

BOLERO-2 Studie: Patientinnen profitieren auch im Gesamtüberleben

Afinitor plus Exemestan verlängert Gesamtüberleben bei HR+, HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs

Die zielgerichtete Hemmung des mTOR Signalwegs stellt eine effektive Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem (HR +), HER2 negativem fortgeschrittenem Brustkrebs dar. In der BOLERO-2 Studie (1) wurde ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutender Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) der Behandlung mit Everolimus plus Exemestan (EVE + EXE) gegenüber Placebo + Exemestan (PBO + EXE) mit einer progressionsfreien Zeit bis zu 15.2 Monaten in der ersten Therapielinie erzielt. Nun werden die Daten zum Gesamtüberleben (OS) vorgestellt.

In BOLERO-2 wurden 724 postmenopausale Patientinnen mit HR +, HER2- fortgeschrittenem oder metastatischem Brustkrebs mit EVE + EXE bzw Placebo + EXE randomisiert über eine Follow-up Zeit von 39 Monaten behandelt. Die gesamte Anzahl an OS Ereignissen betrug 410, 267 (55.1%) im Eve-EXE Arm und 143 (59.8%) im Placebo-EXE Arm. Insgesamt sind noch 13 Patienten unter Behandlung (11 im Everolimus Arm, 2 im Exemestan Arm).

Der primäre Endpunkt in BOLERO-2 war das PFS. Der beobachtete Nutzen war klinisch bedeutsam und statistisch signifikant. Nach 18 Monaten Follow-up betrug das mediane PFS in der zentralen Bewertung 11.5 vs 4.1 Monate (HR 0.39; 0.25-0.57 (2)). In der Erstlinientherapie wurde sogar ein medianes PFS von 15.2 gegenüber 4.2 Monaten (HR 0.32, 0.18-0.57) erzielt. Diese nahezu Verdreifachung des PFS bedeutet einen Durchbruch für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom.

Das OS war ein sekundärer Endpunkt in der BOLERO-2 Studie. Die Annahme für das Studienprotokoll ging von einem erwarteten medianen OS unter Placebo + EXE von 24 Monaten auf Basis von Informationen die zum Zeitpunkt des Studiendesigns vorhanden waren aus. Die Zugabe von Everolimus sollte zu einer Zunahme des OS um mehr als 8 Monate für EVE + EXE, auf 32.4 Monate führen. Dies entspricht einer HR von 0.74 (entsprechend einer 26% Risikoreduktion). Dies war ein ambitioniertes Ziel bei einer eher langsam progredienten Erkrankung, die durch verschiedene Signalwege getrieben und durch mehrere Therapielinien gekennzeichnet ist, und bei der der sequentielle Therapieansatz den absoluten Standard darstellt.

Längstes jemals gezeigtes Überleben in dieser Patientinnengruppe

Der klare, klinisch relevante Benefit, den Afinitor beim PFS in der Erstlinientherapie zeigen konnte (mit einem Benefit von mehr als 11 Monaten in der 1st line und mehr als 4 Monaten für alle Therapielinien) hat sich auch mit + 4.4 Monaten ins Gesamtüberleben umgesetzt und konnte also über die Folgetherapien hinaus beibehalten werden. Die Überlebenszeit von 31 Monaten ist das längste Überleben, das jemals in dieser Patientinnengruppe gezeigt werden konnte. Das mediane Gesamtüberleben für Patientinnen unter endokrinen Therapien liegt im Bereich zwischen 24 und 26 Monaten. In der CONFIRM Studie (3) bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem metastatischem Brustkrebs und progressiver Krankheit nach endokriner Therapie betrug das OS beispielsweise unter Faslodex 500 mg nur 25.1 Monate.

Die Zeit, die bis zum Einsatz einer Chemotherapie verstrich war im Afinitor Arm, doppelt so lang wie im Placebo + Exemestan Arm (11.8 vs 5.9 Monate). Es verging also nahezu ein Jahr bis die Afinitor-Patientinnen

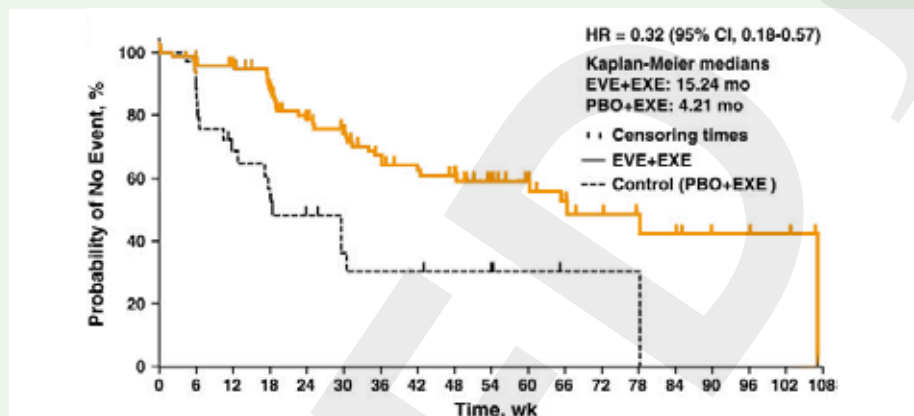


Abb. 1: BOLERO-2 – zentrale Analyse des PFS (Erstlinientherapie)

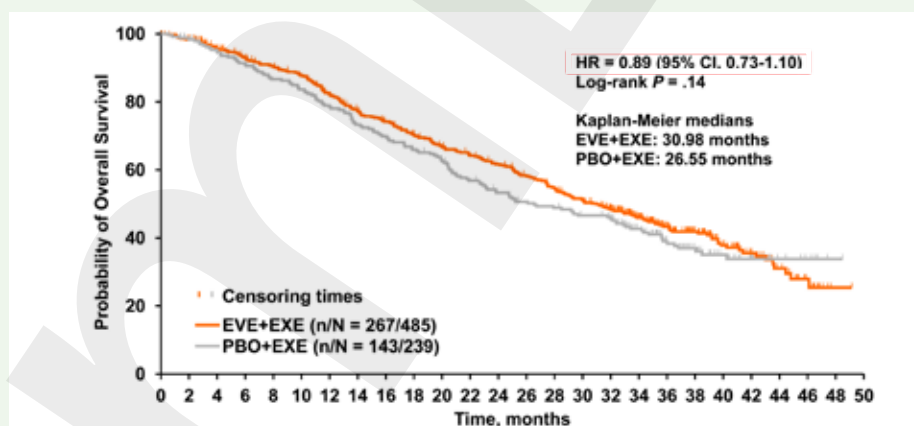


Abb. 2: BOLERO-2 – finale Analyse des Gesamtüberlebens nach 39 Monaten

tinnen eine Chemotherapie benötigten, während dies im Exemestan Arm bereits nach 6 Monaten eintrat.

Keine neuen Nebenwirkungen – keine Resistenzen durch die zielgerichtete Therapie

Über die gesamte Beobachtungszeit von 39 Monaten wurden keine weiteren bzw. neuen Nebenwirkungen beobachtet.

Bei anderen Erkrankungen sieht man bei einer zielgerichteten Therapie zwar ein längeres progressionsfreies Überleben im Verhältnis zur Zeit bis zur Progression (PFS/TTP). Die zielgerichtete Therapie kann aber eine weite-

re Resistenz erzeugen, was zum Verlust des PFS/TTP führen kann. Dies ist bei der Therapie mit Afinitor nicht der Fall.

Literatur:

1. Piccart M. et al Everolimus plus Exemestane for Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (BC): Overall Survival Results From BOLERO-2. Presented at EBCC-9; 19–21 March 2014; Glasgow, Scotland. Abstract 1LBA
2. Beck T et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer in BOLERO-2. Breast Cancer Res Treat. 2014;143(3):459–67
3. DiLeo A et al. Final overall survival: Fulvestrant 500mg vs 250mg in the randomized CONFIRM trial. J Natl Cancer Inst 2014;106:djt337. doi:10.1093/jnci/djt337. Epub 2013 Dec 7

Fazit

- Die progressionsfreie Zeit von bis zu 15 Monaten in der Bolero 2 Studie ist klinisch relevant und auch statistisch signifikant.
- Das mediane Gesamtüberleben von 31 Monaten ist das längste, das je in dieser Gruppe von Brustkrebspatientinnen gesehen wurde (31.0 vs 26 Monate, HR 0.89, 95% CI 0.73-1.10, p=0.14).
- Die 4.4 Monate längere Überlebenszeit ist klinisch relevant
- Nach einer Beobachtungszeit von 39 Monaten wurde das Sicherheitsprofil von Afinitor bestätigt.



Interview mit Prof. Dr. med. Michael Gnant, MD, FACS*

Klinisch relevantes Gesamtüberleben

? Herr Prof. Gnant, der angestrebte Unterschied im Überleben war sehr ambitioniert und konnte statistische Signifikanz erreichen. Haben Sie diese Resultate für diese Patientengruppe erwartet und was sind die Faktoren, die das Gesamtüberleben hier beeinflussen (könnten)?

Als wir vor vielen Jahren die BOLERO-2 Studie geplant haben, waren wir bei allem Optimismus nicht der Meinung, dass wir eine so deutliche Verlängerung des progressions-freien Überlebens erreichen würden. Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde daher eher der Vollständigkeit halber und aus regulatorischen Gründen gewählt – die dafür erforderliche Lebensverlängerung von absolut 8 Monaten war nicht realistisch. Worauf es mir ankommt, ist dass der PFS-Benefit von vier-einhalb Monaten sich ins Gesamtüberleben übersetzt – das ist gerade bei der hormonrezeptorpositiven Brustkrebserkrankung schon sehr bemerkenswert. Klinisch ist das absolut relevant – die statistische Signifikanz ist mir in dieser Situation weit weniger wichtig.

* Universitätsklinik für Chirurgie und Comprehensive Cancer Center
Leiter des Brustgesundheitszentrums Wien
Präsident der ABCSG
Mitglied des akademischen Steering Komitees der BOLERO-2 Studie

? Welche klinische Bedeutung hat der Unterschied von 4.5 Monaten und die nahezu 2.5 Jahre Gesamtüberleben für Sie in der klinischen Praxis und für Ihre Patientinnen?

Eine Lebensverlängerung von viereinhalb Monaten bedeutet für die Betroffenen sehr viel. Aus Sicht der BehandlerInnen muss gesagt werden, dass gerade bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs so eine Lebensverlängerung seit langem nicht mehr erreicht werden konnte. Dies ist umso bemerkenswerter, da es sich um zum Teil deutlich vorbehandelte Patientinnen handelt, und auch unter dem Gesichtspunkt, dass die – durch Everolimus deutlich verlängerte Progressionsfreiheit in der Studie – weniger als 20% der Gesamtüberlebenszeit ausmacht. Dies zeigt, dass wir viele Optionen für Patientinnen in dieser Behandlungssituation haben, die alle nacheinander zum Einsatz kommen werden – seit BOLERO-2 ist ein Pfeil mehr im Köcher.

? Wo setzen Sie Afinitor bei Ihren Patientinnen ein und wie sind Ihre Erfahrungen in Wien/Österreich?

Der Einsatz von Everolimus erfolgt in Österreich primär in der Zweitlinie nach initialem Ansprechen auf Aromataseinhibitoren und späterer Progression, also in der Situation

der sekundären endokrinen Resistenz. Gerade die weitere Verschiebung der Chemotherapie bei Frauen mit hormonempfindlichem fortgeschrittenem Brustkrebs ist uns besonders wichtig. Die genaue Therapieabfolge der endokrinen Therapien muss auch sehr patientinnenindividuell festgelegt werden. Patientinnen unter Everolimus Therapie sollten aufgrund des Nebenwirkungsprofils engmaschig kontrolliert werden. Wir versuchen auch, den Einsatz dieser wichtigen neuen Therapieoption durch die Erfassung von Patientinnen in einem Register noch besser zu charakterisieren und zu verstehen.

IMPRESSUM

Berichterstattung und Interview:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion:

Thomas Becker
Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach