

DIE DREI CDK4/6-HEMMER BEIM MAMMAKARZINOM – GIBT ES KLINISCH RELEVANTE UNTERSCHIEDE?

Prof. Dr. med. Peter Dall

Städtisches Klinikum Lüneburg

Prof. Dr. med. Maggie Banys-Paluchowski

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

VNR: 2760909014969040013 | Gültigkeit: 05.01.2026. – 05.01.2027

1 EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen [RKI 2024] und jeder sechste krebsbedingte Todesfall die Folge eines Mammakarzinoms [RKI 2021]. Allein in Deutschland erkranken jährlich ca. 75.000 Frauen neu an einem Mammakarzinom [RKI 2024, Zart 2019], was bedeutet, dass etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens betroffen ist [RKI 2024, Zart 2019]. Männer erkranken deutlich seltener; sie machen nur 1 % aller Mammakarzinom-Fälle aus. Neben dem Geschlecht zählen ein fortgeschrittenes Alter und eine familiäre Vorbeflastung zu den wichtigen Risikofaktoren, aber auch endogene und exogene hormonelle Faktoren oder der Lebensstil spielen eine Rolle [Harbeck et al. 2019]. Bei etwa 94 % der Betroffenen wird zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein frühes Mammakarzinom diagnostiziert und nur etwa 6 % haben bereits ein metastasiertes Mammakarzinom [Waks und Winer 2019].

Ungefähr drei Viertel aller invasiven Mammakarzinome werden aufgrund nachgewiesener Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren (ER oder PR) als Hormonrezeptor-positiv (HR+) eingeordnet [Setiawan et al. 2009]. Der Großteil (etwa 80 %) davon ist HER2-negativ (HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2). Für alle Patient:innen (im Folgen-

den „Patientinnen“ genannt) mit metastasiertem HR+/HER2-negativem Mammakarzinom wird die kombinierte Therapie mit Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinassen 4 und 6 (CDK4/6-Inhibitoren) und einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als Erstlinientherapie empfohlen [AGO 2025]. Selbst ein drohender Organausfall und/oder eine symptomatische viszerale Metastasierung stellen nicht zwingend eine Indikation zur Chemotherapie (CT) dar und eine endokrinbasierte Therapie (ET) kann bei endokrinsensitiver Erkrankung individuell eingesetzt werden [AGO 2025, Lu et al. 2024]. Seit 2022 bzw. 2024 sind die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib unter bestimmten Voraussetzungen ebenfalls zur Therapie des frühen Mammakarzinoms zugelassen [Fachinfo-Service 2024a, Fachinfo-Service 2025].

In dieser zertifizierten Fortbildung wird auf die Unterschiede zwischen den drei zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib eingegangen und erörtert, ob diese eine klinische Relevanz haben. Dazu werden die Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofile und Dosisanpassungen bei der Therapie des metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen sowie der Therapie des frühen HR+/HER2-negativen Mammakarzinoms näher beleuchtet.

2 CDK4/6-INHIBTOREN ZUR THERAPIE DES METASTASIERTEN BZW. FORTGESCHRITTENEN MAMMAKARZINOMS

Die Unterscheidung zwischen einem lokal fortgeschrittenen und einem metastasierten Mammakarzinom ist nicht immer eindeutig. Laut der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ist das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom definiert durch folgende Kriterien (mindestens eines muss zutreffen): Tumoren > 5 cm (T3), Haut- oder Brustwandinfiltrationen (T4a, T4b), inflammatorische Karzinome (T4c), fixierte axilläre Lymphknotenkonglomerate (cN2) oder infra-/supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen (cN3) [AWMF 2021]. Das metastasierte Mammakarzinom definiert sich durch das Vorhandensein von Fernmetastasen.

CDK4 und CDK6 stellen vor allem bei Patientinnen mit HR+ Tumoren einen wichtigen therapeutischen Angriffspunkt dar [Barroso-Sousa et al. 2016, Tevaarwerk et al. 2016, VanArdale et al. 2015]. Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind orale, selektive Inhibitoren von CDK4 und CDK6. Sie binden an die ATP-(Adenosintriphosphat-)Bindungsstelle der Proteinkinasen und blockieren damit die Phosphorylierung des Rb-(Retinoblastom-)Proteins, wodurch es zu einem Arrest des Zellzyklus in der G1-Phase kommt. Obwohl alle drei Substanzen den Cyclin-D-CDK4/6-Komplex in ähnlicher Weise hemmen, gibt es individuelle Unter-

schiede in der Affinität zu den einzelnen Kinasen, die auf strukturelle Unterschiede der drei Inhibitoren zurückzuführen sein können [Sammons et al. 2017]. So hat Palbociclib eine vergleichbar starke Hemmwirkung gegenüber CDK4 und CDK6, während Ribociclib und Abemaciclib eine größere Wirksamkeit gegenüber CDK4 im Vergleich zu CDK6 haben [George et al. 2021]. Allerdings inhibiert Abemaciclib neben CDK4 und CDK6 auch mehrere andere Kinasen, u. a. CDK9 im nanomolaren Bereich [George et al. 2021]. Mithilfe von CDK4/6-Inhibitoren kann die intrazelluläre Signalweiterleitung unterbrochen und z. B. eine mit der Überexpression von Cyclin D1 in Zusammenhang gebrachte endokrine Resistenz umgangen werden [VanArdale et al. 2015]. Daher sind CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant eine wertvolle Alternative zur ET-Monotherapie und haben sich in den letzten Jahren zur Standardtherapie in der Erstlinie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom entwickelt [AGO 2025, AWMF 2021]. In den Jahren 2018 – 2022 wurden etwa 70 – 80 % der Patientinnen mit CDK4/6-Inhibitoren in der Erstlinientherapie behandelt, während etwa 10 % der Patientinnen eine alleinige ET und etwa 15 % eine CT erhielten [Engler et al. 2022].

3 WIRKSAMKEIT DER CDK4/6-INHIBTOREN IN KLINISCHEN STUDIEN BEI PATIENTINNEN MIT LOKAL FORTGESCHRITTENEM ODER METASTASIERTEM MAMMAKARZINOM

Die Wirksamkeit der CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit nicht steroidalen Aromataseinhibitoren (NSAI) wurde in den jeweiligen zulassungsrelevanten klinischen Studien bestätigt. Die Einschlusskriterien waren teilweise ähnlich (nur Patientinnen mit ECOG-[Eastern-Cooperative-Oncology-Group]-Status 0 bzw. 1) und unterschieden sich hauptsächlich in der Zahl der erlaubten Vortherapien und des Menopausenstatus zu

Beginn der Therapie (**Tabelle 1**). In Kombination mit NSAI verlängerten die drei CDK4/6-Inhibitoren in den randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien **PALOMA-2** (Palbociclib; NCT01740427) [Finn et al. 2016], **MONALEESA-2** [Hortobagyi et al. 2016] und **MONALEESA-7** (Ribociclib; NCT01958021 bzw. NCT02278120) [Tripathy et al. 2018] sowie **MONARCH-3** (Abemaciclib; NCT02246621) [Goetz et al. 2017] das

progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant. Als endokriner Kombinationspartner wurde Letrozol (PALOMA-2 und MONALEESA-2) bzw. Gonadotropin-Hormone-Releasing-Hormone-Agonist (GnRHa) mit Letrozol, Anastrozol oder Tamoxifen (MONALEESA-7) bzw. Letrozol oder Anastrozol (MONARCH-3) eingesetzt. Die Kombination aus CDK4/6-Inhibitor und ET wurde in allen Studien mit der ET und Placebo verglichen. Mittlerweile sind alle Studien im metastasierten Setting abgeschlossen, sodass nun alle Endpunkte endgültig beschrieben sind.

In der **PALOMA-2**-Studie wurde mit der Kombination aus Palbociclib und Letrozol als Erstlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2-negativem Mammakarzinom eine signifikante Verlängerung des medianen PFS (24,8 vs. 14,5 Monate; *Hazard Ratio*: 0,58; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,46 – 0,72; $p < 0,001$) im Vergleich zu Letrozol allein erreicht [Finn et al. 2016]. Des Weiteren zeigte sich auch hier ein Vorteil zugunsten von Palbociclib unabhängig von der Vortherapie. Das mediane Gesamtüberleben (OS) zeigte keine signifikante Verbesserung des OS bei postmenopausalen Frauen mit ER+/HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom [Slamon et al. 2024a]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 90,1 Monaten betrug das mediane OS 53,9 Monate (Palbociclib) versus 51,2 Monate (Placebo) (*Hazard Ratio*: 0,96; 95%KI: 0,78 – 1,18; $p = 0,34$). Nach Korrektur für fehlende OS-Daten lag das mediane OS bei 53,8 vs. 49,8 Monaten (*Hazard Ratio*: 0,92; 95%-KI: 0,76 – 1,12; $p = 0,21$). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

Die Wirksamkeit von Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol und Placebo wurde in den Phase-III-Studien **MONALEESA-2** [Hortobagyi et al. 2016, Hortobagyi et al. 2018] und für Ribociclib in Kombination mit NSAI/Tamoxifen und GnRHa im Vergleich zu NSAI/Tamoxifen und GnRHa und Placebo in der **MONALEESA-7** [Im et al. 2019, Tripathy et al. 2018] untersucht. Ribociclib ist nicht für die Behandlung in Kombination mit Tamoxifen zugelassen. In MONALEESA-2 führte Ribociclib in Kombination mit Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2-negativem Mammakarzinom in erster Behandlungsreihe zu einem signifikant verlängerten medianen PFS von 25,3 Monaten im Vergleich zu 16,0 Monaten unter Letrozol-Monotherapie (*Hazard Ratio*: 0,57; 95%-KI:

0,46 – 0,70; $p < 0,0001$). Das OS unter Ribociclib mit Letrozol betrug 63,9 im Vergleich zu 51,4 Monaten unter Letrozol-Monotherapie (*Hazard Ratio*: 0,76; 95%-KI: 0,63 – 0,93; $p = 0,004$) und war somit signifikant verlängert [Hortobagyi 2021]. In MONALEESA-7 erreichte die Kombinationstherapie aus Ribociclib und GnRHa mit Letrozol, Anastrozol oder Tamoxifen als Erstlinientherapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2-negativem Mammakarzinom eine signifikante Verlängerung des medianen PFS (27,5 vs. 13,8 Monate mit Placebo; *Hazard Ratio*: 0,57; 95%-KI: 0,44 – 0,74; $p < 0,0001$) und des OS (nicht erreicht vs. 40,9 Monate mit Placebo; *Hazard Ratio*: 0,71; 95%-KI: 0,54 – 0,95; $p = 0,00973$) [Im et al. 2019]. Ein längeres medianes OS unter der Kombinationstherapie zeigte sich auch weiterhin bei prä- und perimenopausalen Patientinnen, einschließlich Patientinnen unter 40 Jahren, im Vergleich zur ET-Monotherapie (58,7 vs. 48,0 Monate unter Placebo; *Hazard Ratio*: 0,76; 95%-KI: 0,61 – 0,96) [Lu et al. 2021]. Das OS von Ribociclib war in beiden Studien unabhängig von der Vortherapie der Teilnehmenden.

Vergleichbare Ergebnisse wurden für die Kombination aus Abemaciclib und Letrozol in der **MONARCH-3**-Studie beobachtet. Als Erstlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2-negativem Mammakarzinom wurde eine signifikante Verlängerung des medianen PFS (nicht erreicht vs. 14,7 Monate; *Hazard Ratio*: 0,54; 95%-KI: 0,41 – 0,72; $p = 0,00002$) beobachtet [Goetz et al. 2017]. Die Ergebnisse zugunsten von Abemaciclib waren unabhängig von der Vortherapie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,1 Jahren wurde in den vordefinierten finalen OS-Ergebnissen eine numerische Verbesserung des OS beobachtet, es wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht [Goetz et al. 2024]. Das mediane OS betrug 66,8 Monate in der Abemaciclib-Gruppe gegenüber 53,7 Monaten in der Placebo-Gruppe (*Hazard Ratio*: 0,80; 95%-KI: 0,64 – 1,02; $p = 0,0664$). In der Subgruppe mit viszeraler Erkrankung wurde ein medianes OS von 63,7 gegenüber 48,8 Monaten festgestellt (*Hazard Ratio*: 0,76; 95%-KI: 0,56 – 1,03; $p = 0,0757$).

In drei weiteren zulassungsrelevanten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien wurden die Kombinationen aus Palbociclib (**PALOMA-3**; NCT01942135) [Cristofanilli et al. 2016], Ribociclib

(**MONALEESA-3**; NCT02422615) [Slamon et al. 2018] oder Abemaciclib (**MONARCH-2**; NCT02107703) [Sledge et al. 2017] mit Fulvestrant untersucht (**Tabelle 1**). Bei zwei Studien (PALOMA-3 und MONARCH-2) wurden auch GnRHa bei prä- und perimenopausalen Patientinnen eingesetzt. Die Kombination aus CDK4/6-Inhibitor und ET wurde in allen Studien mit der ET und Placebo verglichen. Für alle Kombinationstherapien zeigte sich jeweils ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des PFS gegenüber einer Therapie mit Fulvestrant und Placebo. Ribociclib und Abemaciclib verlängerten zudem das OS im Vergleich zu Fulvestrant-Monotherapie um 24 % bzw. 28 % [Slamon et al. 2020, Sledge et al. 2017].

Die Kombination von Palbociclib und Fulvestrant in der Erst- bzw. Zweitlinienbehandlung bei prä-, peri- und postmenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2-negativem Mammakarzinom führte in der **PALOMA-3-Studie** zu einem signifikant längeren medianen PFS von 9,5 Monaten im Vergleich zu Fulvestrant allein mit 4,6 Monaten (*Hazard Ratio*: 0,46; $p < 0,0001$). In der abschließenden protokollspezifischen OS-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44,8 Monaten konnte jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil unter Kombinationstherapie bestätigt werden (34,9 vs. 28,0 Monate unter Fulvestrant-Monotherapie; *Hazard Ratio*: 0,81; 95%-KI: 0,64 – 1,03; $p = 0,09$) [Turner et al. 2018].

In einer explorativen Analyse, die im Jahr 2021 auf dem ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting vorgestellt wurde, wurde bei längerer Nachbeobachtung von zuvor unbehandelten Patientinnen eine Verbesserung des OS beobachtet (*Hazard Ratio*: 0,81; 95%-KI: 0,65 – 0,99; $p = 0,022$) [Cristofanilli et al. 2021]. In der explorativen Analyse wurden die Daten über einen deutlich längeren Zeitraum als in der Perprotokoll-PALOMA-3-Analyse ausgewertet. Bei Patientinnen jedoch, die wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung bereits eine Chemotherapie erhalten hatten, verlängerte die Kombination das OS nicht (HR 0,91) [Rugo et al. 2020].

In der **MONALEESA-3**-Studie zeigte Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant als Erst- und Zweitlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2-negativem Mammakarzinom im Vergleich zur Fulvestrant-Monotherapie ein signifikant verlängertes

medianes PFS (20,5 vs. 12,8 Monate; *Hazard Ratio*: 0,59, 95%-KI: 0,49 – 0,71; $p < 0,001$) und ein signifikant verlängertes medianes OS (63,9 vs. 51,4 Monate; *Hazard Ratio*: 0,72; 95%-KI: 0,57 – 0,92; $p = 0,004$). Die Ergebnisse von Ribociclib wurden durch die Vortherapie ebenfalls nicht beeinflusst [Slamon et al. 2018].

Unabhängig vom Menopausenstatus und eventuellen Vortherapien erreichte die Kombination aus Abemaciclib mit Fulvestrant als Erst- und Zweitlinientherapie bei Patientinnen mit HR+/HER2-negativem Mammakarzinom in der **MONARCH-2**-Studie eine signifikante Verlängerung des medianen PFS (16,4 vs. 9,3 Monate; *Hazard Ratio*: 0,55; 95%-KI: 0,45 – 0,68; $p < 0,001$) [Sledge et al. 2017]. In einer Follow-up-Interimsanalyse des medianen OS konnte eine signifikante Verlängerung um 9,4 Monate unter der Abemaciclib-Therapie bestätigt werden (46,7 % vs. 37,3 %; *Hazard Ratio*: 0,76; 95%-KI: 0,61 – 0,95; $p = 0,01$) [Sledge et al. 2020].

Auf Basis der dargestellten Studien sind die drei CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib als Kombinationspartner zu einer ET des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen HR+/HER2-negativen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen als initiale Therapie (Ausnahme Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant) oder bei Frauen mit vorangegangener ET zugelassen. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die Behandlung mit einem GnRHa kombiniert werden. Die Zulassung für Palbociclib schließt männliche Patienten ein [Fachinfo-Service 2025, Fachinfo-Service 2024a, Fachinfo-Service 2024b].

Gegenwärtig fehlen Ergebnisse aus vergleichenden Head-to-Head-Studien, die möglicherweise Unterschiede zwischen den Substanzen zeigen könnten. *Matching-Adjusted-Indirect-Comparison-(MAIC)-Analysen* zeigten bisher keinen einheitlichen Unterschied in der Wirksamkeit der CDK4/6-Inhibitoren [Fasching et al. 2021, Gao et al. 2021, Rugo et al. 2021]. Aktuelle Leitlinien und Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie), AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Dachverband) und AGO bewerten auf Basis der unterschiedlichen Evidenzlevel die drei CDK4/6-Inhibitoren mit unterschiedlichen

Tabelle 1: Zulassungsstudien der drei CDK4/6-Inhibitoren mit NSAI bzw. Fulvestrant in der Erst- und Zweitlinienbehandlung des metastasierten und lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms: Studienpopulation und Vortherapien; modifiziert nach [Nabieva und Fasching 2021, Spring et al. 2019].

CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ET: endokrinbasierte Therapie; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer.

CDK4/6-Inhibitor	Studienname	Studienpopulation	Therapielinie	Vortherapie	N
in Kombination mit NSAI					
Palbociclib	PALOMA-2	Postmenopause	Erstlinie	<ul style="list-style-type: none"> (Neo-)Adjuvante ET (~56 %) Adjuvante Chemotherapie erlaubt (~48 %) De-novo-Metastasierung (~37 %) Keine ET oder Chemotherapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom 	666
Ribociclib	MONALEESA-2	Postmenopause	Erstlinie	<ul style="list-style-type: none"> (Neo-)Adjuvante ET (~52 %) Adjuvante Chemotherapie erlaubt (~44 %) De-novo-Metastasierung (~34 %) Keine ET oder Chemotherapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom 	668
Ribociclib	MONALEESA-7	Prä-, Perimenopause	Erst- und Zweitlinie	<ul style="list-style-type: none"> (Neo-)Adjuvante ET (~40 %) Adjuvante Chemotherapie erlaubt (~41 %) De-novo-Metastasierung (~40 %) Erstlinie Chemotherapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom erlaubt (~14 %) Keine ET bei fortgeschrittenem Mammakarzinom 	672
Abemaciclib	MONARCH-3	Postmenopause	Erstlinie	<ul style="list-style-type: none"> (Neo-)Adjuvante ET (~41 %) Adjuvante Chemotherapie erlaubt (~38 %) De-novo-Metastasierung (~39 %) Keine ET oder Chemotherapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom 	493
in Kombination mit Fulvestrant					
Abemaciclib	MONARCH-2	Prä-, Peri-, Postmenopause	Erst- und Zweitlinie	<ul style="list-style-type: none"> (Neo-)Adjuvante ET oder Erstlinie ET Höchstens 1 Jahr nach adjuvanter ET Keine Chemotherapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom 	669
Palbociclib	PALOMA-3	Prä-, Peri-, Postmenopause	Erst- und Zweitlinie	<ul style="list-style-type: none"> Multiple Linien einer ET mit Aromatasehemmer oder Tamoxifen (100 %) Erstlinie Chemotherapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom erlaubt (~35 %) 	521
Ribociclib	MONALEESA-3	Postmenopause	Erst- und Zweitlinie	<ul style="list-style-type: none"> (Neo-)Adjuvante ET oder Erstlinie ET ohne vorherige adjuvante ET Höchstens 1 Jahr nach adjuvanter ET Keine Chemotherapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom 	726

Empfehlungsgraden [AGO 2025, AWMF 2021, Gennari et al. 2021, Gradishar et al. 2023].

Eine auf dem ASCO 2023 vielbeachtete Studie (**SONIA**, NCT03425838) verglich den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in der Erst- oder Zweitlinienbehandlung bei Frauen mit HR+/HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom in den Niederlanden. Es wurden 1.050 Patientinnen in zwei Gruppen randomisiert, die

entweder zuerst einen CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit NSAI erhielten und dann bei Progression eine Fulvestrant-Monotherapie oder zuerst eine NSAI-Monotherapie erhielten und dann bei Progression eine CDK4/6-Inhibitor-Fulvestrant-Kombinationstherapie. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Progression der zweiten Behandlungslinie (PFS2) oder im OS zwischen den Gruppen festgestellt [Sonke et al. 2023]. Der Einsatz des CDK4/6-Inhibitors

in der Erstlinienbehandlung verlängerte jedoch die Behandlungsdauer mit dem CDK4/6-Inhibitor um 16,5 Monate und führte zu einem höheren Grad an Nebenwirkungen. Die Studie basiert jedoch auf Daten aus dem Jahr 2017 und aktuell wird die Fulvestrant-Monotherapie als Zweitlinienbehandlung nicht mehr als Standard angesehen. Zudem erhielten mehr als 90 % der Patientinnen als CDK4/6-Inhibitor Palbociclib, das heute aufgrund des fehlenden OS-Vorteils im Vergleich zu den anderen Substanzen einen geringeren Empfehlungsgrad für die Erstlinientherapie erhielt [AGO 2025]. Auch das Patientinnenkollektiv, das zum Großteil endokrin sensitive Patientinnen ohne viszerale Krise einschloss, unterschied sich hier zu den anderen Studien.

Bisherige Beobachtungsstudien legen nahe, dass Patientinnen mit HR+/HER2-negativen metastasiertem Mammakarzinom von einer Fortsetzung der CDK4/6-Inhibitor-Therapie und einem Wechsel der ET bei Progression profitieren könnten [Kalinsky et al. 2022]. Es fehlten jedoch bisher prospektive Studien, die dies bestätigen. Die randomisierte Phase-II-Studie **MAINTAIN** (NCT02632045) wurde durchgeführt, um diese Frage zu klären. In der Studie wurden 119 Teilnehmerinnen, deren Erkrankung nach einer CDK4/6-Inhibitor-basierten Therapie progredient war, zu Ribociclib oder Placebo in Kombination mit Fulvestrant oder Exemestan randomisiert. Der primäre Endpunkt PFS war mit Ribociclib im Vergleich zu Placebo signifikant verlängert, mit medianen Werten von 5,3 Monaten bzw. 2,8 Monaten (*Hazard Ratio*: 0,57; 95%-KI: 0,39 – 0,85; $p = 0,006$) [Kalinsky et al. 2022]. Die Kombination aus Ribociclib und ET war der alleinigen ET überlegen. Weitere Studien werden jedoch benötigt, um zu klären, welche Behandlungsänderungen bei Progression nach einer Erstlinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren und ET in der Sequenz optimal sind [Wang et al. 2024].

Auch neue Ansätze in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms könnten ermutigend sein. So zeigte Inavolisib in präklinischen Modellen und frühen klinischen Studien eine vielversprechende Antitumoraktivität in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant. Inavolisib ist ein selektiver Inhibitor der PI3K-Kinase. In einer Phase-III-Studie mit Patientinnen mit PI3KCA-mutiertem HR-positivem/HER2-negativem

Mammakarzinom zeigte die Kombination aus Inavolisib, Fulvestrant und Palbociclib im Vergleich zur Kontrollkombination aus Fulvestrant, Palbociclib und Placebo einen signifikanten Überlebensvorteil: Das mediane OS betrug 34,0 vs. 27,0 Monate. Auch das PFS war unter Inavolisib deutlich verlängert (17,2 vs. 7,3 Monate) [Turner et al. 2025]. Inavolisib wurde bereits im Oktober 2024 von der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen [FDA 2024]. Der europäische Zulassungsantrag wird derzeit von der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) geprüft; das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) sprach im Mai 2025 eine positive Empfehlung aus [EMA 2025].

3.1 MÄNNER MIT FORTGESCHRITTENEM MAMMAKARZINOM

Aufgrund der geringen Inzidenz gibt es nur wenige gesicherte Erkenntnisse zur Therapie des männlichen Mammakarzinoms. Die meisten Studien sind retrospektiv und beruhen auf Einzelfällen, Fallserien oder Auswertungen von Krebsregistern. Der Einschluss von Männern in große Brustkrebsstudien ist dagegen eher die Ausnahme, da meistens nur eine sehr geringe Anzahl männlicher Patienten rekrutiert werden kann. Im Fall der Zulassungsstudien der CDK4/6-Inhibitoren beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten HR+/HER2-negativen Mammakarzinom wurden ausschließlich Frauen rekrutiert, dennoch ist Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmer ebenfalls zur Behandlung des männlichen, metastasierten bzw. fortgeschrittenen Mammakarzinoms zugelassen. In den (Zulassungs-)Studien der CDK4/6-Inhibitoren beim frühem HR+/HER2-negativen Mammakarzinom waren auch Männer eingeschlossen (siehe späteres Kapitel).

In einer retrospektiven Untersuchung von *Real-World*-Daten wurden Männer mit metastasiertem bzw. fortgeschrittenem Mammakarzinom identifiziert, die mit Palbociclib behandelt wurden. In der Erstlinie war die mediane Behandlungsdauer mit Palbociclib plus ET ($n = 37$; 8,5 Monate, 95%-KI: 4,4 – 13,0) länger als unter ET allein ($n = 214$; 4,3 Monate, 95%-KI: 3,0 – 5,7). Dies galt insbesondere für die Kombination aus Palbociclib mit Letrozol ($n = 26$; 9,4 Monate, 95%-KI: 4,4 – 14,0) im Vergleich zu einer Letrozol-Monotherapie ($n = 63$; 3,0

Monate, 95%-KI: 1,8 – 4,8). Die Daten zeigen, dass Männer von der Gabe von Palbociclib zusätzlich zu einer ET profitieren können, bei einem Sicherheitsprofil, das den früheren Beobachtungen bei Frauen entspricht [Bartlett et al. 2019, Kraus et al. 2022].

Die bislang größte Studie, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von Ribociclib in Kombination mit Letrozol zur Behandlung von Männern (*off-label*) sowie prä- und postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs ohne vorhergehende Hormontherapie untersucht, ist die **CompLEEment-1**, eine offene, multizentrische Phase-IIIb-Studie [De Laurentiis et al. 2021]. Die Ergebnisse zeigen, dass auch in der kleinen Subgruppe der Männer (39 von 3.246 Teilnehmenden) die Wirksamkeit von Ribociclib vergleichbar mit den Ergebnissen der Frauen war [Campone et al. 2022].

Alle bisherigen Studienergebnisse weisen darauf hin, dass das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der CDK4/6-Inhibitoren bei Männern und Frauen vergleichbar ist.

Abemaciclib ist seit 2022 und Ribociclib seit 2024 unter bestimmten Voraussetzungen zur Therapie des frühen Mammakarzinoms (siehe späteres Kapitel) für Männer und Frauen zugelassen.

3.2 METASTASIERUNGSTYPEN

Patientinnen mit viszeralen Metastasen haben eine schlechte Prognose, während eine Knochenmetastasierung mit einer verhältnismäßig günstigen Prognose assoziiert ist [Chen et al. 2017, Tabouret et al. 2012].

Die Wirksamkeit der drei CDK4/6-Inhibitoren wurde hinsichtlich der Metastasenlokalisation durch Subgruppenanalysen in allen Zulassungsstudien untersucht. Palbociclib verlängerte in Kombination mit Letrozol bzw. Fulvestrant das mediane PFS der Patientinnen im Vergleich zu einer ET-Monotherapie unabhängig vom Ort der Metastasierung [Cristofanilli et al. 2021, Finn et al. 2016]. Für die Kombinationstherapie von Ribociclib mit Letrozol bzw. Fulvestrant als auch für die Abemaciclib-Kombinationstherapien gegenüber der ET-Monotherapie war kein Einfluss

vom Ort der Metastasierung sowohl in Bezug auf das PFS als auch das OS nachweisbar [Goetz et al. 2017, Hortobagyi et al. 2016, Hortobagyi et al. 2018, Slamon et al. 2018, Sledge et al. 2020, Sledge et al. 2017, Tripathy et al. 2018].

Die **RIGHT-Choice**-Studie (NCT03839823) ist eine prospektive Phase-II-Studie, die eine Kombination aus einem CDK4/6-Inhibitor und ET mit einer Kombinations-CT bei 222 prä- und perimenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit aggressiven klinischen Merkmalen einer schnell fortschreitenden oder hochsymptomatischen Erkrankung, einschließlich viszeraler Krisen, verglich [Lu et al. 2024]. Eine viszerale Krise wird als eine schwere Organfunktionsstörung, die mit signifikanten Symptomen und einem raschen Fortschreiten der Erkrankung einhergeht, definiert [AGO 2025, Untch et al. 2020]. Dem Konsens der *Advanced Breast Cancer Fifth International Consensus Conference* (ABC5) zufolge reicht das alleinige Vorhandensein viszeraler Metastasen nicht aus, um die Diagnose einer viszeralen Krise zu stellen. Um die Kriterien zu erfüllen, müssen lebenswichtige Organe so stark geschädigt sein, dass eine potentiell lebensbedrohliche Situation vorliegt, in der ein schnelles und effektives Therapieansprechen nötig ist [Untch et al. 2020].

Die Studie verglich die Kombination aus Letrozol/Anastrozol, Goserelin und Ribociclib mit einer kombinierten CT (entweder Docetaxel/Capecitabin oder Paclitaxel/Gemcitabin oder Capecitabin/Vinorelbine). Die Erstlinienbehandlung mit Ribociclib und ET erzielte einen statistisch signifikanten PFS-Vorteil gegenüber der Kombinations-CT (21,8 vs. 12,8 Monate; Hazard Ratio: 0,61; 95%-KI: 0,43 – 0,87; p = 0,003) (**Abbildung 1**). Der PFS-Vorteil in den Subgruppen entsprach insgesamt dem der Gesamtpopulation; bei Patientinnen mit viszeraler Krise oder rezidivierter Erkrankung fiel der Nutzen jedoch geringer aus. Besonders ausgeprägt war der Effekt hingegen bei Patientinnen unter 40 Jahren, mit einer relativen Risikoreduktion für Progression oder Tod von 59 % [Lu et al. 2024].

Die Kombination von Ribociclib und ET zeigte eine längere Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) im Vergleich zur Kombinations-CT (18,6 vs. 9,1 Monate;

Hazard Ratio: 0,50; 95 %-KI: 0,36 – 0,68) mit ähnlicher TTR (Time To Response; 4,9 vs. 3,2 Monate; Hazard Ratio: 0,76; 95%-KI: 0,55 – 1,06) und objektiver Ansprechrate (ORR) in beiden Behandlungsgruppen (66,1 % vs. 61,8 %) [Lu et al. 2024].

Bei der Behandlung mit Ribociclib und ET wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt, während die Kombinations-CT mit einer höheren Rate an behandlungsbedingten Nebenwirkungen einherging, von denen viele die Lebensqualität beeinträchtigen.

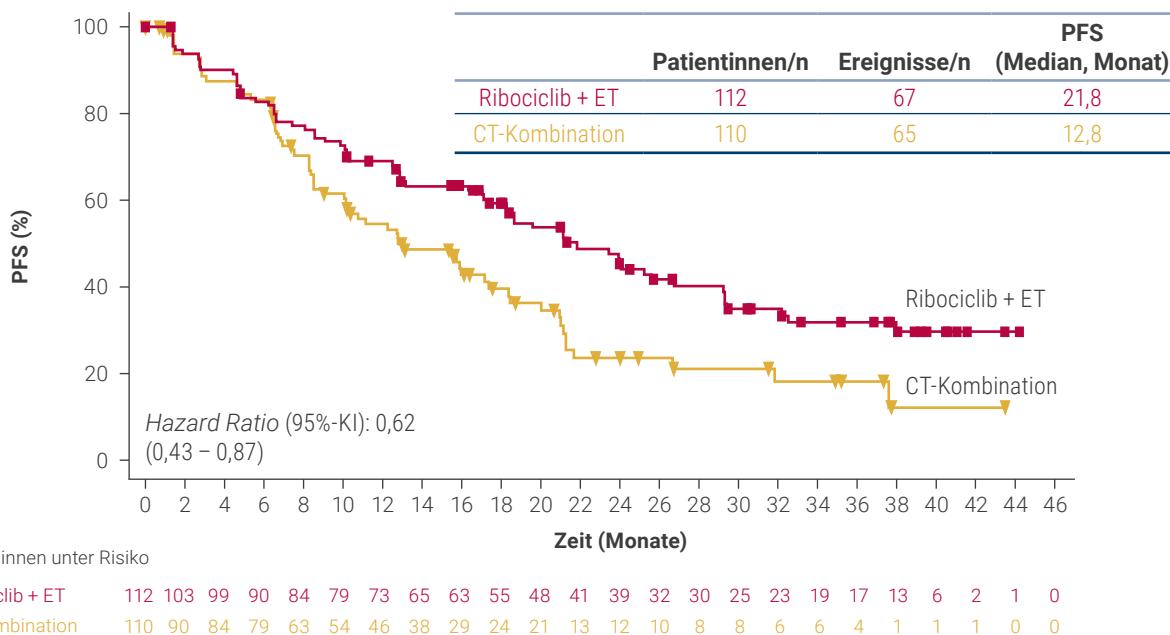


Abbildung 1: PFS der Patientinnen in der RIGHT-Choice-Studie unter Ribociclib + ET versus CT-Kombination. Modifiziert nach [Lu et al. 2024]. CT: Chemotherapie; ET: endokrinbasierte Therapie; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben.

3.3 DOSISREDUKTION

Das Management schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung erforderlich machen. In **Tabelle 2** sind die Standarddosierungen sowie reduzierten Dosen der drei CDK4/6-Inhibitoren zusammen

mit den Behandlungsschemata dargestellt. Die jeweiligen Kriterien für eine Dosisreduktion können den aktuellen Fachinformationen entnommen werden. Die verfügbaren Darreichungsformen sind unterschiedlich zwischen den Substanzen (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Dosierung und Behandlungsschemata der CDK4/6-Inhibitoren; modifiziert nach [Fachinfo-Service 2025, Fachinfo-Service 2024a, Fachinfo-Service 2024b]. *Sollte eine weitere Dosisreduktion erforderlich sein, ist die Behandlung abzubrechen (Palbociclib) oder dauerhaft zu beenden (Ribociclib).

CDK: Cyclin-abhängige Kinase.

Dosisniveau	Palbociclib (75/100/125 mg) für 21 aufeinander- folgende Tage	Ribociclib (200/400/600 mg) für 21 aufeinander- folgende Tage	Abemaciclib (50/100/150 mg) für 28 aufeinander- folgende Tage
Standarddosis	125 mg, 1 x täglich	600 mg, 1 x täglich	150 mg, 2 x täglich
1. Dosisreduktion	100 mg, 1 x täglich	400 mg, 1 x täglich	100 mg, 2 x täglich
2. Dosisreduktion	75 mg, 1 x täglich*	200 mg, 1 x täglich*	50 mg, 2 x täglich
Einnahme	3 Wochen, dann 1 Woche pausieren		Durchgängig

Ob eine Dosisreduktion die Wirksamkeit der CDK4/6-Inhibitoren verringert, ist eine Frage, die gerade aus Patientinnenperspektive große Relevanz hat. Die Daten der jeweiligen Zulassungsstudien weisen darauf hin, dass die durchgeführten Dosisanpassungen die Wirksamkeit aller CDK4/6-Inhibitoren in Bezug auf PFS nicht beeinträchtigen. Mit den Daten aus der PALOMA-2-Studie konnte gezeigt werden, dass Dosisänderungen von Palbociclib (+ Letrozol) keinen Einfluss auf das PFS hatten [Zheng et al. 2018]. Auch in der PALOMA-3-Studie, in der die Patientinnen mit einer Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant behandelt wurden, war das mediane

PFS der Populationen mit niedriger und hoher Palbociclib-Exposition vergleichbar [Sun et al. 2017]. In MONALEESA-3, -2 und -7 gab es weder einen Unterschied im PFS noch einen Unterschied im OS aufgrund unterschiedlicher Ribociclib-Dosierungen [De Laurentiis et al. 2020, Hart et al. 2022]. Auch unter reduzierter Abemaciclib-Dosierung konnte kein Unterschied im PFS festgestellt werden [Rugo et al. 2021].

Dennoch sollte die Behandlung mit der Standarddosis begonnen werden, da nur dann die maximale Wirksamkeit der CDK4/6-Inhibitoren gewährleistet ist.

4 NEBENWIRKUNGEN

Die häufigsten Nebenwirkungen unter der CDK4/6-Inhibitor-Therapie im Vergleich zur ET-Monotherapie betreffen Laborwertveränderungen. Daher wird ein behandlungsbegleitendes Routinemonitoring zur regelmäßigen Kontrolle des Blutbilds und der Leberfunktion empfohlen.

Obwohl die drei CDK4/6-Inhibitoren denselben Wirkmechanismus haben, gibt es Unterschiede in den individuellen Nebenwirkungsprofilen (**Tabelle 3**). Ein direkter Vergleich birgt jedoch stets ein Verzerrungspotenzial und ist daher mit Vorsicht zu interpretieren, da die Werte aus unterschiedlichen Studien stammen.

Tabelle 3. Ausgewählte Nebenwirkungen aufgeteilt nach allen Graden, Grad 3 bzw. Grad 4 der drei CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Letrozol; modifiziert nach [AGO 2025].

ALT; Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; NA: nicht angegeben; UE: unerwünschtes Ereignis.

UE, %	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Neutropenia	79,5/74,3/41,3	56,1/49,7/19,6	10,4/9,6/1,5
Leukopenia	39,0/32,9/20,8	24,1/19,8/7,3	0,7/1,2/0,3
Anemia	24,1/18,6/28,4	5,2/0,9/5,8	0,2/0,3/0
Thrombocytopenia	15,5/5,7/10,0	1,4/0,6/2,0	0,2/0/<1,0
Fatigue	37,4/36,5/40,1	1,8/2,1/1,8	0/0,3/0
Nausea	35,1/51,5/38,5	0,2/2,4/0,9	0/0/0
Vomiting	15,5/29,3/28,4	0,5/3,6/1,2	0/0/0
Diarrhea	26,1/35,0/81,3	1,4/1,2/9,5	0/0/0
Alopecia	32,9/32,3/26,6	-	-
Exantheme	17,8/17,1/14,0	0,9/0,6/<1,0	0/0/0
ALT elevated	9,9/15,6/15,6	1,7/7,5/5,8	0,1/1,8/0,3
AST elevated	9,7/15,0/15,0	2,5/4,8/3,0	0/0,9/0
Infections	60/50,3/39,1	6,0/3,6/4,0	1/0,6/0,9
QT-prolongation	NA/7,5/NA	NA/3,0/NA	NA/0/NA
	Palbociclib/Ribociclib/Abemaciclib	Palbociclib/Ribociclib/Abemaciclib	Palbociclib/Ribociclib/Abemaciclib

Wie eingangs erwähnt weisen Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib Unterschiede in der Kinase-Selektivität auf. Präklinische Experimente zur Arzneimittelexposition zeigten eine Hemmung von CDK4 und CDK6 mit halbmaximalen Hemmkonzentrationen (IC_{50}) von 9 – 11 nM und 15 nM (Verhältnis 1:1,5) für Palbociclib, 10 nM und 39 nM (1:4) für Ribociclib und 2 nM und 9,9 nM (1:5) für Abemaciclib [Braa et al. 2021]. Abemaciclib hat die höchste Affinität und ist ungefähr fünfmal stärker affin zu CDK4 als zu CDK6, was erklären könnte, dass Abemaciclib im Vergleich zu den anderen Inhibitoren eine geringere hämatologische Toxizität aufweist. Im Gegensatz zu Palbociclib und Ribociclib erwies sich Abemaciclib auch als potenter Inhibitor von CDK9. Die CDK9-Hemmung könnte möglicherweise die Kaskade

der durch die Glykogensynthase-Kinase 3 (GSK 3) vermittelten Wirkungen von Abemaciclib verändern, was zu der beobachteten spezifischen intestinalen Toxizität führen könnte [Braal et al. 2021].

Höhergradige Nebenwirkungen erfordern in der Regel eine Reduktion der Dosierung oder eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung, bis die Beschwerden weitestgehend abgeklungen sind. Nähere Informationen zum Vorgehen können den aktuellen Fachinformationen entnommen werden.

Tabelle 4 fasst wichtige Nebenwirkungen sowie deren Prävention bzw. Überwachung bei einer Therapie mit den drei CDK4/6-Inhibitoren zusammen.

Tabelle 4. Überwachung bzw. Prävention wichtiger Nebenwirkungen; modifiziert nach [Fachinfo-Service 2025, Fachinfo-Service 2024a, Fachinfo-Service 2024b].

EKG: Elektrokardiogramm; ILD: interstitielle Lungenkrankheit; VTE: venöse Thromboembolie.

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
Diarröh		Keine Prophylaxe; bei Bedarf Behandlung mit Antidiarrhoika; Erhöhung der oralen Flüssigkeitszufuhr; Ärzt:in benachrichtigen	
Hepatobiliäre Toxizität		Kontrolle der Leberwerte vor Beginn der Therapie, während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen erneut, zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und wenn klinisch erforderlich	Kontrolle der Leberwerte vor Beginn der Therapie, alle 2 Wochen während der ersten 2 Monate, monatlich während der nächsten 2 Monate und wenn klinisch indiziert
Verlängerung des QT-Intervalls		EKG vor Beginn der Therapie, an Tag 14 des 1. Zyklus, zu Beginn des 2. Zyklus und wenn klinisch erforderlich; Kontrolle der Komedikation (zusätzliche Medikamente mit Effekten auf das QT-Intervall)	
Neutropenie	Großes Blutbild vor Beginn der Therapie, dann an Tag 1 und 15 von Zyklus 1 bzw. 2 und wenn klinisch indiziert	Großes Blutbild vor Beginn der Therapie, während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen, danach jeweils zu Beginn der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich	Großes Blutbild vor Beginn der Therapie, alle 2 Wochen während der ersten 2 Monate, monatlich während der nächsten 2 Monate und wenn klinisch indiziert
VTE			Überwachung auf Anzeichen und Symptome, die auf eine VTE hinweisen, und behandeln, wenn medizinisch angemessen
ILD/Pneumonitis		Überwachung auf Anzeichen und Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen, und behandeln, wenn medizinisch angemessen	

5 WIRKSAMKEIT DER CDK4/6-INHIBTOREN IN KLINISCHEN STUDIEN BEI PATIENTINNEN MIT FRÜHEM HR+/HER2-MAMMAKARZINOM

Die ET-Monotherapie bildet neben der CT derzeit die Grundlage der adjuvanten Behandlung eines HR+/HER2-negativen frühen Mammakarzinoms [Acheampong et al. 2020, Pistilli et al. 2022]. Eine CT wird bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko, z. B. bei ausgeprägtem Lymphknotenbefall oder bei hohem Risiko entsprechend eines Genexpressionstests indiziert [AGO 2025]. Die Risikostratifizierung kann beispielsweise

anhand der Tumogröße, dem *Grading*, der Histologie oder der Bestimmung von Proliferationsmarkern oder Genexpressionsprofilen erfolgen [AGO 2025]. Obwohl die meisten Patientinnen in der frühen Situation mit bestehenden Therapien geheilt werden können, erleiden noch immer viele Patientinnen mit entsprechenden Risikofaktoren ein Rezidiv. Der deutliche Nutzen der Kombination aus CDK4/6-Inhibitoren und ET in der

Behandlung des metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms führte zu der Annahme, dass eine Hinzunahme von CDK4/6-Inhibitoren zur ET auch in der adjuvanten Situation das *Outcome* verbessert. Obwohl das Risiko eines Rezidivs innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Diagnose am höchsten ist, tritt bei mehr als der Hälfte der Patientinnen, die ein Rezidiv entwickeln, dieses erst nach dem Fünf-Jahres-Zeitraum auf [Slamon et al. 2023a]. Daher wurden mit den CDK4/6-Inhibitoren mehrere randomisierte Phase-III-Studien durchgeführt, die zum Ziel hatten, Rezidive zu vermeiden und Patientinnengruppen zu identifizieren, die ein erhöhtes Rezidivrisiko und einen gesteigerten Nutzen von einer endokrinen Kombinationstherapie haben könnten.

Die Studiendesigns und Patientinnenpopulationen unterschieden sich teilweise deutlich voneinander (**Abbildung 2**).

In der monarchE-Studie (Abemaciclib; NCT03155997) wurden 5.367 prä- oder postmenopausale Frauen und Männer mit frühem HR+/HER2-negativen Mammakarzinom mit

- hohem Rezidivrisiko und mindestens vier positiven axillären Lymphknoten
- oder ein bis drei positiven axillären Lymphknoten und mindestens einem der folgenden Kriterien

AJCC Anatomisches Staging	TNM-Klassifizierung	monarchE	NATALEE
Stadium IIA beinhaltet Tumoren < 2 cm mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten oder Tumoren 2 – 5 cm ohne Lymphknoten-Beteiligung.	Stadium IIA	T0N1 (-) ^b	+
Stadium IIB beinhaltet Tumoren 2 – 5 cm mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten oder Tumoren > 5 cm ohne Lymphknoten-Beteiligung.	Stadium IIB	T1N1 T2N0 T2N1 T3N0	+
Stadium III beinhaltet Tumoren mit ≥ 4 befallenen Lymphknoten oder Tumoren mit Haut-/Thoraxwandbeteiligung unabhängig vom Lymphknoten-Befall.	Stadium IIIA Stadium IIIB Stadium IIIC	T0N2 T1N2 T2N2 T3N1 T3N2 T4N0 T4N1 T4N2 Jede TN3	(-) ^a + + + + + + + + + + + + + + +

AJCC Anatomisches Staging	TNM-Klassifizierung	monarchE	NATALEE
Stadium IIA beinhaltet Tumoren < 2 cm mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten oder Tumoren 2 – 5 cm ohne Lymphknoten-Beteiligung.	Stadium IIA	T0N1 (-) ^b	+
Stadium IIB beinhaltet Tumoren 2 – 5 cm mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten oder Tumoren > 5 cm ohne Lymphknoten-Beteiligung.	Stadium IIB	T1N1 T2N0 T2N1 T3N0	+
Stadium III beinhaltet Tumoren mit ≥ 4 befallenen Lymphknoten oder Tumoren mit Haut-/Thoraxwandbeteiligung unabhängig vom Lymphknoten-Befall.	Stadium IIIA Stadium IIIB Stadium IIIC	T0N2 T1N2 T2N2 T3N1 T3N2 T4N0 T4N1 T4N2 Jede TN3	(-) ^a + + + + + + + + + + + + + + +

Abbildung 2: Unterschiede in den Studienpopulationen der Studien, die den primären Endpunkt erreicht haben (MonarchE- und NATALEE-Studie) dargestellt anhand der TNM- und AJCC-Klassifikation, modifiziert nach [Slamon et al. 2023a]. ^aNur wenn Grad 3 vorliegt oder Grad 2 mit einem Ki67-Wert ≥ 20 % oder hohem genetischen Risiko; ^bnur wenn Grad 3 vorliegt oder wenn der Ki67-Wert ≥ 20 % beträgt; ^cnur wenn die Tumogröße ≥ 5 cm ist oder Grad 3 vorliegt oder der Ki67-Wert bei ≥ 20 % liegt.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; TNM: Tumogröße/Nodalstatus/Metastasierung.

- Tumogröße von mindestens 5 cm,
- histologischer Grad 3 oder
- Ki67 von mindestens 20 %

eingeschlossen [Johnston et al. 2020, Johnston et al. 2022].

In der NATALEE-Studie (Ribociclib, NCT03701334) wurden 5.101 Frauen und Männer mit frühem HR+/HER2-negativen Mammakarzinom mit einem Tumorstadium IIIB oder III und einem Tumorstadium IIA mit N1 oder N0 (wenn Grad 3 vorliegt oder Grad 2 mit einem Ki67-Wert ≥ 20 % oder hohem genetischen Risiko) eingeschlossen (**Abbildung 2**) [Slamon et al. 2023a, Slamon et al. 2023b]. Ein hohes Rezidivrisiko war also definiert, wenn einer der folgenden Faktoren zutraf:

- ≥ 1 Lymphknoten betroffen (N+)
- Tumor > 5 cm (N0)
- Tumor > 2 – 5 cm (N0), wenn:
 - G2 mit hohem genetischem Risiko oder Ki-67 ≥ 20 %
 - G3

Somit wurden in den beiden Studien unterschiedliche Patientengruppen betrachtet: Während die monarchE-Studie den Fokus auf Patient*innen mit höherem lymphatischem Befall und zusätzlichen Risikofaktoren legte, erfasste die NATALEE-Studie ein breiteres Spektrum an Risikoprofilen [Slamon et al. 2023b].

In der **monarchE**-Studie konnte bereits zur ersten Interim-Analyse (medianes Follow-up 15,5 Monate) durch eine zweijährige Kombinationstherapie aus Abemaciclib und einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen die Rate an Rezidiven nach 2 Jahren um etwa 25 % gesenkt werden (invasives krankheitsfreies Überleben [iDFS]: 92,2 vs. 88,7 %; Hazard Ratio: 0,75; p = 0,01) [Johnston et al. 2020]. Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Das Risiko für Fernmetastasen (*Distant Recurrence-Free Survival* [DRFS]) verringerte sich im gleichen Zeitraum in der Abemaciclib-Gruppe um 28,3 % im Vergleich zum Kontrollarm (93,6 vs. 90,3 %; Hazard Ratio: 0,72; p = 0,085). Es gab keine subgruppenspezifischen Unterschiede im klinischen Ergebnis. Eine Interimsanalyse mit einem medianen Follow-up von 42,0 Monaten zeigte einen deutlichen *Carry-over-Effekt*: Der

Nutzen von Abemaciclib hielt auch über den zweijährigen Behandlungszeitraum an [Johnston et al. 2022]. Dies bestätigte sich auch in der vorab definierten Fünf-Jahres-Analyse [Rastogi et al. 2024]. Die fortgesetzte Nachbeobachtung zeigte zum Zeitpunkt der 7-Jahres-Analyse (medianes Follow-up 76 Monate) einen anhaltenden Vorteil der Kombinationstherapie, mit einem Hazard Ratio 0,73 (95%-KI: 0,66 – 0,82) für das iDFS und einem Hazard Ratio 0,74 (95%-KI: 0,66 – 0,84) für das DRFS. Die kontinuierliche Trennung der Überlebenskurven führte zu einer zunehmenden absoluten Verbesserung über die Zeit: iDFS um 5,9 % nach vier Jahren (85,9 % vs. 80,0 %), um 6,6 % nach fünf Jahren (83,1 % vs. 76,5 %) und um 6,5 % nach sieben Jahren (77,4 % vs. 70,9 %) (**Abbildung 3**) [Johnston et al. 2025]. Bei der Analyse des OS zeigte sich ein statistisch sig-

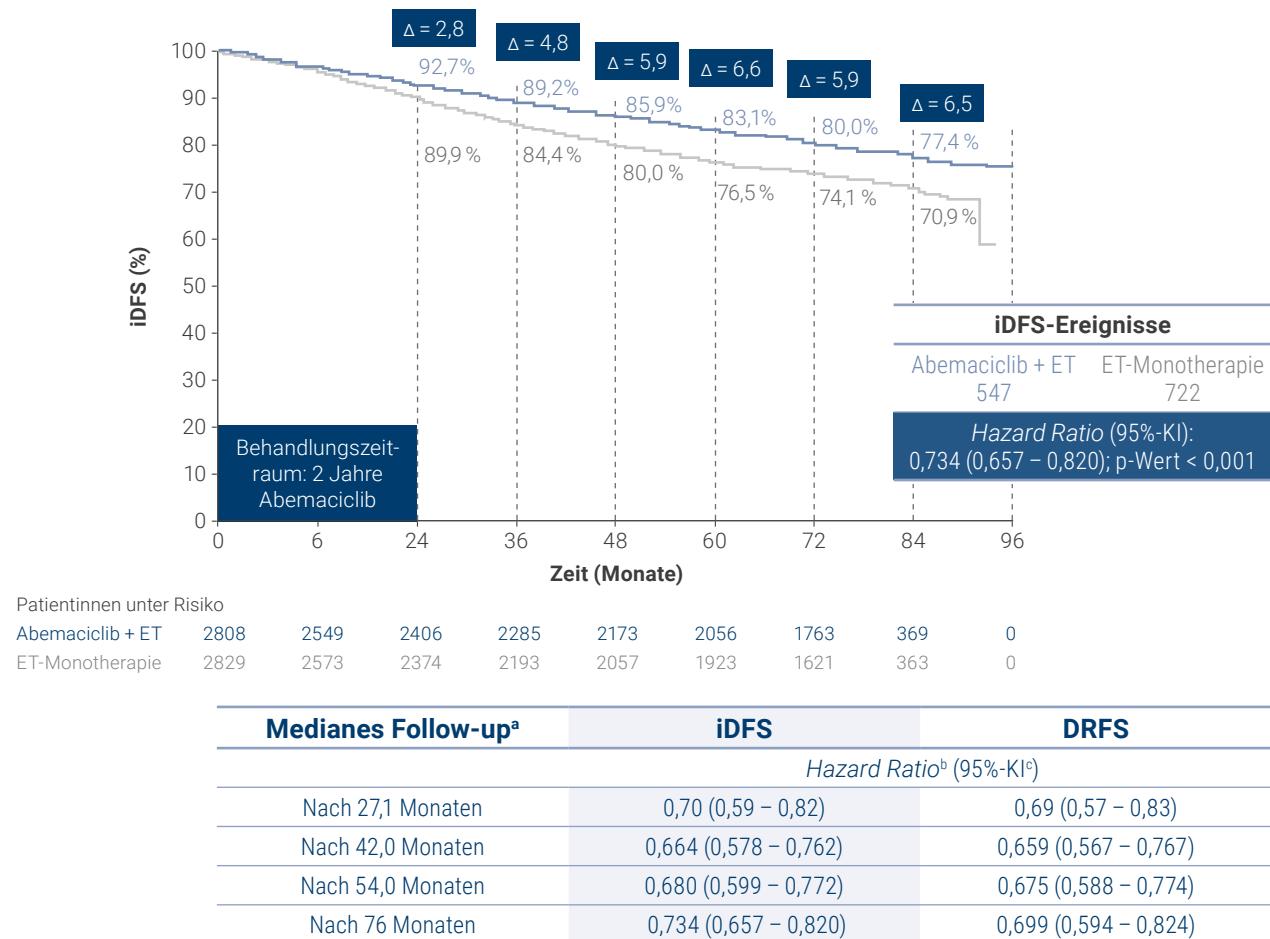


Abbildung 3: iDFS der **monarchE**-Studie zu verschiedenen Zeitpunkten. Oben Kaplan-Meier-Kurve der iDFS-Ergebnisse, unten Hazard Ratio von iDFS und DRFS; modifiziert nach [Harbeck et al. 2021, Johnston et al. 2022, Rastogi et al. 2024; Johnston et al. 2025]. **a** Bezogen auf den Endpunkt iDFS. **b** Als Post-hoc-Analyse wurde eine stückweise Hazard Ratio mithilfe eines stückweisen exponentiellen Modells geschätzt, um die jährliche Größe des Behandlungseffekts zu bewerten. **c** Die 95% glaubwürdigen Intervalle wurden unter Verwendung von gleichen Tails in den posterioren Stichproben bayesianischer exponentieller Modelle berechnet.

DRFS, *Distant Recurrence-Free Survival*; ET, endokrinbasierte Therapie; iDFS, invasives krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall.

nifikanter Vorteil bezüglich weniger Todesfällen in der Abemaciclib-Gruppe (301 vs. 360). Abemaciclib in Kombination mit ET verringerte das Mortalitätsrisiko um 15,8 % im Vergleich zu ET-Monotherapie. Neue Sicherheitssignale wurden nicht festgestellt.

Das Sicherheitsprofil entsprach früheren Beobachtungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarröh (97,9 %), Neutropenie (46,0 %) und Fatigue (40,9 %) in der Abemaciclib-Gruppe. Venöse Thromboembolien (VTE) wurden bei 2,5 % der Patientinnen in der Abemaciclib-Gruppe und bei 0,7 % in der Kontrollgruppe berichtet. Nebenwirkungen des Grades 3 und höher traten bei 65,4 % der Patientinnen, die Abemaciclib erhielten, im Vergleich zu 26,0 % in der Kontrollgruppe auf. Die häufigsten Nebenwirkungen des Grades 3 und höher in der Abemaciclib-Gruppe waren Neutropenie (19,6 %), Leukopenie (11,4 %) und Diarröh (7,8 %). Bei 61,7 % der Patientinnen kam es aufgrund von Nebenwirkungen zur Unterbrechung der Abemaciclib-Therapie und bei 43,6 % wurden Dosisanpassungen vorgenommen [Johnston et al. 2023]. Eine Beendigung der Abemaciclib-Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 18,5 % der Patientinnen (8,9 % davon nach einer Dosisreduktion) [Johnston et al. 2022].

Die Anfangsdosis von Abemaciclib in der monarchE-Studie betrug – wie auch in der metastasierten Situation – 150 mg 2 x täglich.

Die **PALLAS**-Studie (NCT02513394) untersuchte den Einsatz von Palbociclib in der adjuvanten Therapie und schloss 5.760 Patientinnen mit HR+/HER2-negativem fröhlem Mammakarzinom ein. Die Studie zeigte keinen signifikanten Vorteil für den Einsatz von Palbociclib in Bezug auf das iDFS (*Hazard Ratio*: 1,02; 95%-KI: 0,85 – 1,24; *p* = 0,79) [Mayer et al. 2021].

Eine weitere Studie – die **PENELOPE-B**-Studie – untersuchte den Einsatz von Palbociclib als postneoadjuvante Therapie und umfasste insgesamt 1.250 Patientinnen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42,8 Monaten verbesserte Palbociclib das iDFS im Vergleich zu Placebo in Kombination mit ET nicht (*Hazard Ratio*: 0,93, 95%-KI: 0,74 – 1,17) [Loibl et al. 2021].

Die **NATALEE**-Studie umfasste 5.101 Männer und Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in einem

frühen Stadium (IIA, IIB oder III), die ein erhöhtes Rezidivrisiko hatten. Die Teilnehmenden erhielten über drei Jahre 400 mg Ribociclib (täglich drei Wochen lang, gefolgt von einer Woche Pause). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44,2 Monaten hatten 62,8 % der Patientinnen die dreijährige Ribociclib-Therapie abgeschlossen, während 20 % der Patientinnen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig beendeten [Fasching et al. 2024]. Nach einem medianen Follow-up von 55,4 Monaten zeigte die Kombination von Ribociclib und NSAI einen signifikanten Vorteil für das iDFS im Vergleich zu alleiniger NSAI-Therapie (*Hazard Ratio*: 0,716; 95%-KI: 0,618 – 0,829; *p* < 0,0001) (**Abbildung 4**) [Crown et al. 2025]. Nach drei Jahren lagen die iDFS-Raten bei 90,8 % für die Kombinationstherapie im Vergleich zu 88,0 % für die alleinige NSAI-Gruppe, was einer absoluten Verbesserung von 2,7 % entspricht. Nach fünf Jahren betrugen die iDFS-Raten 85,5 % für die Ribociclib-Gruppe im Vergleich zu 81,0 % für die NSAI-Gruppe, entsprechend einer absoluten Verbesserung von 4,5 %.

Der iDFS-Vorteil zeigte sich in allen klinisch relevanten Untergruppen, einschließlich des nodalen Status und des Tumorstadiums. Auch das DRFS zeigte einen Vorteil für die Kombinationstherapie, mit einer *Hazard Ratio* von 0,70 (95%-KI: 0,59 – 0,82). Die Daten für das OS sind noch nicht ausgereift, zeigten jedoch einen Trend zugunsten von Ribociclib (*Hazard Ratio*: 0,80; 95%-KI: 0,64 – 1,00). Die Sicherheitsprofile der beiden Gruppen waren konsistent mit vorherigen Analysen [Crown et al. 2025].

Die Ribociclib-Medikation wird in der lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Situation mit einer Anfangsdosis von 600 mg gestartet. Im adjuvanten Setting erhielten die Patientinnen laut NATALEE-Protokoll hingegen 400 mg Ribociclib als initiale Dosis. Das Einnahmeschema (drei Wochen Therapie, gefolgt von einer Woche Pause) blieb unverändert. Bei der Untersuchung von Ribociclib im adjuvanten Setting sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. Es wurde im adjuvanten Setting eine geringere Rate an dosisabhängigen Toxizitäten wie Neutropenie und QTc-Verlängerung (insbesondere des Grades 3 oder mehr) beobachtet (**Abbildung 5**) [Burris et al. 2021, Slamon et al. 2024b]. Ein verlängertes QTc-Intervall von > 500 ms

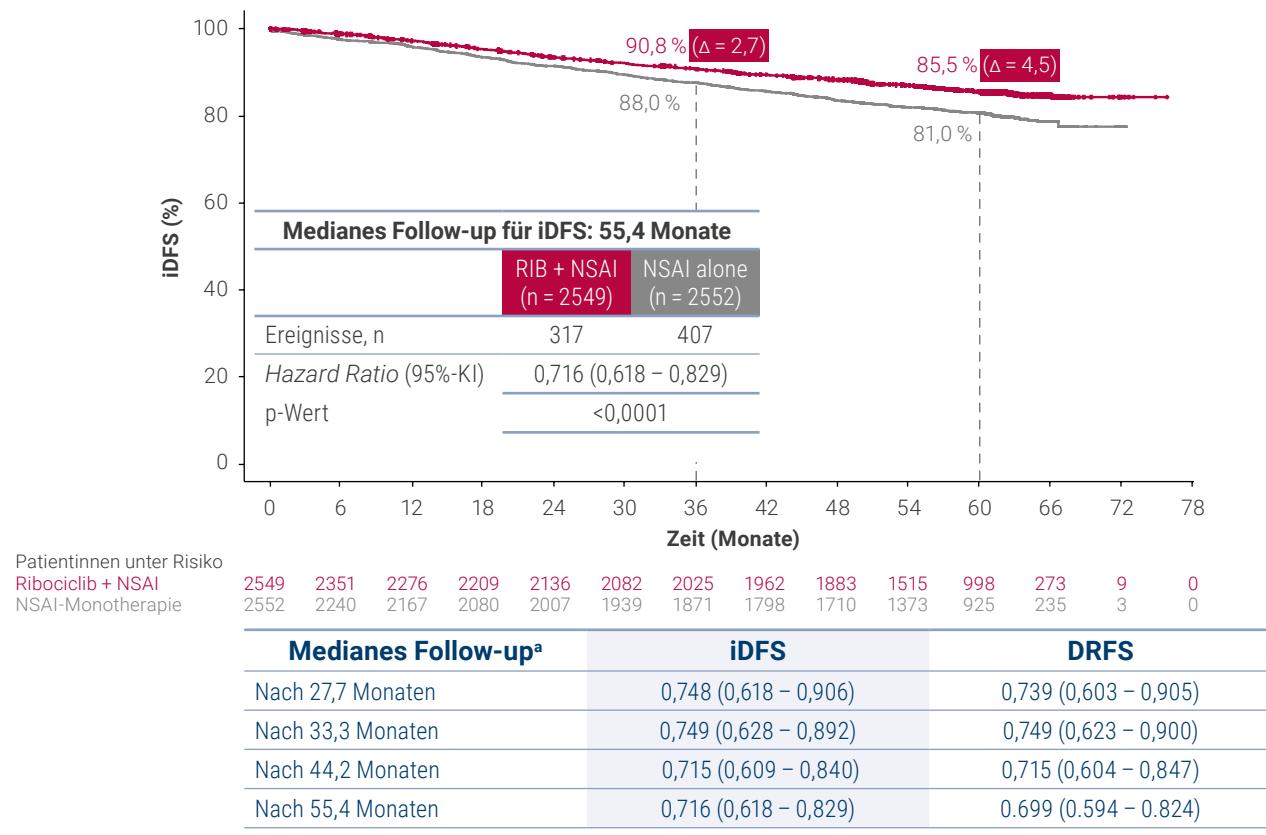


Abbildung 4: iDFS der NATALEE-Studie; modifiziert nach [Slamon et al. 2024a, Fasching et al. 2024, Hortobagyi et al. 2025, Crown et al. 2025]. ^a Bezogen auf den Endpunkt iDFS.

iDFS: invasives krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse unter Ribociclib + ET

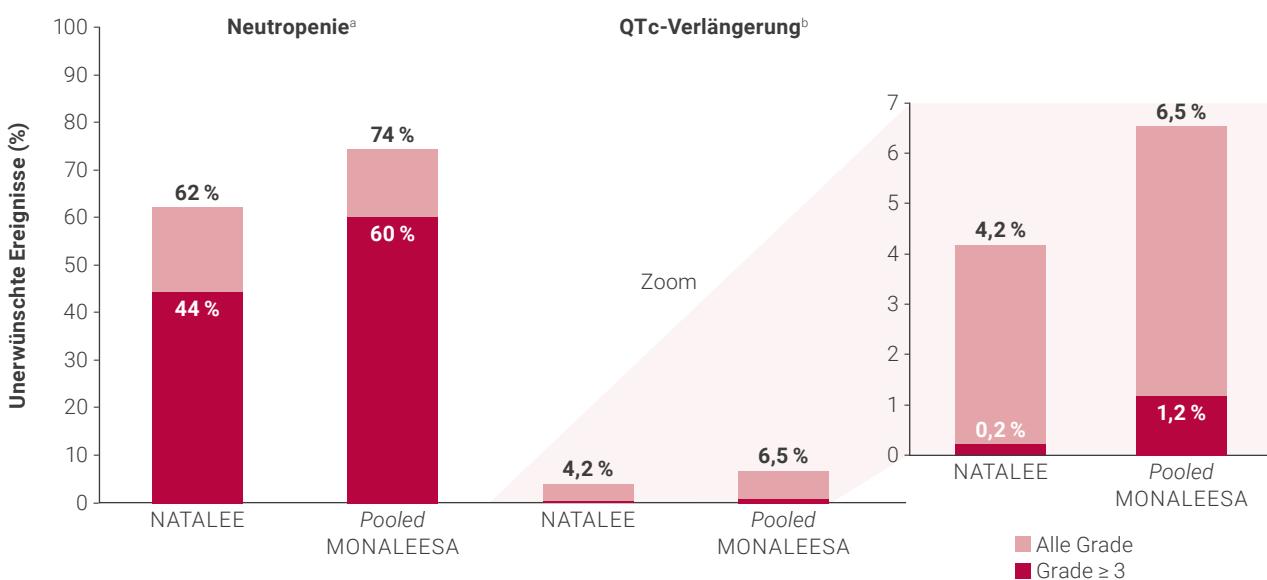


Abbildung 5: Neutropenie und QTc-Verlängerung in der NATALEE-Studie im Vergleich zu den gepoolten Daten der MONALEESA-Studien; modifiziert nach [Slamon et al. 2023b]. ^aDies ist ein Sammelbegriff, der Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl kombiniert. ^bDies ist ein bevorzugter Begriff.

ET: endokrinbasierte Therapie.

war sowohl in der Gruppe Ribociclib in Kombination mit ET als auch in der Gruppe ET allein selten (0,1 % vs. < 0,1 %), ebenso wie ein Anstieg von > 60 ms (0,8 % vs. 0,1 %).

Auf dem ASCO-Treffen 2023 wurde diskutiert, dass die bislang vorhandene Evidenz aus den monarchE- und NATALEE-Studien eine Ersetzung der CT durch eine ET-basierte Therapie nicht ausreichend unterstützt [Harbeck 2023]. Sowohl in der monarchE- als auch in der NATALEE-Studie erhielten 90 bis 95 % der Patientinnen eine (neo)adjuvante CT. Beide Studien benötigen eine längere Nachbeobachtung, um den Langzeiteffekt der adjuvanten CDK4/6-Inhibitoren, insbesondere für einzelne Untergruppen, festzustellen und um den Einfluss auf das Gesamtüberleben beurteilen zu können.

5.1 ZULASSUNGSSITUATION DER CDK4/6-INHIBTOREN BEIM FRÜHEN MAMMAKARZINOM

Aufgrund der gezeigten Studienergebnisse wurden Abemaciclib und Ribociclib in bestimmten, jedoch unterschiedlichen Situationen zur Behandlung des

frühen Mammakarzinom zugelassen. Palbociclib ist aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms zugelassen. Im Jahr 2022 wurde Abemaciclib in Kombination mit ET zur adjuvanten Behandlung von Männern und Frauen mit HR+/HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die ET zusätzlich mit einem GnRHa kombiniert werden [Fachinfo-Service 2024a]. Ribociclib wurde im November 2024 zur adjuvanten Behandlung von Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Es wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer eingesetzt. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sowie bei Männern ist zusätzlich die Gabe eines GnRHa erforderlich [Fachinfo-Service 2025].

Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Patient*innencharakteristika analog der beiden Zulassungsstudien sollte laut den Empfehlungen der AGO Abemaciclib für zwei bzw. Ribociclib für drei Jahre (LoE 1b, AGO+) eingesetzt werden. Die kombinierte ET sollte für insgesamt fünf bis zehn Jahre (je nach klinischer Indikation) verabreicht werden [AGO 2025]

6 FAZIT

Alle drei CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind zur dualen Blockade in Kombination mit einer ET beim metastasierten und lokal fortgeschrittenen HR+/HER2-negativen Mammakarzinom bei Frauen zugelassen[#]. Alle Substanzen verlängerten das PFS im Vergleich zur ET-Monotherapie; Ribociclib und Abemaciclib darüber hinaus auch das OS. Die Wirksamkeit der CDK4/6-Inhibitoren ist unabhängig von der Lokalisation der Metastasen und von der Vortherapie gegeben. Ein Erhalt der Wirksamkeit im Fall einer Dosisreduktion konnte ebenfalls bei allen drei Substanzen anhand der PFS-Ergebnisse nachgewiesen werden.

Studien zum Einsatz der drei CDK4/6-Inhibitoren in der Therapie des frühen Mammakarzinoms kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während Abemaciclib und Ribociclib unter bestimmten Voraussetzungen auch im adjuvanten Setting zugelassen sind[#], wurde der primäre Endpunkt der Palbociclib-Studien nicht erreicht.

Der Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in der adjuvanten Situation wird in den nächsten Jahren zeigen, welche Konsequenzen hieraus für deren Einsatz im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium entstehen könnten. In Zukunft sollte ein besseres Verständnis

[#]Die genauen Zulassungen der einzelnen Wirkstoffe sind in Kapitel 3 bzw. Kapitel 5 genannt.

dafür entwickelt werden, welche Patientinnen basierend auf ihrem Risiko von der (zusätzlichen) Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren profitieren können und welche auch mit den bestehenden Therapien rezidivfrei bleiben können. Zukünftige Studien werden erforderlich sein, um diese und andere offene Fragen zu beantworten.

Die Therapielandschaft des frühen und fortgeschrittenen HR+/HER2-negativen Mammakarzinom könnte sich durch zusätzliche Therapieoptionen mit Zulassung neuer Substanzen und/oder Behandlungskonzepte in der nahen Zukunft wesentlich verändern.

7 LITERATUR

- Acheampong T**, Kehm RD, Terry MB, et al. Incidence trends of breast cancer molecular subtypes by age and race/ethnicity in the US from 2010 to 2016. JAMA Netw Open 2020;3(8):e2013226
- AGO**. Guidelines Breast Version 2025.1D. Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.
- AWMF**. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032 – 045OL. 2021. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>, abgerufen am: 30.01.2025
- Barroso-Sousa R**, Shapiro GI, Tolaney SM. Clinical development of the CDK4/6 inhibitors ribociclib and abemaciclib in breast cancer. Breast Care 2016;11(3):167 – 73
- Bartlett CH**, Mardekian J, Yu-Kite M, et al. Real-world evidence of male breast cancer (BC) patients treated with palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET). Journal of Clinical Oncology 2019;37(15_suppl):1055
- Braal CL**, Jongbloed EM, Wilting SM, et al. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: similarities and differences. Drugs 2021;81(3):317 – 31
- Burris HA**, Chan A, Bardia A, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Br J Cancer 2021;125(5):679 – 86
- Campone M**, De Laurentiis M, Zamagni C, et al. Ribociclib plus letrozole in male patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: subgroup analysis of the phase IIIb CompLEEment-1 trial. Breast Cancer Res Treat 2022; 193(1):95 – 103
- Chen MT**, Sun HF, Zhao Y, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. Sci Rep 2017;7(1):9254
- Cristofanilli M**, Rugo HS, Im SA, et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. Journal of Clinical Oncology 2021;39:1000
- Cristofanilli M**, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17(4):425 – 39
- Crown J**, Stroyakovskii D, Yardley DA, et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival. ESMO Open 2025;10(11):105858.
- De Laurentiis M**, Borstnar S, Campone M, et al. Full population results from the core phase of CompLEEment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. Breast Cancer Res Treat 2021;189(3):689 – 99
- De Laurentiis M**, de la Cruz Merino L, Hart L, et al. Impact of ribociclib dose reduction on overall survival in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in MONALEESA-3 and -7 ESMO Virtual Congress 2020;Abstract #331P – ePoster
- EMA**. CHMP summary of positive opinion for Itovébi. 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/itovebi>. Abgerufen am 14.07.2025
- Engler T**, Fasching PA, Lüftner D, et al. Implementation of CDK4/6 inhibitors and its influence on the treatment landscape of advanced breast cancer patients – data from the real-world registry PRAEGNANT. Geburtshilfe Frauenheilkd 2022;82(10):1055 – 67
- Fachinfo-Service**. Ribociclib 200 mg Filmtabletten. Stand April 2025; 2025 www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.07.2025
- Fachinfo-Service**. Abemaciclib 50/100/150 mg Filmtabletten. Stand Juli 2024. 2024a. www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.07.2025
- Fachinfo-Service**. Palbociclib 75/100/125 mg Filmtabletten. Stand Oktober 2024. 2024b. www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.07.2025
- Fasching PA**, Delea TE, Lu YS, et al. Matching-adjusted indirect comparison of ribociclib plus fulvestrant versus palbociclib plus letrozole as first-line treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. Cancer Manag Res 2021;13:8179 – 89
- Fasching PA**, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR+/HER2- early breast cancer: 4-year outcomes from the NATALEE trial. 2024 European Society for Medical Oncology Congress (ESMO)2024 European Society for Medical Oncology Congress (ESMO), Barcelona, 2024
- Fasching PA**, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in hormone receptor-positive/ERBB2-negative early breast cancer: 4-year outcomes from the NATALEE randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2025 Sep 25:e253700. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.3700.
- FDA**. FDA approves inavolisib with palbociclib and fulvestrant for endocrine-resistant, PIK3CA-mutated, HR-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. 2024. Online verfügbar unter <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-inavolisib-palbociclib-and-fulvestrant-endocrine-resistant-pik3ca-mutated-hr-positive>, abgerufen am: 30.01.2025
- Finn RS**, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375(20):1925 – 36
- Gao JJ**, Cheng J, Prowell TM, et al. Overall survival in patients with breast cancer treated with a CDK 4/6 inhibitor plus fulvestrant: A U.S. Food and Drug Administration pooled analysis. Journal of Clinical Oncology 2021;39(15_suppl):1055
- Gennari A**, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2021;32(12):1475 – 95
- George MA**, Qureshi S, Omene C, et al. Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. Front Oncol 2021;11:693104
- Goetz MP**, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 2017;35(32):3638 – 46
- Goetz MP**, Toi M, Huober J, et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. Ann Oncol. 2024;35(8):718 – 727

- Gradishar WJ**, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(6):594 – 608
- Harbeck N**, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1571 – 1581
- Harbeck N**. Cyclin'rought the inhibitors. ASCO annual meeting 2023;Oral presentation
- Harbeck N**, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):66
- Hart LL**, Bardia A, Beck JT, et al. Impact of ribociclib (RIB) dose modifications (mod) on overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) in MONALEESA(ML)-2. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16_suppl):1017
- Hortobagyi GN**, Lacko A, Sohn J, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol*. 2025;36(2):149 – 157
- Hortobagyi GN**. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol* 2021;32(suppl_5):S1 283 – S3 46
- 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(18):1738 – 48
- Hortobagyi GN**, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(7):1541 – 7
- Im S-A**, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):307 – 16
- Johnston SRD**, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology* 2020;38(34):3987 – 98
- Johnston SRD**, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(1):77 – 90
- Johnston SRD**, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022
- Johnston SRD**, et al. Adjuvant abemaciclib in high-risk early breast cancer: updated results from the monarchE trial. 2025 European Society for Medical Oncology Congress (ESMO), Barcelona, 2025.
- Kalinsky K**, Accordini MK, Chiuzan C, et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(17_suppl):LBA1004-LBA
- Kraus AL**, Yu-Kite M, Mardekian J, et al. Real-world data of palbociclib in combination with endocrine therapy for the treatment of metastatic breast cancer in men. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111(1):302 – 9
- Loibl S**, Marmé F, Martin M, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer-the Penelope-B trial. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1518 – 30
- Lu Y-S**, Mahidin EIBM, Azim H, et al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor -Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 -Negative Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2024;42(23):2812 – 21
- Lu YS**, Im SA, Colleoni M, et al. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with HR(+)/HER2(-) advanced breast cancer in MONALEESA-7: a phase III randomized clinical trial. *Clin Cancer Res* 2021; 10.1158/1078 – 0432. CCR-21 – 3032
- Mayer EL**, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(2):212 – 22
- Nabieva N**, Fasching PA. Endocrine treatment for breast cancer patients revisited-history, standard of care, and possibilities of improvement. *Cancers (Basel)* 2021;13(22):5643
- Pistilli B**, Lohrisch C, Sheade J, et al. Personalizing adjuvant endocrine therapy for early-stage hormone receptor-positive breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022;42:1 – 13
- Rastogi P**, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *JCO* 2024;42(9):987 – 993
- RKI**. 2021. Krebs in Deutschland für 2019/2020. Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c550_brust.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 30.01.2025
- RKI**. Brustkrebs (Mammakarzinom). Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html, abgerufen am: 04.02.2025
- Rugo HS**, Cristofanilli M, Loibl S, et al. Predictors of efficacy in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Subgroup analyses of PALOMA-3. 2020 European Breast Cancer Conference. 2020;Abstract 9
- Rugo HS**, Haltner A, Zhan L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of palbociclib versus ribociclib and abemaciclib in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer. *J Comp Eff Res* 2021;10(6):457 – 67
- Sammons SL**, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- advanced breast cancer and CDK4/6 inhibitors: mode of action, clinical activity, and safety profiles. *Curr Cancer Drug Targets* 2017;17(7):637 – 49
- Setiawan VW**, Monroe KR, Wilkens LR, et al. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;169(10):1251 – 9
- Slamon DJ**, Lipatov O, Nowecki Z, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2024a;390(12):1080 – 1091
- Slamon DJ**, Fasching PA, Hurvitz S, et al. Rationale and trial design of NATALEE: a phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023a;15:17588359231178125
- Slamon DJ**, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(6):514 – 24
- Slamon DJ**, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2465 – 72
- Slamon DJ**, Diéras V, Rugo HS, et al. Overall survival with palbociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024b;42(9):994 – 1000
- Slamon DJ**, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: primary results from the phase III NATALEE trial. ASCO annual meeting 2023b;Oral presentation
- Sledge GW**, Jr, Toi M, Neven P, 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 Oncol* 2020;6(1):116 – 24
- Sledge GW**, Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2875 – 84

- Sonke GS**, van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, et al. Primary outcome of the phase 3 SONIA trial. ASCO annual meeting 2023;Oral presentation
- Spring LM**, Wander SA, Zangardi M, et al. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions. Curr Oncol Rep 2019;21(3):25
- Sun W**, Yu Y, Hoffman J, et al. Palbociclib exposure-response analyses in second-line treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer (ABC). Journal of Clinical Oncology 2017;35(15_suppl):1053
- Tabouret E**, Chinot O, Metellus P, et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. Anticancer Res 2012;32(11):4655 – 62
- Tevaarwerk AJ**, Wisinski KB, O'Regan RM. Endocrine therapy in premenopausal hormone receptor-positive breast cancer. J Oncol Pract 2016;12(11):1148 – 56
- Tripathy D**, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(7):904 – 15
- Turner NC**, Im SA, Saura C, et al. INAVO120: Phase III trial final overall survival (OS) analysis of first-line inavolisib (INAVO)/placebo (PBO) + palbociclib (PALBO) + fulvestrant (FULV) in patients (pts) with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2 -), endocrine-resistant advanced breast cancer (ABC). Journal of Clinical Oncology 2025;43(16_Suppl):1003
- Turner NC**, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 2018;379(20):1926 – 36
- Untch M**, Würstlein R, Lüftner D, et al. ABC5 International Consensus Conference on advanced breast cancer, Lisbon, 16 November 2019: Commentary by the German panel of experts on the ABC5 voting results. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020;80(6):588 – 600
- VanArdale T**, Boshoff C, Arndt KT, et al. Molecular pathways: targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment. Clin Cancer Res 2015;21(13):2905 – 10
- Waks AG**, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. Jama 2019;321(3):288 – 300
- Wang X**, Zhao S, Xin Q, et al. Recent progress of CDK4/6 inhibitors' current practice in breast cancer. Cancer Gene Ther 2024;31:1283 – 1291
- Zart R**. Metastasiertes Mammakarzinom: CDK4/6-Inhibitoren überzeugen. Dtsch Arztbl International 2019;116(40):A – 1786
- Zheng J**, Yu Y, Durairaj C, et al. Abstract P5 – 21 – 21: Palbociclib exposure-response analyses in the treatment of hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). Cancer Research 2018;78(4_Supplement)



[https://cmemedipoint.de/
onkologie/cdk46-hemmer-
bei-brustkrebs/](https://cmemedipoint.de/onkologie/cdk46-hemmer-bei-brustkrebs/)

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie hoch ist der Anteil der Betroffenen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein **frühes Mammakarzinom haben?**

- a. Über 99 %
- b. Etwa 94 %
- c. Etwa 85 %
- d. Etwa 76 %
- e. Unter 25 %

2. Wie viel Prozent aller Hormonrezeptor-positiven (HR+) Patientinnen sind gleichzeitig **HER2-negativ (HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)?**

- a. Etwa 10 %
- b. Etwa 25 %
- c. Etwa 50 %
- d. Etwa 80 %
- e. Über 95 %

3. Welches der folgenden Kriterien gehört laut S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms **nicht zu den Anforderungen (von denen mindestens eines erfüllt sein muss), um ein Mammakarzinom als **lokal fortgeschritten** einzustufen?**

- a. Tumoren > 5 cm (T3)
- b. Haut- oder Brustwandinfiltrationen (T4a, T4b)
- c. Inflammatorische Karzinome (T4c)
- d. Fixierte axilläre Lymphknotenkonglomerate (cN2) oder infra-/supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen (cN3)
- e. Das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1)

4. Wie viele Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom wurden in den Jahren 2018 – 2022 mit Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6-Inhibitoren**) in der Erstlinientherapie behandelt?**

- a. > 90 %
- b. 70 – 80 %
- c. 40 – 50 %
- d. 20 – 30 %
- e. < 10 %

5. Welche der folgenden Aussagen zur Zulassung der CDK4/6-Inhibitoren bei Männern ist **richtig?**

- a. Alle drei CDK4/6-Inhibitoren sind bei Männern mit metastasiertem Mammakarzinom zugelassen.
- b. Keiner der drei CDK4/6-Inhibitoren ist bei Männern mit metastasiertem Mammakarzinom zugelassen.
- c. Die Zulassung von Palbociclib schließt Männer mit frühem Mammakarzinom aus.
- d. Die Zulassungen von Abemaciclib und Ribociclib beim frühen Mammakarzinom schließen Männer mit ein.
- e. Aufgrund der geringen Inzidenz und schlechten Datenlage gibt es keine zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren für Männer.

6. Welche Aussage zu den Nebenwirkungen der CDK4/6-Inhibitoren ist **nicht richtig?**

- a.** Die häufigsten Nebenwirkungen unter der CDK4/6-Inhibitor-Therapie im Vergleich zur ET-Monotherapie betreffen Laborwertveränderungen.
- b.** Es wird ein behandlungsbegleitendes Routine-monitoring zur regelmäßigen Kontrolle des Blutbilds und der Leberfunktion empfohlen.
- c.** Da die drei CDK4/6-Inhibitoren denselben Wirkmechanismus haben, gibt es keine Unterschiede in den individuellen Nebenwirkungsprofilen.
- d.** Höhergradige Nebenwirkungen erfordern in der Regel eine Reduktion der Dosierung oder eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung.
- e.** Es wird keine Diarrö-Prophylaxe, sondern eine Behandlung mit Antidiarrhoika bei Bedarf empfohlen.

7. Welches Kriterium kann **nicht zur **Risikostratifizierung** zur Identifikation von Patientinnen mit erhöhtem Risiko herangezogen werden, die bei frühem Mammakarzinom eine Chemotherapie benötigen?**

- a.** Krankheitsdauer
- b.** Tumogröße
- c.** *Grading*
- d.** Histologie
- e.** Genexpressionsprofile

8. Das Rezidivrisiko ist innerhalb der ersten fünf Jahre am höchsten. Wie viele Patientinnen entwickeln erst **nach diesem Fünf-Jahres-Zeitraum ein Rezidiv?**

- a.** Weniger als ein Zehntel
- b.** Etwa ein Achtel
- c.** Etwa ein Viertel
- d.** Etwa ein Drittel
- e.** Mehr als die Hälfte

9. Was wurde in der monarchE-Studie nach der zweijährigen Einnahme von Abemaciclib beobachtet?

- a.** Ein deutlicher *Carry-over*-Effekt
- b.** Ein langsam ansteigender *Washout*-Effekt
- c.** Eine Zunahme des Placebo-Effekts
- d.** Ein signifikanter *Cross-over*-Effekt
- e.** Ein verstärkter *Rebound*-Effekt

10. Welche Kombination ist zur adjuvanten Behandlung von **prä- oder perimenopausalen Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs bei der Behandlung mit Ribociclib erforderlich?**

- a.** Gar keine
- b.** Die Kombination mit Fulvestrant und Tamoxifen
- c.** Die Kombination mit einer adjuvanten Chemo-therapie
- d.** Die Kombination mit einem Aromatasehemmer und einem Gonadotropin-Hormone-Releasing-Hormone-Agonist (GnRHa)
- e.** Die Kombination mit zielgerichteten HER2-Inhibitoren

IMPRESSUM

AUTOR:INNEN

Prof. Dr. med. Peter Dall*

Städtisches Klinikum Lüneburg
Bögelstraße 1
21339 Lüneburg

INTERESSENKONFLIKTE

AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead Sciences, GSK, Lilly, MSD, Novartis

Prof. Dr. med. Maggie Banys-Paluchowski*

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck

INTERESSENKONFLIKTE

Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, Canon, Claudi von Schilling Foundation for Breast Cancer Research, Damp Stiftung, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Eisai, EndoMag, ExactSciences, Gilead, GSK, Hologic, Jörg Eickeler, KW Medipoint, Korean Breast Cancer Society, Menarini, Mammothome, MeritMedical, Novartis, Onkowissen, pfm, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, resitu, Seagen, Sirius Medical, Stemline, Syantra

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Dagmar Stumpfe & Cristina Garrido
KW MEDIPOINT GmbH, Köln

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von
CME MEDIPOINT, Grünwald organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 11.413 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.

*Herr Prof. Dr. med. Dall und Frau Priv.-Doz. Dr. med. Banys-Paluchowski sind gleichwertige Kursleiter.

Wir danken den folgenden Autor*innen für ihren maßgeblichen Beitrag zur Ersterstellung dieser CME: Priv.-Doz. Dr. med. Dominique Finas, Tobias Hesse, Prof. Dr. med. Arnd Hönig, Prof. Dr. med. Tjoung-Won Park-Simon, Dr. med. Julian Puppe und Prof. Dr. med. Stephan Seitz.