

## Everolimus beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom

M. Gnant, Ch. Marth, B. Mlineritsch, Ch. Singer und G. Steger

Mit Kommentar von Prof. Dr. med. Florian Schütz

Universitätsfrauenklinik Heidelberg

### Zusammenfassung

Die Therapie des Hormonrezeptor-(HR-)positiven fortgeschrittenen Mammakarzinoms stellt weiterhin eine große Herausforderung dar. Obwohl zahlreiche endokrine Interventionen zur Verfügung stehen und teilweise gute Überlebenszeiten erzielt werden können, kann bei praktisch allen Patientinnen endokrine Resistenz beobachtet werden. Der Überwindung dieser Resistenz kommt also große Bedeutung bei den Bestrebungen klinischer Forschung zu. Einen möglichen Ansatzpunkt für die Behandlung liefert das „mammalian target of rapamycin“ (mTOR), ein Schlüsselenzym innerhalb des PI3K/Akt/mTOR-Signalwegs. Die Überaktivierung dieses Signalwegs führt zu einer gesteigerten Zellproliferation und vermehrten Angiogenese und wird zudem als eine der Ursachen für die endokrine Resistenz angesehen, da über diesen Pathway eine vom Östrogen unabhängige Aktivierung des Östrogenrezeptors ausgelöst werden kann. Die Möglichkeit der Hemmung dieses Signalwegs und die damit verbundene Überwindung der endokrinen Resistenz durch Everolimus (RAD001), eines oralen mTOR-Inhibitors, konnte bereits in klinischen Studien gezeigt werden.

Seine klinische Wirksamkeit und Sicherheit stellte Everolimus in Kombination mit dem steroidal Aromatasehemmer Exemestan in der Phase-III-Studie BOLERO-2 unter Beweis. Die finale, unabhängige zentrale Auswertung zeigte ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS; primärer Studienendpunkt) unter Everolimus-Exemestan von 11,0 Monaten, das der Patienten unter Placebo-Exemestan lag bei 4,1 Monaten. In der Beurteilung durch die Prüfarzte wird das PFS mit 7,8 vs. 3,2 Monaten angegeben. Das PFS wurde unter der Kombinationstherapie Everolimus und Exemestan um das mehr als Doppelte verlängert, in der vordefinierten Subgruppe der Patientinnen, die während oder nach einer (neo-)adjuvanten Therapie ein Rezidiv bekamen, sogar verdreifacht (15,24 versus 4,21 Monate).

Klare Verbesserungen waren auch bei weiteren sekundären Endpunkten der Studie wie Ansprechrate sowie klinischem Nutzen zu beobachten. Die Lebensqualität der Patientinnen blieb unter Everolimus vergleichbar mit einer Exemestan-Monotherapie. Die Progression bereits vorhandener und die Entwicklung neuer Knochenmetastasen waren unter Kombinationstherapie signifikant geringer. Des Weiteren war das mediane Gesamtüberleben unter Behandlung mit Everolimus und Exemestan um ca. vier Monate verlängert, allerdings statistisch nicht signifikant (31,0 vs. 26,6 Monate für Everolimus-Exemestan vs. Placebo-Exemestan;  $p = 0,14$ ).

Häufige Nebenwirkungen von Everolimus sind Stomatitis, nicht infektiöse Pneumonitis und Hyperglykämie, bei denen es sich um einen Klasseneffekt der mTOR-Inhibitoren handelt. In der Regel sind diese mild bis moderat und treten zu Beginn der Therapie auf. Mittels präventiver Maßnahmen, Dosisreduktion oder vorübergehender Unterbrechung der Therapie sind diese Toxizitäten jedoch meist gut beherrschbar.

### Eigenschaften von Everolimus

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg einmal pro Tag. Die Einnahme sollte immer zur gleichen Tageszeit und dann immer entweder während oder außerhalb der Mahlzeiten erfolgen.

#### Aufnahme und Verteilung

$t_{\max}$  ..... 1 bis 2 Stunden  
 $t_{1/2}$  ..... 30 Stunden  
Steady State ..... innerhalb von 2 Wochen  
Plasmaproteinbindung.. ca. 74 %  
Verteilungsvolumen ..... 191 l zentrales Kompartiment  
517 l peripheres Kompartiment

#### Metabolisierung und Elimination

Die Metabolisierung erfolgt vorwiegend über die Leber. Everolimus ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-gp). Es wurden sechs Hauptmetabolite nachgewiesen, die eine ungefähr 100fach geringere Aktivität als Everolimus selbst aufweisen. Die Ausscheidung erfolgt zu 80% in den Fäzes und zu 5% im Urin.

## 1. Einleitung

Ein Großteil der Mammakarzinome ist Hormonrezeptor-(HR-) positiv. Bis zu 75% der Tumore exprimieren Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren (Nadji et al. 2005). Für Patientinnen mit HR-positivem metastasiertem Mammakarzinom ist eine endokrine Behandlung die Therapie der Wahl. Bei postmenopausalen Patientinnen kommen vor allem nicht steroidale Aromataseinhibitoren (NSAI) wie Anastrozol und Letrozol zur Anwendung. Allerdings zeigt ein großer Teil der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom während der Therapie mit NSAI zu einem späteren Zeitpunkt eine Progression und spricht daher nicht mehr auf die Behandlung an. Diese endokrine „Resistenz“ wurde unter anderem auf das Zusammenspiel des Östrogenrezeptor-Signalwegs und des PI3K/Akt/mTOR-Signalwegs und dessen Überaktivierung zurückgeführt (Yue et al. 2007, Miller et al. 2010). Die gleichzeitige Hemmung dieser beiden Signalwege als Ansatzpunkt für eine Therapie zu nutzen liegt somit nahe. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass der mTOR-Inhibitor Everolimus (RAD001) diese Signalwege hemmt, die endokrine Resistenz überwindet und so zu einer Verstärkung der Wirksamkeit von endokrinen Therapien führen kann (Boulay et al. 2005).

Als Monotherapie ist Everolimus bereits für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und neuroendokrinen pankreatischen Tumoren zugelassen.

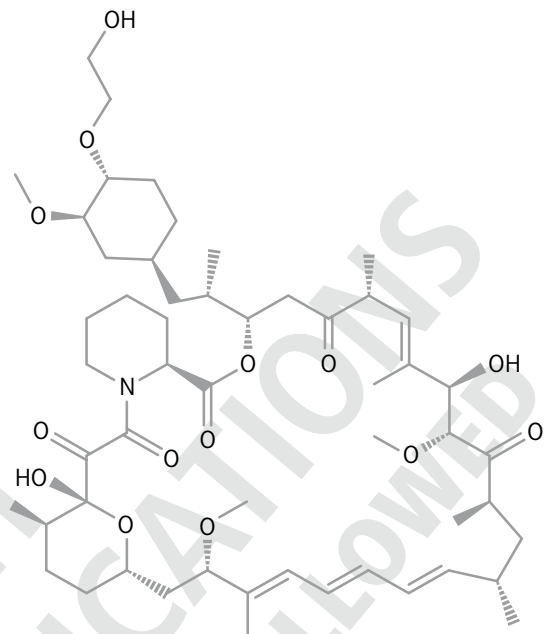
## 2. Wirkmechanismus

Everolimus ist ein Rapamycin-Derivat mit der chemischen Bezeichnung Dihydroxy-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]propan-2-yl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-azatriacyclo[30.3.1.04,9]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-2,3,10,14,20-penton (siehe Abbildung 1).

Die Serin-Threonin-Kinase mTOR (mammalian target of rapamycin) wird durch Everolimus selektiv gehemmt. Durch Bindung an das intrazelluläre Protein FKBP-12 wird ein Komplex gebildet, der den Signalweg von mTOR-Komplex-1 (mTORC1=Raptor) inhibiert (Houghton 2010). Die am besten charakterisierten nach geschalteten Effektoren sind Protein-S6-Kinase-1 (S6K1) und das eukaryotische Elongationsfaktor-4E-Bindungsprotein-1 (4EBP-1). Eine Hyperphosphorylierung von 4EBP-1 verhindert die Bindung an eukaryotischen Initiationsfaktor-4E (eIF4E) und führt in der Folge zur Translationsaktivierung und Synthese von Proteinen, die für Zellwachstum, Zellproliferation und Angiogenese verantwortlich sind (siehe Abbildung 2).

Eine Studie von Yamnik et al. (2009) zeigt, dass S6K1 die transkriptionelle Aktivität des Östrogenrezeptors  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) über Phosphorylierung reguliert und so zur Proliferation von ER-positiven Brustkrebszellen beiträgt.

Die mTOR vorgeschalteten Signalwege wie der Mitogen-aktivierte-Protein-Kinase-(MAPK)/Ras-Signalweg und der PI3K/Akt-Pathway sind in Krebszellen häufig dereguliert. Die Kinase



**Abbildung 1.** Chemische Struktur von Everolimus

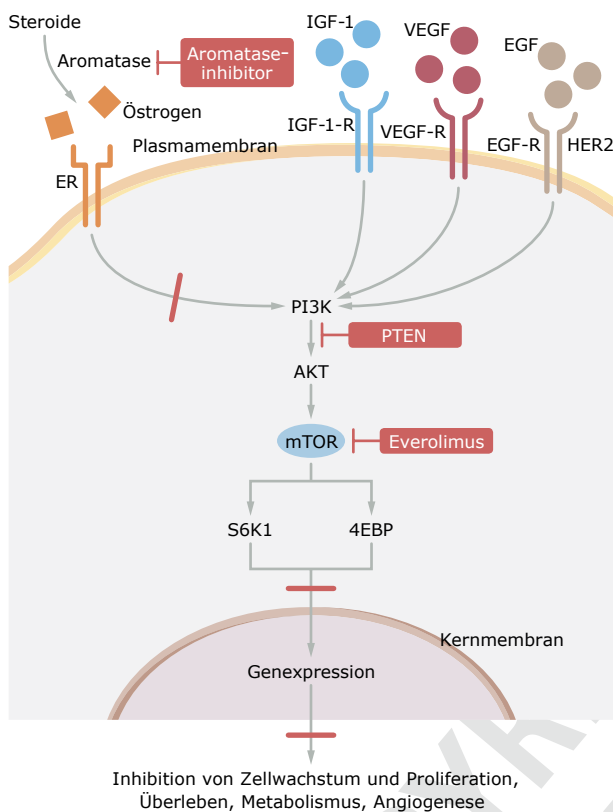
(Quelle: Fasolo & Sessa 2008)

mTOR wird dabei von Rezeptoren für Wachstumsfaktoren wie HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), IGF-1R (Insulin-like Growth Factor Receptor), EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) über PI3K-Aktivierung beeinflusst (Johnston 2010). Eine Überaktivierung von PI3K wird als eine Ursache für die endokrine Resistenz von ER+-Brustkrebszellen angesehen. Eine Hemmung des Signalwegs konnte die endokrine Sensitivität in Brustkrebszellen wiederherstellen (Miller et al. 2010). Das Tumorsuppressorgen PTEN erweist sich als negativer Regulator von PI3K. Ein Verlust der PTEN-Expression wurde in bis zu 48% der Brusttumore gefunden, und die konsekutive PI3K-Aktivierung soll mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Depowski et al. 2001).

Die Hemmung des mTOR-Signalwegs durch Everolimus führt zu einer verminderten Expression von Cyclin D1, wodurch die für die Steuerung des Zellzyklus verantwortlichen cyclinabhängigen Kinasen beeinflusst werden. Durch die Unterdrückung von Wachstum und Proliferation von Tumor- und Endothelzellen kommt es zu einer verminderten Synthese des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF), der eine wichtige Rolle in der Tumorangiogenese spielt (Dancey 2006).

## 3. Pharmakokinetik

Die Daten zur Pharmakokinetik wurden, sofern nicht anders angegeben, der Fachinformation der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) entnommen (<http://www.ema.europa.eu/ema>; Fachinformation Stand Dezember 2014).



Inhibition von Zellwachstum und Proliferation, Überleben, Metabolismus, Angiogenese

Resistenz gegen Hormontherapie ist mit der Aktivierung alternativer Signalwege verbunden. Die Hemmung von mTOR als zentralem Regulator unterbindet die onkogene Signalgebung.

AKT = Proteinkinase B; 4EBP = Elongationsfaktor-4E-Bindungsprotein-1; EGF(R) = Epidermal Growth Factor (Receptor); ER = Östrogenrezeptor; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IGF-1-(R) = Insulin-like Growth Factor 1-(Receptor); mTOR = mammalian Target Of Rapamycin; PI3K = PhosphoInositid-3-Kinasen; PTEN = Phosphatase and TENsin homolog; S6K1 = Protein-S6-Kinase-1; VEGF(R) = Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)

**Abbildung 2.** Wirkmechanismus von Everolimus  
(Quelle: Johnston 2010)

**Resorption und Verteilung.** Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren werden nach oralen Dosen von 5 und 10 mg Spitzenkonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Everolimus im Median nach einer Stunde erreicht. Im Bereich zwischen 5 und 10 mg pro Tag ist die  $C_{max}$  dosisproportional. Bei oraler Gabe betrug die  $t_{max}$  ein bis zwei Stunden. Das Steady-State wurde innerhalb von zwei Wochen erreicht.

Das Blut-Plasma-Verhältnis von Everolimus beträgt im Bereich von 5 bis 5.000 ng/ml konzentrationsabhängig 17 bis 73%. Bei Behandlung von Krebspatienten mit 10 mg pro Tag finden sich ungefähr 20% der Gesamtblutkonzentrationen im Plasma. Die Plasmaproteinbindung liegt sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit mäßigen Leberschädigungen bei ungefähr 74%. Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren betrug das Verteilungsvolumen  $V_d$  für das apparente zentrale Kompartiment 191 l und für das periphere Kompartiment 517 l.

**Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme.**

Bei gesunden Probanden, die eine Dosis von 10 mg Everolimus zu sich nahmen, reduzierte eine fettreiche Mahlzeit AUC und  $C_{max}$  um 22 bzw. 54%. Bei Einnahme einer leichten Mahlzeit waren die AUC um 32% und die  $C_{max}$  um 42% reduziert. Eine Beeinflussung des Konzentrations-Zeit-Profiles der Postabsorptionsphase durch die Einnahme von Nahrungsmitteln konnte jedoch nicht festgestellt werden.

**Metabolisierung und Elimination.**

Nach oraler Gabe ist Everolimus die hauptsächlich zirkulierende Substanz im Blut. Die Metabolisierung erfolgt vorwiegend über die Leber. Everolimus ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-gp). Es wurden sechs Hauptmetabolite nachgewiesen: drei monohydroxylierte Metabolite, zwei Produkte mit einem hydrolytisch geöffneten Ring und ein Phosphatidylcholkonjugat von Everolimus. Diese Metabolite wurden auch in Toxizitätsstudien bei Tieren nachgewiesen und zeigten dort eine ungefähr 100fach geringere Aktivität als Everolimus selbst.

Nach Gabe einer täglichen Dosis von 10 mg betrug die mittlere Clearance (CL/F) bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren 24,5 l/h. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) beträgt etwa 30 Stunden. Es wurden keine spezifischen Exkretionsstudien bei Krebspatienten durchgeführt, es sind jedoch Daten aus Studien mit Transplantationspatienten verfügbar. Nach der Gabe einer radioaktiv markierten Einzeldosis von Everolimus zusammen mit Cyclosporin wurden 80% der Radioaktivität in den Fäzes und 5% im Urin gefunden. Die Muttersubstanz selbst wurde weder im Urin noch in den Fäzes nachgewiesen.

**Arzneimittelinteraktionen.**

Weil Everolimus ein Substrat von CYP3A4 und P-gp ist, sind metabolische Wechselwirkungen möglich (Fachinformation 2014). Die gleichzeitige Gabe von starken bzw. moderaten Inhibitoren von CYP3A4 und pGp (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon, HIV-Proteaseinhibitoren [Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir] bzw. Erythromycin, Imatinib, Verapamil, orales Cyclosporin, Fluconazol, Diltiazem, Dronedaron, Amprenavir, Fosamprenavir und Grapefruitsaft) sollte vermieden werden, da diese Substanzen die Everolimus-Exposition erhöhen können. Die gleichzeitige Gabe von starken und moderaten CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Dexamethason, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz, Nevirapin) sollte vermieden werden, da die Everolimus-Exposition vermindert werden kann. Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewendet werden.

Eine Studie zu Wechselwirkungen bei Gesunden zeigte, dass die gleichzeitige Gabe einer oralen Midazolam-Dosis, eines empfindlichen CYP3A-Substrats, mit Everolimus zu

einer Zunahme der Cmax von Midazolam um 25% und der AUC<sub>(0-inf)</sub> von Midazolam um 30% führte. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Everolimus und Exemestan konnte eine Erhöhung von Cmin und C2h von Exemestan um 45 bzw. 64% beobachtet werden. Die entsprechenden Östradiolspiegel waren im Steady-State (4 Wochen) in den beiden Behandlungsarmen nicht unterschiedlich. Es wurde keine Zunahme der Nebenwirkungen von Exemestan bei Patientinnen mit HR-positivem, fortgeschrittenem Mammakarzinom unter der Kombinations-therapie beobachtet.

### Spezielle Patientengruppen

**Alter.** Zu Kindern und Jugendlichen liegen keine populationspharmakokinetischen Daten vor. In einer Untersuchung an Krebspatienten wurde keine signifikante Auswirkung des Alters (27–85 Jahre) auf die orale Clearance von Everolimus gefunden.

**Schwangerschaft und Stillzeit.** Für die Verwendung von Everolimus bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich Embryo- und Fetotoxizität, gezeigt. Eine Behandlung mit Everolimus während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu acht Wochen nach der Behandlung mit Everolimus eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode wie z.B. nicht östrogenhaltige hormonelle Methoden der Geburtenkontrolle, Kontrazeptiva auf Progesteron-Basis, Hysterektomie, Tubenligatur, vollständige Abstinenz, Barriere-Methoden (zum Einnehmen, zur Injektion oder Implantation), intrauterine Methoden (IUD) und/oder Sterilisation von Mann oder Frau, anwenden.

In Tierversuchsstudien wurden Everolimus und/oder seine Metabolite in der Milch laktierender Ratten gefunden. Da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht, sollten Frauen während der Behandlung nicht stillen.

**Fertilität.** Das Potenzial von Everolimus, bei männlichen und weiblichen Patienten zu Unfruchtbarkeit zu führen, ist nicht bekannt. Bei weiblichen Patienten wurde jedoch Amenorrhö (sekundäre Amenorrhö und andere Menstruationsunregelmäßigkeiten) und damit verbunden eine Störung des Gleichgewichts von luteinisierendem Hormon (LH) zu follikelstimulierendem Hormon (FSH) beobachtet. Basierend auf präklinischen Daten könnte es bei der Behandlung mit Everolimus zu einer Einschränkung der männlichen und weiblichen Fertilität kommen.

**Eingeschränkte Leberfunktion.** Die durchschnittliche AUC von Everolimus bei acht Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) war doppelt so hoch wie bei acht Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei

34 Probanden mit unterschiedlichem Ausmaß an Leberfunktionsstörungen gab es im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion eine 1,6fach, 3,3fach bzw. 3,6fach erhöhte Exposition (z.B. AUC<sub>(0-inf)</sub>) bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A), mittelschwerer (Child-Pugh B) bzw. schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung. Basierend auf den Ergebnissen dieser beiden Studien wird für Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung empfohlen (Fachinformation 2014).

**Eingeschränkte Nierenfunktion.** In einer populationspharmakokinetischen Analyse von 170 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wurde kein signifikanter Einfluss der Kreatinin-Clearance (25 bis 178ml/min) auf die orale Clearance (CL/F) von Everolimus nachgewiesen. Die Pharmakokinetik wurde durch Nierenschädigungen nach der Transplantation (Bereich der Kreatinin-Clearance 11 bis 107ml/min) nicht beeinflusst.

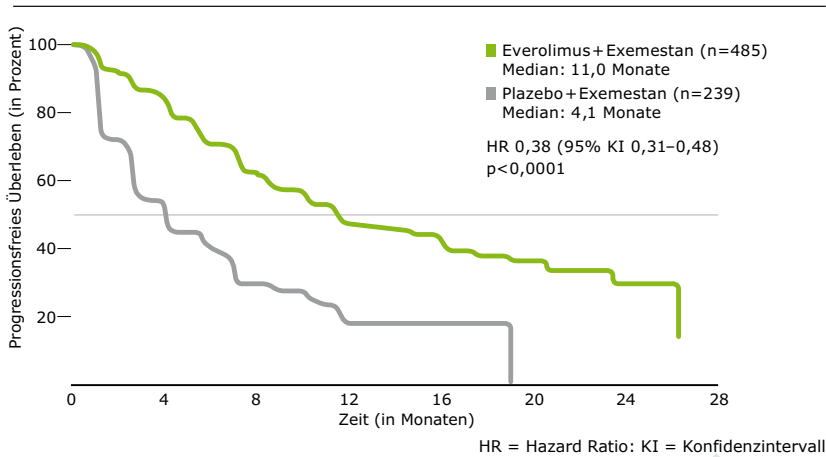
**Ethnische Zugehörigkeit.** Japanische und kaukasische Krebspatienten mit ähnlicher Leberfunktion zeigten eine vergleichbare CL/F. Bei Transplantationspatienten mit schwarzer Hautfarbe ist diese jedoch im Durchschnitt um 20% höher.

## 4. Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit von Everolimus als potenter mTOR-Inhibitor wurde bereits in verschiedenen Tumorzelllinien und Xenograftmodellen sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen zielgerichteten Therapien dokumentiert (Mabuchi et al. 2007, Cejka et al. 2008, Crazzolara et al. 2009, Marinov et al. 2009, Chiong et al. 2011, Pignet et al. 2011, Ewald et al. 2013 u.a.).

Eine große Herausforderung in der Brustkrebstherapie stellt die Resistenz gegenüber endokrinen Therapien dar. In vitro konnte gezeigt werden, dass durch eine Behandlung mit mTOR-Inhibitoren bzw. Everolimus die endokrine Sensitivität wiederhergestellt werden kann (DeGraffenried et al. 2004, Beeram et al. 2007). In einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie bei 92 Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung wurde eine tolerierbare Dosis von bis zu 70 mg pro Woche oder 10 mg pro Tag bestimmt (O'Donnell et al. 2008). Die Aktivität der S6K1, eines nachgeschalteten Effektors von mTOR, wurde in peripheren Blutzellen bei Dosen  $\geq 20$  mg pro Woche für mindestens sieben Tage gehemmt. Ein partielles Ansprechen wurde bei vier Patienten beobachtet, zwölf Patienten waren über sechs Monate progressionsfrei.

Eine weitere Phase-I-Studie wurde durchgeführt, um die Dosis und den Verabreichungsmodus von Everolimus zu bestimmen (Tabernero et al. 2008). 55 Patienten mit fortgeschrittenem Krebsgeschehen wurden in verschiedenen Kohorten mit je 20, 50 und 70 mg pro Woche oder 5 und 10 mg täglich behandelt. Tumor und Hautbiopsien wurden vor und während der Behandlung auf die Expression folgender nachgeschalteter Effektoren analysiert: Gesamte und phosphorylierte (p) S6K1, eIF4E, 4EBP-1, eIF4G, Akt und Ki-67. Es wurde eine



**Abbildung 3.** BOLERO-2-Studie: Finale Analyse des progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mit Exemestan±Everolimus (zentrale Auswertung) (Quelle: Yardley et al. 2013)

**Tabelle 1.** Überlebensdaten der BOLERO-2-Studie (Quellen: <sup>1</sup>Baselga et al. 2012; <sup>2</sup>Yardley et al. 2013, <sup>3</sup>Piccart et al. 2014)

	Everolimus-Exemestan	Plazebo-Exemestan	HR (p-Wert)
<b>PFS, Primäranalyse (Mon.)<sup>1</sup></b>			
Lokale Auswertung	6,9	2,8	0,43 (< 0,001)
Zentrale Auswertung	10,6	4,1	0,36 (< 0,001)
<b>Finale PFS-Analyse nach 18 Monaten Follow-up (Mon.)<sup>2</sup></b>			
Lokale Auswertung	7,8	3,2	0,45 (< 0,0001)
Zentrale Auswertung	11,0	4,1	0,38 (< 0,0001)
<b>Finale OS-Analyse nach 39 Monaten Follow-up (Mon.)<sup>3</sup></b>			
OS	30,98	26,55	0,89 (0,1426)

HR=Hazard Ratio; OS=medianes Gesamtüberleben; PFS=medianes progressionsfreies Überleben

von Dosis und Verabreichungsmodus abhängige Hemmung des mTOR-Signalwegs mit einer nahezu kompletten Inhibition von pS6K1 und peIF-4G bei einer Dosierung von 10 mg täglich bzw. ≥50 mg pro Woche festgestellt. Bei einer Dosierung von 5 mg wurde zwar noch pS6K1, aber nicht mehr peIF-4G ausreichend inhibiert. Die Autoren kamen zum Schluss, dass eine Hemmung des mTOR-Signalwegs mit Dosierungen unterhalb der dosislimitierenden Toxizität möglich ist. Für die weitere klinische Entwicklung wurde eine Dosis von 10 mg pro Tag oder 50 mg pro Woche empfohlen.

In einer weiteren Studie wurden 18 Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs mit 5 oder 10 mg Everolimus in Kombination mit 2,5 mg Letrozol täglich behandelt. Diese

Phase-I-Studie zeigte bei einer Patientin eine komplette Remission, bei einer anderen eine 28-prozentige Reduktion der Lebermetastasierung in der Gruppe 10mg Everolimus und 2,5mg Letrozol. Aus den Ergebnissen wurde eine Dosierung von 10 mg für weitere Studien abgeleitet (Awada et al. 2008).

## 5. Wirksamkeit

### 5.1. Phase-II-Studien

In einer multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit von Everolimus bei minimal vorbehandelten Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom (keine oder eine Chemotherapie) in zwei verschiedenen Verabreichungsmodi (10 mg täglich oder 70 mg wöchentlich) untersucht (Ellard et al. 2009).

Ansprechen und Progression wurden nach acht Wochen evaluiert. Insgesamt 27% der Patientinnen, die täglich behandelt wurden, brachen die Therapie ab, in der Gruppe mit wöchentlicher Verabreichung waren es hingegen 13%. Die Ansprechrate bei täglicher Verabreichung betrug zwölf Prozent, bei wöchentlicher Gabe waren es demgegenüber null Prozent. Diese Ergebnisse zeigen, dass weitere Studien mit einer täglichen Verabreichung durchgeführt werden sollten.

An einer randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie nahmen 270 postmenopausale Patientinnen mit >2cm großen palpierbaren ER-positiven Tumoren teil (Baselga et al. 2009). Über einen Zeitraum von vier Monaten wurde Letrozol in einer Dosis von 2,5 mg pro Tag in Kombination mit Everolimus (10 mg pro Tag) bzw. Plazebo verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studie war das klinische Ansprechen, das unter Everolimus und Letrozol signifikant höher war als unter Letrozol allein (68,1 vs. 59,1%). In Tumorbiopsien wurde eine reduzierte Expression von Progesteronrezeptor (PR) und Cyclin D1 mit beiden Behandlungsschemata festgestellt. Im Gegensatz dazu war die Expression des phosphorylierten ribosomalen Proteins S6 nur unter Everolimus plus Letrozol erheblich herunterreguliert. Ein antiproliferatives Ansprechen, definiert als Reduktion der KI-67-Expression, wurde häufiger bei Patientinnen unter Everolimus plus Letrozol (57%) als unter Letrozol allein (30%) beobachtet. Das Sicherheitsprofil war mit jenem der Everolimus-Monotherapie vergleichbar.

### 5.2. Phase-III-Studie BOLERO-2

Die BOLERO-2-Studie (Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2) ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, an der 724 postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2/neu-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom teilnahmen (Baselga et al. 2012). Es wurden Patientinnen

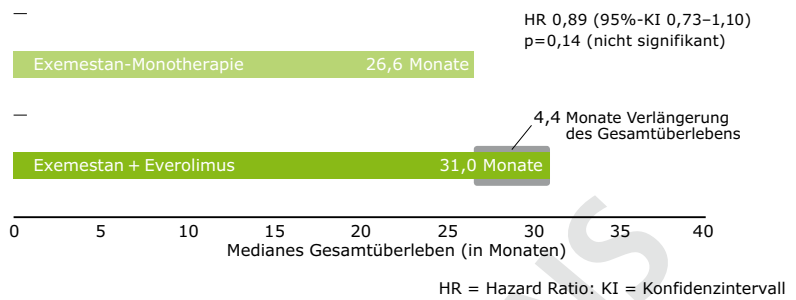
inkludiert, die nach einer früheren Therapie mit den nicht steroidal Aromataseinhibitoren (NSAI) Letrozol oder Anastrozol ein Rezidiv erlitten hatten oder bei denen eine Progression der Erkrankung aufgetreten war.

Im Median waren die Patientinnen 62 Jahre alt, 56% zeigten eine viszerale Beteiligung, und 76% wiesen Knochenmetastasen auf. Die Randomisierung war stratifiziert nach dem Vorhandensein von viszeralen Metastasen und nach dokumentierter Sensitivität auf eine vorangegangene Hormontherapie. Letztere war definiert entweder als objektives Ansprechen oder stabile Erkrankung über  $\geq 24$  Wochen unter Hormontherapie im fortgeschrittenen Stadium oder durch ein erkrankungsfreies Überleben nach adjuvanter Hormontherapie über  $\geq 24$  Wochen vor Auftreten eines Rezidivs. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), das anhand radiologischer Studien durch lokale Prüfarzte und unterstützend durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (zentrale Auswertung) untersucht wurde. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), Ansprechrate, klinischer Nutzen, Zeitdauer bis zu einer Verschlechterung im ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), Sicherheit und Lebensqualität. Die Patientinnen wurden zwei zu eins zwischen Everolimus 10 mg täglich per os (n=485) oder Plazebo (n=239) randomisiert, beides jeweils in Kombination mit Exemestan 25 mg per os täglich. In der ersten Analyse wurde der primäre Endpunkt, eine Verlängerung des PFS im Review durch die Prüfarzte, erreicht (6,9 vs. 2,8 Monate; Baselga et al. 2012; siehe Tabelle 1). Die PFS-Auswertung im zentralen Review bestätigte die Überlegenheit von Everolimus-Exemestan gegenüber Exemestan allein (10,6 vs. 4,1 Monate, Hazard Ratio [HR] 0,36; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,27–0,47;  $p < 0,001$ ).

Im Update von Yardley et al. (2013) betrug die mediane Behandlungsdauer mit Everolimus bzw. Exemestan im Everolimus-Exemestan-Arm 23,9 bzw. 29,5 Wochen. Im Kontrollarm wurde Exemestan median 14,07 Wochen gegeben. Die finale PFS-Auswertung nach einem medianen Follow-up von 18 Monaten bestätigte die signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Everolimus-Exemestan-Gruppe: 11,0 vs. 4,1 Monate im unabhängigen Review (HR 0,38; 95%-KI 0,31–0,48;  $p < 0,0001$ ; Yardley et al. 2013; siehe Tabelle 1 und Abbildung 3). Die Ergebnisse zeigen, dass sich das PFS unter der Kombinationstherapie Everolimus und Exemestan auf mehr als das Doppelte verlängert.

Klare Verbesserungen konnten zudem bei den sekundären Endpunkten der Studie wie Ansprechrate und klinischem Nutzen sowohl in der lokalen als auch in der zentralen Auswertung gezeigt werden (Yardley et al. 2013).

Die finale Überlebensanalyse wurde nach einem medianen Follow-up von 39 Monaten durchgeführt (Piccart et al. 2014).



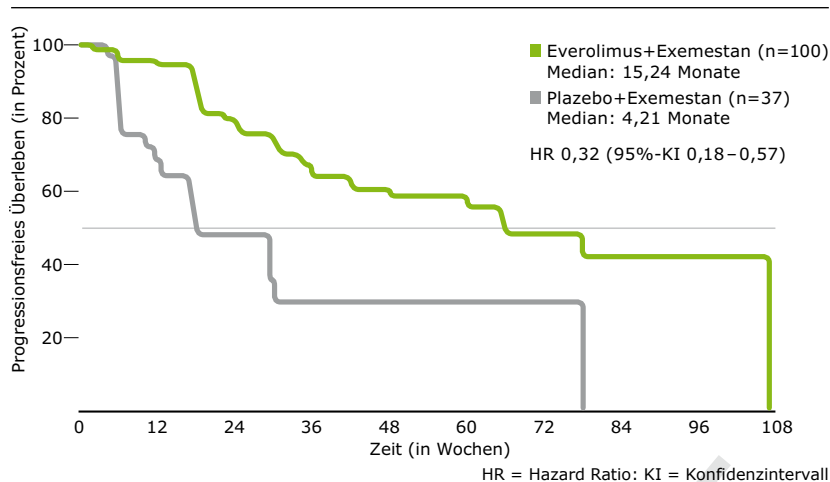
**Abbildung 4.** BOLERO-2-Studie: medianes Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) (Quelle: adaptiert nach Piccart et al. 2014)

**Tabelle 2.** BOLERO-2-Studie: Subgruppenanalyse nach einem medianen Follow-up von 18 Monaten (zentrale Auswertung) (Quelle: Yardley et al. 2013)

Subgruppe	PFS (Monate)		HR
	Everolimus-Exemestan	Plazebo-Exemestan	
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre (n=449)	11,3	3,9	0,32
$\geq 65$ Jahre (n=275)	10,8	4,2	0,50
<b>ECOG-PS zur Baseline</b>			
0 (n=435)	12,5	4,2	0,39
1 oder 2 (n=274)	10,9	2,8	0,35
<b>PR-Status</b>			
positiv (n=523)	11,0	4,1	0,37
negativ (n=184)	13,1	4,1	0,43
<b>Anzahl der involvierten Organe</b>			
1 (n=219)	19,5	6,5	0,24
2 (n=232)	8,3	4,2	0,53
$\geq 3$ (n=271)	8,5	2,8	0,35
<b>Viszerale Metastasierung</b>			
ja (n=406)	8,3	2,9	0,46
nein (n=318)	16,6	5,8	0,27
<b>Ausschließlich Knochenmetastasen</b>			
ja (n=151)	19,5	6,5	0,19
nein (n=573)	9,6	4,1	0,43

ECOG-PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR=Hazard Ratio; PFS=medianes progressionsfreies Überleben; PR=Progesteron Receptor

Das mediane Gesamtüberleben betrug 31,0 vs. 26,6 Monate für Everolimus-Exemestan vs. Plazebo-Exemestan (HR 0,89; 95%-KI 0,73–1,10;  $p = 0,14$ ; siehe Abbildung 4). Obwohl dieser OS-Unterschied von 4,4 Monaten statistisch nicht signifikant ist, wird er von vielen Klinikern als relevant eingestuft. Dabei ist bemerkenswert, dass der PFS-„Gewinn“ sich letztlich numerisch praktisch identisch im OS niederschlägt, was auch als „sustained benefit“ bezeichnet wird. Nach Abschluss der Studientherapie erhielten im Plazeboarm zehn Prozent mehr der Frauen



**Abbildung 5.** BOLERO-2-Studie: Analyse des progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen, die bei Progression nach (neo-)adjuvanter Therapie Everolimus-Exemestan erhielten (zentrale Auswertung) (Quelle: Beck et al. 2013)

eine nachfolgende Chemotherapie (63 vs. 53%). Außerdem war die mediane Zeit zwischen Randomisierung und Tod oder einer Chemotherapie im Everolimus-Arm um rund sechs Monate länger (11,86 vs. 5,98 Monate).

### 5.3. Subgruppenanalyse

Auch bei den vordefinierten und klinisch relevanten Subgruppen brachte die Kombination von Everolimus und Exemestan unabhängig von der Art der Metastasierung messbare Vorteile mit sich (siehe Tabelle 2; Yardley et al. 2013, Campone et al. 2013). Mit 19,5 Monaten erreichte die Subgruppe mit ausschließlicher Knochenmetastasierung das längste PFS. Bei viszeraler Metastasierung betrug das PFS für Everolimus-Exemestan versus Plazebo-Exemestan in der Beurteilung durch die Prüfärzte 6,8 versus 2,8 Monate, was konsistent mit der zentralen Auswertung war (8,3 vs. 2,9 Monate; HR 0,47,  $p < 0,05$ ). Zudem konnte gezeigt werden, dass der PFS-Vorteil in dieser Subgruppe unabhängig vom ECOG PS (0 oder  $\geq 1$ ) war (Campone et al. 2013). Viszerale Metastasierung geht grundsätzlich mit einer schlechten Prognose einher. Durch eine Kombinationstherapie von Everolimus und Exemestan könnte eine Chemotherapie, vor allem bei Patientinnen ohne unmittelbar lebensbedrohliche viszerale Metastasen, hinausgezögert werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen in allen klinisch relevanten Subgruppen (Vortherapien, Alter, ECOG-Status, Vorliegen von Knochenmetastasen, viszerale Beteiligung, Anzahl der involvierten Organe) von einer Therapie mit Everolimus profitierten.

In der BOLERO-2-Studie waren insgesamt 137 Patientinnen inkludiert, die eine (neo-)adjuvante Therapie als letzte Behandlung vor Studieneintritt erhalten hatten (für Everolimus-Exemestan [n=100] bzw. für Plazebo-Exemestan [n=37]). Diese Patientinnen erhielten also Exemestan  $\pm$  Everolimus als erste

palliative Therapielinie. In dieser Subgruppe war das PFS unter Everolimus und Exemestan mehr als verdreifacht (Beck et al. 2013). Das mediane PFS lag nach zentraler Auswertung unter der Therapie mit Everolimus-Exemestan bei 15,24 Monaten, unter Plazebo-Exemestan bei 4,21 Monaten (HR 0,32; 95%-KI 0,18–0,57; siehe Abbildung 5). Die Ergebnisse zeigen, dass Patientinnen in der Erstlinientherapie besonders von der Kombination Everolimus und Exemestan profitieren. Das Sicherheitsprofil war mit jenem der gesamten Studienpopulation vergleichbar.

### 5.4. Lebensqualität

Die Lebensqualität ist neben der Progressionsverzögerung ein wichtiges Behandlungsziel in der Krebstherapie. Bei Fortschreiten der Erkrankung können Therapienebenwirkungen und metastasenbedingte Beschwerden oft die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL; Health-Related Quality of Life) der Patientinnen reduzieren. Vorrangige Ziele in der Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms sind daher die Wiederherstellung und Erhaltung der Lebensqualität durch Linderung von metastasenbedingten Beschwerden (Gerber et al. 2010).

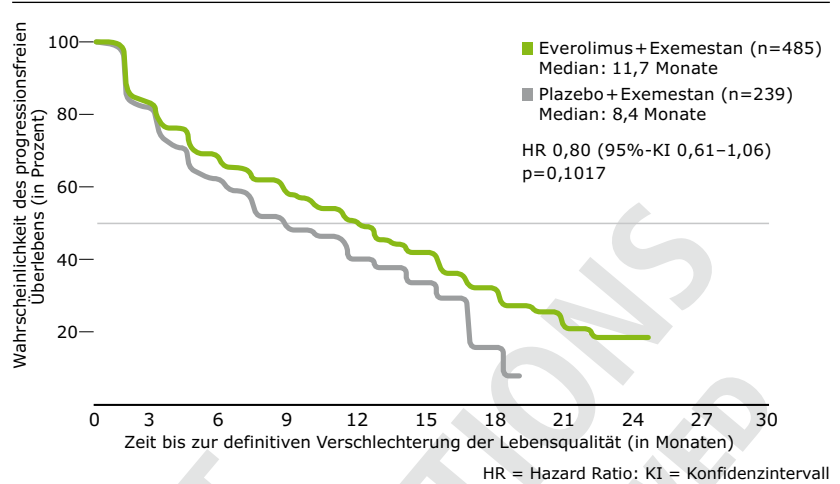
In der Studie von Burris et al. (2013) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen aus der BOLERO-2-Studie untersucht. Die HRQOL wurde zu Studienbeginn und danach alle sechs Wochen bis zur Krankheitsprogression und/oder Abbruch der Therapie mithilfe des Fragebogens „Quality of Life Questionnaire-Core 30“ (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ermittelt. Auf einer Skala von 0 bis 100 weisen höhere Werte auf eine bessere Lebensqualität hin. Für die Auswertung wurde die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (Time to Definitive Deterioration; TDD) der HRQOL herangezogen, die als eine Reduktion um fünf Prozent im Vergleich zum Ausgangswert definiert wurde. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse mit einer Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands von zehn Punkten als kleinstem bedeutsamen Unterschied (Minimal Important Difference; MID) durchgeführt. Zu Beginn der Studie war der allgemeine Gesundheitsstatus bei den Patientinnen unter Everolimus plus Exemestan mit 64,7 und Plazebo plus Exemestan mit 65,3 vergleichbar. Eine Verschlechterung um fünf Prozent trat bei Patientinnen in der Everolimus-Exemestan-Gruppe mit einer medianen TDD von 8,3 Monaten versus 5,8 Monaten unter Therapie mit Plazebo-Exemestan auf. Unter Verwendung des MID von zehn Punkten wurde eine Verschlechterung nach 11,7 Monaten in der Behandlungsgruppe im Vergleich zu 8,4 Monaten unter Plazebo und Exemestan beobachtet (siehe Abbildung 6). Generell konnte gezeigt werden, dass die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität bei

Patientinnen, die Everolimus und Exemestan erhielten, länger war. Somit war die Lebensqualität im Everolimus-Arm zumindest vergleichbar mit jener unter Exemestan alleine. In der Subgruppe der Patientinnen, die während oder nach einer (neo-)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten, trat unter Everolimus-Exemestan eine Verschlechterung der HRQOL um fünf Prozent nach 11,07 Monaten im Vergleich zu 7,23 Monaten im Kontrollarm auf (Beck et al. 2013).

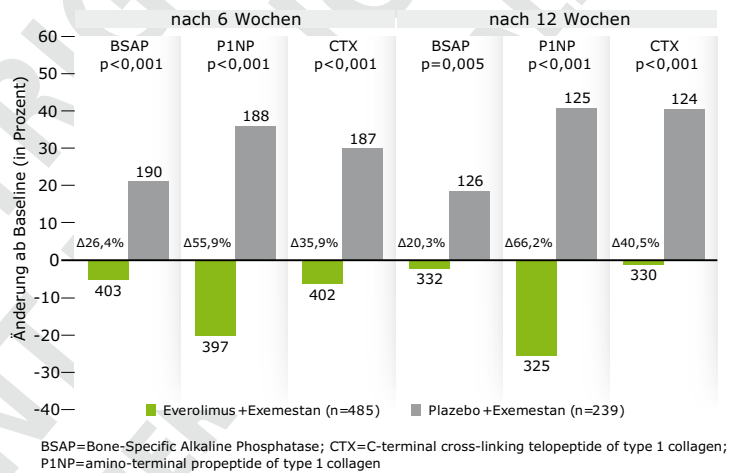
### 5.5. Knochenumsatzmarker

Hormondepletionstherapien verringern die Knochendichte, fördern Osteoporose und steigern somit das Frakturrisiko (Thürlimann et al. 2005, Eastell et al. 2008). Präklinische Studien geben Hinweise darauf, dass der mTOR-Signalweg am Überleben von Osteoklasten und an der Differenzierung von Osteoblasten beteiligt ist (Glantschnig et al. 2003). In einer Studie an Ratten wurde zudem gezeigt, dass Everolimus über die Hemmung des mTOR-Signalwegs die Knochenresorption verringert (Kneissel et al. 2004).

In einer weiteren Untersuchung zu BOLERO-2 wurden daher die Effekte von Everolimus auf Knochenmarker und das Fortschreiten der Erkrankung im Knochen evaluiert (Gnant et al. 2013). Dazu wurden verschiedene Knochenmarker wie die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BSAP), das N-terminale Prokollagen Typ I-Propeptid (P1NP) und das C-terminale Cross-Link-Telozeptid (CTX) zu Beginn sowie nach sechs und zwölf Wochen untersucht. Mithilfe dieser Serummarker ist es möglich, den Metabolismus der Osteoklasten, die Knochenbildung sowie die Knochenresorption zu bewerten. Die Ergebnisse zeigen bei Patientinnen im Everolimus-Arm einen Rückgang aller drei Knochenumsatzmarker nach sechs und zwölf Wochen relativ zum Ausgangswert, was auf einen geringen Knochenumsatz hindeutet. Im selben Zeitraum stiegen die Werte bei den Patientinnen im Plazeboarm hingegen an. Nach sechs Wochen betrug der Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert 26,4% für BSAP, 55,9% für P1NP und 35,9% für CTX (siehe Abbildung 7). Nach zwölf Wochen zeichnete sich ein ähnliches Bild mit 20,3%, 66,2% bzw. 40,5% ab. Der Rückgang der Knochenmarker war unabhängig davon, ob Knochenmetastasen vorhanden waren oder nicht. Bei Patientinnen mit Knochenmetastasen konnten deutlich niedrigere Knochenumsatzmarker-Level in der Everolimus-Exemestan-



**Abbildung 6.** BOLERO-2-Studie: Lebensqualität im zeitlichen Verlauf (Quelle: Burris et al. 2013)



**Abbildung 7.** Änderung der Knochenumsatzmarker im Subkollektiv der Patientinnen der BOLERO-2-Studie im Therapieverlauf verglichen mit dem Ausgangswert (lokales Investigator-Assessment) (Quelle: Gnant et al. 2013)

Gruppe beobachtet werden. Die Progression bereits vorhandener und die Entwicklung neuer Knochenmetastasen waren unter Kombinationstherapie signifikant geringer. Nach zwölf Wochen wurden bei 3,5% der Patientinnen in der Everolimus-Exemestan-Gruppe weitere Metastasen in den Knochen beobachtet, bei Frauen in der Plazebo-Exemestan-Gruppe waren es hingegen 6,6%. Bei Patientinnen, die bereits zu Studienbeginn Knochenmetastasen hatten, wurde ein Fortschreiten der Erkrankung bei 4,5% mit der Kombinationstherapie versus 8,1% unter Plazebo und Exemestan festgestellt. Die Häufigkeit einer Metastasenprogression wurde bei diesen Patientinnen somit fast halbiert. Knochenspezifische Nebenwirkungen wie



**Tabelle 3.** Häufige Nebenwirkungen in der BOLERO-2-Studie (mindestens 10% Inzidenz in der Everolimus-Exemestan-Gruppe) (Quelle: adaptiert nach Baselga et al. 2012)

Toxizitäten (in %)	Everolimus + Exemestan (n=482)			Plazebo + Exemestan (n=238)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
<b>Nebenwirkungen</b>						
Stomatitis	56	8	0	11	1	0
Hautausschlag	36	1	0	6	0	0
Müdigkeit	33	3	<1	26	1	0
Diarrhoe	30	2	<1	16	1	0
Verminderter Appetit	29	1	0	10	0	0
Nausea	27	<1	<1	27	1	0
Husten	22	1	0	11	0	0
Dysgeusie	21	<1	0	5	0	0
Kopfschmerzen	19	<1	0	13	0	0
Gewichtsverlust	19	1	0	5	0	0
Dyspnoe	18	4	0	9	1	<1
Arthralgie	16	1	0	16	0	0
Epistaxis	15	0	0	1	0	0
Erbrechen	14	<1	<1	11	<1	0
Peripheres Ödem	14	1	0	6	<1	0
Pyrexie	14	<1	0	6	<1	0
Verstopfung	13	<1	0	11	<1	0
Pneumonitis	12	3	0	0	0	0
Asthenie	12	2	0	3	0	0
Pruritus	11	<1	0	3	0	0
Schlaflosigkeit	11	<1	0	8	0	0
Rücken- schmerzen	11	0	0	8	1	0
<b>Laboranomalien</b>						
Anämie	16	5	1	4	<1	<1
AST erhöht	13	3	<1	6	1	0
Hyperglykämie	13	4	<1	2	<1	0
Thrombozytopenie	12	2	1	<1	0	<1
ALT erhöht	11	3	<1	3	2	0

Frakturen, Osteonekrose oder Osteoporose traten selten auf und waren in den beiden Behandlungsarmen weitgehend ähnlich. Im Kombinationsarm traten jedoch weniger Frakturen als im Exemestan-Arm auf (2,3 vs. 3,8%). Die hier dargestellten Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Kombination von Everolimus und Exemestan grundsätzlich den Knochen schützen kann, was wohl vor allem im Hinblick auf laufende Studien im adjuvanten Setting vielversprechend ist.

## 6. Verträglichkeit

### 6.1. Nebenwirkungen in der Phase-III-Studie BOLERO-2

Die Daten zur Verträglichkeit von Everolimus plus Exemestan bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem HR-positivem Mammakarzinom liefert die randomisierte Phase-III-Studie BOLERO-2. **Tabelle 3** zeigt die Nebenwirkungen aller Grade, die bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen zu beobachten waren. In der Gruppe mit Kombinationstherapie betrug die Häufigkeit der Grad-3/4-Nebenwirkungen für Stomatitis 8%, Anämie 6%, Dyspnoe 4%, Hyperglykämie 4%, Müdigkeit 4% und Pneumonitis 3% (Baselga et al. 2012).

Bei einem medianen Follow-up von 18 Monaten wurden als häufige Nebenwirkungen Stomatitis, nicht infektiöse Pneumonitis und Hyperglykämie beobachtet, bei denen es sich um einen Klasseneffekt der mTOR-Inhibitoren handelt. Die Nebenwirkungen waren generell mild bis moderat und traten bis auf Pneumonitis früh nach Therapiebeginn auf (innerhalb von 15 Tagen). In der Regel waren sie mithilfe von Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen gut beherrschbar. Eine Therapieunterbrechung bzw. Dosisreduktion war bei 62% der Patienten in der Everolimus-Exemestan-Gruppe und zwölf Prozent in der Plazebo-Exemestan-Gruppe notwendig. Die Abbruchrate war mit der Kombination Everolimus und Exemestan (26% Everolimus, 9% Exemestan) höher als in der Plazebo-Exemestan-Gruppe (5% Plazebo, 3% Exemestan; Rugo et al. 2014a). Die hier berichteten Nebenwirkungen sind mit dem Toxizitätsprofil vergleichbar, das bereits für andere Tumorentitäten beschrieben wurde (Motzer et al. 2010, Yao et al. 2011).

Die häufigste Nebenwirkung – Stomatitis aller Grade – trat während der ersten beiden Monate bei 62% der Frauen auf (11% in der Plazebogruppe), sank während der nächsten beiden Therapiemonate auf 43% und blieb von Monat 4 bis Monat 16 stabil bei ca. 37% (Gnant et al. 2014).

### 6.2. Nebenwirkungsmanagement

Ein wichtiger Aspekt für das Nebenwirkungsmanagement ist die Aufklärung der Patientinnen über potenzielle Begleitscheinungen zu Beginn der Therapie. So besteht die Möglichkeit, dass Nebenwirkungen bereits früh erkannt und geeignete Maßnahmen ergriffen werden können, um eine Verschlimmerung zu verhindern. Dosismodifikationen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von nicht beherrschbaren Grad-3/4-Nebenwirkungen oder massiver Beeinträchtigung der Lebensqualität sollen dadurch vermieden werden.

**Stomatitis.** Im Falle von Stomatitis, die mit einer Häufigkeit von 66,9% bei Patientinnen unter Everolimus-Therapie auftritt (Rugo et al. 2014b), ist es schon vor Beginn der Therapie wichtig, frühere Herpesvirus- oder Pilzinfektionen in der Anamnese zu erheben und die Patientinnen über die Möglichkeit des Auf-

**Tabelle 4.** Dosismodifikationen von Everolimus (Quelle: Fachinformation 2014)

Nebenwirkung	Schweregrad <sup>1</sup>	Dosisanpassungen von Afinitor
Nicht infektiöse Pneumonitis	Grad 2	Eine Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1 ist zu erwägen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich. Falls es innerhalb von 4 Wochen zu keiner Rückbildung kommt, ist die Behandlung abzubrechen.
	Grad 3	Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1. Eine erneute Gabe von 5 mg täglich ist zu erwägen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung.
Stomatitis	Grad 2	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. Erneute Gabe in gleicher Dosierung. Wenn erneut eine Stomatitis 2. Grades auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf ≤ Grad 1. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung.
Andere nicht hämatologische Toxizitäten (ausgenommen Stoffwechselereignisse)	Grad 2	Bei tolerierbarer Toxizität ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn die Toxizität nicht mehr tolerierbar ist, muss eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 erfolgen. Erneute Gabe in gleicher Dosierung. Wenn die Toxizität erneut in Grad 2 auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. Eine erneute Behandlung mit täglich 5 mg ist in Erwägung zu ziehen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung.
Stoffwechselereignisse (z.B. Hyperglykämie, Dyslipidämie)	Grad 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung.
Thrombozytopenie	Grad 2 (≥ 50 bis 75x10 <sup>9</sup> /l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 (≥ 75x10 <sup>9</sup> /l). Erneute Gabe in gleicher Dosierung.
	Grad 3 und 4 (< 50x10 <sup>9</sup> /l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 (≥ 75x10 <sup>9</sup> /l). Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
Neutropenie	Grad 2 (≥ 1x10 <sup>9</sup> /l)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3 (≥ 0,5 bis < 1x10 <sup>9</sup> /l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥ 1x10 <sup>9</sup> /l). Erneute Gabe in gleicher Dosierung.
	Grad 4 (< 0,5x10 <sup>9</sup> /l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥ 1x10 <sup>9</sup> /l). Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
Febrile Neutropenie	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥ 1,25x10 <sup>9</sup> /l) und kein Fieber. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung.

<sup>1</sup> Schweregrad entsprechend der „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0“ des National Cancer Institutes (NCI).

treten von Ulzerationen in der Mundhöhle bzw. einer oralen Mukositis aufzuklären. Zur Verbesserung der Compliance sollten Patientinnen darüber informiert werden, dass Stomatitis vor allem in den ersten Behandlungswochen auftreten kann und im Allgemeinen im weiteren Therapieverlauf abklingt.

Außerdem können präventive Maßnahmen Stomatitiden reduzieren (Porta et al. 2011):

- Vermeiden scharfer/saurer/salziger/sehr heißer Speisen
- gute Zahn- und Mundhygiene, z.B. Verwendung von Zahnseide nach jeder Mahlzeit
- Verwendung von milder Zahnpasta und weicher Zahnbürste
- zahnärztliche Konsultation vor Therapiebeginn; bei Bedarf Zahnsanierung

- mehrmals täglich Spülungen mit nicht alkoholischer Mundspülung bzw. 0,9-prozentiger Kochsalzlösung
- Vermeidung von Wasserstoffperoxid-, Jod- oder Thymianhaltigen Substanzen

Zur Behandlung von oralen Ulzerationen sollen keine Mundspülungen, die Alkohol oder Wasserstoffperoxid enthalten, verwendet werden, da diese den Zustand verschlechtern können. Natriumbikarbonat-haltige Mundspülungen haben sich bei oralen Ulzerationen weder präventiv noch kurativ als wirksam gezeigt (Ferté et al. 2011). Inwieweit steroidhaltige Mundspülungen (0,5 mg/5 ml Dexamethason) eine Stomatitis verhindern können und/oder eine Verbesserung bringen, wird in einer derzeit laufenden Phase-II-Studie evaluiert (Rugo et al. 2014c).

**Tabelle 5.** Derzeit laufende Studien zu Everolimus

(Quelle: www.clinicaltrials.gov; Gradishar et al. 2013; Ejlertsen et al. 2013; Lüftner et al. 2014)

Studie	ID-Nummer	Indikation	n	Therapie	Endpunkte
<b>Phase II</b>					
BOLERO-4	NCT01698918	Erstlinie und bei Progression Zweitlinie; ER+, HER2- la/m BC	200	Everolimus+Letrozol <sup>1</sup> , bei PD Everolimus+Exemestan	PFS für Erst- und Zweitlinie, QOL; Patientenzufriedenheit
					PFS, ORR, CBR, OS, Stomatitis-Management
BOLERO-6	NCT01783444	Zweitlinie ER+ la/m BC	300	Everolimus+Exemestan vs. Everolimus vs. Capecitabin	PFS, ORR, CBR, OS, Stomatitis-Management
<b>Phase III</b>					
BOLERO-1	NCT00876395	Erstlinie HER2+ la/m BC	719	Trastuzumab+Paclitaxel± Everolimus <sup>2</sup>	PFS, OS, ORR, CBR, Sicherheit, u.a.
BOLERO-3	NCT01007942	Zweitlinie HER2+ la/m BC	570	Vinorelbin+Trastuzumab± Everolimus <sup>2</sup>	PFS, OS, ORR, PRO, CBR, Laborparameter
<b>Phase IV</b>					
STEPAUT <sup>3</sup>	CRA-D001JAT05	ER+, HER2- la/m BC	150	Everolimus+Exemestan	Wirksamkeit, Verträglichkeit und Daten zum Hormonrezeptorstatus bei Diagnose aus der Routineversorgung
BRAWO <sup>4</sup>	CRAD001J-DE53	ER+, HER2- la/m BC	3000	Everolimus+Exemestan	PFS, Einfluss von körperlicher Aktivität auf PFS und QOL, Stomatitis-Management

<sup>1</sup> Derzeit nicht zugelassene Kombination; <sup>2</sup> Derzeit nicht zugelassene Kombination und Indikation (HER2-positiv); <sup>3</sup> österreichische nicht interventionelle Studie (NIS); <sup>4</sup> deutsche NIS

CBR=Clinical Benefit Rate; la/m BC=lokal fortgeschrittener/metastasierter Brustkrebs; ORR=Gesamtansprechrate; OS=Gesamtüberleben; PD=progressive Erkrankung; PFS=progressionsfreies Überleben; PRO=Patient Reported Outcome; QOL=Quality of Life

**Hautausschläge.** Zur Prävention und Behandlung von Hautausschlägen sind folgende Maßnahmen geeignet (Grünwald et al. 2013; Agricola et al. 2011):

- Vermeiden von Retinoid-hältigen Kosmetika
- Verwendung von milden, pflegenden Cremes ohne künstliche Farbstoffe, Duftstoffe, Paraffine und Parabene
- Thermalwassersprays für empfindliche Haut können bei leichten Rötungen lindernd wirken.

**Nicht infektiöse Pneumonitis.** Wenn eine nicht infektiöse Pneumonitis auftritt, dann typischerweise erst 2–6 Monate nach Therapiebeginn (Porta et al. 2012). Patientinnen sollen auch über die Möglichkeit und Symptome (Atemnot, Hustenreiz) einer nicht infektiösen Pneumonitis aufgeklärt werden. Alle neu auftretenden respiratorischen Anzeichen und Symptome bzw. Anzeichen einer Verschlechterung (Kurzatmigkeit, Husten, Fieber) sollen frühzeitig gemeldet werden. Bei Patientinnen mit Symptomen kann eine Diagnose mittels Lungenfunktionstest, Thoraxröntgen und/oder Thorax-CT abgesichert werden (Eisen et al. 2012). Behandlungsalgorithmen für Patienten mit nicht infektiöser Pneumonitis geben Grünwald et al. (2013), Porta et al. (2011) sowie die Fachinformation (2014).

**Immunsuppression.** Weiterhin ist zu beachten, dass durch die immunsuppressive Wirkung von Everolimus ein er-

höhtes Infektionsrisiko (bakterielle, virale sowie Pilz- und Protozoen-Infektionen einschließlich Reaktivierung von Hepatitis-B-Viren) besteht (Porta et al. 2011). Der Einsatz von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit Everolimus vermieden werden (Fachinformation 2014).

## 7. Dosierung und Verabreichung

Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg Everolimus oral einmal täglich. Die Einnahme sollte immer zur gleichen Tageszeit und dann immer entweder während oder außerhalb der Mahlzeiten erfolgen.

Eine Dosisanpassung ist bei Nebenwirkungen mit Schweregrad 1 zumeist nicht erforderlich. Im Falle einer notwendigen Reduktion beträgt die empfohlene tägliche Dosis 5 mg. In **Tabelle 4** sind Empfehlungen zur Dosisanpassung angeführt. Um die bestmögliche Wirksamkeit zu erzielen, sollte nach Abheilung der Symptome eine Wiederanhebung der Dosis auf 10 mg täglich angestrebt werden.

Die empfohlene Dosis bei leichter (Child-Pugh A) und mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung beträgt 7,5 bzw. 5 mg täglich. Bei starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh C) wird eine Behandlung nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt. Eine Dosis von 2,5 mg täglich darf nicht überschritten werden.

## Expertenkommentar

von Prof. Dr. med. Florian Schütz, Universitätsfrauenklinik Heidelberg

Für Patientinnen mit Hormonrezeptor-(HR-)positivem, HER2-negativem Mammakarzinom ist die endokrine Therapie die empfohlene Erstbehandlungsoption; dies gilt sowohl für die adjuvante Situation als auch im fortgeschrittenen Stadium, sofern keine durch Metastasen hervorgerufene akut lebensbedrohliche Situation vorliegt. In der Postmenopause werden für die Erstlinientherapie des metastasierten HR-positiven Mammakarzinoms in der Regel die nicht steroidalen Aromatasehemmer (AI) Letrozol oder Anastrozol gegenüber dem Antiöstrogen Tamoxifen bevorzugt, da sie die Erkrankung für längere Zeit einzudämmen vermögen. Jedoch sprechen nicht alle Patienten trotz hormonrezeptorpositiver Tumorzellen auf eine initiale endokrine Therapie an (primäre Resistenz) bzw. entwickeln im Laufe der Behandlungszeit eine sekundäre Resistenz mit anschließender Tumorprogression, auch wenn sie zunächst auf eine endokrine Therapie angesprochen haben.

Ein innovativer Weg, diese einschränkenden endokrinen Resistenzen zu überwinden, wurde in der BOLERO-2 Studie untersucht, in welcher einer der Hauptresistenzmechanismen der Tumorzelle, der PI3K/Akt/mTOR-Signalweg, zielgerichtet durch den Wirkstoff Everolimus inhibiert wurde. So konnte eine parallel verabreichte antihormonelle Therapie wieder greifen. In dieser randomisierten Phase-III-Studie hat sich die Kombination des steroidal AI Exemestan mit dem mTOR-Hemmstoff Everolimus (Afinitor®) der Exemestan-Monotherapie signifikant überlegen gezeigt: das progressionsfreie Überleben konnte nahezu verdreifacht werden. Die Konzeption dieser Kombinationstherapie beruht auf molekularbiologischen Erkenntnissen, wonach die oftmals abnorm erhöhte Aktivität des PI3K/Akt/mTOR-Signalweges die Resistenz von Mammakarzinomen gegenüber einer endokrinen Therapie begünstigt. Diese Fehlsteuerung kann durch den mTOR-Hemmer Everolimus beeinflusst und rückgängig gemacht werden.

Die Erkenntnisse aus BOLERO-2 flossen in nationale und internationale Therapieempfehlungen – wie die der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) – ein. Diese empfehlen für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom eine Kombinationstherapie mit Everolimus und Exemestan:

- a. Erstlinie:** Wenn sich eine Tumorprogression unter oder innerhalb eines kurzen Intervalls nach einer endokrinen Behandlung mit Tamoxifen oder einem nicht steroidal Aromatasehemmstoff (< 12 Monate nach Beendigung der endokrinen Therapie) entwickelt hat (mPFS in BOLERO-2 15,2 vs. 4,2 Monate, HR = 0,32, n = 137).
- b. Zweitlinie:** Wenn sich eine endokrine Resistenz unter einer initial zu empfehlenden endokrinen Therapie mit einem nicht steroidal Aromatasehemmstoff, Tamoxifen oder Fulvestrant, ausbildet. Diese alternativen endokrinen Wirkstoffe sollten dann initial eingesetzt werden, wenn ein längeres rezidivfreies Intervall (> 12 Monate) nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie besteht (mPFS in der Gesamtpopulation von BOLERO-2 11,0 vs. 4,1 Monate, HR = 0,38, n = 724).

Obwohl Everolimus in der Regel gut toleriert wird, sollten die Patientinnen dafür sensibilisiert werden, dass die mTOR-Hemmung auch mit potenziell unangenehmen Nebenwirkungen verbunden sein kann, deren Symptome regelhaft überprüft werden sollten. Daher ist eine sorgfältige Reevaluation mit regelmäßigen Laborkontrollen (HbA1c), Empfehlungen zur Mukositis-Prophylaxe und eine Sensibilisierung der Patientinnen für Anzeichen einer Pneumonitis sehr wichtig. Ein engmaschiges Monitoring in den ersten 6–8 Wochen eröffnet die Möglichkeit einer schnellen therapeutischen Gegensteuerung.

Somit trägt der Einsatz der Kombinationstherapie von Everolimus und Exemestan dazu bei, die Progression der Erkrankung nachhaltig zu verlangsamen, eine Chemotherapie hinauszuzögern, die Lebensqualität zu verbessern und für die einzelne metastasierte Patientin die Lebenserwartung zu verlängern.

## 8. Zulassungsstatus

Everolimus wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem NSAI gekommen ist.

Eine weitere Indikation stellt die Behandlung von inoperablen oder metastasierten, gut oder mäßig differenzierten neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs bei Erwachsenen mit progressiver Erkrankung dar. Zudem ist Everolimus zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkar-

zinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zur Krankheitsprogression kommt.

## 9. Beurteilung und Aussichten

Mit Everolimus steht ein mTOR-Inhibitor zur Verfügung, der in Kombination mit Exemestan die Zeit bis zur Progression bei HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom signifikant verlängert. In der BOLERO-2-Studie haben alle untersuchten Subgruppen von der Behandlung profitiert. Gleichzeitig konnten bislang keine prädiktiven Faktoren identifiziert werden. Es gibt Hinweise, dass ein frühzeiti-

ger Einsatz direkt nach Progression unter NSAIs den höchsten Benefit für eine Therapie mit Everolimus bringt. Die Verabreichung einer palliativen Chemotherapie konnte durch die Kombinationstherapie hinausgezögert werden.

Die während der Behandlung auftretenden Nebenwirkungen sind überwiegend vom Grad 1 oder 2 und meist gut beherrschbar, wobei die Aufklärung der Patientinnen und eine intensive Kommunikation eine entscheidende Rolle spielen.

Derzeit laufende Studien zu Everolimus bei HR-positivem, HER2-negativem sowie HER2-positivem Mammakarzinom sind in **Tabelle 5** angeführt. Eine erste Interimsanalyse der BRAWO-Studie, in der Everolimus plus Exemestan unter Praxisbedingungen getestet wird, zeigt, dass die Kombination häufiger in der Erst- und Zweitlinientherapie eingesetzt wird, wobei im Gegensatz zu einem Einsatz bei späteren Therapielinien weniger Nebenwirkungen auftreten (Lüftner et al. 2014).

Weitere Mutationen im PI3K/Akt/mTOR-Signalweg sind beim Mammakarzinom häufig. Aus diesem Grund werden derzeit verschiedene Substanzen, die andere zentrale Komponenten dieses Signalwegs zielgerichtet hemmen, auf ihre Wirksamkeit getestet.

Phase-III-Studien laufen gerade mit dem PI3K-Inhibitor BKM120 in Kombination mit Fulvestrant bei mTOR-Inhibitor-naiven als auch vorbehandelten Patientinnen (Studien BELLE-2 und -3) bzw. in Kombination mit Paclitaxel in der Erstlinie (BELLE-4). Eine weitere Phase-III-Erstlinienstudie wird mit dem CDK4/6-Inhibitor LEE011 in Kombination mit Letrozol durchgeführt (MONALEESA-2). Allerdings liegt derzeit von keiner dieser Entwicklungssubstanzen eine behördliche Zulassung vor.

### Abkürzungen

4EBP-1	Eukaryotisches Elongationsfaktor-4E-Bindungsprotein-1	MAPK	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase
BSAP	Knochenspezifische alkalische Phosphatase	MID	Minimal Important Difference
CT	Computertomographie	mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
CTX	C-terminales Cross-Link-Telozeptid	NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Effects
CYP3A4	Cytochrom-P-450-3A4	NSAI	Nicht Steroidale Aromataseinhibitoren
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	OS	Overall Survival
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	P-gp	P-Glykoprotein
eIF4E	Eukaryotischer Initiationsfaktor-4E	P1NP	N-terminales Prokollagen Typ-1-Propeptid
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	PFS	Progression-Free Survival
ER	Estrogen Receptor	PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
HRQOL	Health-Related Quality of Life	PR	Progesteronrezeptor
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	PTEN	Phosphatase and TENSin homolog
HR	Hormonrezeptor	QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
IGF-1R	Insulin-like Growth Factor Receptor	S6K1	Protein-S6-Kinase-1
		TDD	Time to Definite Deterioration
		VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

### Die AutorInnen

Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant  
Universitätsklinik für Chirurgie  
Medizinische Universität Wien

Priv.-Doz. Dr. Brigitte Mlineritsch  
Universitätsklinik für Innere Medizin III  
Salzburger Universitätsklinikum

Univ.-Prof. Dr. Günther Steger  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
Medizinische Universität Wien

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Christian Singer  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Wien

## Literatur

- Agricola K, Tudor C, Krueger DA, et al.: First approved targeted medical therapy for Subependymal Giant-Cell Astrocytoma in patients with Tuberous Sclerosis Complex: Strategies to improve tolerability and patient outcomes by effective management of side effects; AANN 43rd Annual Educational Meeting 2011: Abstract P56
- Atkins MB, Yasothan U & Kirkpatrick P: Everolimus; *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 535-536
- Awada A, Cardoso F, Fontaine C, et al.: The oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: results of a phase I study with pharmacokinetics; *Eur J Cancer* 2008; 44: 84-91
- Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al.: Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer; *J Clin Oncol* 2009; 27: 2630-2637
- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al.: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer; *N Engl J Med* 2012; 366: 520-529
- Beck JT, Hortobagyi GN, Campone M, et al.: Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer in BOLERO-2; *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143: 459-467
- Beeram M, Tan QT, Tekmal RR, et al.: Akt-induced endocrine therapy resistance is reversed by inhibition of mTOR signaling; *Ann Oncol* 2007; 18: 1323-1328
- Boulay A, Rudloff J, Ye J, et al.: Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer; *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5319-5328
- Burris HA, Lebrun F, Rugo HS, et al.: Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial; *Cancer* 2013; 119: 1908-1915
- Campone M, Beck JT, Gnant M, et al.: Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy; *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1463-1473
- Campone M, Bachelot T, Gnant M, et al.: Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study; *Eur J Cancer* 2013; 49: 2621-2632
- Cejka D, Preusser M, Woehrer A, et al.: Everolimus (RAD001) and anti-angiogenic cyclophosphamide show long-term control of gastric cancer growth in vivo; *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 1377-1385
- Chiong E, Lee IL, Dadbin A, et al.: Effects of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) on bladder cancer cells; *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2863-2873
- Crazzolara R, Cisterne A, Thien M, et al.: Potentiating effects of RAD001 (Everolimus) on vincristine therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia; *Blood* 2009; 113: 3297-3306
- Dancey JE: Therapeutic targets: MTOR and related pathways; *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 1065-1073
- DeGraffenried LA, Friedrichs WE, Russell DH, et al.: Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt Activity; *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8059-8067
- Depowski PL, Rosenthal SI & Ross JS: Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer; *Mod Pathol* 2001; 14: 672-676
- Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al.: Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1051-1057
- Eisen T, Sternberg CN, Robert C, et al.: Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies; *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 93-113
- Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, et al.: Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163; *J Clin Oncol* 2009; 27: 4536-4541
- Ejlertsen B, Jerusalem GHM, Hurvitz SA, et al.: BOLERO-6: Phase II study of everolimus plus exemestane versus everolimus or capecitabine monotherapy in HR+, HER2- advanced breast cancer; ASCO Annual Meeting Proceedings; *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl): Abstract TPS660
- Ewald F, Grabinski N, Grottko A, et al.: Combined targeting of AKT and mTOR using MK-2206 and RAD001 is synergistic in the treatment of cholangiocarcinoma; *Int J Cancer* 2013; 133: 2065-2076
- Fachinformation Afinitor®, Everolimus, Stand 20. Dezember 2014
- Fasolo A & Sessa C: mTOR inhibitors in the treatment of cancer; *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 1717-1734
- Ferté C, Paci A, Zizi M, et al.: Natural history, management and pharmacokinetics of everolimus-induced-oral ulcers: insights into compliance issues. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2249-2255
- Gerber B, Freund M & Reimer T: Rezidiertes Mammakarzinom: Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität; *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 85-91
- Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, et al.: M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase; *Cell Death Differ* 2003; 10: 1165-1177
- Gnant M, Baselga J, Rugo HS, et al.: Effect of everolimus on bone marker levels and progressive disease in bone in BOLERO-2; *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 654-663
- Gnant M, Campone M, Ito Y, et al.: Temporal patterns of stomatitis incidence during everolimus treatment in BOLERO-2; *EBCC* 2014; Abstract 465
- Gradishar WD, Bachelot TD, Saletan S, et al.: BOLERO-4: Multicenter, open-label, phase II study of everolimus plus letrozole as first-line therapy in ER+, HER2- metastatic breast cancer; ASCO Annual Meeting Proceedings; *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl): Abstract TPS661
- Grünwald V, Weikert S, Pavel ME, et al.: Practical management of Everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors; *Onkologie* 2013; 36: 295-302
- Houghton PJ: Everolimus; *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1368-1372
- Johnston SR: New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer; *Clin Cancer Res* 2010; 16(7): 1979-87
- Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, et al.: Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts; *Bone* 2004; 35: 1144-1156.
- Lüftner D, Schütz F, Grischke EM, et al.: Breast cancer treatment with Everolimus and Exemestane for ER+ women: Results of the first interim analysis of the non-interventional trial BRAWO; *J Clin Oncol* 2014; ASCO Meeting Abstract: 578
- Mabuchi S, Altomare DA, Cheung M, et al.: RAD001 inhibits human ovarian cancer cell proliferation, enhances cisplatin-induced apoptosis, and prolongs survival in an ovarian cancer model; *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4261-4270
- Marinov M, Ziogas A, Pardo OE, et al.: AKT/mTOR pathway activation and BCL-2 family proteins modulate the sensitivity of human small cell lung cancer cells to RAD001; *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1277-1287
- Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo AM, et al.: Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer; *J Clin Invest* 2010; 120: 2406-2413
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors; *Cancer* 2010; 116: 4256-4265

- Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, et al.: Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers; *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 21-27
- O'Donnell A, Faivre S, Burris HA 3rd, et al.: Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors; *J Clin Oncol* 2008; 26: 1588-1595
- Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al.: Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2; *Ann Oncol* 2014 Sep 17; [Epub Ahead of Print]
- Piguet AC, Saar B, Hlushchuk R, et al.: Everolimus augments the effects of sorafenib in a syngeneic orthotopic model of hepatocellular carcinoma; *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 1007-1017
- Porta C, Osanto S, Ravaud A, et al.: Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1287-1298
- Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, et al.: Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2; *Ann Oncol* 2014a; 25: 808-15
- Rugo HS, Yao J, Pavel M, et al.: Meta-analysis of stomatitis incidence in everolimus clinical studies and its relationship with efficacy; *J Clin Oncol* 2014b; ASCO Meeting Abstract: 645
- Rugo HS, Chambers MS, Litton J, et al.: Prevention of stomatitis in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane: A phase 2 study of a steroid-based mouthwash; *J Clin Oncol* 2014c; ASCO Meeting Abstract: TPS661
- Taberner J, Rojo F, Calvo E, et al.: Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors; *J Clin Oncol* 2008; 26: 1603-1610
- Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al.: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57
- Yamnik RL, Digilova A, Davis DC, et al.: S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation; *J Biol Chem* 2009; 284: 6361-6369
- Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors; *N Engl J Med* 2011; 364: 514-523
- Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al.: Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis; *Adv Ther* 2013; 30: 870-884
- Yue W, Fan P, Wang J, et al.: Mechanisms of acquired resistance to endocrine therapy in hormone-dependent breast cancer cells; *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 106: 102-110