

BRAWO-Studie: Brustkrebsbehandlung mit Everolimus und Exemestan bei ER+ Patientinnen

# In Erst- und Zweitlinientherapie signifikant weniger Nebenwirkungen

**Die Phase III Schlüssel-Studie BOLERO 2 (1) zeigte die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination Everolimus mit Exemestan bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem (HR+) lokal fortgeschrittenem oder metastatischem Brustkrebs, welcher trotz Behandlung mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer progredient war. Everolimus plus Exemestan verlängerte die mediane progressionsfreie Zeit (PFS) um mehr als das Doppelte gegenüber Placebo plus Exemestan (7.8 Monate vs 3.2 Monate) in der lokalen radiologischen Auswertung. Diese Resultate wurden durch die zentrale radiologische Auswertung mehr als bestätigt (11.0 vs 4.1 Monate).**

BRAWO (2) ist eine grosse deutsche nicht-interventionelle Studie (NIS) an 3000 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem, HR(+) und HER2-negativem Brustkrebs, die mit Everolimus (Afinitor®) (EVE) und Exemestan (EXE) behandelt wurden. Dabei wurden die Daten über die klinische Routinebehandlung mit EVE und EXE an etwa 400 Zentren erhoben.

Hauptziele der Studie waren a) die Erweiterung des Wissens über die Wirksamkeit zu und den Einfluss von körperlicher Aktivität auf Wirksamkeit und Lebensqualität unter Routinebedingungen, b) die Prophylaxe und das Management der Stomatitis und c) die Therapiesequenz und Arzneimittelnutzung bei der alltäglichen Anwendung von EVE/EXE. Im Folgenden wird über die Ergebnisse der 1. vorgeplanten Zwischenanalyse (IA) unter Fokussierung auf die Ziele b) und c) berichtet.

Für die Studie einschliessbar waren sämtliche Patientinnen nach Versagen eines NSAI. Daher ist die dokumentierte Patientenpopula-

tion in BRAWO breiter als in der grundlegenden BOLERO 2-Studie. Die Ausweitung betraf z.B. die vorgängige Exemestan Therapie und mehr als eine vorgängige Chemotherapie im palliativen Setting. Lebensqualität und körperliche Aktivität wurden mit standardisierten Fragebögen erhoben.

### Resultate der vorgeplanten Zwischenanalyse

Bei Datenschluss waren die Resultate von 866 Patientinnen aus 253 Zentren verfügbar. Für 461 (53.2%) Patientinnen ging die Behandlung nach Datenschluss weiter. 405 Patientinnen (46.8%) hatten die Dokumentation abgebrochen. Die beiden Hauptgründe für Therapieabbruch waren Progression bei 174 Patientinnen (20.1%) und unerwünschte Nebenwirkungen bei 120 Patientinnen (13.9%) Dabei ist festzustellen, dass es sich um preliminäre Daten handelt. Patientinnen, die die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, werden dies voraussichtlich in den ersten 3 Monaten nach Therapiebeginn tun.

Patientinnen, die die Therapie wegen Progression absetzen, werden die Studie wahrscheinlich nach mehr als 6 Monaten beenden.

Die Daten von BOLERO 2 zeigen, dass die Behandlung mit EVE/EXE die mediane progressionsfreie Überlebenszeit gegenüber Placebo + EXE allein mehr als verdoppelt. Basierend auf der „real world“ klinischen Evidenz, die in BRAWO präsentiert wird, wird EVE/EXE immer in der Erst- oder Zweitlinientherapie im fortgeschrittenen Setting verordnet, wenn die Ärzte erfahrener im Umgang damit werden (53.5% der ersten 200 Patientinnen gegenüber 70% der letzten 200 Patientinnen).

### Everolimus Dosisänderungen (3)

48.1% der Patientinnen benötigten eine Dosisreduktion während der Everolimus-Therapie (3). Die Patientinnen, die mit einer Dosis von 10.0mg starteten, erhielten eine mediane Dosisintensität von 93.5%, solche die mit 5 mg begannen, hatten eine beträchtlich geringere Dosisintensität von 50.0%

Therapieunterbrüche erfolgten in 7.6% der Patientinnen mit 5mg Dosis bei Startbeginn, gegenüber 38.5% mit 10 mg Dosis bei Startbeginn. Die meisten Therapieabbrüche geschahen wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Die mittlere Dauer der Therapieunterbrüche betrug 10.0 Tage. Eine Dosissteigerung erfolgte bei 36.4% der Patientinnen, die mit der 5 mg Dosis starteten und bei 5.3% bei denjenigen die

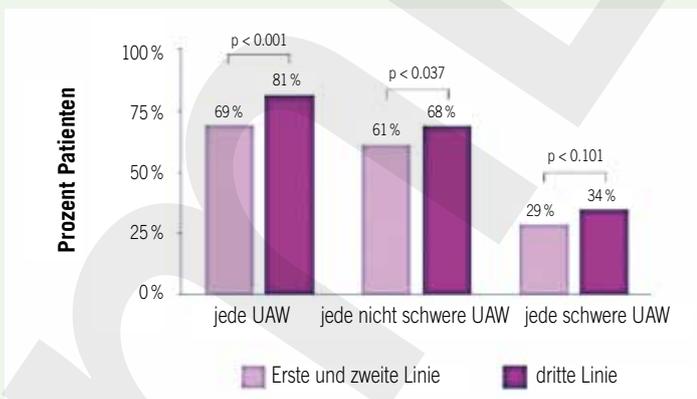


Abb. 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) pro Therapielinie (2)

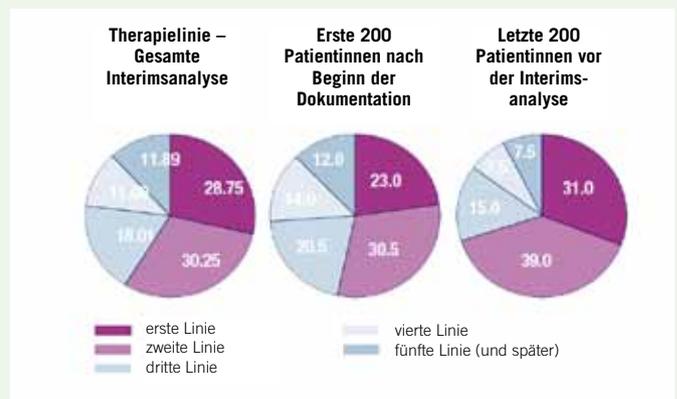


Abb. 2: Verteilung der Therapielinien (2)

mit 10mg begannen. Bei den meisten Patientinnen erfolgte eine Dosissteigerung nach einer Dosisreduktion.

### Unerwünschte Wirkungen

Die Verwendung von EVE/EXE als Erst- oder Zweitlinientherapie resultierte in weniger unerwünschten Nebenwirkungen (69% in der Erst- oder Zweitlinie, 81% in späteren Behandlungslinien,  $p < 0.001$ ). Im Hinblick auf den gesamten Gesundheitsstatus wiesen die Patientinnen, die ohne unerwünschte Nebenwirkungen waren, bessere Werte auf als solche mit unerwünschten Nebenwirkungen. Von 445 Patientinnen mit mindestens drei monatiger Studiendauer entwickelten 45.8% eine Stomatitis, 87.2% der Patientinnen erhielten Empfehlungen bezüglich einer Stomatitisprävention durch ihren Arzt. Im Vergleich zu BOLERO-2 mit 59.1% war die Inzidenz von Stomatitis in BRAWO beträchtlich niedriger.

### Fazit

- Die Verwendung von Afinitor als Erst- oder Zweitlinientherapie ging mit signifikant weniger Nebenwirkungen einher
- Mit der zunehmenden Erfahrung wird Afinitor® in früheren Behandlungslinien angewandt (mehr Erst- und Zweitlinien-Patientinnen in den letzten 200 Patientinnen verglichen mit den ersten 200 Patientinnen)
- Die gesenkte Inzidenz von Stomatitis im Vergleich zu BOLERO 2 schliesst die Erfahrung des Arztes, die Anwendung von prophylaktischen Massnahmen und eine nahe Überwachung der Patientinnen in der frühen Therapiephase ein
- Diese Daten zeigen die positive Auswirkung einer proaktiven Kommunikation und Managementstrategie zur Optimierung der Patienten-Betreuung hin

### Literatur:

1. Yardley DA et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer.: BOLERO-2 final progression- free survival analysis. Adv Ther. 2013;30(10):870-884
2. Lütner D et al. Breast cancer treatment with Everolimus and Exemestane for ER + Women: Results of the first interim Analysis of the non-interventional trial BRAWO. ASCO Conference 2014 Chicago, Poster 10578.
3. Fasching PA et al. Breast Cancer Treatment With Everolimus and Exemestane for ER+ Women-Results of the 2nd Interim Analysis of the Non-interventional Trial, BRAWO. Presented at ESMO 2014 Congress; 26-30 September 2014; Madrid, Spain. Abstract LBA9.



Interview mit Prof. Dr. med. Christian Jackisch, Wien

## Bedeutung der Afinitor®/ Exemestan-Therapie

### ? Herr Prof. Jackisch, was sind für Sie die Gründe für den vermehrt frühen Einsatz von Afinitor® im Verlauf der Rekrutierung in die BRAWO Studie?

Seit der Auswertung der Bolero 2-Studie mit einem PFS von 7,8 Monaten durch das Regime Exemestan und Everolimus, gegenüber einer alleinigen Therapie mit dem steroidalen Aromatasehmmmer Exemestan von 3,2 Monaten ist das Interesse an dieser Therapieform deutlich gestiegen. In Deutschland hat die Brawo Studie das Ziel 3000 Frauen in dieser Form zu behandeln. Ich denke, dass die Präsentation der Brawo Studie beim ASCO 2014 sehr schön zeigen konnte, dass die tiefere Kenntnis der Wirkungen und des Managements der Nebenwirkungen beide Seiten, nämlich die Patientinnen und die Therapeuten für diese neue orale Therapieform begeistern konnte. Das zeigt sich allein an der Tatsache, dass bei den zuletzt eingeschlossenen Patientinnen 70% in der first- und second line therapy in die Brawo-Studien eingeschlossen wurden.

### ? Bei welchen Patientinnen sehen Sie den grössten Stellenwert von Afinitor®/Exemestan beim fortgeschrittenen Mammakarzinom?

Basierend auf den guten Daten der Tamrad Studie die erstmals die Kombination einer endokrinen Therapie mit Everolimus für Pat. mit einem metastasierten Mammakarzinom (MBC) belegen konnte, die auf eine vorherige endokrine Therapie angesprochen haben, war die Bolero 2-Studie eine logische Schlussfolgerung. Als ein überzeugter Anhänger der endokrinen Therapie bevorzugen wir die Behandlung mit Exemestan und Everolimus vor allem bei Frauen mit einem MBC die zuvor auf eine endokrine Therapie angesprochen haben. Mehr und mehr nutzen wir diese Therapie auch bei Frauen mit asymptomatischen viszeralen Metastasen bei sicher endokrine sensitiven Tumoren, vor allem wenn dies durch eine Rebiopsie der

Metastase belegt werden konnte. Nach einer ausführlichen Aufklärung über andere Therapiealternativen sehen wir mehr und mehr Frauen die den Vorteil der dualen oral verfügbaren Kombinationstherapie bevorzugen.

### ? Was sind Ihre persönlichen Erfahrungen und was sind Ihre Tipps und Tricks in der Aufklärung und in der Therapie-Begleitung der Patientinnen unter Afinitor®/Exemestan Therapie?

Die Daten der Bolero 2-Studie zeigen uns ein weiteres Mal, das die enge Arzt/Patientinnen Bindung für anspruchsvolle Therapien essentiell ist. Neben einer sehr offenen und vor allem für die jeweilige Patientin verständlichen Aufklärung beziehen wir neben den betreuenden Fachärzten vor allem die Hausärzte in die Information um die wesentlichen Nebenwirkungen mit ein. Das betrifft in erster Linie die Fragen rund um die Erkennung der Mukositis aber auch deren supportive Behandlung. Ebenso wird die Frage der Dosisreduktion in diesen Fällen wird ausführlich besprochen. Daneben ist der enge wöchentliche oder zumindest zwei-wöchentliche persönliche Kontakt mit neu eingestellten Patientinnen unverzichtbar. Bei den klinischen Visiten werden die therapiespezifischen Nebenwirkungen gezielt abgefragt. Bei einigen Patientinnen kann eine eskalierende Therapie mit Everolimus, beginnend mit 5mg Everolimus durchaus hilfreich sein, die Steigerung auf die Zieldosis von 10mg sollte dabei aber nicht aus dem Auge gelassen werden.

### IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

**Redaktion:** Thomas Becker

Quelle: ASCO Conference 2014, Chicago

Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach