



- **IMPpassion130:** Sowohl PFS- als auch OS-Vorteil durch Erstlinientherapiekombination von Atezolizumab mit nab-Paclitaxel beim metastasierten PD-L1-positiven triple negativen Mammakarzinom.
- **PALOMA-3:** Erste Überlebensdaten einer Phase-III-Studie zeigen einen numerischen, nicht statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die CDK4/6-Hemmung.
- **SOLAR-1:** Alpelisib ist der erste PI3K-Inhibitor, welcher in Kombination mit Fulvestrant einen klinisch relevanten PFS-Vorteil beim endokrin vorbehandelten Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom zeigt.



ESMO Highlights Mammakarzinom

Das erste Presidential Symposium des ESMO Kongresses 2018 in München stand ganz im Zeichen des Mammakarzinoms. Die präsentierten Resultate zweier Phase-III-Studien sowie die ersten Überlebensdaten einer CDK4/6-Inhibitor-Therapie werden im folgenden Text zusammengefasst und diskutiert.

IMPpassion130-Studie

Atezolizumab beim triple negativen Mammakarzinom

Mit Spannung erwartet wurden die Ergebnisse der IMPpassion130-Studie, welche zeitgleich mit der Präsentation beim ESMO im New England Journal of Medicine publiziert wurden.¹

In dieser randomisierten Phase-III-Studie wurde nab-Paclitaxel in Kombination mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab bzw. Placebo als Erstlinientherapie bei Patientinnen mit einem triple negativen Mammakarzinom untersucht. Eine Stratifizierung erfolgte nach dem Vorhandensein von Lebermetastasen, einer Taxan-Vortherapie in der (neo-)adjuvanten Situation sowie nach dem PD-L1-Status (positiv $\geq 1\%$ PD-L1-Expression an den Immunzellen] vs. negativ [$< 1\%$], siehe **Factbox**). Die co-primären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) und das Gesamtüberleben (overall survival, OS) in der Gesamtpopulation (intention to treat, ITT) sowie in der PD-L1-positiven Population. Das media-

ne PFS wurde durch die Hinzugabe von Atezolizumab im Vergleich zu Placebo sowohl in der Gesamtpopulation von 5,5 auf 7,2 Monate (HR = 0,8; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,69–0,92; $p = 0,0025$) als auch in der PD-L1-positiven Population von 5,0 auf 7,5 Monate (HR = 0,62; 95 % CI 0,49–0,78; $p < 0,0001$) statistisch signifikant verlängert. Das mediane OS war in der Gesamtpopulation numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant länger mit 21,3 Monaten in der Atezolizumab-Gruppe im Vergleich zu 17,6 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR = 0,84; 95 % CI 0,69–1,02; $p = 0,084$). In der PD-L1-positiven Population wurde das mediane OS durch die Hinzugabe von Atezolizumab um 9,5 Monate verlängert (25,0 vs. 15,5 Monate; HR = 0,62; 95 % CI 0,45–0,86; siehe **Abb.**). Aufgrund der hierarchischen statistischen Testung der Studie konnte bei nicht signifikanter OS-Verlängerung in der Gesamtpopulation keine Angabe zur statistischen Signifikanz in der PD-L1-positiven Gruppe gemacht werden. Die Ansprechrate (overall response rate, ORR) war in der Atezolizumab-Gruppe ebenso höher mit 56 % vs. 46 % in der Gesamtpopulation und 59 % vs. 43 % in der PD-L1-positiven Population.

Insgesamt war die Therapiekombination aus nab-Paclitaxel und Atezolizumab gut verträglich. Übelkeit (Grad 1–2: 45 % vs. 36 %), Husten (Grad 1–2: 25 % vs. 19 %), Neutropenien (alle Grade: 21 % vs. 15 %) und höhergradige Polyneuro-

patien (Grad 3–4: 6 % vs. 3 %) traten in der Atezolizumabgruppe häufiger auf.

Fazit: Zusammenfassend ist die IMPpassion130-Studie die erste Phase-III-Studie, welche bei Patientinnen mit einem metastasierten triple negativen Mammakarzinom und positiver PD-L1 Expression einen Vorteil durch eine Kombination einer Chemotherapie mit einer Immuntherapie zeigt. Die Therapiekombination war insgesamt gut verträglich.

PALOMA-3-Studie

Ergebnisse für das Gesamtüberleben

Beim ESMO 2018 wurden die Überlebensdaten der PALOMA-3-Studie präsentiert und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert.² In dieser randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurde der CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei vorbehandelten Patientinnen mit einem metastasierten Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom getestet. Die PALOMA-3-Studie war auf den primären Endpunkt PFS, jedoch nicht auf den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben gepowert. In dieser ersten Auswertung des Gesamtüberlebens wurde das mediane OS in der Gesamtpopulation (ITT) durch eine Therapie mit Palbociclib numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant von 28,0 auf 34,9 Monate verlängert (stratifizierte HR = 0,81; 95 % CI 0,64–1,03;

$p = 0,09$). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für jene Patientinnen, welche auf die der Studie vorangegangene endokrine Therapie angesprochen haben (endokrin-sensitiv). Kein Unterschied wurde in der endokrin-insensitiven Subgruppe verzeichnet. Im Interaktionstest war dieser Unterschied zwischen diesen Subgruppen nicht statistisch signifikant, sodass diese explorativen Ergebnisse nicht in etwaige Therapieentscheidungen einfließen sollten.

In einer weiteren Auswertung der PALOMA-3-Studie konnte demonstriert werden, dass die Effektivität auf Folgetherapien nicht durch eine vorangegangene CDK4/6-Inhibitor-Therapie beeinträchtigt wird.

Fazit: Auch wenn diese ersten Analysen einer CDK4/6-Inhibitor-Phase-III-Studie statistisch nicht signifikant sind, lassen die Ergebnisse hoffen, dass durch eine gepoolte Analyse der Phase-III-Studien ein Überlebensvorteil durch eine CDK4/6-Inhibitor-Therapie nach formal statistischen Kriterien gezeigt werden kann.

Unabhängig von diesen präsentierten Überlebensdaten sind die drei zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie weiterhin als Goldstandard in der Erst- oder Zweitlinie bei Patientinnen mit einem metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom anzusehen.

SOLAR-1-Studie

Alpelisib plus Fulvestrant bei vortherapiertem Mammakarzinom

Der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Signaltransduktionsweg ist in die maligne Transformation, Tumorprogression und endokrine Therapieresistenz involviert. Basierend auf präklinischen und klinischen Daten gibt es eine starke Rationale für die Hemmung dieses Signalwegs bei Patientinnen mit einer Mutation der Alpha-Isoform der PI3K-katalytischen Subeinheit (PIK3CA). Aufgrund des ungünstigen Toxizitätsprofils und der mode-

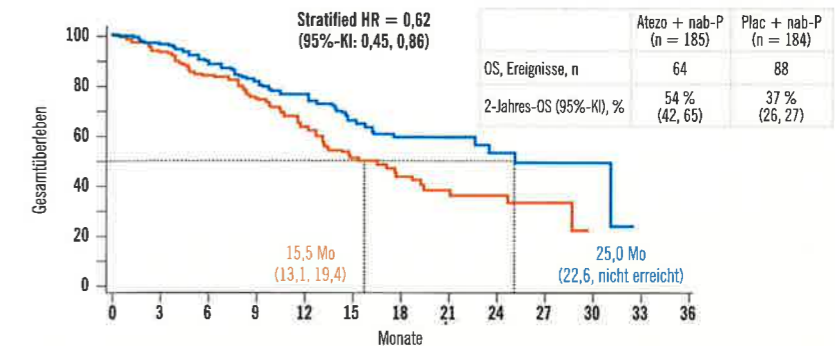


Abb.: IMPpassion130-Studie, Atezolizumab beim triple negativen Mammakarzinom: Überlebensvorteil bei PD-L1-positiven Patientinnen

Die Bestimmung der PD-L1-Positivität erfolgte nach dem **Immunzell-Score (IC-Score)** unter Verwendung des Ventana PD-L1(SP142)-Antikörpers.

Die Auswertung nach dem IC-Score passiert auf der Angabe des Flächenanteils (in Prozent) erkennbarer PD-L1-Färbung (unabhängig von der Färbintensität) von tumorinfiltrierenden Immunzellen bezogen auf das Tumoreareal, wobei sich folgende Scores ergeben:

IC0 ($< 1\%$)

IC1 ($\geq 1\%$ und $< 5\%$)

IC2 ($\geq 5\%$ und $< 10\%$)

IC3 ($\geq 10\%$)

Als positiv ist ein IC-Score ≥ 1 ($\geq 1\%$) zu werten.

In der IMPpassion130-Studie waren in beiden Behandlungsgruppen 41 % der Patientinnen PD-L1-positiv.

FACTBOX: Definition der PD-L1-Expression in der IMPpassion130-Studie

rateneffektivität wurde die Entwicklung mehrerer unspezifischer PI3K-Inhibitoren bereits eingestellt.

Der Alpha-spezifische PI3K-Inhibitor Alpelisib wurde in Kombination mit Fulvestrant Placebo-kontrolliert in der randomisierten Phase-III-Studie SOLAR-1 bei unter endokriner Therapie progredienten Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom getestet.³ In Abhängigkeit vom PIK3CA-Mutationsstatus erfolgte die Behandlung in zwei Kohorten. Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS in der PIK3CA-mutierten Kohorte.

In dieser Biomarker-selektionierten Kohorte wurde das mediane PFS im Alpelisib-Behandlungsarm von 5,7 auf 11,0 Monate verlängert (HR = 0,65; 95 % CI 0,5–0,85; $p = 0,0007$). In der nicht mutierten Kohorte zeigte sich kein Benefit durch die Hinzugabe von Alpelisib in Bezug auf das PFS. Bei Patientinnen mit einer messbaren Erkrankung wurde die Responderate von 16 % auf 36 % in der PIK3CA-mutierten Kohorte statistisch si-

gnifikant erhöht. In der Toxizitätsauswertung der Gesamtkohorte traten unter Alpelisib mehr Nebenwirkungen auf: Hyperglykämie (Grad 3–4: 37 % vs. $< 1\%$), Hautausschlag (alle Grade: 36 % vs. 6 %, Grad 3–4: 10 % vs. $< 1\%$), Diarrhö (alle Grade: 58 % vs. 16 %, Grad 3–4: 7 % vs. $< 1\%$), Übelkeit (alle Grade: 45 % vs. 22 %), Erbrechen (alle Grade: 27 % vs. 10 %), Appetitverlust (alle Grade: 36 % vs. 6 %), Gewichtsverlust (alle Grade: 27 % vs. 2 %) und Stomatitis (alle Grade: 25 % vs. 6 %).

Fazit: Alpelisib ist der erste PI3K-Inhibitor, der einen klinisch bedeutenden PFS-Benefit gezeigt hat. Lebensqualitätsauswertungen wurden bislang nicht präsentiert. Ob die höhere Rate an Nebenwirkungen die Lebensqualität beeinträchtigt, bleibt abzuwarten.

¹ Peter Schmid et al. ESMO 2018 #LBA01; Peter Schmid et al., N Engl J Med 2018; 379:2108–2121

² Massimo Cristofanilli et al., ESMO 2018 #LBA2; Nicholas C Turner et al., N Engl J Med 2018; 379:1926–1936

³ Fabrice André et al. ESMO 2018 #LBA1