

Fortgeschrittenes Mammakarzinom: Dritte Interimsanalyse der BRAWO-Beobachtungsstudie

Erkenntnisse aus der routinemässigen Anwendung von Everolimus im klinischen Alltag

Die dritte Interimsanalyse der BRAWO-Beobachtungsstudie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) in Kombination mit Exemestan erfasst Daten von mittlerweile 1300 Patientinnen (1). Die Daten aus der routinemässigen Anwendung im Praxisalltag untermauern die Ergebnisse bezüglich des progressionsfreien Überlebens aus der zulassungsrelevanten BOLERO-2-Studie. Darüber hinaus dokumentieren die Befunde den aus vorangegangenen Interimsanalysen bekannten Trend und die Vorteile, welche sich aus einer frühzeitigen Versorgung mit Everolimus ergeben.

Postmenopausale Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom und positiven Hormonrezeptorstatus (HR+) werden meist mit einer endokrinen Therapie behandelt.

Kommt es unter der Therapie mit einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) zu einem Rezidiv oder einer Progression, ist dies meist auf eine Resistenz gegenüber den Wirkstoffen zurückzuführen. Es hat sich gezeigt, dass eine Überaktivierung des PI3K-mTOR-Signalweges eine wichtige Rolle bei der Resistenzentstehung spielt. Der Einsatz des mTOR-Inhibitors Everolimus (Afinitor®) erlaubt eine erneute Sensibilisierung der Zellen für eine Behandlung mit Aromatasehemmern (2). Dieses Konzept konnte in der Zulassungsstudie BOLERO-2 überzeugend belegt werden (3).

BRAWO-Beobachtungsstudie

Zur Ergänzung der klinischen Studie BOLERO-2 werden im Rahmen der BRAWO-Studie (BReast cancer Treatment with Afinitor (Everolimus) and Exemestan bei ER+ WOmen)

seit Oktober 2012 Daten zu Erkenntnissen aus der Routineversorgung im klinischen Alltag erhoben. Eingeschlossen werden gemäss Zulassung nur Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten, Hormonrezeptor-positiven (HR+), HER2-negativen (HER2-), Mammakarzinom, welche mit einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor (NSAI) vorbehandelt waren. Zugelassen ist eine Behandlung mit Everolimus in Kombination mit Exemestan. Das primäre Studienziel, die Therapieeffektivität, wird als Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemessen. Beurteilt werden soll auch, inwieweit die Therapieeffizienz von körperlicher Aktivität beeinflusst wird.

Als sekundäre Studienparameter wurden die Lebensqualität und deren Beeinflussung durch körperliche Aktivität und das Stomatitis-Management im klinischen Alltag definiert. Gleichermassen wurden Erkenntnisse zur Therapiesequenz und zum Arzneimittelinsatz erfasst. Parallel werden unerwünschte Ereignisse registriert (1). Ziel dieser Beobachtungsstudie ist es, bis Dezember 2016 die Be-

handlungsverläufe von 3000 Patientinnen zu untersuchen.

Bezüglich der Studienpopulation hat die dritte Interimsanalyse (18 Monate nach Einschluss der 500. Patientin) mit über 1300 Patientinnen ergeben, dass das Patientinnenkollektiv im Median vier Jahre älter ist als dasjenige in der BOLERO-2-Studie (66 vs. 62 Jahre). Der Anteil der Patientinnen mit Viszeralmetastasen war etwas geringer (54,4% vs. 58%) (1, 4). Die Anzahl von Patienten mit einem ECOG-Status von 0 war bei länger behandelten Patienten höher und diese wiesen eine höhere physische Aktivität auf. Bei Patienten, welche mit einer höheren Dosierung begannen, zeigte sich ein Trend zu einer längeren Behandlungsdauer. Bei diesen Patienten war auch die Ansprechrare höher.

Bedeutung der Therapiesequenz

Die Interimsanalyse lässt erkennen, dass nahezu 60% der eingeschlossenen Patientinnen die Kombination Everolimus mit Exemestan schon früh in der Behandlungssequenz er-

Patientencharakteristika	Dauer der Behandlung		
	< 12 Monate (N= 890)	≥ 12 Monate (N=66)	≥ 18 Monate (N=51)
Durchschnittsalter	66 Jahre	65 Jahre	62 Jahre
ECOG=0	45.50%	55.40%	69%
Viszeralmetastasen zu Untersuchungsbeginn	58.40%	53%	39.20%
Physische Aktivität zu Untersuchungsbeginn*	35%	43.80%	42.80%

Tab. 1: Vergleich verschiedener Patientencharakteristika über die Dauer der Behandlung mit Everolimus/Exemestan

* basierend auf dem Godin Leisure Exercise Questionnaire

halten. 27,1% der Patientinnen werden in Erst- und 31,7% der Patientinnen werden in Zweitlinientherapie mit der Kombination behandelt. Eine Gegenüberstellung der ersten 200 und der zuletzt dokumentierten 200 Patientinnen zeigt deutlich, dass im Verlauf der Studie immer mehr Patientinnen Everolimus plus Exemestan als Erstlinientherapie erhielten (21% vs. 33,5%) (1).

Zum Zeitpunkt der dritten Interimsanalyse lag das PFS im Gesamtkollektiv der Patientinnen bei 7,1 Monaten (95%-KI 6,5–8,0 Monate; n=1,296). Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigt ebenfalls den signifikanten Vorteil eines frühzeitigen Einsatzes von Everolimus auf. Einen grösseren Nutzen mit einem PFS von 8,3 Monaten (95%-KI 6,8–10,5 Monate) hatten Patientinnen, welche Everolimus plus Exemestan in der Erstlinie erhielten. Ein vergleichbares PFS von 8,5 Monaten (95%-KI 7,0–10,0 Monate) erreichen Patientinnen mit einer Zweitlinientherapie. Dahingegen lag das PFS bei einer Drittlinientherapie mit 6,7 Monaten (95%-KI 4,8–8,4 Monate) oder gar einer Viertlinientherapie (6,1 Monate, 95%-KI 3,9 –7,4 Monate) deutlich unter dem PFS eines früheren Einsatzes von Everolimus.

Diese Resultate zeigen, dass die Erkenntnisse aus der Zulassungsstudie BOLERO-2 gut mit den Ergebnissen übereinstimmen, welche in der Anwendung im Praxisalltag bei einer Therapie mit Everolimus plus Exemestan beobachtet wurden (2,5): Ein früher Einsatz der Kombination ist in jedem Fall vorteilhaft.

Leitlinienempfehlung zum Einsatz von Everolimus plus Exemestan

Den Vorteil eines frühen Einsatzes von Everolimus plus Exemestan spiegeln auch die Leitlinien der Fachgesellschaften wider. Die Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) empfiehlt die Everolimus Therapie mit dem höchsten Empfehlungsgrad (++) bei einem Frührezidiv innerhalb von 12 Monaten als Erstlinientherapie. In der zweiten Linie soll Everolimus plus Exemestan angewandt werden, wenn ein langsamerer Krankheitsverlauf vorliegt (6). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt den Einsatz der Kombination von Everolimus mit Exemestan beim fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom (7). Die positiven Ergebnisse der BRAWO-Beobachtungsstudie untermauern den leitlinienkonformen Einsatz von Everolimus. Diese Kombination hat sich

Unerwünschte Ereignisse	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4
Stomatitis	39.50%	2.80%	1%
Müdigkeit	14.50%	1.60%	0%
Übelkeit	12.20%	1.50%	1%
Diarrhoe	12.10%	1%	0%
Dyspnoe	11.30%	2.50%	0.50%

Tab. 2: Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (> 10% der Patienten) während der Therapie mit Everolimus/Exemestan

zur Standardtherapie bei einem rezidivierenden Mammakarzinom entwickelt (8).

Verträglichkeit von Everolimus

Unerwünschte Ereignisse, die bisher nicht beobachtet wurden, traten auch in dem längeren Beobachtungszeitraum bis zur dritten Interimsanalyse nicht auf. Das Verträglichkeitsprofil von Everolimus in Kombination mit Exemestan in der BRAWO-Studie entspricht jenem der BOLERO-2-Studie. Die bedeutendste unerwünschte Begleiterscheinung, von der in der BOLERO2-Studie noch 59% der Patientinnen betroffen waren (4), ist im Verlauf der Anwendungsbeobachtung auf 39,5% zurückgegangen (1). Diese deutliche Verbesserung ist auf Erfahrungen mit prophylaktischen Massnahmen (milde Zahnhygiene, Vermeiden heisser, saurer oder salziger Nahrung, Spülungen mit Tee) zurückzuführen, welche in den vergangenen Jahren gesammelt werden konnten.

Fazit

- Eine Erst- oder Zweitlinien-Therapie mit Everolimus und Exemestan geht mit einem deutlich besseren PFS einher als ein Einsatz in der Dritt- oder Viertlinie.
- 60% der Patientinnen erhalten Everolimus plus Exemestan als Erst- oder Zweitlinientherapie
- Das Verträglichkeitsprofil, welches sich im Beobachtungszeitraum der BRAWO-Studie zeigt, entspricht jenem der BOLERO-2-Zulassungsstudie

Literatur:

1. Fasching PA et al. Breast cancer treatment with everolimus and exemestane for ER+ women – Ergebnisse der dritten Interimsanalyse der nicht-interventionellen Studie BRAWO. Vortrag am 26.6.2015, 35. DGS-Jahrestagung 2015
2. Boulay A et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer. Clin Cancer Res 2005;11:5319-28
3. Baselga J et al. Everolimus in postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366:520-9
4. Yardley DA et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analyses. Adv Ther 2013;30:870-84
5. Beck JT et al.: Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2-advanced breast cancer in BOLERO-2. Breast Cancer Res Treat 2014;143:459–67
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Guidelines Breast Version 2015. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Abrufbar unter: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_19_Endokrine_und_zielgerichtete_Therapie_metastasiertes_Mammakarzinom.pdf . Zuletzt eingesehen am 9.11.2015
7. Onkopedia Leitlinien der DGHO: Mammakarzinom der Frau (Stand Januar 2013). Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@view/html/index.html>. Zuletzt eingesehen am 9.11.2015
8. Maas N et al. Mammakarzinom Update 2014 – Die Patientin und der Tumor im Mittelpunkt. Tumordiagnostik& Therapie 2015;36:213–25

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Ines Böhm

Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Quelle: Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Leipzig, 25.-27.6.2015

Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach