



Mammakarzinom: Einfach und effektiv, neue orale SERD bei Hormonrezeptorpositivität

Die oralen SERD („selective estrogen receptor degrader“) Elacestrant und Camizestrant haben in zwei Studien beim Hormonrezeptor(HR)-positiven Brustkrebs ihre Überlegenheit im Vergleich zum älteren, nur parenteral verfügbaren Fulvestrant unter Beweis gestellt.

Fulvestrant wird heute beim metastasierten HR-positiven Brustkrebs meist in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor eingesetzt. Virginia Kaklamani vom University of Texas Health Sciences Center in San Antonio, TX/USA, wies jedoch darauf hin, dass die Bioverfügbarkeit von Fulvestrant gering ist und der SERD zudem intramuskulär appliziert werden muss. Daher besteht therapeutischer Bedarf an potenten oralen SERD, die sowohl als Monotherapie einsetzbar sind als auch eine rein orale Kombinationstherapie ermöglichen.

Mit Elacestrant wurde ein oraler SERD der nächsten Generation entwickelt, der in der Phase-III-Studie

EMERALD bei 478 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem HR-positivem Brustkrebs versus eine endokrine Monotherapie mit Fulvestrant oder Aromatase-Inhibitor geprüft wurde [Bardia A et al. SABCS. 2022; Abstr GS3-01]. Alle hatten im palliativen Setting bereits 1–2 endokrine Therapien einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors erhalten.

Beim progressionsfreien Überleben (PFS; primärer Endpunkt) zeigte sich mit längerer Therapiedauer ein zunehmender Benefit von Elacestrant: Mindestens 6 Monate lang Behandelte überlebten 2,8 Monate ohne Progress, die im Kontrollarm nur 1,9 Monate; die 18-Monats-PFS-Rate stieg von 3,2% auf 16,2% (Hazard Ratio [HR] 0,688). Bei ≥ 12 -monatiger Therapie verbesserte sich das PFS von 1,9 Monaten im Kontrollarm auf 3,8 Monate mit Elacestrant, bei 18-monatiger Therapiedauer von 3,3 auf 5,5 Monate. Die 18-Monats-PFS-Raten betragen 19,3% versus 3,7% bzw. 21,0% versus 4,1%.

Besonders ausgeprägt profitierten jene von Elacestrant, die ≥ 18 Monate lang einen CDK4/6-Inhibitor erhalten hatten oder deren Tumor ESR1 („estrogen receptor 1“) mutiert war: Bei ersteren stieg das mediane PFS von 3,3 auf 5,5 Monate, die 12-Monats-PFS-Rate von 8,2% auf 26,7% (HR 0,703). Betroffene mit ESR1-Mutationen und einer ≥ 12 -monatigen CDK4/6-Inhibition überlebten im Kontrollarm 1,9 Monate ohne Progress, unter Elacestrant dagegen 8,6 Monate (HR 0,41). Die 6-, 12- und 18-Monats-PFS-Raten waren im Elacestrant-Arm mit 55,8%, 35,8% bzw. 28,5% erheblich höher als unter der Standardtherapie (22,7% bzw. 8,4% bzw. 0%).

Bessere Verträglichkeit

Die Therapie wurde gut vertragen: Nebenwirkungen waren überwiegend vom Grad 1–2. Nur 3,4% der mit Elacestrant behandelten Erkrankten und 0,9% derjenigen im Kontrollarm brachen die Behandlung toxisitätsbedingt ab. „Damit könnte Elacestrant eine wichtige orale endokrine Monotherapie in der zweiten

und dritten Therapielinie werden und eine Alternative zu Regimen wie Everolimus/Exemestan oder Alpelisib/Fulvestrant mit ihrer beachtlichen Toxizität darstellen“, resümierte Kaklamani.

Mit Camizestrant steht ein weiterer oraler SERD in den Startlöchern. In der Phase-II-Studie SERENA-2 wurde die Substanz in Dosierungen von 75 mg und 150 mg bei 220 Frauen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und Progress nach mindestens einer endokrinen Therapie mit Fulvestrant verglichen [Oliveira M et al. SABCS. 2022; Abstr GS3-02]. Etwa die Hälfte war mit einem CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt, ein Drittel wies ESR1-Mutationen auf, berichtete Mafalda Oliveira vom Vall d'Hebron Institute of Oncology in Barcelona, Spanien.

Phase-III-Studien angelaufen

Camizestrant führte zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des PFS (primärer Endpunkt): Es betrug mit der 75 mg-Dosis 7,2 Monate, mit der höheren Dosierung 7,7 Monate und war damit doppelt so lang wie im Kontrollarm (3,7 Monate; HR 0,58; $p = 0,0124$ bzw. HR 0,67; $p = 0,0151$). Der Benefit des oralen SERD galt auch für Patientinnen mit vorheriger CDK4/6-Inhibition, viszeralen Metastasen und ESR1-mutierten Tumoren. Als interessant wertete Oliveira die Tatsache, dass es unter Camizestrant rasch zu einer anhaltenden Abnahme von ESR1-mutierter zirkulierender DNA (ctDNA) unter die Nachweisgrenze kam. Unter Fulvestrant war die Reduktion dieser ctDNA weniger ausgeprägt. Camizestrant wurde gut vertragen; höhergradige Nebenwirkungen und Therapieabbrüche waren selten. Aufgrund der positiven Daten wird der SERD in den derzeit rekrutierenden Phase-III-Studien SERENA-4 und -6 beim fortgeschrittenen Brustkrebs weiter evaluiert *Katharina Arnheim*

Bericht vom San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) in San Antonio, TX/USA, das in Präsenz sowie virtuell vom 6. bis 10. Dezember 2022 stattfand.

++ SABCS ++

SABCS 2022

Mehr als 10.000 Teilnehmende waren in letztem Jahr auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium zugegen, vor Ort oder virtuell.



© philipus / stock.adobe.com