prof. Dr. Marc Thill, Frankfurt

Einsatz von CDK4 & 6 Inhibitoren im Klinikalltag

Wie bewerten Sie den Stellenwert der Wirkstoffklasse der CDK4 & 6 Inhibitoren?

Thill: Zunächst möchte ich sagen, dass wir bei den drei bisher zugelassenen CDK4 & 6 Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib keinen Klasseffekt haben. Die Zulassungsstudien der Präparate unterscheiden sich deutlich, so dass ein direkter Vergleich nicht zulässig wäre. Schauen wir uns aber die MONARCH 2 Studiendaten für Abemaciclib plus endokrine Therapie an, die ein um 9,4 Monate signifikant verlängertes Gesamtüberleben zeigten⁴, verdeutlichen diese unter anderem, wie groß der Stellenwert der CDK4 & 6 Inhibition heute ist und warum sie in Kombination mit einer endokrinen Therapie inzwischen zurecht Goldstandard ist.

Was hebt den CDK4 & 6 Inhibitor Abemaciclib hervor?

Thill: Alle drei CDK4 & 6 Inhibitoren hemmen die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6, nutzen dabei jedoch verschiedene Wirkstoffdesigns. Abemaciclib hemmt CDK6 weniger stark und erreicht gleichzeitig eine 14-fach stärkere Inhibition des Cyclin-D1-CDK4- Komplexes.³ Das ist interessant, da CDK4 in der Tumorgenese eine größere Rolle spielt als CDK6. Bei Abemaciclib haben wir zudem ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil, bei dem nicht die Neutropenie im Vordergrund steht, sondern die Diarrhoe. Sie ist aber in der Regel moderat und beschränkt sich auf die ersten Behandlungswochen.⁷ Wir sprechen mit Betroffenen daher im Voraus und verordnen Loperamid zur Selbstmedikation. Abemaciclib benötigt zudem keine Einnahmepause, sondern wird kontinuierlich^b zweimal am Tag eingenommen.²

Wie erleben Sie Patientinnen im Laufe der Behandlung und was bedeutet es für sie, wenn sich ihre Lebenszeit verlängern kann?

Thill: Therapie und Lebensqualität sollten im Einklang sein. Da bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HR+, HER2- Brustkrebs eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist, geht es darum, ihr Überleben zu verlängern und dabei die Lebensqualität zu erhalten. Eine solche langfristige Therapie ist mit einer Chemotherapie aufgrund der Nebenwirkungen wie Alopezie, Übelkeit und periphere Polyneuropathie nicht möglich. Deshalb wünschen sich die Patientinnen, dass eine Chemotherapie so lange wie möglich hinausgezögert wird oder dass sie ihnen ganz erspart bleibt. Für Abemaciclib zeigen die Daten einer explorativen Analyse, dass die mediane Zeit bis zur Chemotherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe um 28,1 Monate verlängert wurde, wodurch die Spanne bis zum Einsatz einer Chemotherapie verdoppelt werden konnte.⁴ Wenn wir solche Daten an die Patientinnen weitergeben können, ziehen sie daraus aus meiner Erfahrung nach häufig viel positive Energie.

Welchen der CDK4 & 6 Inhibitoren setzen Sie für welche Patientin ein und warum?

Thill: Die Entscheidung sollte auf den vorliegenden Daten basieren. Die MONARCH 2 und 3 Studien^{4,5} zu Abemaciclib zeigen etwa, dass auch Patientinnen mit einer ungünstigen Prognose^c deutlich von einer Behandlung mit Abemaciclib plus Fulvestrant oder plus Aromataseinhibitor (AI) profitieren können. Von einer ungünstigen Prognose gehen wir insbesondere beim Vorliegen viszeraler Metastasen, einem hohen Tumorgrading, einem negativen Progesteronrezeptor-Status sowie einem kurzen tumorfreien Intervall von weniger als 36 Monaten aus. Im Praxisalltag sehen wir außerdem, dass Patientinnen die tägliche kontinuierliche Einnahme^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} von Abemaciclib oft einfacher finden und mit einer gewissen Normalität verbinden, als wenn sie ein therapiefreies Fenster berücksichtigen müssen.

PP-AL-DE-0949

¹ Lilly Oncology Podcastreihe „Brustgeflüster“, <https://web.mc.lilly.com/brustgefluesterpodcast>, <https://web.mc.lilly.com/brustgefluester-lilly-podcast-2-qual-der-wahl>, <https://web.mc.lilly.com/brustgefl%C3%BCster-lilly-podcast-3-welcome-to-reality>, 2020.

² Fachinformation Verzenio®, aktueller Stand; http://www.lilly-pharma.de/de/pdf/fachinformation/fachinformation_verzenio.pdf

³ Torres-Guzman R et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(41): 69493-69507.

⁴ Sledge G et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(25): 2875–2884.

⁵ Goetz M et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(32): 3638–3646.

⁶ Goetz MP et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for patients with HR+, HER2- advanced breast cancer - Results from the preplanned final PFS analysis. *Cancer Res* 2018; 78 (suppl 13): Abstract CT040.

⁷ Sledge G et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2, A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; Sep 29, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782

Über Lilly

Eli Lilly and Company gehört zu den weltweit führenden Unternehmen im Gesundheitswesen. Gegründet wurde Lilly vor mehr als 140 Jahren von einem Mann, der sich der Entwicklung und Herstellung qualitativ hochwertiger Medikamente für Erkrankungen mit dringendem medizinischem Bedarf verschrieben hatte. Diesem Ziel sind wir bis heute treu geblieben.

Wir bei Lilly wollen das alltägliche Leben der Menschen positiv verändern – durch die Erforschung von Medikamenten, durch ein besseres Verständnis für den Umgang mit Krankheiten und durch Unterstützung von kranken Menschen, deren Familien und Freunden. Unsere Arbeit – angefangen bei der Entdeckung, Entwicklung, Herstellung und dem Vertrieb von Arzneimitteln bis hin zu Patientenprogrammen sowie ehrenamtlichen Initiativen – spiegelt unsere Tradition wider: Fürsorge und Forschergeist miteinander zu verbinden, um das Leben von Menschen weltweit besser zu machen oder zu vereinfachen.

Wenn Sie mehr über Lilly erfahren wollen, besuchen Sie unsere Website www.lilly-pharma.de.

Über Lilly Onkologie

Seit über 50 Jahren hat sich Lilly der Entwicklung von Krebsmedikamenten verschrieben, die einen Unterschied in der Behandlung machen. Wir unterstützen Menschen mit Krebs sowie all diejenigen, die sich um sie kümmern und sie pflegen. Lilly ist entschlossen, diesen Weg fortzusetzen. Unsere Arbeit soll dazu beitragen, Menschen mit Krebs und ihren Angehörigen mehr Lebensqualität und gemeinsame Lebenszeit zu ermöglichen. Um mehr über Lillys weltweites Engagement für Menschen mit Krebs zu erfahren, besuchen Sie www.LillyOncology.com.