

Wirksamkeit und Nebenwirkungsmanagement der CDK4/6-Inhibitoren in der Praxis

Dr. Matthias Zaiss

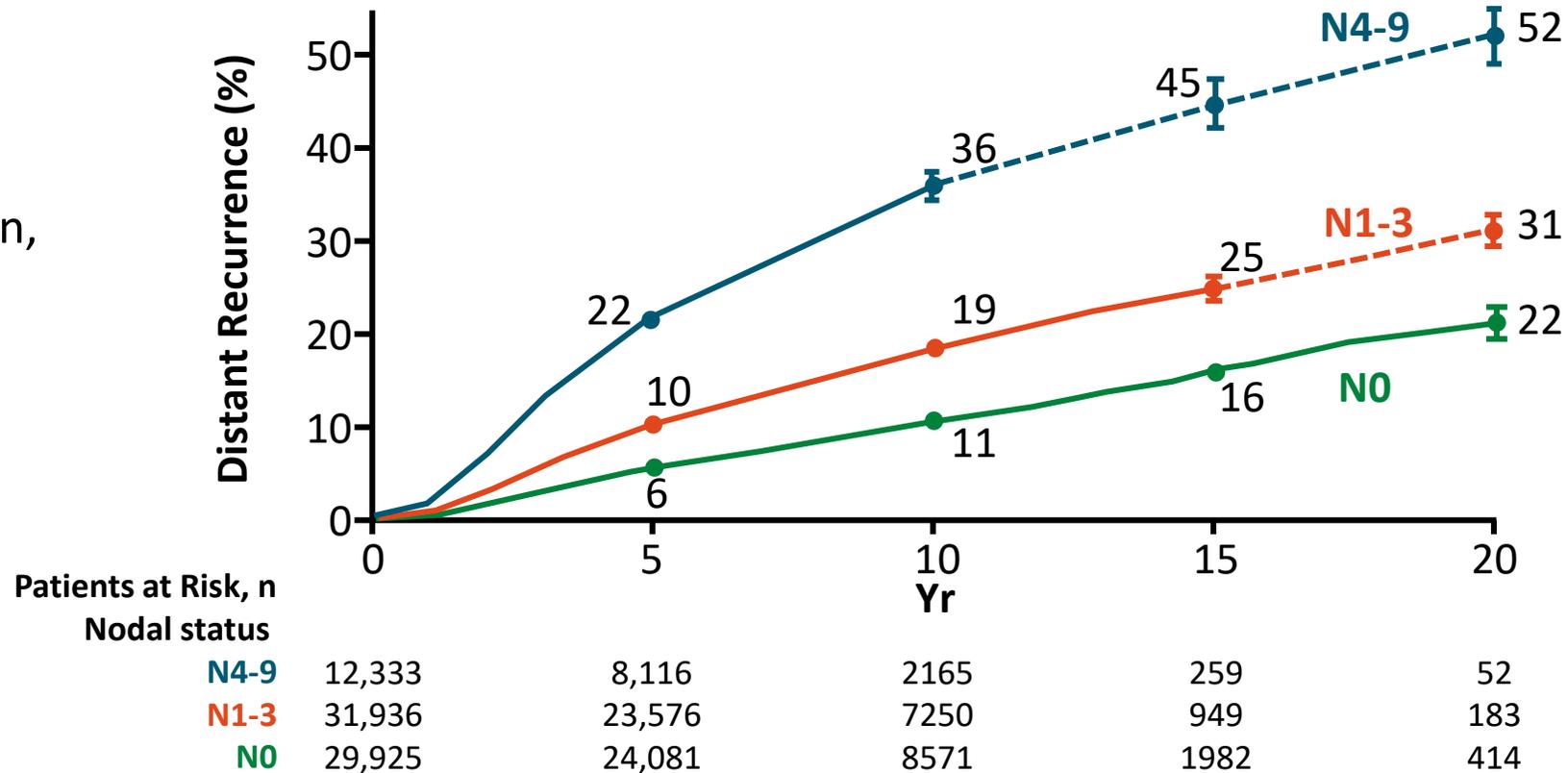
Praxis für interdisziplinäre Onkologie und
Hämatologie



Risk of Distant Recurrence with 5 Yr of Endocrine Therapy

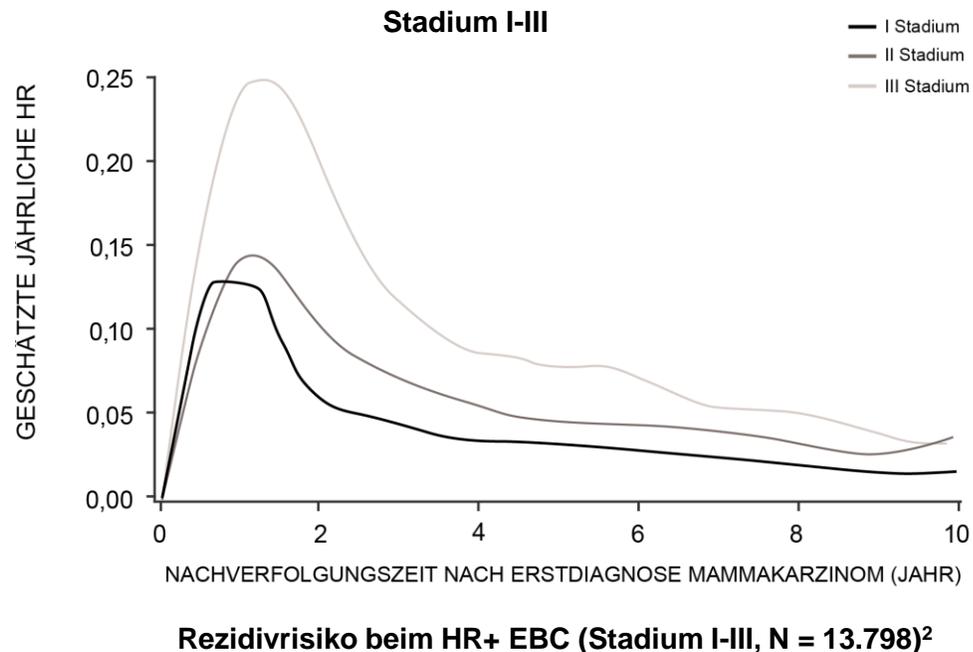
- Meta-analysis of patients with ER+ BC who received 5 yr of ET (N = 74,194)

Welche prognostische Faktoren helfen, die richtige adjuvante Therapie zu finden?

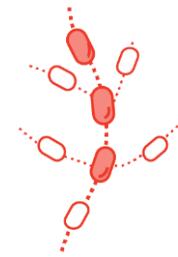


Beim HR+, HER2- frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko besteht ein hoher therapeutischer Bedarf

Ca. 30% der Patientinnen mit HR+, HER2- frühem Mammakarzinom und einem erhöhten Rückfallrisiko erleiden innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv.¹ Das Rezidivrisiko ist in den ersten 2 Jahren nach der Diagnose am höchsten.²⁻³



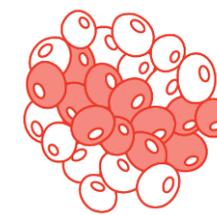
Faktoren, die mit einem hohen Rezidivrisiko assoziiert sind:³



Positiver Lymphknotenstatus



Großer Tumor



Hohes Tumorgrading

» **Kaum neue Therapiemöglichkeiten in der Adjuvanz in den letzten 20 Jahren.³**

EBC = Mammakarzinom im Frühstadium; HER2- = humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2-negativ; HR+ = Hormonrezeptor-positiv; HR = Hazard Ratio.
Referenzen: 1. Sheffield KM, et al. Future Oncol. 2022 Jul;18(21):2667-2682. 2. Cheng L, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21:800-809. 3. Johnston SRD et al. J Clin Oncol. 2020; 38(34):3987-3998 (inkl. Suppl.).

- Diagnose Mammakarzinom August 2018
 - Alter bei Diagnose: (46 Jahre), prämenopausal
 - Mäßig differenziertes invasives Karzinom, NOS, mit Nachweis einer Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa
 - Initialstadium: cT1c cN2 cM0 G2 L1 V1
 - Rezeptorstatus:
 - ER + (80%)/PR + (80%)
 - Her2/n Score 0
 - MIB-1: 60%
- Weitere Therapie?

Patientin mit Mammakarzinom

Jahrgang 1972

- Verlauf:
 - 09/2018: Einleitung neoadjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen ddEC + 12 Zyklen Paclitaxel
 - 02/2019: Quadrantenresektion rechts, Axilladisektion

- Histologie

- Histologisch nur **geringe** Tumorregression

- ypT2 pN3 (18/21 LK) L1 V0 Pn0 R0

- Rezeptorstatus:

- ER + (80%)/PR + (80%)

- Her2/n Score 0

- Humangenetik: Kein Nachweis einer Mutation in BRCA-1, BRCA-2 oder PALP-2

- Weitere adjuvante Therapie?

MonarchE Studien Design (NCT03155997)

Recruitment from July 2017 to August 2019

ITT population
(Cohort 1 and Cohort 2)

First patient randomized
July 2017; **N=5,120**

COHORT 1:
High-Risk based on
clinical pathological features

- ≥ 4 ALN OR
- 1-3 ALN and at least 1 of the below:
 - Grade 3 disease
 - Tumor size ≥ 5 cm

COHORT 1
91%

**HR+, HER2-,
Node-Positive,
High-Risk EBC**

Cohort 2
9%

Cohort 2:
High risk based on Ki-67

- 1-3 ALN and Ki-67 $\geq 20\%$ †
- $<$ Grade 3 and/or tumor < 5 cm

First patient randomized
one year later; **N=517**

Stratified for:

- Prior chemotherapy
- Menopausal status
- Region

R 1:1
N = 5637*

On-study treatment period
2 years

Abemaciclib*
(150mg twice daily)
+
Endocrine Therapy†

Endocrine Therapy†

Follow-up period

Endocrine Therapy
3-8 years as
clinically
indicated

- **Primary Objective:** IDFS
- **Secondary Objectives:**
IDFS in high Ki-67 populations, DRFS, OS, safety, PK, PROs

† Endocrine therapy of physician's choice: e.g., aromatase inhibitors, tamoxifen, GnRH agonist

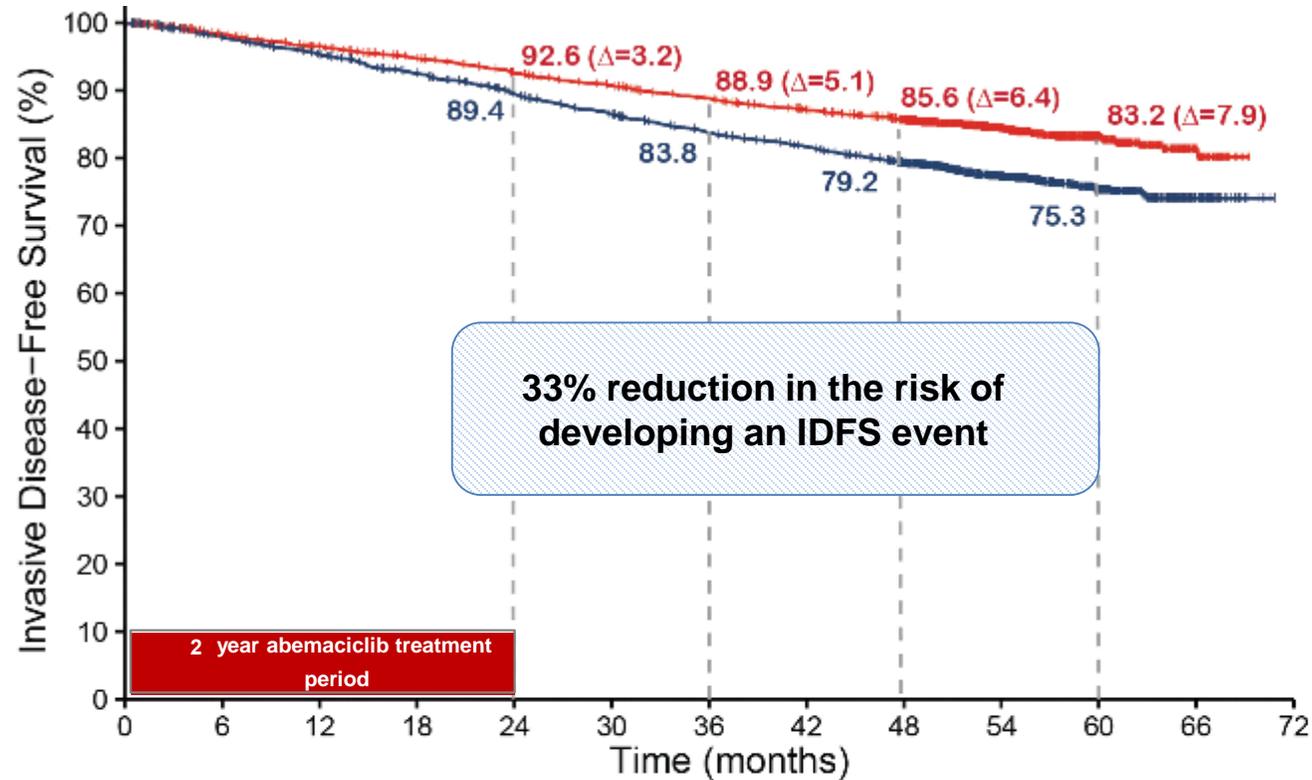
†Ki-67 expression centrally assessed in all patients from both cohorts with suitable untreated breast tissue using Ki-67 immunohistochemistry Assay by Dako/Agilent.

ALN: Axillary Lymph Nodes; DRFS: Distant Relapse-Free Survival; EBC: Early Breast Cancer; GnRH: Gonadotropin-releasing Hormone; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HR: Hormone Receptor; IDFS: Invasive Disease-Free Survival; ITT: Intent-to-treat Population; OS: Overall Survival; PK: Pharmacokinetics; PRO: Patient-Reported Outcome; R: Randomized.

1. Johnston SRD, et al. *J. Clin Oncol.* 2020;38(34):3987-3998; 2. Harbeck N, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1571-1581; 3. Toi M, et al. *Oncologist.* 2023;28:e77-e81.

* Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH= Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.

IDFS Benefit In Cohort 1 Persists Beyond Completion of Abemaciclib



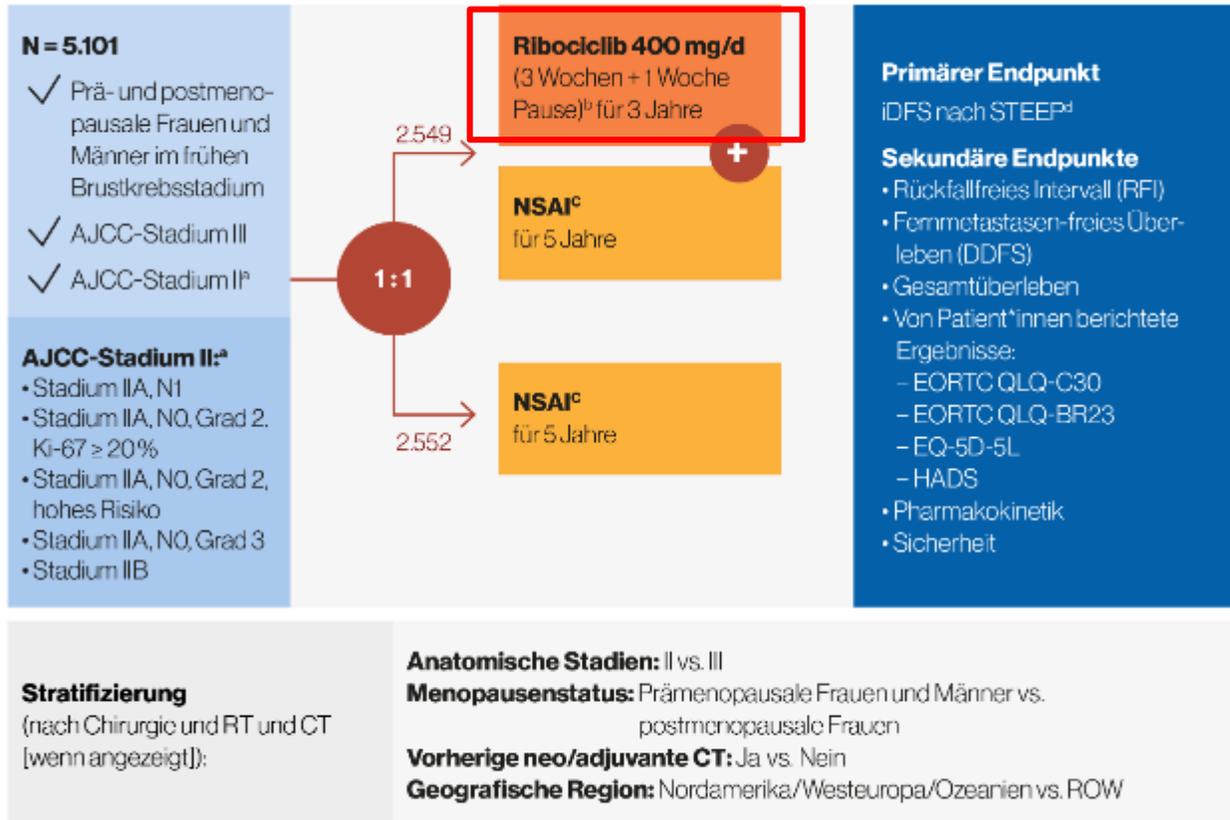
5Y: 7.9% difference

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

	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

Ribociclib adjuvant: Natalee-Studiendesign



Ziele der Studie:

Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des CDK4/6i Ribociclib in Kombination mit adjuvanter ET (NSAI ± GnRH) im Vergleich zur standardmäßig eingesetzten adjuvanten ET bei Patient*innen mit HR+/HER2- Brustkrebs der anatomischen Stadien II und III

Nodale Beteiligung

NATALEE Population

Nodal negativ (N0)

- T3 und T4 zulässig
- T2 mit Einschränkungen, mindestens:
 - Gr2+ (hohes genomisches Risiko oder Ki-67 ≥ 20 %)
 - G3

Nodal positiv (N1–N3)

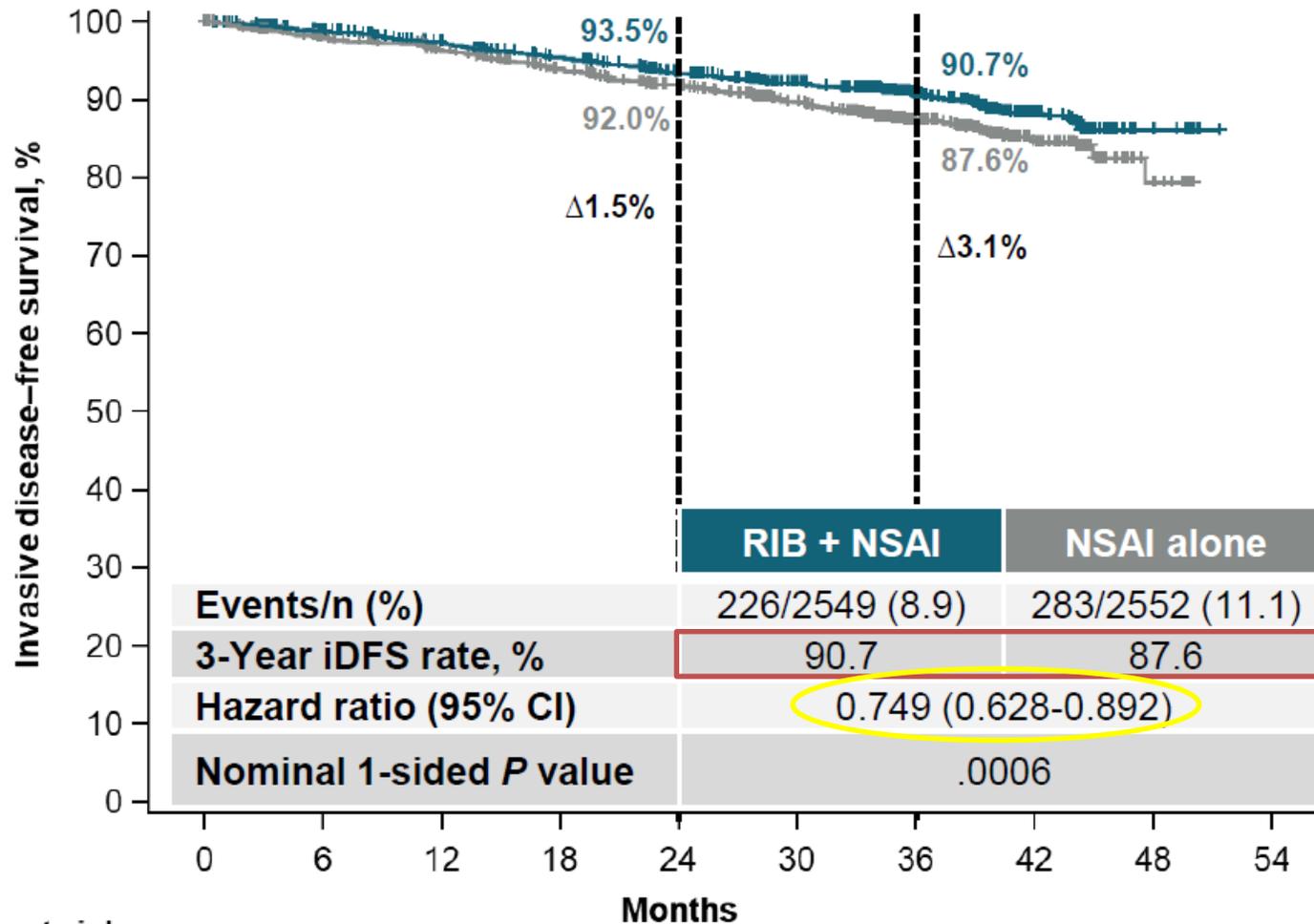
Alle T zulässig

^a Hohes Risiko definiert durch validierten Genexpressionstest; Oncotype DX Breast Recurrence Score ≥ 26 oder Prosigna/PAM50 kategorisiert als Hochrisiko oder MammaPrint kategorisiert als Hochrisiko oder Endo Predict Epclin Risk Score kategorisiert als Hochrisiko. ^b Ribociclib 400 mg/d 3 Wochen/1 Woche ohne Regime für ungefähr 39 Zyklen. ^c NSAI ± GnRH. Für postmenopausale Frauen wurde LET oder ANA verschrieben. Für prämenopausale Frauen oder Männer wurde LET oder ANA in Kombination mit Goserelin verschrieben. Die Behandlung mit NSAI durfte bis zu 12 Monate vor Beginn der Studienbehandlung begonnen werden. ^d Nach Bewertung durch Prüffärzt*in.

AJCC American Joint Committee on Cancer, **ANA** Anastrozol, **CDK4/6i** Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6, **CT** Chemotherapie, **d** Tag, **DDFS** Fernmetastasen-freies Überleben, **ET** Endokrine Therapie, **G** Grad, **GnRH** Gonadotropin-freisetzendes Hormon, **HER2-** Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativ, **HR+** Hormonrezeptor-positiv, **iDFS** Invasives erkrankungsfreies Überleben, **Ki-67** Proliferationsmarker Ki-67, **LET** Letrozol, **N** Nodalstatus, **NSAI** Nicht-steroidaler Aromatase-Inhibitor, **RFI** Rezidivfreies Intervall **ROW** Rest of the World, **RT** Radiotherapie, **STEPP** „Standardized Definitions for Efficacy End Points“ in Studien zur adjuvanten Brustkrebsbehandlung, **T** Tumorgroße, **vs.** versus

NCT03701334, Slamon et al. Phase III NATALEE trial of ribociclib + endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer. ASCO 2023: Abstract #LBA500

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%

Patientin mit Mammakarzinom

Jahrgang 1969

- Verlauf:
 - 03/2019: Radiatio rechte Brust und Lymphabflusswege (GD: 60 Gy)
 - 05/2019: Einschluss MonarchE Studie: Tamoxifen + Abemaciclib

Patientin mit Mammakarzinom

Jahrgang 1969

- Verlauf:
 - 03/2019: Radiatio rechte Brust und Lymphabflusswege (GD: 60 Gy)
 - 05/2019: Einschluss MonarchE Studie: Tamoxifen + Abemaciclib
- Nebenwirkungen dieser Patientin:
 - Diarrhoe, beherrschbar durch Einnahme von Loperamid bei Bedarf
 - Fatigue

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

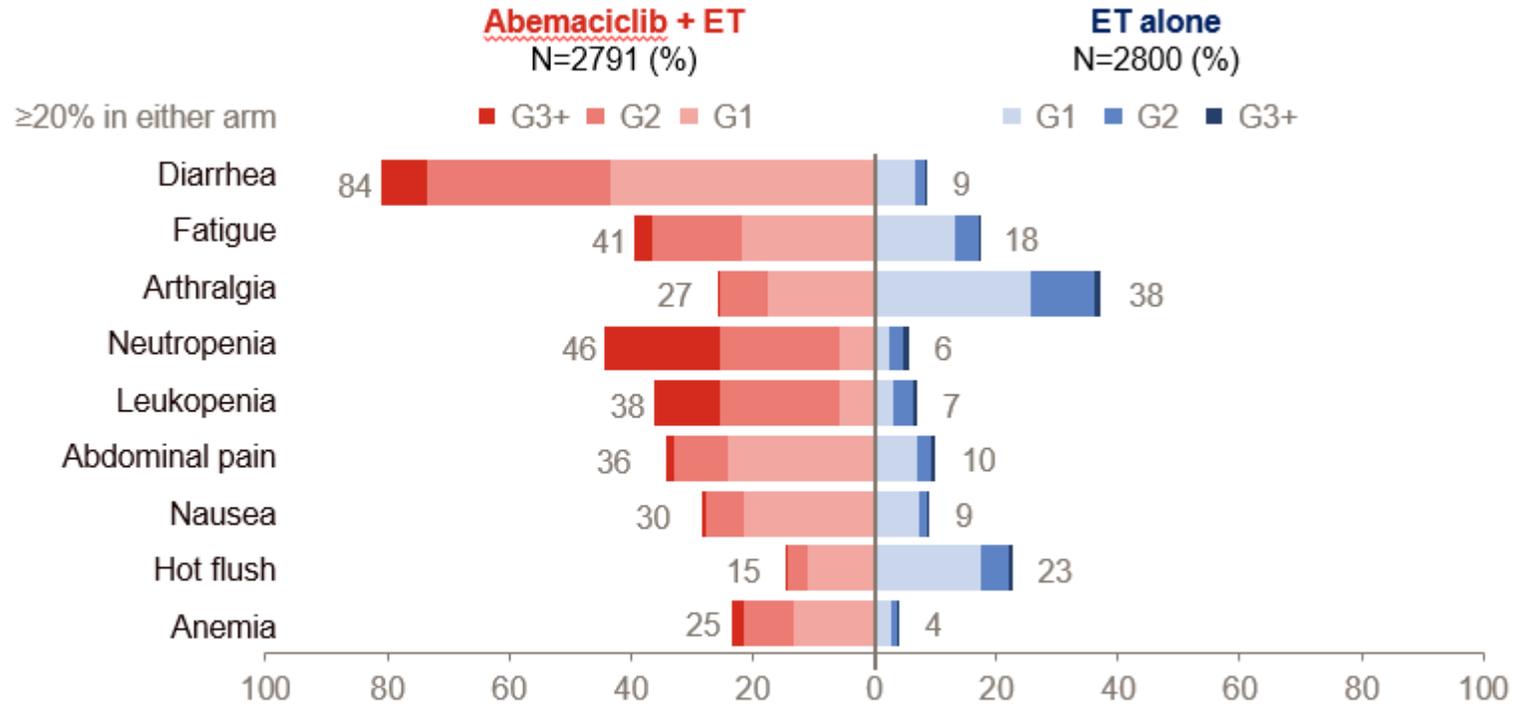
✓ ✓ Regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen vor jedem Zyklus

✓ Regelmäßige klinische und laborchemische Kontrolle

* Gemäß Fachinformationen

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

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.

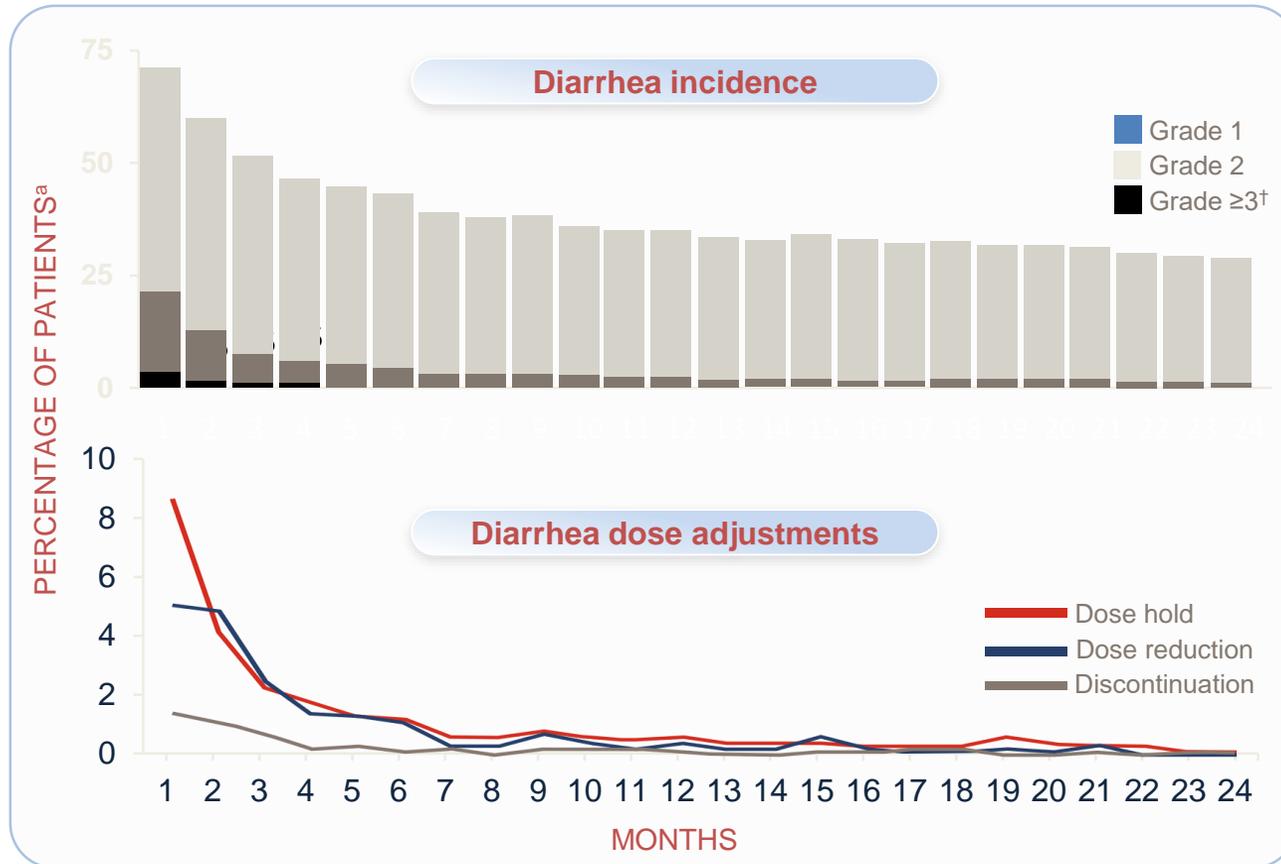
All patients who received at least one dose of study treatment were included in the safety population.

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.

Incidence of Diarrhea and Dose Adjustments*

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 ≤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.

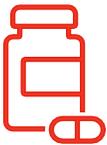
Diarrhö: Die beste Unterstützung für ihre Patient:innen¹⁻²

Schritt 1: Vorbereiten



Zu Durchfallerscheinungen kommt es gewöhnlich **nach der ersten Woche¹⁻²** der Behandlung. Empfehlen Sie daher, auf häufigeren als üblich, unförmigen Stuhlgang oder Bauchkrämpfe zu achten.

Schritt 2: Planen



Ihre Patient:innen sollen ein **rezeptfreies Durchfallmedikament¹⁻²** (z. B. Loperamid) bereit halten und dieses beim ersten unförmigen Stuhlgang einnehmen.

Schritt 3: Weitere Empfehlungen



85 % der Fälle von Durchfall lassen sich mit einer unterstützenden Behandlung bzw. kurzzeitigem Pausieren der Einnahme und/oder einer Verringerung der Dosis behandeln.¹⁻²

Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhö^{1,2}

- Bei ersten Anzeichen von ungeformtem Stuhl ist die Behandlung mit Loperamid zu beginnen

Die orale Flüssigkeitszufuhr sollte erhöht werden

- Pausieren von Abemaciclib

- Wiederaufnahme der Therapie mit Abemaciclib erst nach Sistieren der Diarrhoe

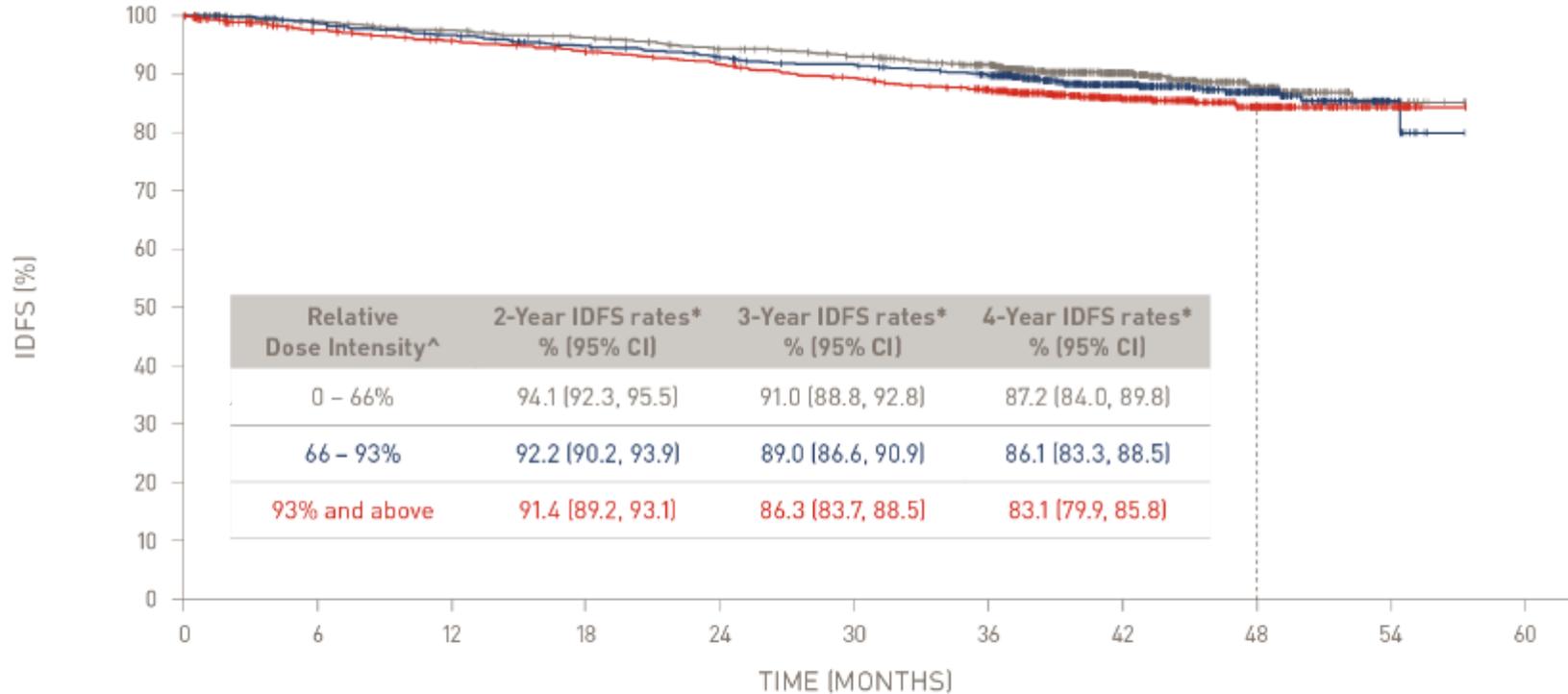
- Dosisreduktion um 50 mg pro Dosis
- Wenn 2x50 mg nicht vertragen wird, muss die Behandlung abgesetzt werden

SCHWEREGRADE DER TUMOR-INDUZIERTEN DIARRHÖ NACH CTCAE 4.03				
GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	GRAD 5
< 4 Stühle/Tag über Baseline	4–6 Stühle/Tag über Baseline	≥ 7 Stühle/Tag über Baseline; Stuhlinkontinenz, Hospitalisation indiziert; limitierte ADL	lebensbedrohliche Komplikationen mit Notwendigkeit der Intensivtherapie	Tod

MANAGEMENT VON DIARRHÖ NACH SCHWEREGRAD ¹			
GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4
Keine Dosismodifikation erforderlich	Wenn innerhalb von 24 Std. keine Besserung auf ≤ Grad 1: Unterbrechen bis zur Besserung Fortsetzen ohne Dosisreduktion Wenn Grad 2 ^a weiter besteht oder wieder auftritt: Unterbrechen bis zur Besserung auf ≤ Grad 1 Fortsetzen mit nächstniedrigerer Dosis	Oder Krankenhausaufenthalt: Unterbrechen bis zur Besserung auf ≤ Grad 1 Fortsetzen mit nächstniedrigerer Dosis	

^a Wenn dieser mit bestmöglichen unterstützenden Maßnahmen innerhalb von 7 Tagen nicht auf die Ausgangswerte oder Grad 1 zurückgeht.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03. ADL = Aktivitäten des täglichen Lebens.
Referenzen: 1. Abemaciclib Fachinformation, aktueller Stand. 2. Rugo HS, et al. Oncologist. 2021;26(1):e53-e65.

Dosisintensität und IDFS in monarchE: Gleichbleibende Wirksamkeit auch bei Dosisanpassung aufgrund von unerwünschten Ereignissen¹



Eine individuelle Dosisanpassung bei Nebenwirkungen kann die Verträglichkeit verbessern, ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen.¹

Number at risk

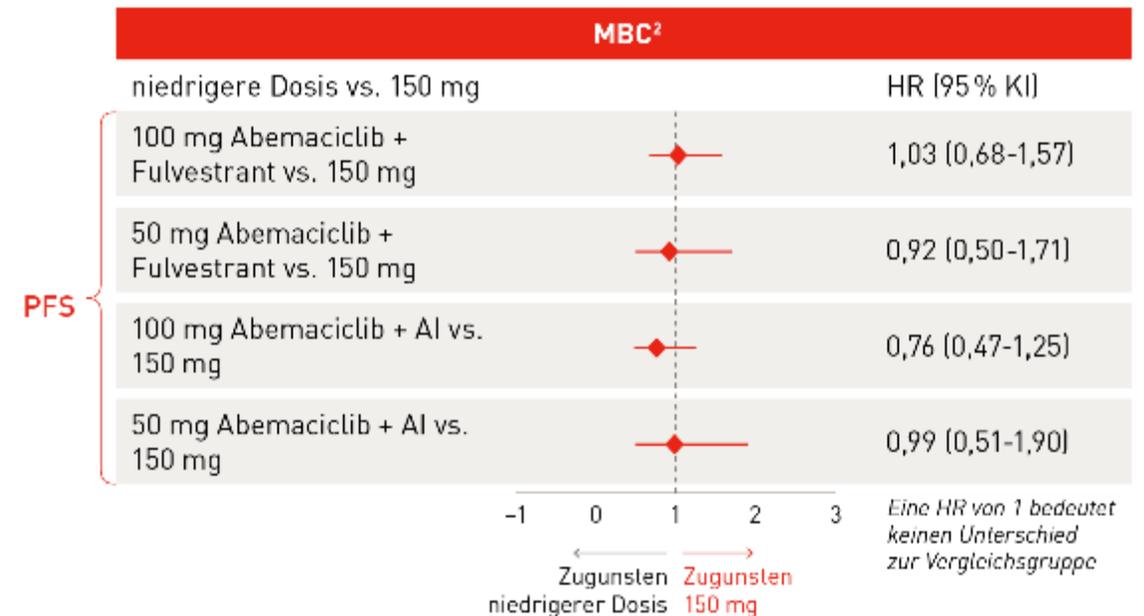
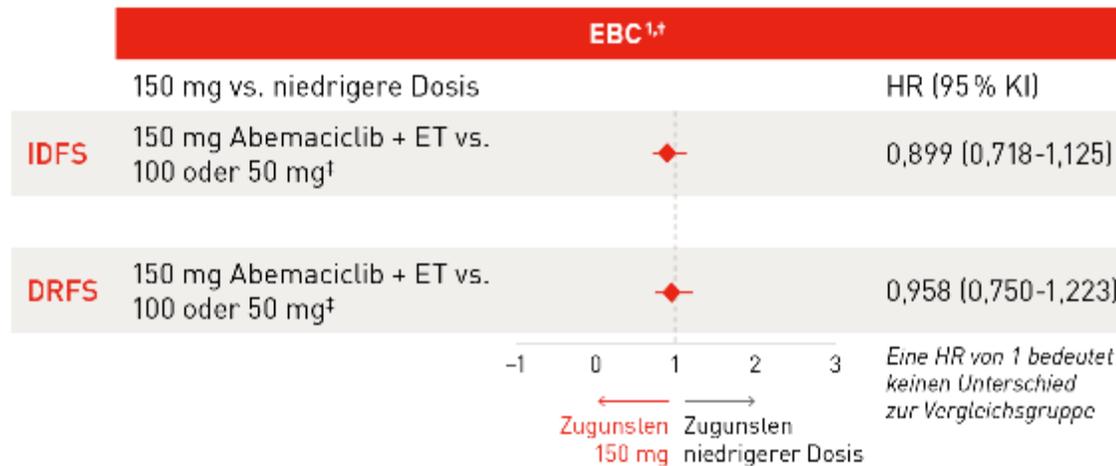
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
—	928	879	856	835	809	789	731	388	158	24	0
—	928	894	868	841	817	801	769	428	181	21	0
—	927	843	820	798	777	751	710	411	182	34	0

1. Goetz MP et al. NPJ Brustkrebs. 2024;10:34. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the monarchE study

[^] RDI wurde definiert als die durchschnittliche Tagesdosis von Verzenios®, die jeder Patient während der Behandlungsdauer im Verhältnis zur vollen Dosis (150 mg 2x täglich) erhielt. Dosisanpassungen führen zu einer niedrigeren RDI. Zur Untersuchung der Auswirkungen von Dosisanpassungen auf die Wirksamkeit von Verzenios® wurden die mit Verzenios behandelten Patienten entsprechend ihrer RDI in 3 gleich große Untergruppen eingeteilt.¹ Die IDFS-Raten wurden innerhalb jeder Untergruppe mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

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

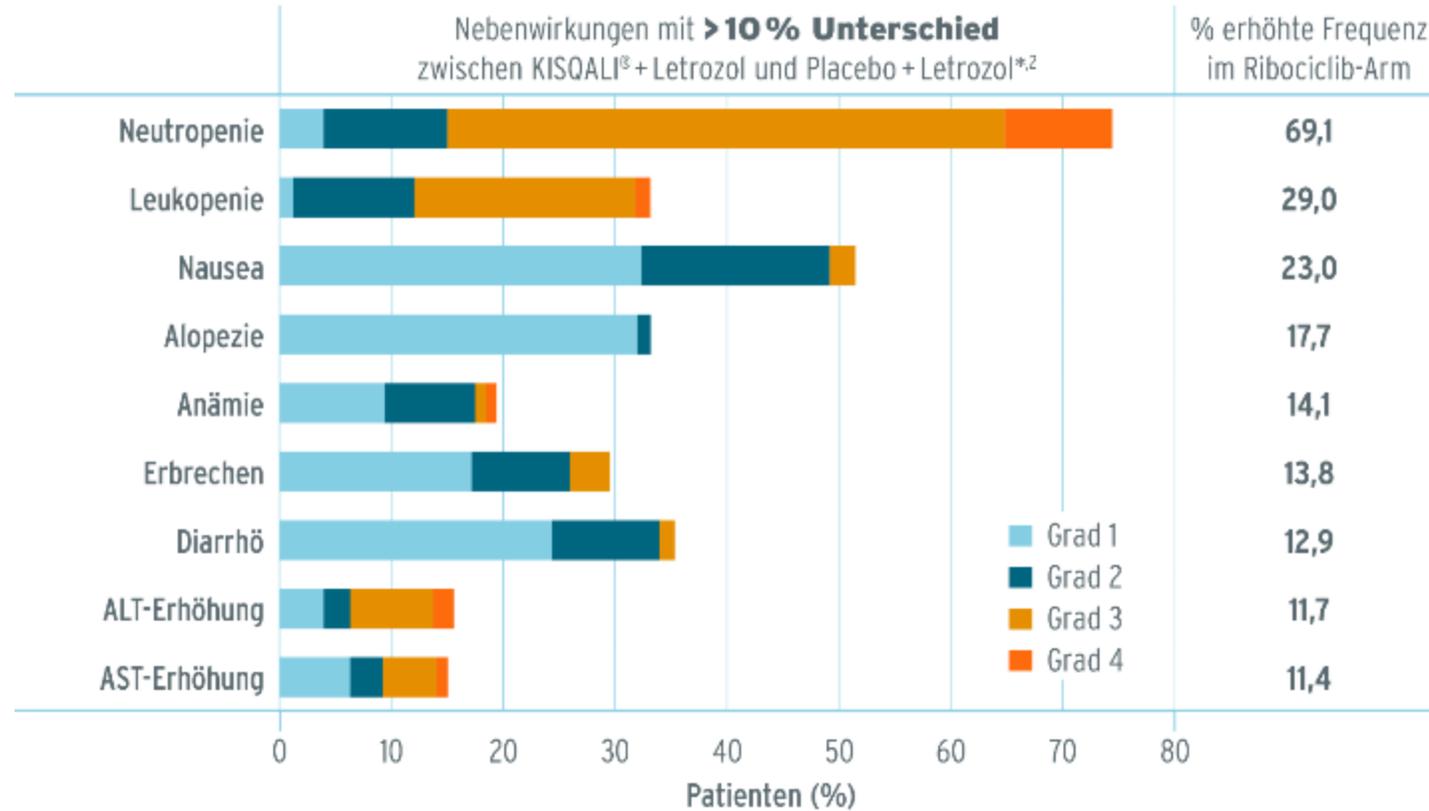
- Dosisanpassungen sind üblich – bei ca. 40 % der Patient:innen der monarchE-Studie wurde aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Dosis angepasst.³ Dies schien nicht zu einer verminderten Wirksamkeit zu führen:



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 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-Erhönungen¹

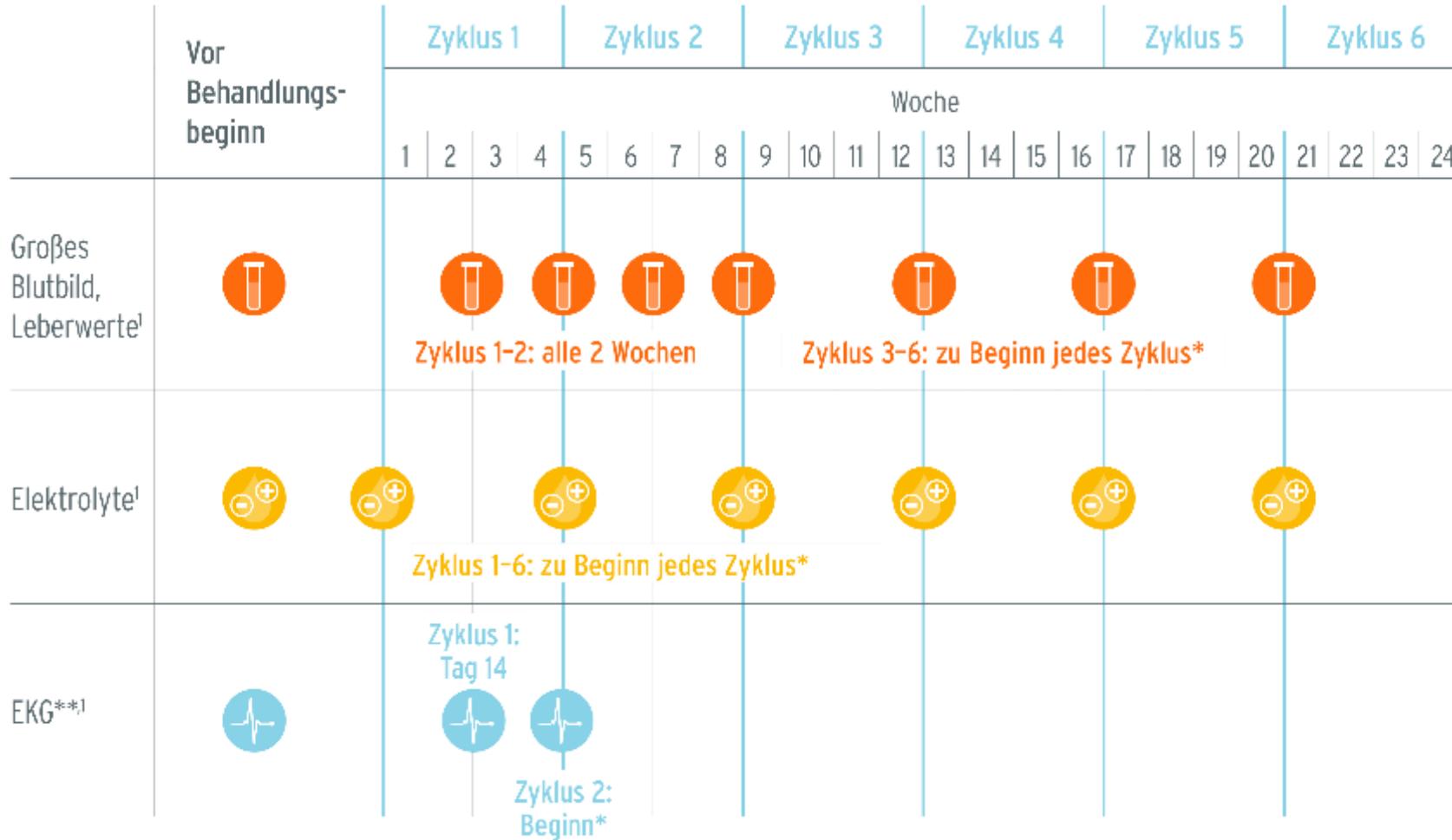
ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, UE: Unerwünschte Ereignisse

* 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.

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.

Patientin mit Mammakarzinom

Jahrgang 1969

- Verlauf:
 - 03/2019: Radiatio rechte Brust und Lymphabflusswege (GD: 60 Gy)
 - 05/2019: Einschluß MonarchE Studie: Tamoxifen + Abemaciclib
 - 04/2021: Ende der Abemaciclib-Einnahme. Fortsetzung Tamoxifen
 - 02/2025: Kein Hinweis auf Tumoraktivität

Zusammenfassung

- CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib und Ribociclib) senken bei Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko die Rezidivwahrscheinlichkeit deutlich
- 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
- Bei Ribociclib steht die Hämatotoxizität, Hepatotoxizität und QT-Zeit-Verlängerungen im Vordergrund
- Engmasche Laborkontrollen sind zu Beginn der Therapie zur Überwachung indiziert
- Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen hat keinen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

