Behandlung mit Zellzyklusmodulatoren unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität

Dr. Nikola Bangemann

Chefärztin des Brustzentrums und für
Systemische Gynäkoonkologie
Carl Thiem Klinikum
Cottbus

Besondere Problematik bei metastasierten, Hormonrezeptor positiven HER2 negativen Mammakarzinom

Die Effizienz einer Chemotherapie ist vergleichsweise gering-

bei langfristig großen Schaden

Generelles Therapieziel: Überleben optimieren- bei möglichst geringer Toxizität

Antihormonelle Therapie : guter Ansatz- aber nur bei gut der Hälfte unserer Patientinnen ausreichend
Problem: endokrine Resistenz

mTOR Inhibitor Verbesserung von Ansprechen und Ansprechdauer
Problem: Verträglichkeit

PI3KCA Inhibitor Nur bei PI3K Mutation, zudem suboptimale Verträglichkeit.

CDK 4/6 Modulatoren (Kisqali, Ibrance, Vercenios®)
Gut verträglich UND effektiv auch bei jungen Frauen:

Von der Theorie in die Praxis:

Effektivitätsdaten

CTK

Monaleesa 7

672 patients randomized between December 2014 and August 2016
Data cut-off date: August 20, 2017 (318 events)
Median time from randomization to data cut-off date: 19.2 months

Ribociclib

+ Tam /GnRH n=87

+ AI / GnRH n=248

Full analysis set

Placebo

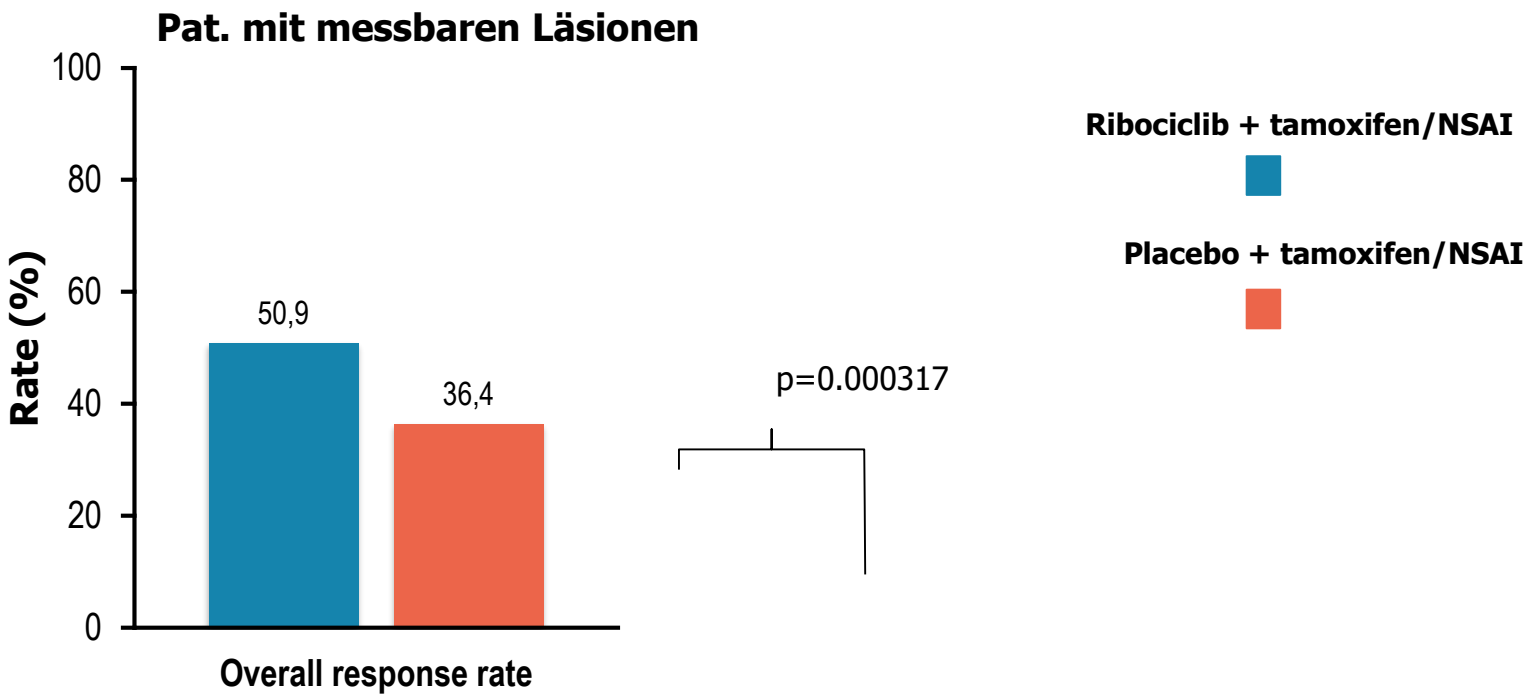
+ Tam/ GnRH n=90

+ AI / GnRH n=247

Metastasenlokalisation		
Visceral	57%	56%
nur ossär	24%	23%
Primär metastasiert	40%	40%

CTK

Ansprechrate



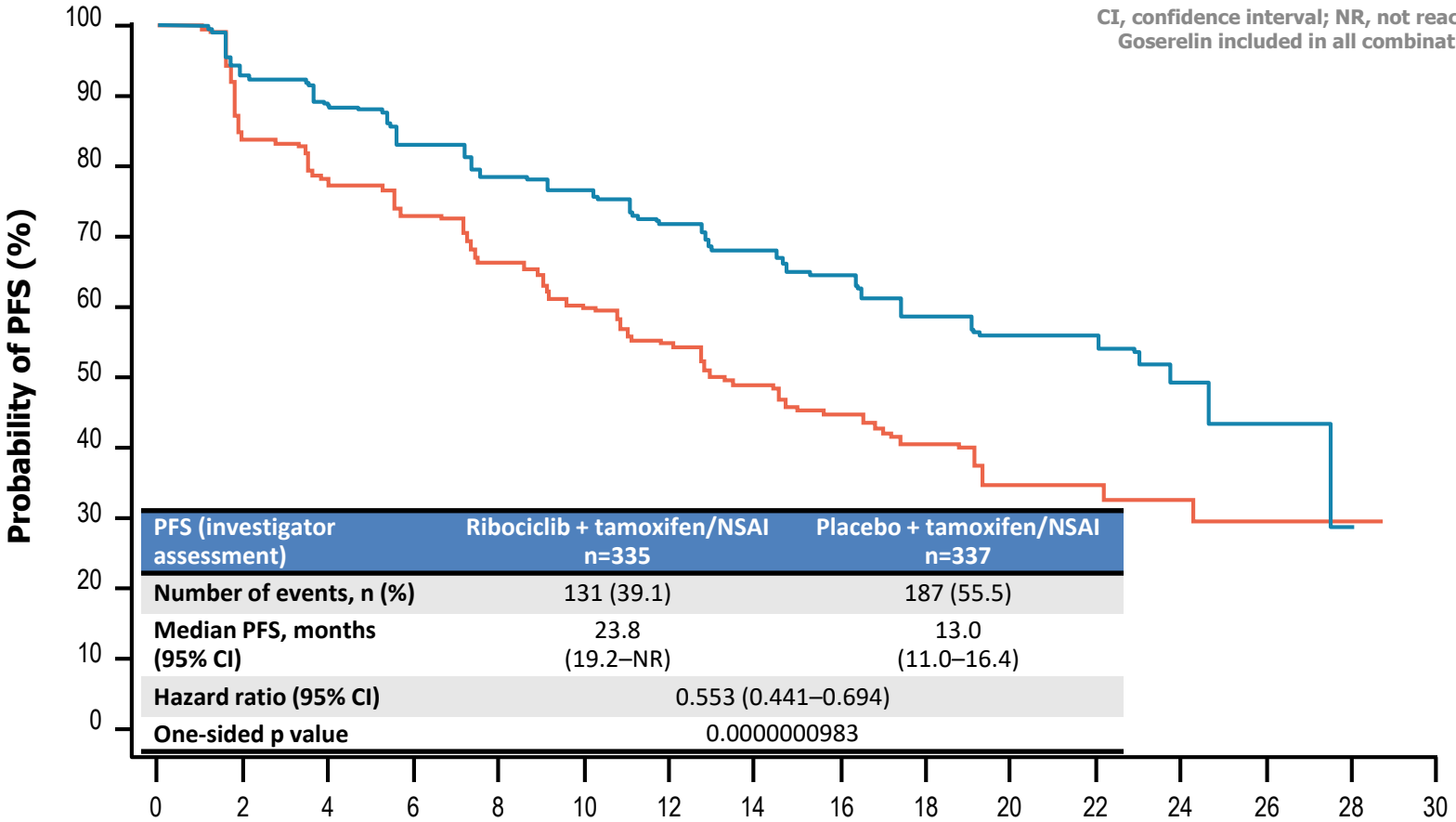
- Clinical Benefit rate: 79.9% für ribociclib + tamoxifen/NSAI vs 67.3% für placebo + tamoxifen/NSAI (p=0.000340)
- Overall survival data lagen noch nicht vor

CBR = complete response + partial response + (stable disease + non-complete response/non-progressive disease ≥ 24 weeks).

CBR, clinical benefit rate.
Goserelin included in all combinations.

Progressionsfreies Überleben

CI, confidence interval; NR, not reached.
Goserelin included in all combinations.



PFS (investigator assessment)	Ribociclib + tamoxifen/NSAI n=335	Placebo + tamoxifen/NSAI n=337
Number of events, n (%)	131 (39.1)	187 (55.5)
Median PFS, months (95% CI)	23.8 (19.2–NR)	13.0 (11.0–16.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.553 (0.441–0.694)	
One-sided p value	0.0000000983	

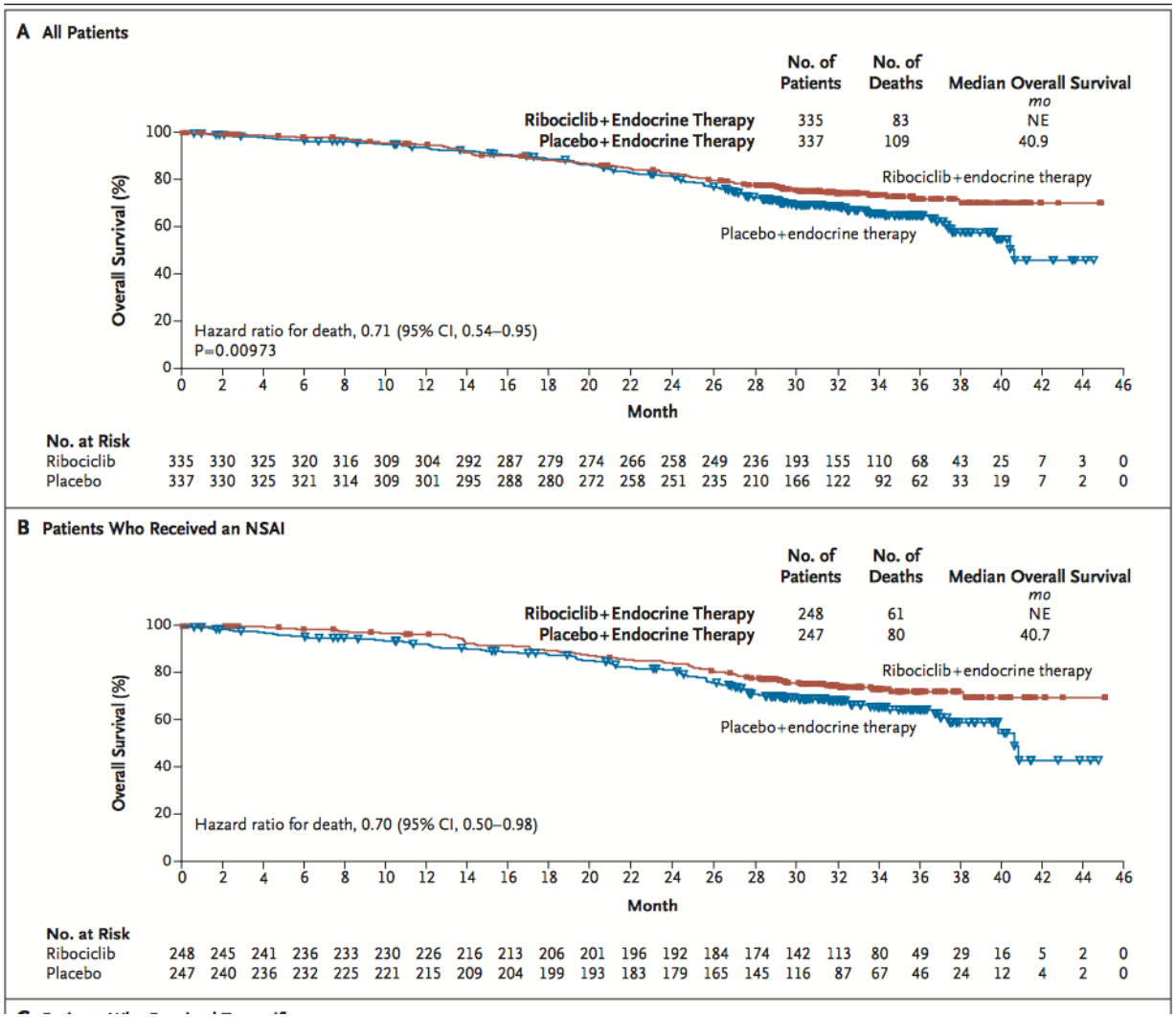
No. at risk

Ribociclib + tamoxifen/NSAI	335	301	284	264	245	235	219	178	136	90	54	40	20	3	1	0
Placebo + tamoxifen/NSAI	337	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13	3	1	0

CTK

Tripathy et al, oral presentation, SABCS 12/17, GS2-05

Überlebensdaten Monaleesa 7 ; 6/ 2019



Überleben

	OS +Ribociclib	OS +Placebo
24 MO	82%	82%
36 MO	72%	65%
42 MO	70%	46%

Drs. Im and Lu and Drs. Hurvitz and Tripathy contributed equally to this article.
This article was published on June 4, 2019, and updated on July 2, 2019, at NEJM.org.
N Engl J Med 2019;381:307-16.
DOI: 10.1056/NEJMoa1903765
Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

Zusammenfassend:

Ribociclib ist hoch effektiv in der Therapie von Hormonrezeptor positiven, HER2 negativen fortgeschrittenen Mammakarzinom

- In der Postmenopause **UND in der Prämenopause**
- Nach 1. line Chemotherapie UND einer endokrinen Vortherapie

- in Kombination mit Letrozol
- In Kombination mit Fulvestrant
- In Kombination mit Tamoxifen und OFS

Positive Ergebnisse für alle „ciclibs“ bei Hormonrezeptor positiven Brustkrebs für alle Substanzen in prospektiven Studien:

Monaleesa 7	**Überlebensvorteil** durch Ribociclib und GnRH/ AI in der Prämenopause
MonaLeesa 3	**Überlebensvorteil** um im median 28% in der Postmenopause durch Faslodex/Ribociclib - Der Vorteil ist umso größer, je früher die Therapie nach Metastasierung beginnt
Monarch 3	- gleiche Ergebnisse bzgl **Überleben** mit Abemaciclib
Paloma 2 u. 3	- **Überlebensvorteil** mit Palbociclib

Unterschiede der Ciclibs: Vor allem bzgl. NW!!!

Und wie sieht es mit der Verträglichkeit der „CiCLIBS“-speziell Ribociclib (Kisqali) aus ?!

Monaleesa-3: adverse events

All-grade AEs ≥25% in ribociclib arm[1,a]	Ribociclib + fulvestrant n=483	Placebo + fulvestrant n=241
Neutropenia	69.6	2.1
Nausea	45.3	28.2
Fatigue	31.5	33.2
Diarrhea	29.0	20.3
Leukopenia	28.4	1.7
Vomiting	26.7	12.9

[a]Grade 3 <2% for all; no Grade 4 events.

1. Slamon DJ et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2465–2472; 2. Costa WA et al. *Clinics* 2017;72:758–763

Monaleesa 7- Hämatotoxizität

Hämatotoxizität in %	Ribociclib + tamoxifen/NSAI n=335			Placebo + tamoxifen/NSAI n=337		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	75.8	50.7	9.9	7.7	3.0	0.6
Leukopenia	31.3	13.1	1.2	5.6	1.2	0
Anemia	20.9	3.0	0	10.1	2.1	0
Thrombocytopenia	8.7	0.6	0.3	2.1	0.3	0.3

Febrile Neutropenie: 2.1% im Ribociclibarm vs 0.6% im Placebo arm

Monaleesa 7- allg. Nebenwirkungsprofil

Nicht hämatologische NW in %	Ribociclib + tamoxifen/NSAI n=335			Placebo + tamoxifen/NSAI n=337		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
Hot flush	34.0	0.3	0	33.5	0	0
Nausea	31.6	0.6	0	19.6	0.3	0
Arthralgia	29.9	0.9	0	27.3	0.9	0
Fatigue	23.6	1.2	0	24.6	0	0
Headache	23.0	0	0	24.3	0.9	0
Diarrhea	20.3	1.5	0	18.7	0.3	0
QTcF >480 msec:	**6.9%**			**1.2%**		
QTcF >500 msec :	**1.5%**			**0.3%**		

Eine QT Verlängerung war nicht mit Beschwerden oder Arrhythmien assoziiert

Kardiale Sicherheit

Kardiale Funktionsstörungen in der Monaleesa 7 -abhängig vom endokrinen Partner-

Studien Arm	Ribociclib [# Patienten / % Patienten]	Placebo [# Patienten / % Patienten]
QTcF Verlängerung auf > 480 ms	23 / 7%	4 / 1%
QTcF Verlängerung auf > 500 ms	5 / 1%	1 / < 1%
Dosis Reduktion und Unterbrechung auf Grund von QTcF Verlängerung	13 / 4%	3 / 1%

QT Verlängerung - abhänigig von endokriner Therapie

Kombination mit Tam/GnRH	Kombination mit AI /GnRH	Kombination mit Tam/GnRH	Kombination mit AI /GnRH
16%	7%	7%	0%

Zulassung mit Tamoxifen nicht beantragt

CTK

NSAI: non-steroidal aromatase inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm

1: D. Tripathy et al., "Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial," Lancet Oncol. 2018; 19:904-915 2: Kisqali Fachinformation: Dezember 2018 MS 11/18 V 003

Kardiale Sicherheit

Die Ribociclib Fachinformation empfiehlt

- ✓ vor Beginn der Behandlung
- ✓ am Tag 14 des ersten Zyklus
- ✓ zu Beginn des zweiten Zyklus
- ✓ bei jeglichen kardialen Symptomen

EINE EKG UNTERSUCHUNG

Beurteilung der HRQoL für die additive Behandlung mit Ribociclib vs. Placebo

DEFINITION ROBERT KOCH INSTITUT:

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL)

ist ein multidimensionales „Konstrukt" aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen

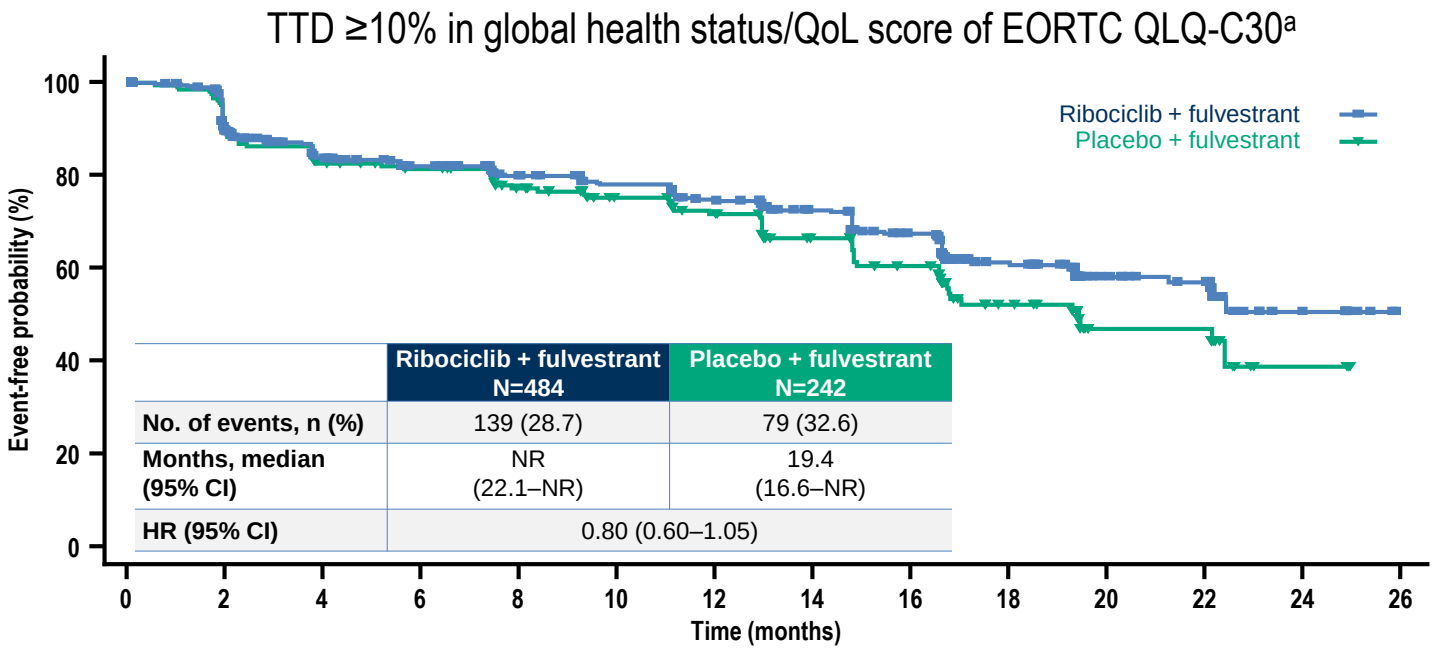
und schließt deutlich mehr ein als lediglich Aussagen zum individuellen Gesundheitszustand.

Wesentliche Orientierung ist hierbei die subjektive Wahrnehmung durch den Probanden"

CTK

1. Slamon DJ et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2465–2472; 2. Miles D et al. *Oncologist* 2002;7 Suppl 6:13–19;
3. Cardoso F et al. *Ann Oncol* 2018;29:1634–1657

Beurteilung der HRQoL für die additive Behandlung mit Ribociclib/Fulvestrant vs. Placebo



	Ribociclib + fulvestrant N=484	Placebo + fulvestrant N=242
No. of events, n (%)	139 (28.7)	79 (32.6)
Months, median (95% CI)	NR (22.1–NR)	19.4 (16.6–NR)
HR (95% CI)	0.80 (0.60–1.05)	

No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Ribociclib + fulvestrant	484	351	308	286	264	251	228	205	177	105	56	49	10	0
Placebo + fulvestrant	242	175	150	142	123	108	97	81	69	40	18	18	3	0

Nach Therapieende Verschlechterte QL in beiden Gruppen

NR, not reached.
[a]Patients censored at progression.

CTK

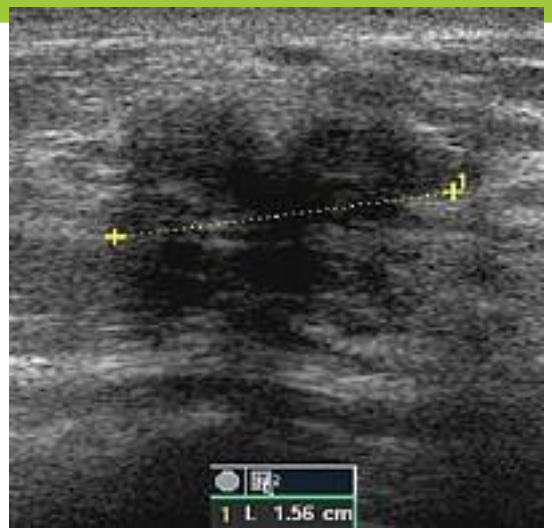
1. Slamon DJ et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2465–2472; 2. Miles D et al. *Oncologist* 2002;7 Suppl 6:13–19;
3. Cardoso F et al. *Ann Oncol* 2018;29:1634–1657

Fallvorstellung

zu Ribociclib / Faslodex plus

Ovarielle Suppression

Anamnese

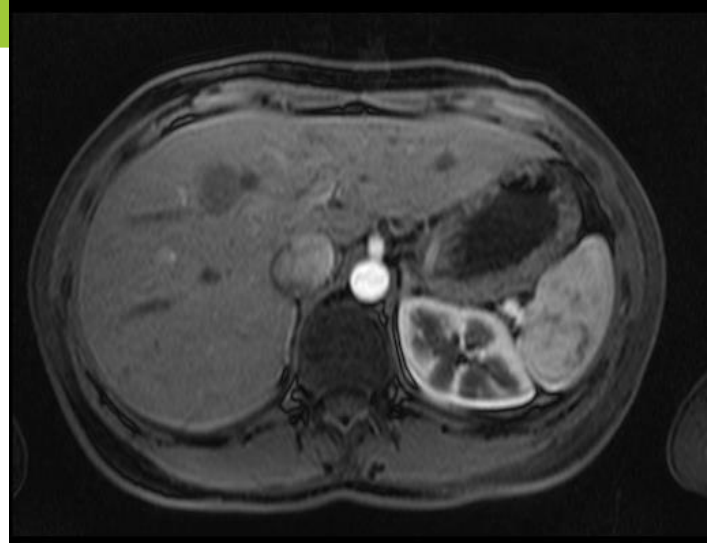


- 35 jährige Patientin, 2 Para
- kein familiäres Risiko, keine Mutation

in der Stillzeit 11/15 Diagnose eines
invasiv duktalen Mammakarzinoms rechts
cT2(m) cN0 ER 80% PR 80% G2 WF 10% HER2 1+

- Keine relevanten weiteren Diagnosen, keine Beschwerden
- Guter AZ und schlanker EZ

Im CT- Staging:



... V.a. hepatische Metastasen
(11mm und 25mm in S4 und S8)
V.a. ossäre Metastasen
(SWK1 und LWK 3)
ohne Frakturgefährdung (im Verlauf stabil)

Stanzbiopsie hepatisch:

Metastase eines Mammakarzinoms
ER 80% PR 80% G2 WF 10% HER2 1+

Therapieplanung

- Chemotherapie nicht gewünscht
- Operation nicht sinnvoll

- Alternative Option: antihormonelle Therapie mit OFS und Tamoxifen
- Als intensivierte endokrine Therapie erwogen: Teilnahme an der Monaleesa 3 Studie (Faslodex +/- Ribociclib)

Voraussetzung: Adnexektomie……

Verlauf unter Therapie in Monaleesa 3- Studie

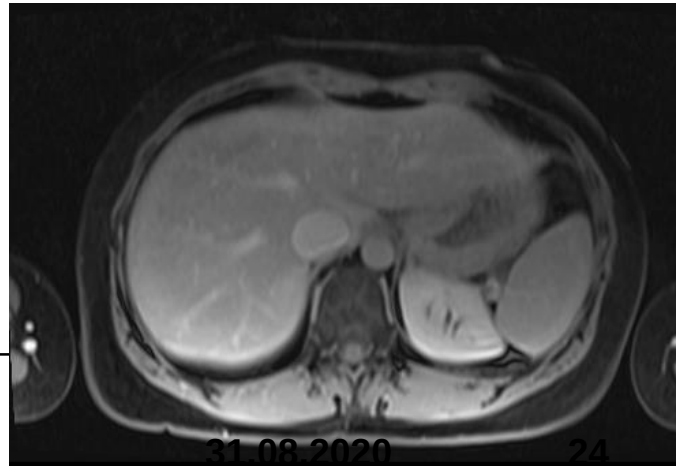
Nach 8 Wochen: Partielle Remission hepatisch, Stable disease lokal

Nach 6 Monaten: hepatisch komplette Remission, im Bereich der Mamma residuale Architekturstörung

7/16:
Parasternale Veränderung unklarer Dignität:
Stanzbiopsie: Atherom

3/2020 - 52. Therapiemonat

- Kein Nachweis von Lebermetastasen,
- cCR rechte Mamma
- Unveränderte Läsionen im LWK 3 und SWK1



Befinden unter der Therapie / Nebenwirkungen

- **Neutropenie** bis **WBC 1,3/ nl absolut**, 33% Neutrophile, keine Häufung von Infektionen
- Intermittierend reaktive **Depression**
- **Carpaltunnelsyndrom**
- Intermittierend generalisierter **Juckreiz**, besonders an den Händen
- Besserung unter rückfettender Therapie und Fexofenadin, zwischenzeitlich Restitutio ad integrum

Neuropathie mit Taubheitsgefühl unter den Fußsohlen und an beiden Händen, Dysästhesie, Hypästhesie, Kribbelparästhesie - nach 8 Monaten restitutio ad integrum unter Physiotherapie

Ribociclib

Häufige Nebenwirkungen

Häufig > 20%	10% bis 20%	1% bis 4% Grad 3-4
Verminderter Appetit Muskelschmerzen **Cutane Nebenwirkungen**	Gelenkschmerzen Rückenschmerzen	Kurzatmigkeit Anämie
Juckreiz	Ausschlag, Depigmentierung	Fatigue, Elektrolytmangel
Husten Kurzatmigkeit	Magenschmerzen Übelkeit,Erbrechen Diarrhoe od. Obstipation	Pneumonitis
Erschöpfung Fatigue	Anämie Schwächegefühl	Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen
Anämie **Neutropenie** Kreatininanstieg	Hyponatriämie, Hypocaliziämie	Gastrointestinale Beschwerden
	Ödeme	

CTK

Neuropathie – eine Nebenwirkung von Ribociclib?!

Nebenwirkungen CICOMS 3/4 von Ribociclib

(häufiger unter Ribociclib+Placebo als unter Ribociclib und Letrozol)

Die periphere Neuropathie

- *wurde unter den Nebenwirkungen von Ribociclib nicht aufgeführt, ist unter Palbociclib jedoch als häufige NW genannt*

Substanzklassenphänomen ?!

.....oder Nebenwirkung von Faslodex ?!

	Sehr häufig >10%	Häufig >1 %	Gelegentlich >0,1%	Selten 0,0001%	Sehr selten < 0,00001%
Urogenitale Infektionen	X				
Thrombozytopenie	X (gering)				
Hypersensitivität, Urtikaria, etc. Pruritus, Rash	**14% X (11%)**				
Übelkeit Anorexie		X leicht			
Kopfschmerz, Schwindel		X leicht			
Hitzewallungen	13%				
Thrombosen LAE Apoplex		X	X		
Dyspnoe		X			
Neuralgien, neuropathisch, ischiadiforme Schmerzen		**x**			
Gelenkschmerzen	32%				
Müdigkeit, Fieber		X			

Verlauf der Neuropathie

9/2019:

Unter Elektrostimulation, und Ergotherapie deutliche Besserung!

Die Patientin fühlt sich durch die Symptomatik nicht mehr beeinträchtigt.

Durch konservative Behandlung des Carpaltunnelsyndroms Besserung insbesondere auch der neuromuskulären Beschwerden in den Händen

→ *Neuropathie könnte durch Ribociclib provoziert worden sein, in jedem Fall handelt es sich nicht um eine chronische Nervendegeneration*

Wichtig!!

Miteinander

Nebenwirkungen vermeiden durch optimale Aufklärung
(Polymedikation/Wechselwirkungen ?!)

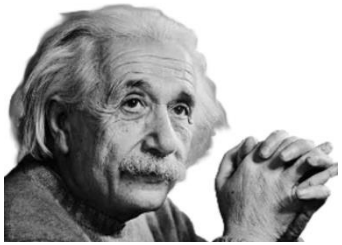
Nebenwirkungen erträglich machen durch optimalen Support…..

Nebenwirkungen vs. Effektivitätsverlust
Cave Cyp3A4 Inhibitor- Induktor!

Komplementärtherapie	Johanniskraut, Baldrian, Ginkopräparate Grapefruit od. Grapefruitsaft, Echinacea, Ginko (!), KavaKava, Nachkerzenöl
Antacida	z.B. Maloxan®, Talcid®, Rennie® Tepilta®
Virustatika	Efavirenz, Nevirapin, Delaviridin....
Antibiotika/Mykotika	Itroconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol Rifamycin, Makrolidantibiotika (z.B. Klacid, Erythrom.)
Antikonvulsiva etc.	Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate Nefazodone, Fluvoxamin Modafinil (Vigil®)
Magen/Darmpräparate	Cimidin, Emend®
Allgemein	1,5mg Dexamethason/ die Verapamil, Diltiazem, Amiodaron

Zukunft

Oxford-Debatte: Niedriger Risikoscore und > 4 befallene LK ?!



Diskussion Burstein / Haydes:

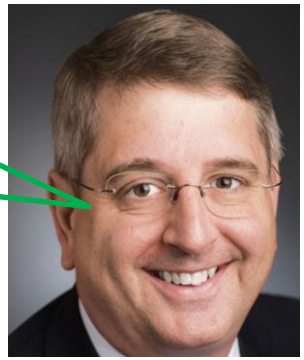
Auch wenn die Daten gegen Chemoeffektivität sprechen:

Wir haben keinen sicheren Beweis.

Bei > 4 LK würde ich keine Testung machen, Chemo geben, dann Ggf. Zellzyklusmodulatoren und EAT

K . Albain et al 2017: Gianni L, 2005:
Chemo bei low risk und vor allem auch bei lobulären Mamma Ca kaum Nutzen- bei der dennoch nachweislich schlechteren Prognose. Nur: Kann die Chemo daran was ändern ?!

Eher nein.
Adjuvante intensivierte endokrine Therapie- vielversprechend ist der Einsatz von Zellzyklusmodulatoren



- ✓ Indikation der Zellzyklusmodulatoren bei **MBC** überzeugend vor allem in der Postmenopause

- ✓ Daten in der / Neoadjuvanz **noch nicht reif aber :**

vieles spricht dafür, dass sie der Chemotherapie bei Luminal B überlegen sein könnten- die Hoffnung ist berechtigt, dass diese abgelöst wird.....

- ✓ Am CTK: Therapie in der **ADAPTcycle Studie** 👈 adjuvant schon jetzt möglich!!!!

P Cottu et al.: Letrozol and palbociclib versus chemotherapiy as neoadjuvant...Annals of Oncolog 29, 2334-2340, 2018, Oct