

Fortgeschrittener Brustkrebs/Postmenopause

Signifikant verlängertes Gesamtüberleben unter CDK4/6-Hemmer-Kombination

Frauen mit hormonrezeptor-(HR-)positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs erreichen ein signifikant längeres Überleben unter der Kombination Ribociclib plus Fulvestrant als mit Fulvestrant allein. Die zweite Zwischenanalyse der Phase-III-Studie MONALEESA-3 zum medianen Gesamtüberleben nach 42 Monaten ergab, dass 57,8% unter der Zugabe von Ribociclib (vs. 45,9% unter Fulvestrant allein) noch lebten. Das Risiko zu versterben, war gemäss den Berechnungen um 28% verringert (1).

Die zyklinabhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6) sind wichtige Ziele in der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms, seitdem nachgewiesen wurde, dass deren selektive Hemmer wie Ribociclib (Kisqali®) die Progression wirksamer aufhalten können als bisherige Standardtherapien. Bisher hatte aber keiner der drei zugelassenen CDK4/6-Hemmer ein tatsächlich statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben (OS), verglichen mit der alleinigen endokrinen Therapie, gezeigt (1).

Zum Vergleich: In der Studie PALOMA-3 zeigte sich ein verlängertes OS unter Zugabe von Palbociclib zur Antihormontherapie, der Unterschied zur Kontrollgruppe war aber nicht signifikant (2). Die neuere Studie MONARCH-2 mit Abemaciclib plus Fulvestrant wies bisher «signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen» im medianen OS auf als im Vergleich zu Fulvestrant allein (3)*.

Die Ergebnisse in den Studien beziehen sich auf vorbehandelte Patientinnen; die MONALEESA-3-Studie schloss auch nicht vorbehandelte Patientinnen (Erst- und Zweitlinientherapie) ein.

726 postmenopausale Teilnehmerinnen unter Erst- und Zweitlinientherapie

Eine frühere Analyse der Phase-III-Studie MONALEESA-3 hatte bereits ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) unter der Kombination Ribociclib plus

Fulvestrant nachgewiesen, verglichen mit Placebo plus Fulvestrant. Die aktualisierten PFS-Daten sind unten aufgeführt.

Die sehr internationale Studie schloss gesamtthaft 726 postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs ein, die im Verhältnis 2:1 Ribociclib oder Placebo jeweils zusätzlich zu Fulvestrant in der Erst- oder Zweitlinientherapie erhielten.

PFS und OS in allen Subgruppen deutlich verlängert

Die aktuelle (2. Interims-)Analyse basierte auf 275 Todesfällen, 34,4% (n = 167/484) in der Studiengruppe und 44,6% (n = 108/242) in der Vergleichsgruppe:

■ *Das geschätzte mediane OS nach 43 Monaten betrug 57,8% (95%-KI: 52,0–63,2) in der Ribociclib-Gruppe und 45,9% (95%-KI: 36,9–54,5) in der Kontrollgruppe. Die Hazard Ratio (HR) betrug 0,72 (95%-KI: 0,57–0,92). Der Unterschied war statistisch signifikant.*

■ *Im Update betrug das mediane PFS der Patientinnen unter Erstlinientherapie 33,6 Monate (95%-KI: 27,1–41,3) in der Ribociclib-Gruppe und 19,2 (14,9–23,6) Monate in der Kontrollgruppe.*

Gegenüber der ersten Analyse war das Toxizitätsprofil ähnlich: Wie erwartet, waren Nebenwirkungen häufiger in der Ribociclib-Gruppe, die meisten Begleitwirkungen von Grad 3 oder 4 waren Neutropenie (57,1 vs. 0,8%) und Leukopenie (15,1 vs. 0%).

Weitere interessante Daten und Beobachtungen zeigten Subgruppenanalysen nach einem Follow-up von 46 Monaten: Bei Patientinnen, die die Erstlinienthera-

pie erhielten, war das Gesamtüberleben unter Ribociclib/Fulvestrant nicht erreicht (d. h. Patienten lebten), und unter Placebo/Fulvestrant betrug es 45,1 Monate. Bei den Patientinnen, die die Zweitlinientherapie erhielten (bzw. solche mit frühem Rezidiv nach adjuvanter Therapie), betrug das geschätzte OS 42,2 versus 32,5 Monate.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das OS trennte sich zwischen den Studiengruppen nach 6 Monaten und weitete sich danach über die Folgezeit. Beim Cut-off-Datum (3. 7. 2019) für diese zweite Analyse des Gesamtüberlebens erhielten noch 25,0% der Frauen in der Ribociclib-Gruppe und 13,2% in der Placebogruppe ihre Studienmedikation.

Die MONALEESA-3-Studie ist nun die zweite Studie, die ein signifikant verlängertes OS der Ribociclib-Kombination bei fortgeschrittenem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs nachweist, das bei *postmenopausalen* Frauen. Zuvor hat die MONALEESA-7-Studie (4) bei *prä- und perimenopausalen* Patientinnen unter Ribociclib plus endokriner (vs. alleiniger endokriner) Behandlung einen Überlebensvorteil von 29% nachgewiesen.

Diese überwältigenden Vorteile gegenüber den bisherigen Standardtherapien ermutigen zu weiteren Studien, einschliesslich des Einsatzes bei frühem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, so die Autoren. ■

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Slamon DJ et al.: Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382 (6): 514–524.
2. Turner NC et al.: Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1926–1936.
3. Sledge GW et al.: The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy – MONARCH 2 – a randomized clinical trial. *JAMA Oncology* 2020; 6 (1): 116–124.
4. Im SA, Lu YS, Bardia A et al.: Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 307–316.

*«... significant and clinically meaningful median OS improvement of 9,4 months for patients with HR-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer» (3)