

Fortgeschrittener HR-positiver, HER2-negativer Brustkrebs

Erstlinie: Gesamtüberleben unter Ribociclib/Letrozol über 12 Monate verlängert

Bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom zeigt die Erstlinientherapie mit Ribociclib plus Letrozol ein signifikant verlängertes Überleben verglichen mit Letrozol allein: Das mittlere Gesamtüberleben ist mehr als 12 Monate länger unter dieser Kombination. Das ergab die finale Analyse der MONALEESA2-Studie.

Vorherige Analysen der Phase-III-Studie (2 Zwischenanalysen) hatten bereits ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) bei nicht vorbehandelten Patientinnen unter Ribociclib plus Letrozol gegenüber Letrozol allein gezeigt (1). Die letzte Analyse ergab ein PFS von 25,3 versus 16,0 Monaten mit einer Hazard Ratio (HR) für Krankheitsprogression oder Tod von 0,57 (95%-KI: 0,46–0,70) (2). Nach median 6,6 Jahren liegen nun die Resultate zum medianen Gesamtüberleben (OS) vor (2).

Medianes OS: 63,9 versus 51,4 Monate

Die Patientinnen waren randomisiert im Verhältnis 1:1 für eine Erstlinientherapie mit Ribociclib plus Letrozol oder mit Placebo plus Letrozol ($n = 334$ in jeder Gruppe). Das Cut-off-Datum zur Analyse des OS war der 10. Juni 2021, nachdem es zu 400 Todesfällen im Gesamtkollektiv gekommen war. Das betraf 54,2% ($n = 181$) in der Ribociclib/Letrozol-Gruppe und 65,6% ($n = 219$) in der Placebo/Letrozol-Gruppe. Damit wurde ein signifikanter OS-Vorteil in der Studiengruppe mit einem medianen OS von

63,9 Monaten (95%-KI: 52,4–71,0) versus 51,4 Monate (95%-KI: 47,2–59,7) errechnet. Die HR betrug 0,76 (95%-KI: 0,63–0,93).

Nach 72 Monaten lebten noch 44,2% (38,5–49,8) in der Ribociclib- und 32,0% (26,8–37,3) in der Placebogruppe.

Die Nebenwirkungsrate entsprach den vorherigen Analysen mit überwiegend Neutropenie Grad 3 und 4 in der Ribociclib-Gruppe (63,8% vs. 1,2% unter Placebo).

Diskussion

In der Studie war das Risiko zu versterben unter der Erstlinientherapie mit Ribociclib/Letrozol um 24% gegenüber der alleinigen Letrozol-Therapie verringert. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte, dass der Überlebensvorteil ab zirka der 20. Behandlungswoche unter der Studienkombination begann und sich in den Folgemonaten (-jahren) kontinuierlich vergrößerte. Das unterstreicht, so die Autoren, die Bedeutung des Upfront-Einsatzes des CDK4/6-Hemmers zur Durchbrechung der endokrinen Resistenz bei HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom.

Der HR-positive, HER2-negative Tumor ist der häufigste Subtyp des metastasierten Mammakarzinoms und ist bis heute unheilbar. Eine erhöhte Expression der zyklinabhängigen Kinasen 4 (CDK4) spielt eine Schlüsselfunktion in der Entwicklung der Endokrinresistenz und fördert damit das weitere Fortschreiten der Krankheit. Hier können die CDK4/6-Hemmer (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib) wirksam eingreifen.

2 Studien mit Ribociclib in der Erstlinientherapie hatten bereits einen signifikanten Vorteil beim Überleben gezeigt: Das betrifft die MONALEESA-7-Studie mit prämenopausalen Frauen mit Ribociclib plus endokriner Therapie (vs. Hormontherapie allein) und die MONALEESA-3-Studie mit postmenopausalen Frauen mit Ribociclib plus Fulvestrant (vs. Fulvestrant allein) in der Erst- und Zweitlinientherapie. Weitere Studien (MONARCH 3 mit Abemaciclib und PALOMA-2 mit Palbociclib) laufen noch bei diesem Tumorsubtyp in der Erstlinientherapie zur Evaluation des OS (finale Daten) (2). ■

Bärbel Hirrlé

Quellen:

- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al.: Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-1748.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al.: Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 942-950.
DOI: 10.1056/NEJMoa2114663