

## Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom (mBC)

### Meilenstein beim Mammakarzinom

#### Indikation

Afinitor® (Everolimus) wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor gekommen ist.<sup>1</sup>

Afinitor® ist der erste mTOR-Inhibitor in dieser Indikation.<sup>2</sup>

#### Wirkmechanismus

Die endokrine Therapie ist nach wie vor die Schlüsseltherapie für diese Patientinnen, allerdings entwickeln die meisten von ihnen letztendlich eine Therapieresistenz. Diese wird mit der Überaktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs in Verbindung gebracht. Afinitor® wirkt auf diesen mTOR-Signalweg ein, der bei vielen Tumorzellarten hyperaktiviert ist. mTOR fungiert als wichtiger Regulator für die Zellteilung in Tumorzellen, das Wachstum von Blutgefäßen und den Zellstoffwechsel.<sup>2-5</sup>

#### Dosierung<sup>1</sup>

##### 1 Tablette, 1 x täglich

Die empfohlene Dosis beträgt Afinitor® 10 mg in Kombination mit Exemestan 25 mg einmal täglich oral.

Die Einnahme sollte immer zur gleichen Tageszeit erfolgen, während oder außerhalb von Mahlzeiten.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten.

#### Progressionsfreies Überleben

Als Grundlage für die Zulassung diente die randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische BOLERO-2-Studie<sup>6</sup> mit 724 postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die ein Rezidiv oder eine Progression nach einer Therapie mit Letrozol oder Anastrozol hatten. Die Phase-III-Studie zeigte, dass das mediane progressionsfreie Überleben (PFS, primärer Endpunkt) signifikant länger ist unter Afinitor® plus Exemestan als unter Exemestan allein (11,0 versus 4,1 Monate).<sup>7</sup>

Zudem zeigte eine Auswertung der BOLERO-2 Studie, dass Afinitor® bei frühzeitigem Einsatz, direkt nach dem 1. Versagen eines NSAI (nicht-steroidaler Aromatasehemmer) eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des PFS von 15,2 Monaten unter Afinitor® plus Exemestan (EXE) im Vergleich zu 4,2 Monaten unter Plazebo (PBO) und Exemestan erzielte.<sup>8</sup>

Auch in allen prospektiv definierten Subgruppen konnte durch Afinitor® eine signifikante Verlängerung des medianen PFS erzielt werden. Somit zeigte Afinitor® im Vergleich zum Kontrollarm einen frühzeitigen und langanhaltenden Vorteil im medianen PFS unabhängig von viszerale und/oder ossäre Metastasen.<sup>9</sup>

Ein Tumorrückgang bei frühzeitigem Einsatz konnte bei 79 % der Patienten erreicht werden – mit Exemestan alleine bei 30 %.<sup>10</sup>

### **Gesamtüberleben<sup>11</sup>**

Die Kombination Afinitor® plus Exemestan zeigte eine mediane Gesamtüberlebensrate (OS) von 31 Monaten versus 26,6 Monaten unter Exemestan allein. Dieser sekundäre Endpunkt ist zwar nicht statistisch signifikant, ist jedoch die längste dokumentierte OS-Rate in einer Phase-III-Studie zu HR+, HER2/neu-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs nach vorheriger Behandlung mit einem NSAI.

### **Lebensqualität**

Der Erhalt der Lebensqualität (QOL) nimmt beim Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium eine wichtige Rolle ein. In einer von Burris HA, et al.<sup>12</sup> veröffentlichten Publikation konnte nachgewiesen werden, dass es laut „Global Health Status“ und den „Breast“- und „Arm-Symptoms“ zwischen den beiden Therapiearmen Afinitor®+ Exemestan (EXE) und Plazebo (PBO) + EXE keine Unterschiede gibt und die Daten zur Lebensqualität (QOL) als vergleichbar eingestuft werden können.

D. h. auch, dass die klinisch relevante und signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nicht zu Lasten der Lebensqualität geht.<sup>12</sup>

### **Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen bei Afinitor® sind in späteren Therapielinien deutlich häufiger. Deshalb sollte der Einsatz von Afinitor® möglichst früh in der Therapiesequenz erfolgen.

Es wird empfohlen, die Patientin im ersten Behandlungsmonat engmaschig zu monitorieren, da Nebenwirkungen häufig zu Beginn der Therapie auftreten, nach 2-3 Monaten jedoch rückläufig sind. Eine frühzeitige Einbeziehung der Patientin in die Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen ist ein entscheidender Faktor für die Compliance und somit auch für den Therapieerfolg.<sup>12</sup>

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Stomatitis, Infektionen, Hautausschlag, Müdigkeit, Durchfall und verminderter Appetit.<sup>13</sup>

Mehr Informationen zur Verträglichkeit von Afinitor® mit einer Aufstellung der therapiebezogenen Nebenwirkungen ([Link zur interaktiven Therapiemanagement-Broschüre](#))

### **Schlüsseltherapie**

Die deutsche AGO vergibt der Kombination Everolimus plus Exemestan den höchsten Empfehlungsgrad in der 1<sup>st</sup> Line (nach Vortherapie mit zumindest einem NSAI) und 2<sup>nd</sup> Line (für HR+, HER2-, postmenopausale Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom nach adjuvanter Therapie mit einem AI).<sup>14</sup>

Seit 1. August 2013 ist Afinitor® in der gelben Box für Patientinnen mit HR positiven, HER2/neu-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom in Kombination mit Exemestan nach Vorbehandlung mit einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor verschreibbar. Es ist auch für eine chef(kontroll)ärztliche Langzeitbewilligung für 4 Monate (L4) geeignet.

Nähere Informationen finden Sie in der Afinitor®-Fachinformation ([Link zur Afinitor® Fachinformation](#))

## Literatur

1. Afinitor® Fachinformation Stand: Mai 2014, Novartis Pharma GmbH
2. Miller TN, et al., J Clin. Invest. 2010; 120(7): 2406-2413
3. Beeram M, et al., Ann Oncol 2007; 18: 1323-8
4. Boulay A, et al., Clin Cancer Res. 2005; 11(14): 5319-5328
5. Baselga J, et al., J. Clin. Oncol 2009; 27: 2630-2637
6. Baselga J, et al., NEJM 2012; 366:520-9 (Phase-III-Studie BOLERO-2)
7. Yardley DA, et al., Adv. Ther. 2013; 30:870-884
8. Beck JT et al., ASCO 2012, Abstract 539 (poster)
9. Campone M et al Eur J Cancer 2013; 49(12):2621-32
10. Burris H et al., SABCS 2013, San Antonio, USA: Poster #P2-16-17
11. Piccart M, et al., Oral Presentation Abstract #LBA1, European Breast Cancer Conference (EBCC-9), 2014, Glasgow, Scotland
12. Burris HA et al., Cancer 2013 May 15; 119(10): 1908-15
13. Grünwald V et al., Onkologie 2013; 36:295-302
14. Guidelines der Dt. AGO Update 2013 Loibl/Dall