

CDK4/6-Inhibitoren in der adjuvanten Therapie

Nutzen und Nebenwirkungen

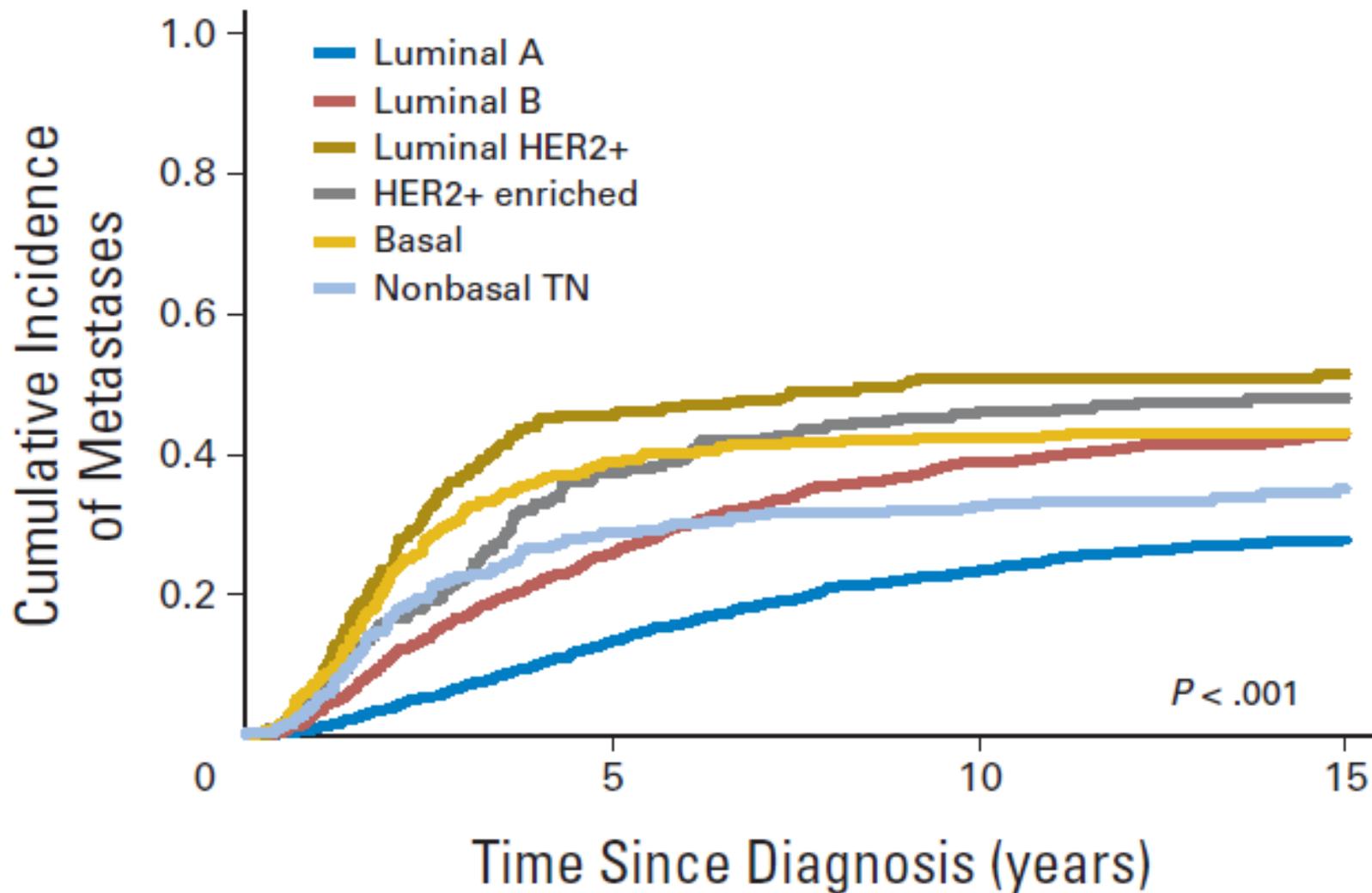
Dr. Matthias Zaiss

Praxis für interdisziplinäre Onkologie und
Hämatologie

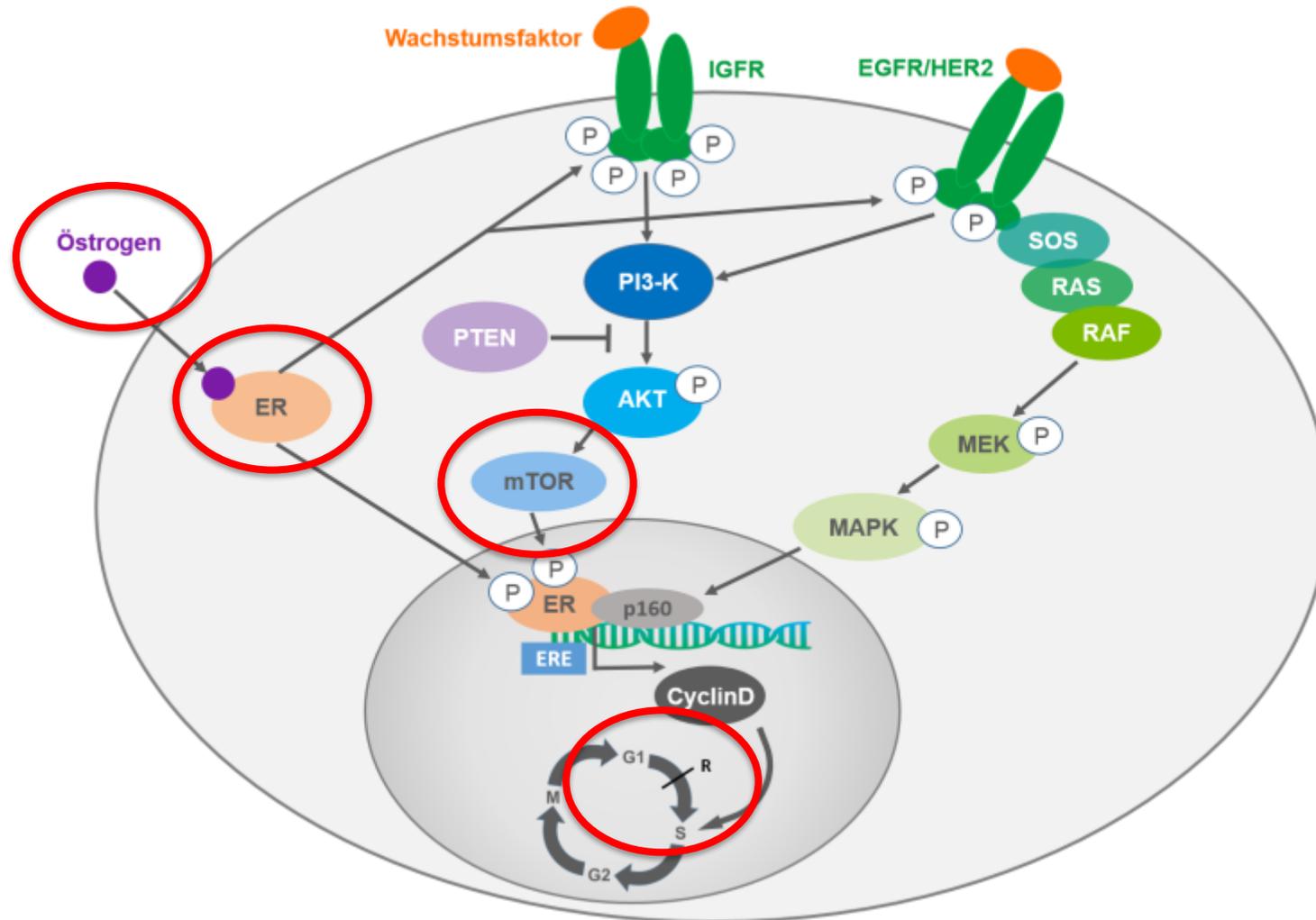


Prognose des Mamma-Ca. in Abhängigkeit vom Subtyp vor der Verfügbarkeit von Therapien

3726 Patientinnen mit Mamma-Ca. zwischen 1986 und 1992 (British Columbia)

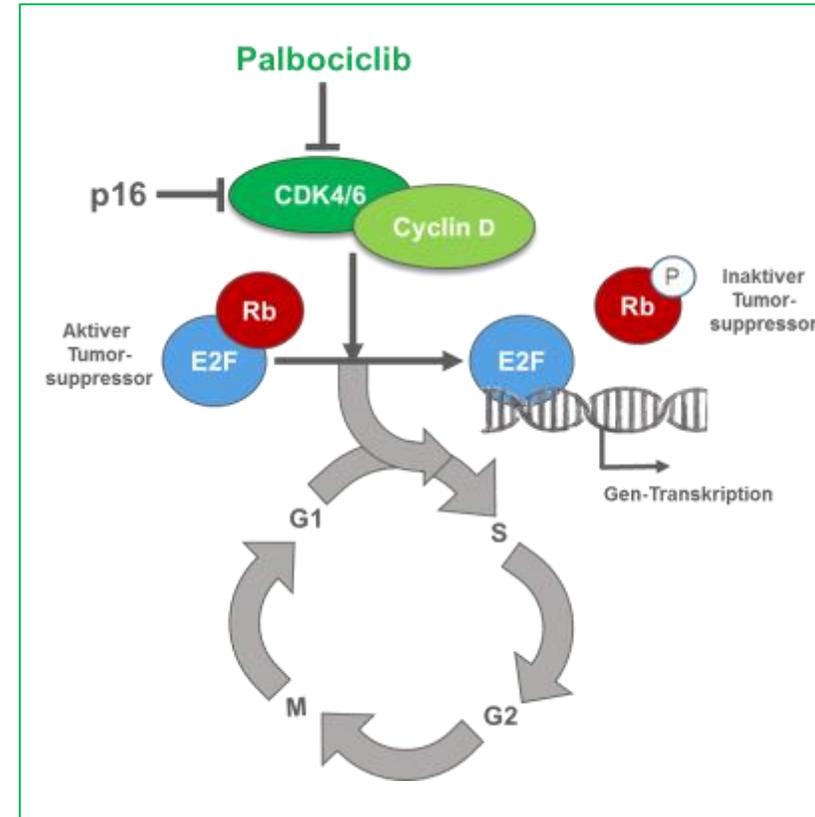


Zusammenspiel von Signaltransduktionswegen und dem ER-Signalweg in Endokrin-resistenten Brustkrebszellen



Bedeutung von CDK4/6 im Zellzyklus

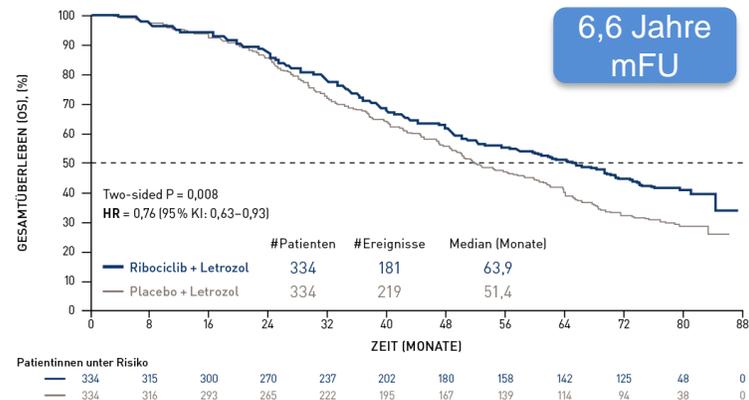
- **Retinoblastom-Protein (pRb)** als Tumorsuppressor mit zentraler Rolle
 - **Aktives hypophosphoryliertes pRb** hemmt Transkriptionsfaktor E2F
- **Cyclin D-CDK-4/6-Komplex** hyperphosphoryliert und **inaktiviert pRb**
 - Transkriptionsfaktor **E2F** wird freigesetzt
 - Überwindung des Restriktionspunkts R und **Progression der S-Phase**



Palbociclib/Ribociclib oder Abemaciclib hemmt CDK4/6 und führt zum Zellarrest in der G1-Phase

Übersicht der finalen OS-Analysen der CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit AI beim metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom (kein direkter Vergleich#)¹⁻³

Ribociclib – MONALEESA-2¹ (Novartis)



MONALEESA-2¹ N=668

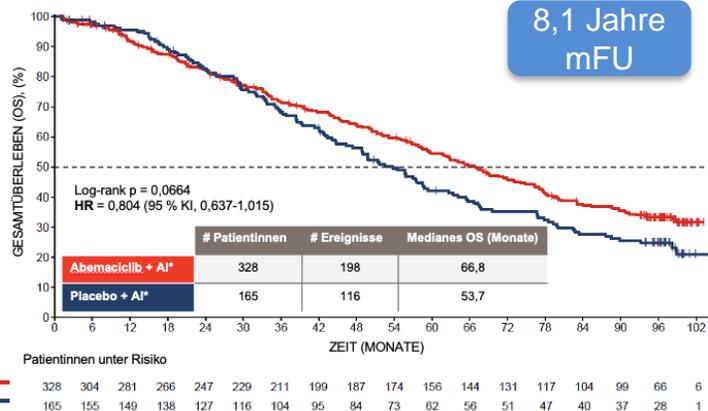
Median OS, Monate
Δ OS, Monate

63,9 vs. 51,4
12,5

HR (95% CI)
P-value

0,76 (0,63, 0,93)
p = 0,004 (s)

Abemaciclib – MONARCH 3² (Lilly)

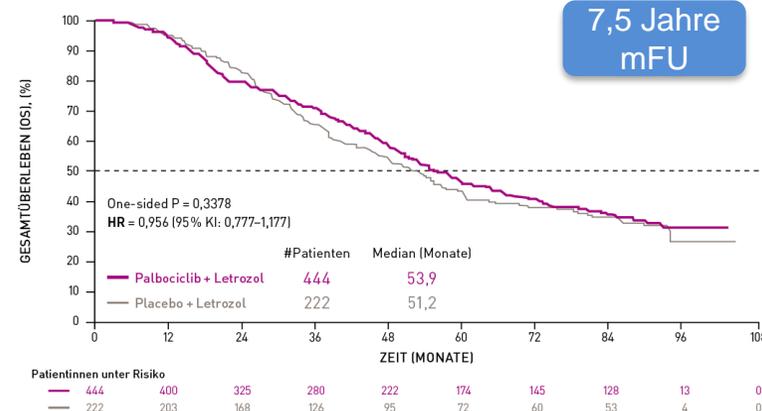


MONARCH 3² N=493

66,8 vs. 53,7
13,1

0,804 (0,64, 1,02)
p = 0,0664 (n.s.)

Palbociclib – PALOMA-2³ (Pfizer)



PALOMA-2³ N=666

53,9 vs. 51,2
2,7

0,956 (0,78, 1,18)
p = 0,3378 (n.s.)

#Die dargestellten CDK4 & 6-Inhibitoren wurden nicht in Head to Head-Studien miteinander verglichen. Einschlusskriterien und Endpunkte der zugrunde liegenden Studien können voneinander abweichen.

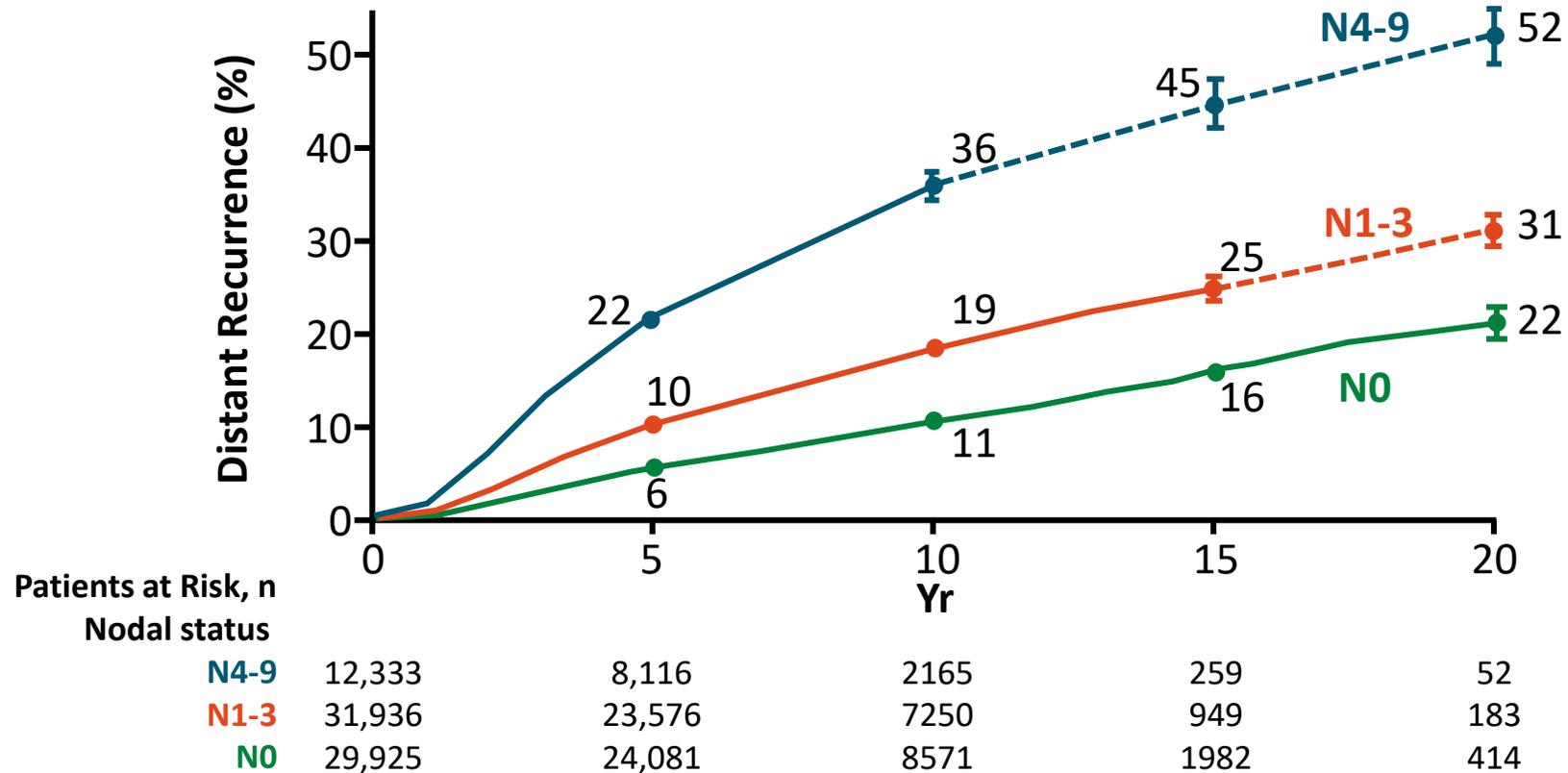
*AI: Anastrozol oder Letrozol.

AI = Aromatasehemmer;; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; ITT = intention to treat; HER2 = humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR + = Hormonrezeptor-positiv; mOS = medianes Gesamtüberleben.

Referenzen: 1. Hortobagyi GN, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;386(10):942-950. 2. Goetz MP et al. Oral Presentation at San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, US. December 5-9th, 2023. 3. Finn RS, et al. (2022). Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. Journal of Clinical Oncology 40(17_suppl): LBA1003-LBA1003.

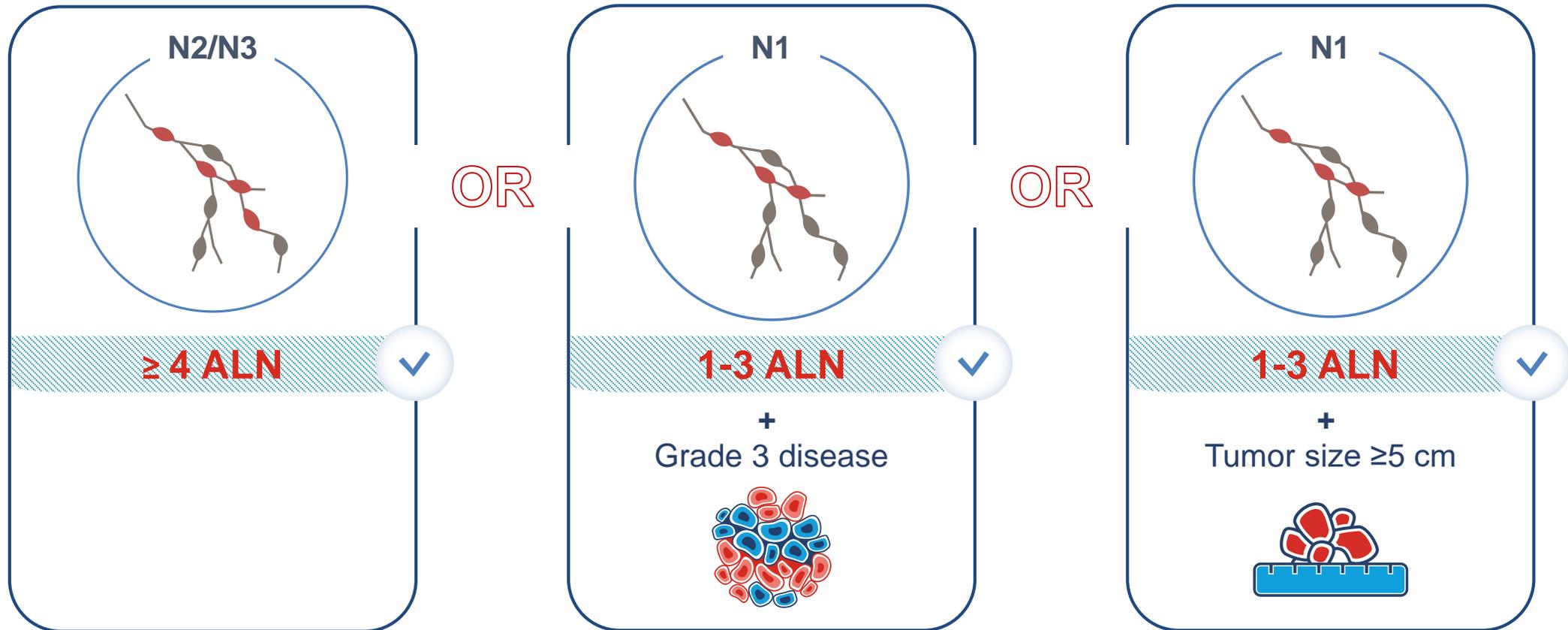
Risk of Distant Recurrence with 5 Yr of Endocrine Therapy

- Meta-analysis of patients with ER+ BC who received 5 yr of ET (N = 74,194)

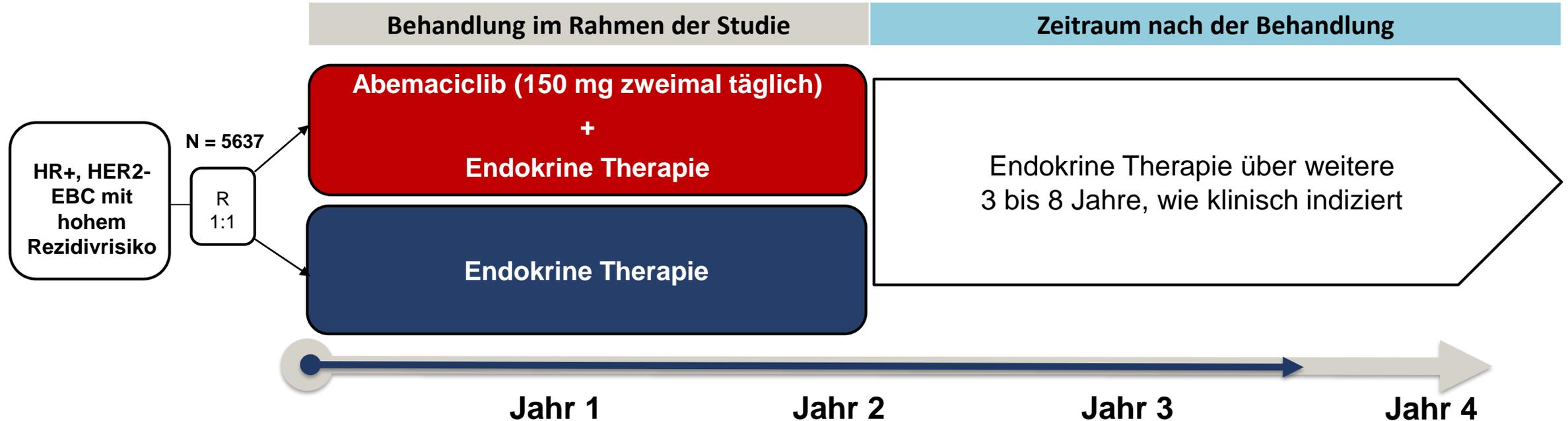


Hochrisikokriterien in MonarchE-Studie: HR+, HER2-, N+ High-Risk EBC

High-Risk Clinicopathological Features in monarchE

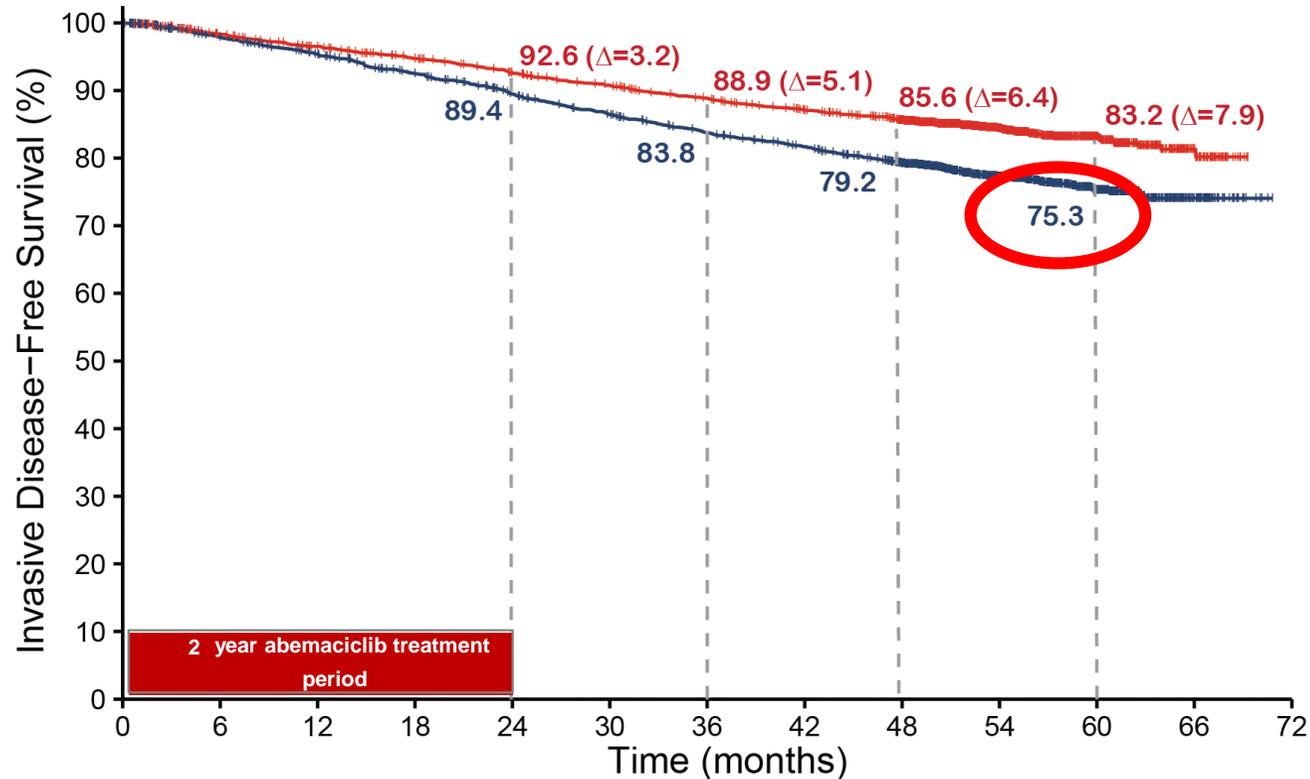


Design der monarchE-Studie zur Prüfung Effektivität adjuvantes Abemaciclib bei Patientinnen mit hohem Risiko



- Zwei Dosisreduktionen (100 mg oder 50 mg Abemaciclib) waren zulässig, bevor die Therapie abgebrochen werden musste.

IDFS bei HR+ Her2- Patientinnen unter adjuvanter antihormoneller Therapie: MonarchE



5Y: 7.9% difference

Number of IDFS events

Abemaciclib + ET	ET Alone
382	553

HR (95% CI): 0.670 (0.588, 0.764)
Nominal p <0.001

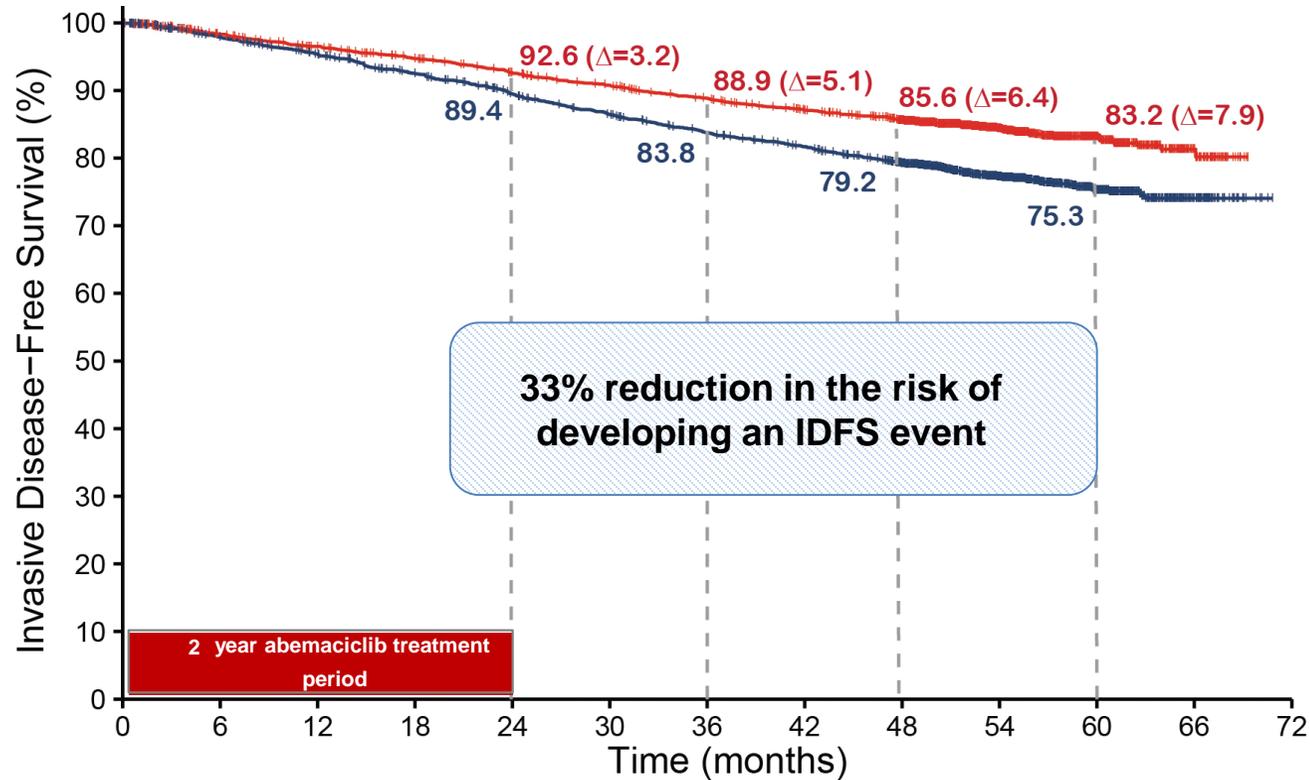
54 months median follow-up

Number at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Abemaciclib + ET	2555	2387	2322	2256	2189	2129	2068	2006	1913	1111	490	74	0
ET alone	2565	2405	2328	2236	2143	2059	1979	1915	1795	1056	473	67	0

* Abemaciclib ist in Kombination mit einer ET angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR+, HER2-, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko#. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.
Hohes Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten oder 1–3 positive axilläre Lymphknoten und mind. eins der folgenden Kriterien: Tumorgröße ≥ 5 cm oder histologischer Grad 3.

IDFS Benefit In Cohort 1 Persists Beyond Completion of Abemaciclib



5Y: 7.9% difference

33% reduction in the risk of developing an IDFS event

2 year abemaciclib treatment period

Number of IDFS events

Abemaciclib + ET	ET Alone
382	553

HR (95% CI): 0.670 (0.588, 0.764)
Nominal p <0.001

54 months median follow-up

Number at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Abemaciclib + ET	2555	2387	2322	2256	2189	2129	2068	2006	1913	1111	490	74	0
ET alone	2565	2405	2328	2236	2143	2059	1979	1915	1795	1056	473	67	0

Adjuvante endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren und PARP Inhibitoren

© AGO e. V.
in der DGGO e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

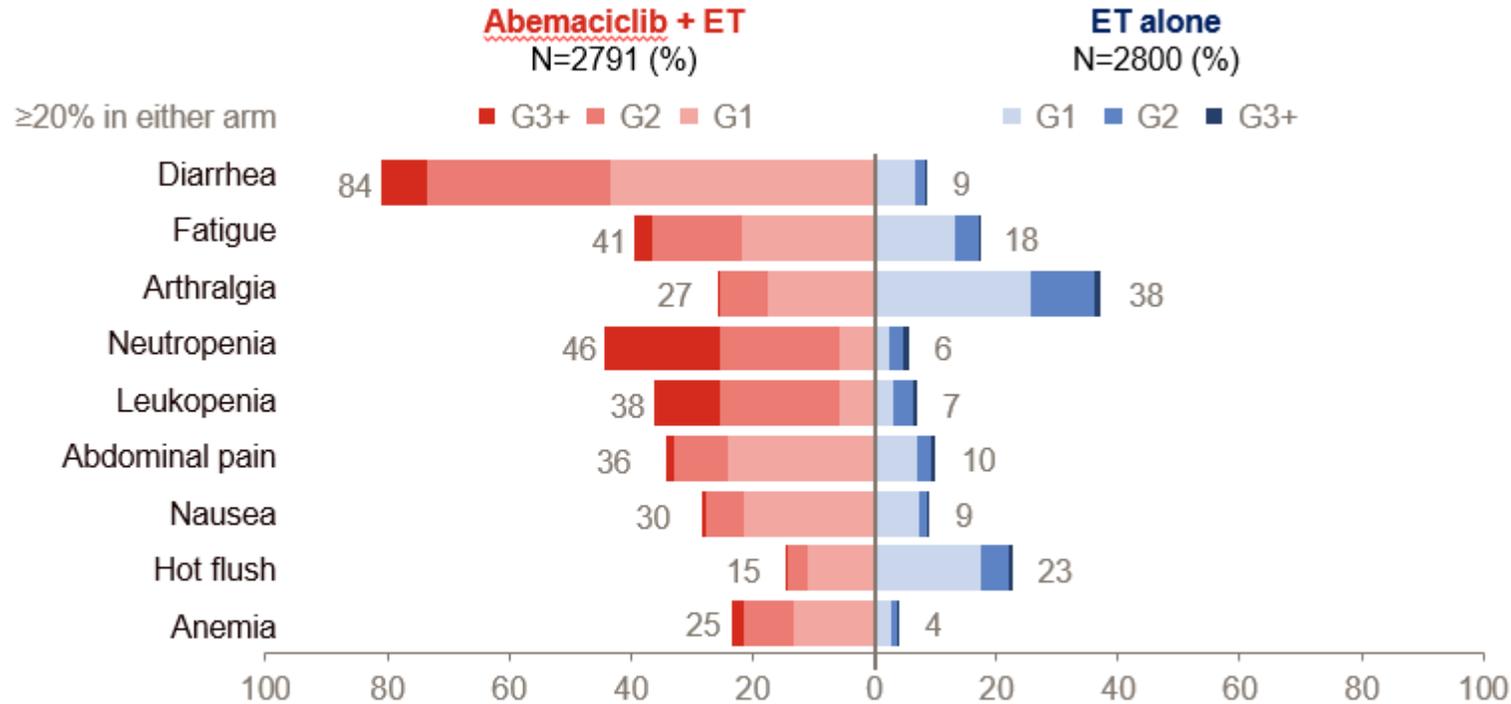
Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Patientinnencharakteristika analog zu den Studien

- Abemaciclib für 2 Jahre*
- Olaparib für 1 Jahr bei *gBRCA1/2* Mutation**

1b	B	+
1b	B	++

* entsprechend der MonarchE-Studie
** entsprechend der OlympiA-Studie

Nebenwirkungen in MonarchE



Other events of interest, any grade	Abemaciclib + ET N=2791 (%)	ET alone N=2800 (%)
VTE	2.5	0.7
PE	1.0	0.1
ILD	3.3	1.3

100% of patients off Abemaciclib treatment*¹; 23.7 months median Abemaciclib treatment duration

*Includes patients (0.8%) who were randomized but never treated.

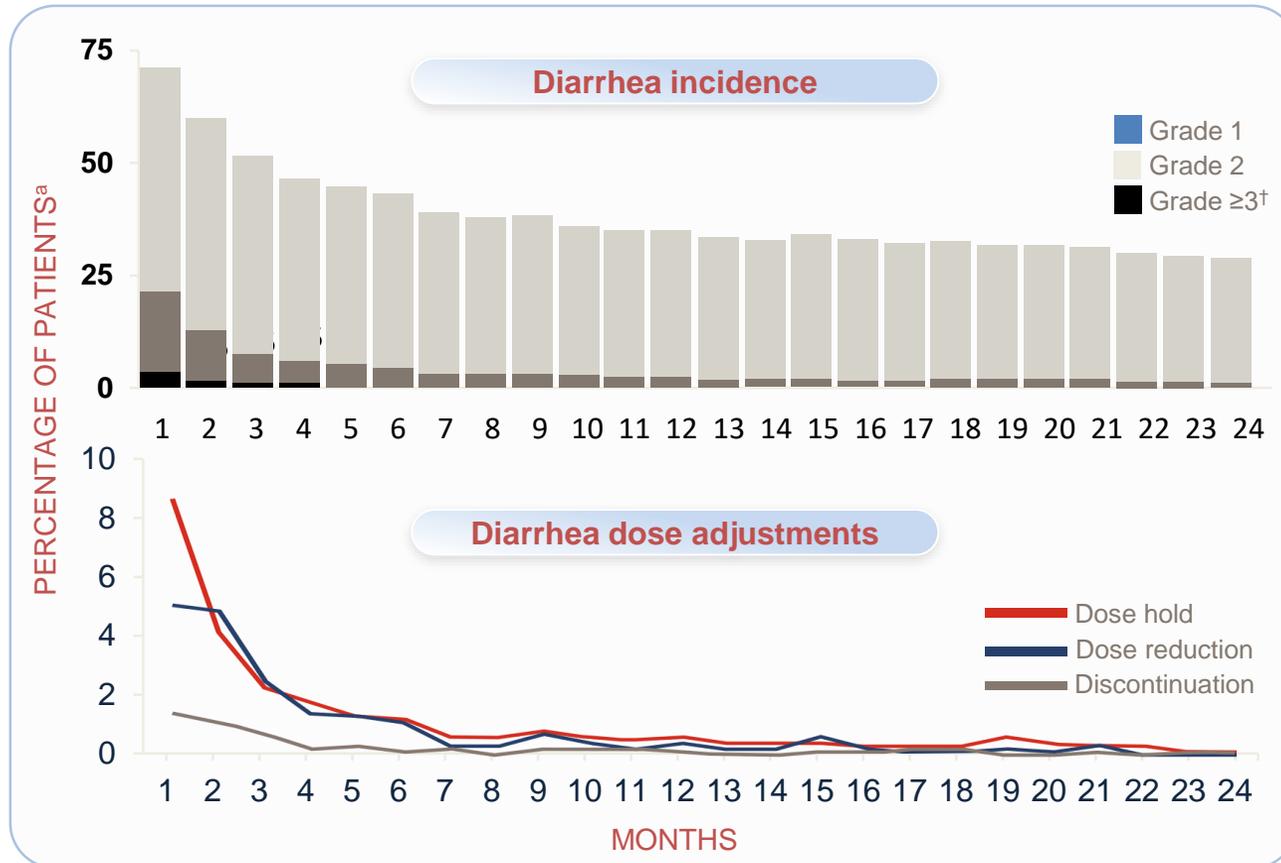
All patients who received at least one dose of study treatment were included in the safety population.

AE: Adverse Event; ET: Endocrine Therapy; ILD: Interstitial Lung Disease; OS IA2: Overall Survival Interim Analysis 2; PE: Pulmonary Embolism; VTE: Venous Thromboembolic Event.

1. Johnston et al SABCs 2022. Oral Presentation GS1-09; 2. Johnston et al. *Lancet Oncol* 2023;24:77-90; 3. Rugo HS, et al. *Ann Oncol*. 2022;33(6):616-627.

Auftreten der Diarrhea and Dosismodifikationen*

Abemaciclib treatment arm



DIARRHEA ONSET, SEVERITY AND DURATION

- Median time to onset: 8 days
- 76% Grade 1/2 diarrhea
- Grade 2/3 events: mostly lasting ≤ 7 days and did not recur

DISCONTINUATION DUE TO DIARRHEA

- discontinuation due to diarrhea: 5.3%
- Most discontinuations within the first 3 months
 - 74% of those without a prior dose reduction

- ~30% of patients had Grade 1 diarrhea in second year of treatment, but $\leq 0.6\%$ patients had dose adjustments

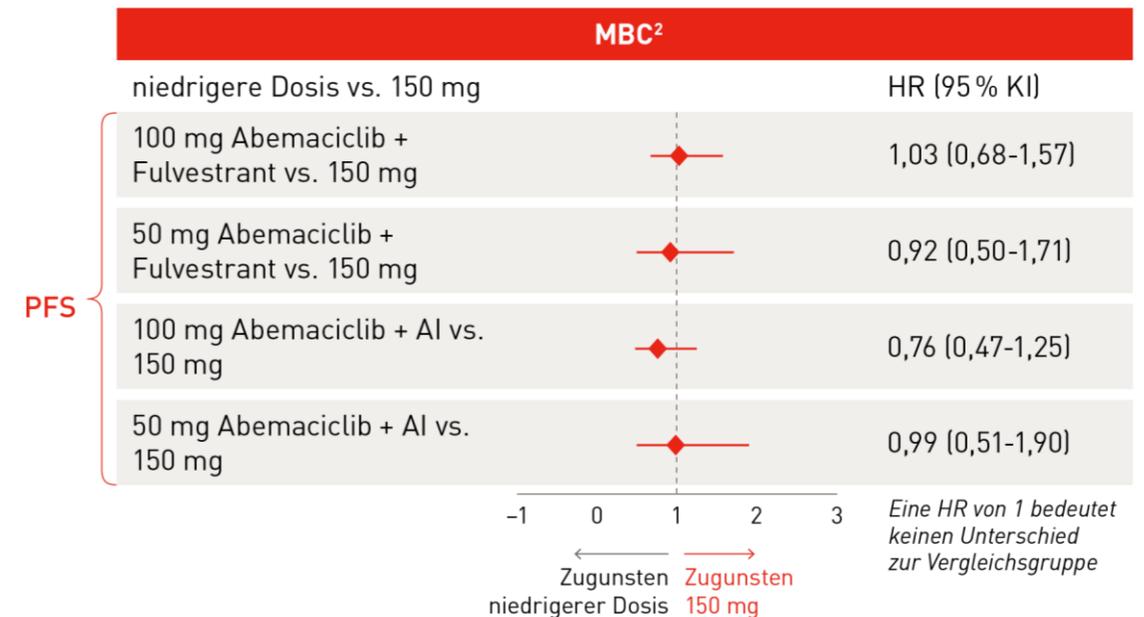
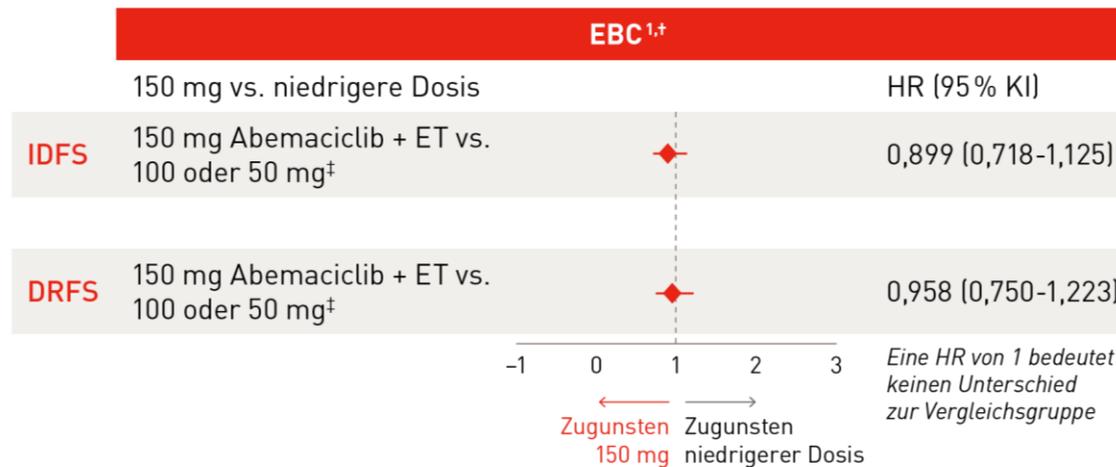
*In the by month analyses, number of patients at risk each month is used as the denominator to calculate % of events. †There were no Grade 4 events and 1 Grade 5 event.

AFU1: Additional Follow-Up 1.

Rugo HS, et al. *Ann Oncol.* 2022;33(6):616-627.

Gleichbleibende Wirksamkeit auch bei individueller Dosisanpassung aufgrund von unerwünschten Ereignissen^{1,2,a}

- Dosisanpassungen sind üblich – bei ca. 40 % der Patient:innen der monarchE-Studie wurde aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Dosis angepasst.³ Dies schien nicht zu einer verminderten Wirksamkeit zu führen:



Die Analysen* legen nahe, dass eine individuelle Dosisanpassung die Verträglichkeit verbessert, ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen.^{1,2}

^aDie Ergebnisse (MBC/EBC) basierten auf explorativen Analysen zur Bewertung der Auswirkungen von Dosisreduzierungen auf die Wirksamkeit. Diese Analysen waren weder statistisch aussagekräftig noch Alpha-kontrolliert, um die Signifikanz zu testen. Beachten Sie, dass die volle Dosis zugunsten unter 1 für EBC und über 1 für MBC angegeben ist. * Die Ergebnisse der Analysen stammen aus einem zeitabhängigen Cox-Proportional-Hazard-Modell, das die Wirksamkeit des Verbleibs in der vollen Dosis mit der Reduzierung auf eine niedrigere Dosis in monarchE, MONARCH 2 und MONARCH 3 verglich; † Daten werden für monarchE Kohorte 1 (91 % der ITT) präsentiert; ‡ Bis zu 2 Abemaciclib-Dosisreduktionen (100 oder 50 mg) waren vor dem Absetzen erlaubt.
AI = Aromataseinhibitor; EBC = Mammakarzinom im Frühstadium; ET = endokrine Therapie; DRFS = fernmetastasenfreies Überleben (Distant Recurrence-Free Survival); HR = Hazard Ratio; IDFS = Überleben ohne invasive Erkrankung (Invasive Disease-Free Survival); KI = Konfidenzintervall; MBC = metastasierendes Mammakarzinom; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival).

Ribociclib adjuvant: NATALEE

- Adult patients with HR+/HER2- EBC
 - Prior ET allowed up to 12 mo
 - **Anatomical stage IIA^a**
 - **N0** with:
 - Grade 2 and evidence of high risk
 - Ki-67 $\geq 20\%$
 - Oncotype DX Breast Recurrence Score ≥ 26 *or*
 - High risk via genomic risk profiling
 - Grade 3
 - **N1**
 - **Anatomical stage IIB^a**
 - N0 or N1
 - **Anatomical stage III**
 - N0, N1, N2, or N3
- N=5101^b**

Randomization stratification

R 1:1^c

Ribociclib 400 mg/d
3 wk on/1 wk off
for 3 y

NSAI
Letrozole or anastrozole^d for ≥ 5 y
+ goserelin in men and
premenopausal women

NSAI
Letrozole or anastrozole^d for ≥ 5 y
+ goserelin in men and
premenopausal women

Primary End Point

- iDFS using STEEP criteria

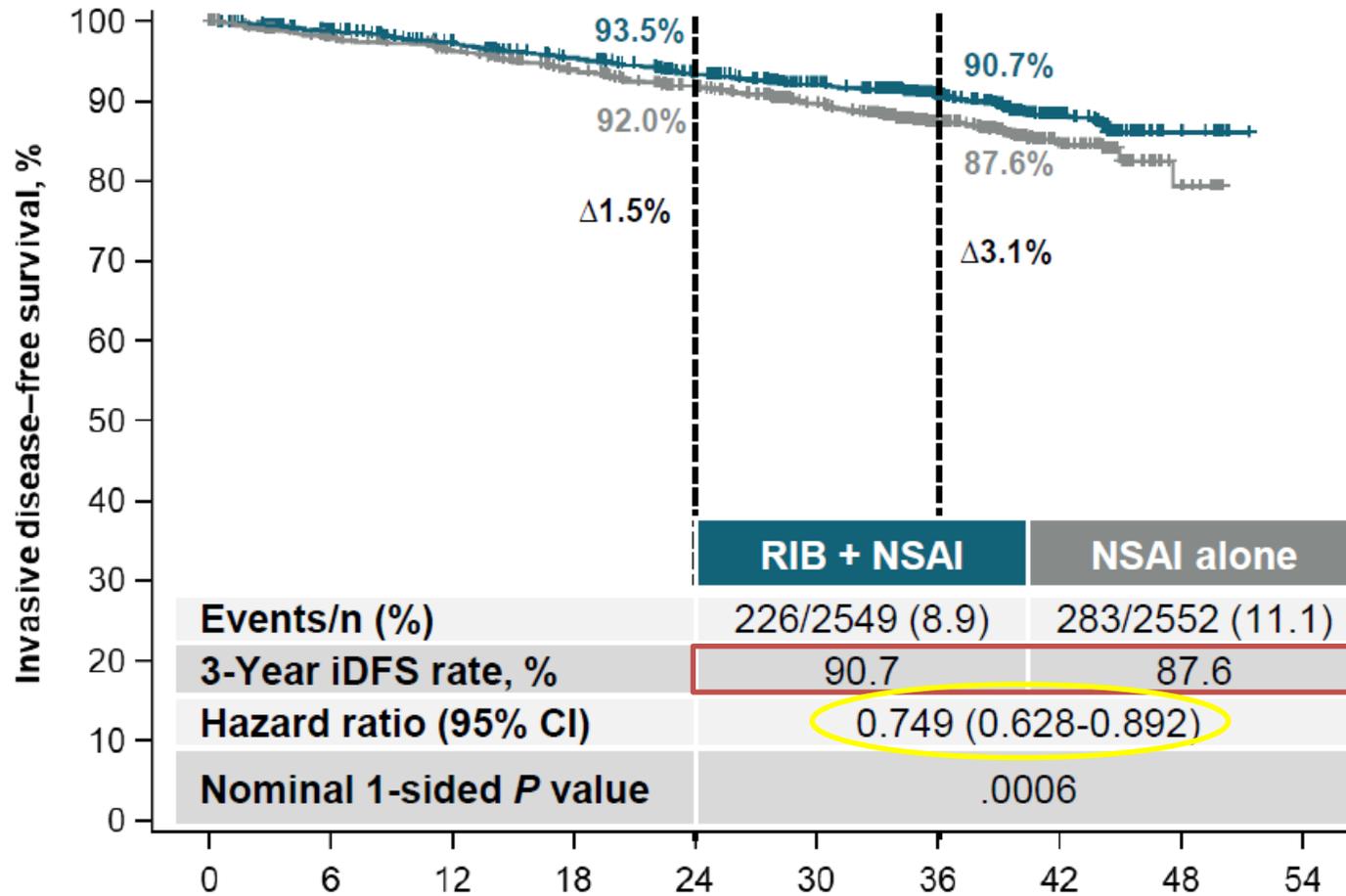
Secondary End Points

- Recurrence-free survival
- Distant disease-free survival
- OS
- PROs
- Safety and tolerability
- PK

Exploratory End Points

- Locoregional recurrence-free survival
- Gene expression and alterations in tumor ctDNA/ctRNA samples

Ribociclib adjuvant: NATALEE



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
RIB + NSA	2549	2350	2273	2204	2100	1694	1111	368	21	0
NSAI alone	2552	2241	2169	2080	1975	1597	1067	354	26	0

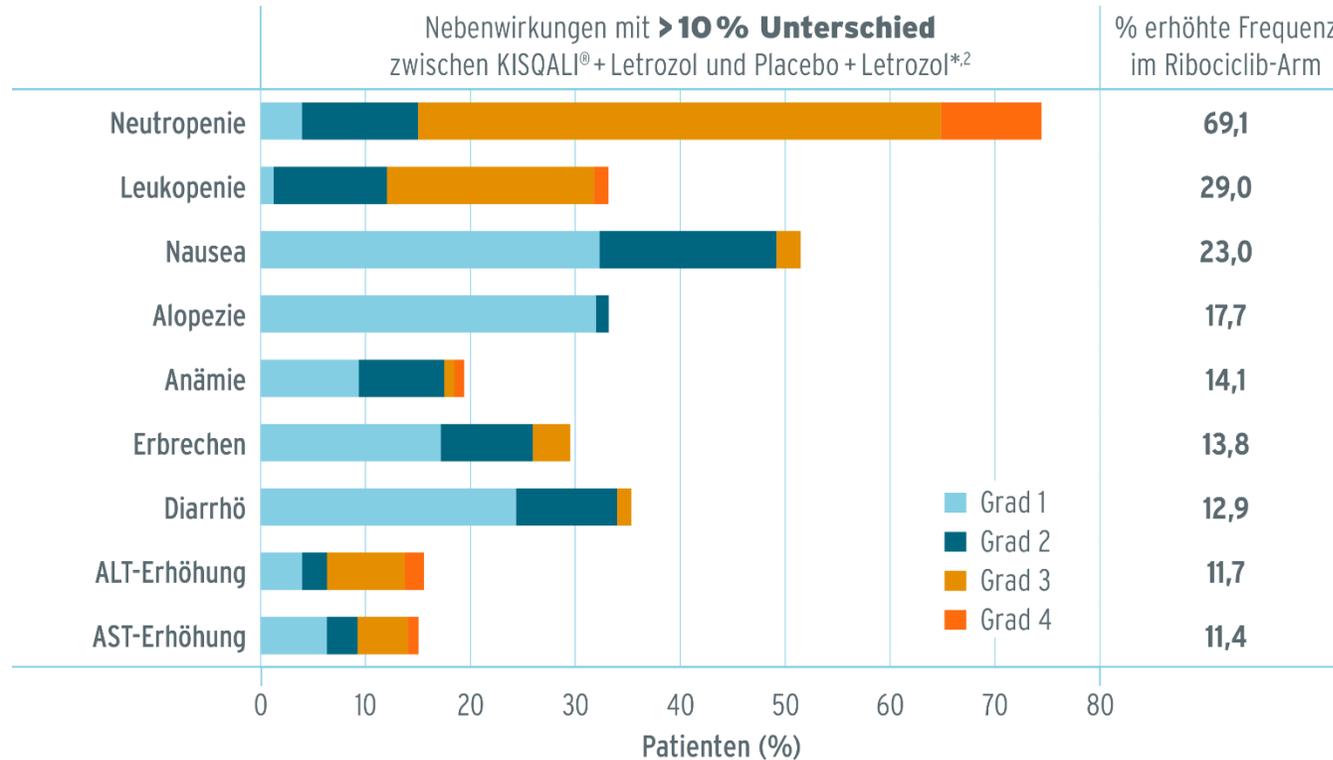
Mittlere Nachbeobachtungszeit:
33 Monate

Ribociclib weiter: 21%

Ribociclib beendet: 78%

- 3 Jahre eingenommen: 43%
- Abbruch Ribociclib: 36%
- Abbruch NW: 20%

Ribociclib Sicherheitsprofil: Übersicht^{1,2}



- Niedrige **Abbruchrate bei nur 7,5 %** aufgrund von Nebenwirkungen (vs. 2,1 % unter Letrozol-Monotherapie)¹
- Häufigstes UE: Neutropenie, **febrile Neutropenien bei nur 1,5 %** der Patientinnen¹
- Mehrheit der **nicht-hämatologischen UE: Grad 1–2**, Grad 3–4 hauptsächlich ALT-/AST-Erhöingungen¹

ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, UE: Unerwünschte Ereignisse

* Diese Tabelle bildet nur einen Teil der möglichen Nebenwirkungen ab. Eine vollständige Auflistung aller Nebenwirkungen, die unter der Therapie auftreten können, finden Sie in der KISQALI® Fachinformation.

Referenzen:

1. Hortobagyi GN et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375(18):1738–1748.
2. Hortobagyi GN. Ribociclib for Breast Cancer. Pre-Annual Meeting Seminar: New Drugs in Oncology and Their Incorporation into the Clinic, ASCO 2017.

Zusammenfassung der wichtigsten Nebenwirkungen und der Intensität des Monitorings*

	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
 Blutbildveränderungen	✓ ✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓
 Lebertoxizität	✓ ✓	(✓)**	✓ ✓
 Diarrhö	✓ ✓ ✓	✓	✓
 QT-Zeitverlängerung			✓ ✓ ✓

✓ ✓ ✓ Engmaschige klinische und laborchemische Kontrolle, vor allem in den ersten 2 Zyklen

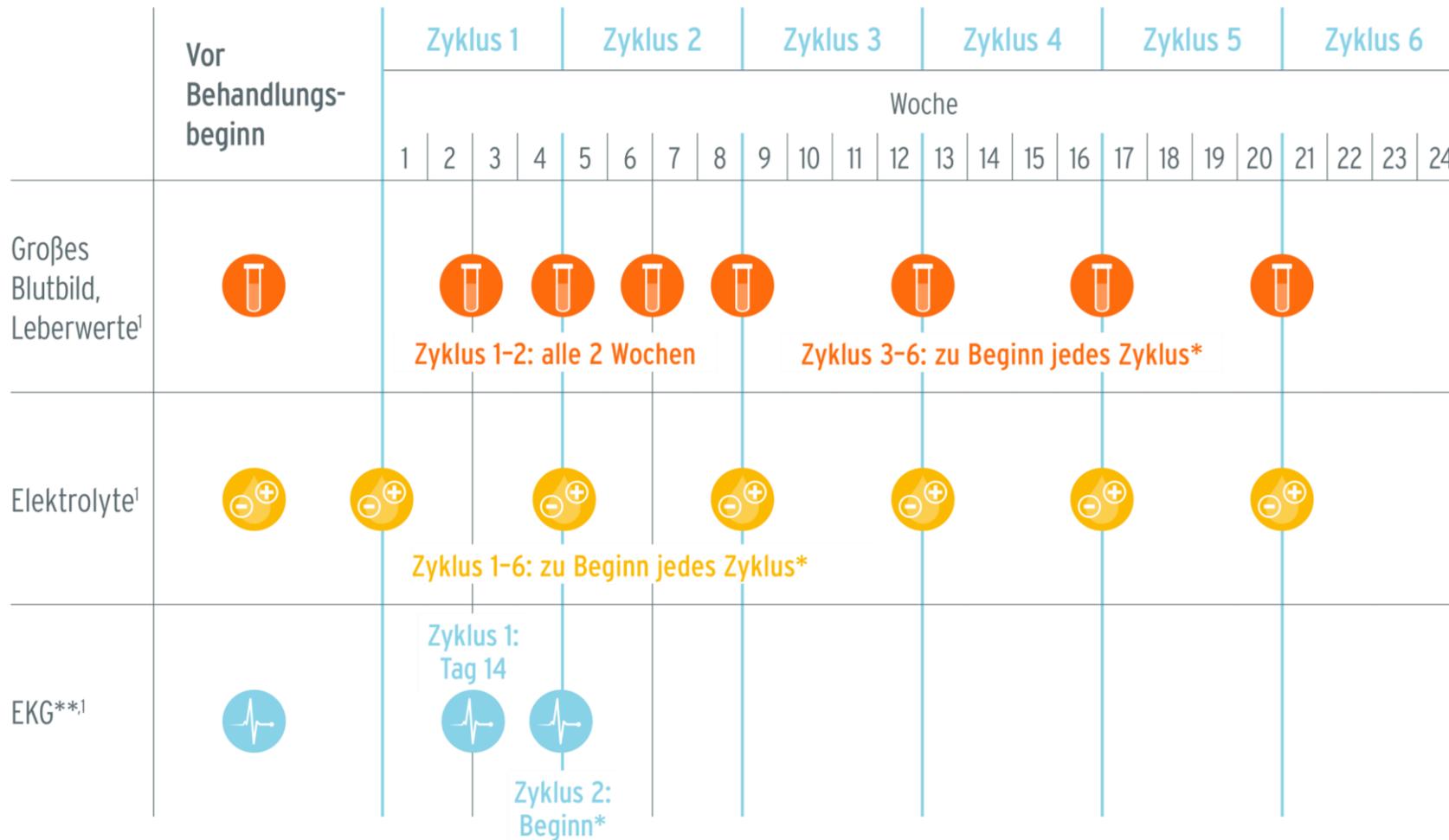
✓ ✓ Regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen vor jedem Zyklus

✓ Regelmäßige klinische und laborchemische Kontrolle

* Gemäß Fachinformationen

** Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sorgfältige Überwachung empfohlen, sonst optional

Ribociclib: Therapiemonitoring¹



* Weiter wie klinisch erforderlich¹

** Eine dosisabhängige QT-Strecken-Verlängerung trat in der Studie MONALEESA-2 bei 11 von 334 Patientinnen (3,3 %) auf. Die EKG-Veränderungen traten meist innerhalb der ersten vier Wochen auf. Die meisten der betroffenen Patientinnen konnten die Behandlung ohne Unterbrechung mit 600 mg KISQALI[®] fortführen.²

Referenzen:

1. Fachinformation KISQALI[®].
2. Hortobagyi GN et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375(18):1738–1748.

Zusammenfassung

- CDK4/6-Inhibitoren senken bei Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko die Rezidivwahrscheinlichkeit deutlich
- Abemaciclib ist für diese Indikation bereits zugelassen
- Abemaciclib kann zu Durchfall, Fatigue und Blutbildungsstörungen führen
- Zur Vermeidung schwerer Durchfallepisoden sollten die Patientinnen aufgeklärt werden, die Therapie mit Abemaciclib sofort pausieren und Loperamid nach Bedarf einnehmen
- Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen hat keinen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit
- Bei Ribociclib steht die Hämatotoxizität, Hepatotoxizität und QT-Zeit-Verlängerungen im Vordergrund
- Engmasche Laborkontrollen und EKGs sind zur Überwachung indiziert

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

