

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

**Priv.-Doz. Dr. med. Dominique Finas, Tobias Hesse, Prof. Dr. med. Arnd Hönig,
Prof. Dr. med. Tjong-Won Park-Simon, Dr. med. Julian Puppe, Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Seitz**

VNR: 2760909013104430014 | Gültigkeit: 27.11.2023 – 27.11.2024

1 EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen [Zart 2019] und jeder sechste krebsbedingte Todesfall die Folge eines Mammakarzinoms [RKI 2021]. Allein in Deutschland erkranken jährlich ca. 70.000 Frauen neu an einem Mammakarzinom [RKI 2021, Zart 2019], was bedeutet, dass etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens betroffen ist [RKI 2021, Zart 2019]. Männer erkranken deutlich seltener; sie machen nur 1 % aller Mammakarzinom-Fälle aus. Neben dem Geschlecht zählen ein fortgeschrittenes Alter und eine familiäre Vorbelastung 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 Folgenden „Patientinnen“ genannt) mit metastasiertem HR+/HER2-negativem Mammakarzinom wird die kombinierte Therapie mit Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6-Inhibitoren) und einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als Erstlinientherapie empfohlen [AGO 2023]. 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 2023, Lu et al. 2022]. Seit 2022 ist der CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib ebenfalls zur Therapie des frühen Mammakarzinoms unter bestimmten Voraussetzungen zugelassen.

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, Neben-

wirkungsprofile und Dosisanpassungen bei der Therapie des metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen sowie der Therapie des frühen HR+/HER2-negativen Mammakarzinoms näher beleuchtet.

2 CDK4/6-INHIBITOREN ZUR THERAPIE DES METASTASIIERTEN 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-positiven Tumoren einen wichtigen therapeutischen Angriffspunkt dar [Barroso-Sousa et al. 2016, Tevaarwerk et al. 2016, VanArsdale et al. 2015]. Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind orale, selektive Inhibitoren von CDK4 und CDK6. Sie binden an die ATP-(Adenosintri-phosphat-)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 Unterschiede 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 [VanArsdale 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 entwickelt [AGO 2023, 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-INHIBITOREN 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.

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) war unter Palbociclib und Letrozol numerisch verlängert, die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant (53,9 vs. 51,2 Monate; *Hazard Ratio*: 0,96; 95%-KI: 0,78 – 1,18; stratifizierter einseitiger $p = 0,34$) [Finn et al. 2022].

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 Behandlungslinie 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 der Primäranalyse war die beobachtete *Hazard Ratio* von 0,79 (95%-KI: 0,59 – 1,05) für das OS statistisch nicht signifikant, die Studie wird jedoch fortgesetzt, um das OS vollständig zu beschreiben [Fachinfo-Service 2023b].

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 Überlebensvor-

teil 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].

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 Vorthherapien; 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	Vorthherapie	N
in Kombination mit NSAI					
Palbociclib	PALOMA-2	Postmenopause	Erstlinie	<ul style="list-style-type: none"> • (Neo-)Adjuvante ET (~56 %) • Adjuvante Chemotherapie erlaubt (~48 %) • <i>De-novo</i>-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 %) • <i>De-novo</i>-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 %) • <i>De-novo</i>-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 %) • <i>De-novo</i>-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

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 2023a, Fachinfo-Service 2023b, Fachinfo-Service 2023c].

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 Empfehlungsgraden [AGO 2023, 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 NSA1 erhielten und dann bei Progression eine Fulvestrant-Monotherapie oder zuerst eine NSA1-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 2023]. 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-negativem 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.

3.1 MÄNNER MIT FORTGESCHRITTE- NEM 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 An-

zahl 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 unter bestimmten Voraussetzungen zur Therapie eines 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 Metastasenlokalisierung 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 Kombinations-therapie 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 [Hortobagyi et al. 2016, Hortobagyi et al. 2018, Slamon et al. 2018, Tripathy et al. 2018, Goetz et al. 2017, Sledge et al. 2020, Sledge et al. 2017].

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. 2022]. Eine viszerale Krise wird als eine schwere Organfunktionsstörung, die mit signifikanten Symptomen und einem raschen Fortschreiten der Erkrankung einhergeht, definiert [AGO 2023, 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,

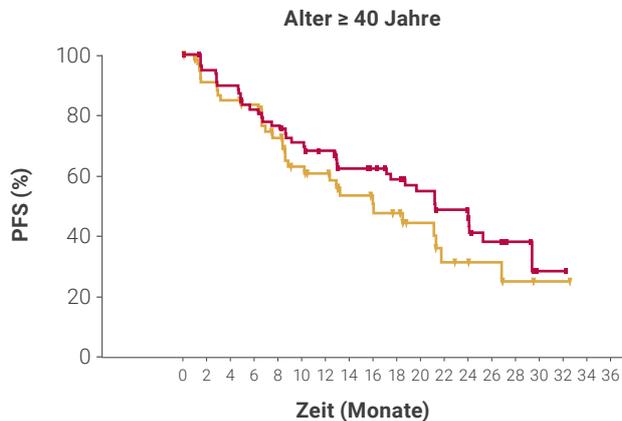
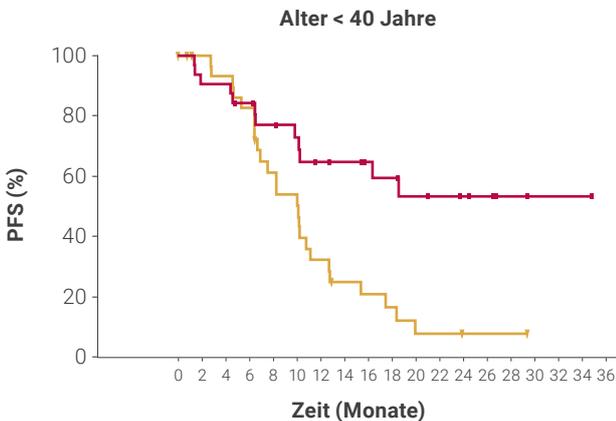
müssen lebenswichtige Organe so stark geschädigt sein, dass eine potentiell lebensbedrohliche Situation vorliegt, in der ein schnelles und effektives Therapieansprechen nötig ist [Untch et al. 2020].

Die Studie verglich die Kombination aus Letrozol/Anastrozol, Goserelin und Ribociclib mit einer kombinierten CT (entweder Docetaxel/Capecitabin oder

Paclitaxel/Gemcitabin oder Capecitabin/Vinorelbin). Die Erstlinienbehandlung mit Ribociclib und ET erzielte einen statistisch signifikanten PFS-Vorteil von ca. einem Jahr gegenüber der Kombinations-CT (24,0 vs. 12,3 Monate; *Hazard Ratio*: 0,54; 95%-KI: 0,36 – 0,79; $p = 0,0007$). Der PFS-Wert war bei Patientinnen unter 40 Jahren besonders deutlich, mit einer relativen Risikoreduktion von 62 % für Progression oder Tod (**Abbildung 1**).

	Ereignisse/n	PFS (Median, Monat)
Ribociclib + ET	12/23	NR
CT-Kombination	25/38	10,2
Hazard Ratio (95%-KI): 0,38 (0,18 – 0,79)		

	Ereignisse/n	PFS (Median, Monat)
Ribociclib + ET	40/80	21,2
CT-Kombination	33/72	16,0
Hazard Ratio (95%-KI): 0,71 (0,44 – 1,15)		



Patientinnen unter Risiko

Ribociclib + ET	32	29	29	25	21	18	15	14	12	11	9	8	6	4	2	1	1	1	0
CT-Kombination	38	29	27	24	17	15	9	6	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0

Patientinnen unter Risiko

Ribociclib + ET	80	74	70	63	57	52	48	42	38	34	27	22	18	14	5	1	1	0	0
CT-Kombination	72	61	57	51	39	31	28	20	17	16	11	7	5	5	2	1	1	0	0

Abbildung 1: PFS der Patientinnen der RIGHT-Choice-Studie nach Altersgruppen. Modifiziert nach [Lu et al. 2022].

CT: Chemotherapie; ET: endokrinbasierte Therapie; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben.

Die Kombination von Ribociclib und ET zeigte eine längere Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) im Vergleich zur Kombinations-CT (18,6 vs. 8,5 Monate; *Hazard Ratio*: 0,45; 95%-KI: 0,32 – 0,63) mit ähnlicher TTR (*Time To Response*; 4,9 vs. 3,2 Monate; *Hazard Ratio*: 0,78; 95%-KI: 0,56 – 1,09) und objektiver Ansprechrate (ORR) in beiden Behandlungsgruppen (65,2 % vs. 60,0 %).

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.

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 2022, [Fachinfo-Service 2023a, Fachinfo-Service 2023b, Fachinfo-Service 2023c]. *Sollte eine weitere Dosisreduktion erforderlich sein, ist die Behandlung abubrechen (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 und MONALEESA-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. 2021b].

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 2023].

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 Arzneimittlexposition 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 [Braal 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 2023a, Fachinfo-Service 2023b, Fachinfo-Service 2023c].

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

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
Diarrhö	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-INHIBITOREN 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 2023]. Die Risikostratifizierung kann beispiels-

weise anhand der Tumorgröße, dem Grading, der Histologie oder der Bestimmung von Proliferationsmarkern oder Genexpressionsprofilen erfolgen [AGO 2023]. 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 Zunahme 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 Patientinnen-Gruppen 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 (I) Tumorgöße von mindestens 5 cm, (II) histologischer Grad 3 oder (III) Ki67 von mindestens 20 % eingeschlossen [Johnston et al. 2020, Johnston et al. 2022]. In der **NATALEE**-Studie (Ribociclib, NCT03701334) werden 5.101 Frauen und Männer mit frühem HR+/HER2-negativen Mammakarzinom mit einem Tumor-Stadium IIB oder III und einem Tumor-Stadium IIA mit N1 oder N0 (wenn Grad 3 vorliegt oder Grad 2 mit einem Ki67-Wert $\geq 20\%$ oder hohem genomischen Risiko) eingeschlossen (Abbildung 2) [Slamon et al. 2023a, Slamon et al. 2023b].

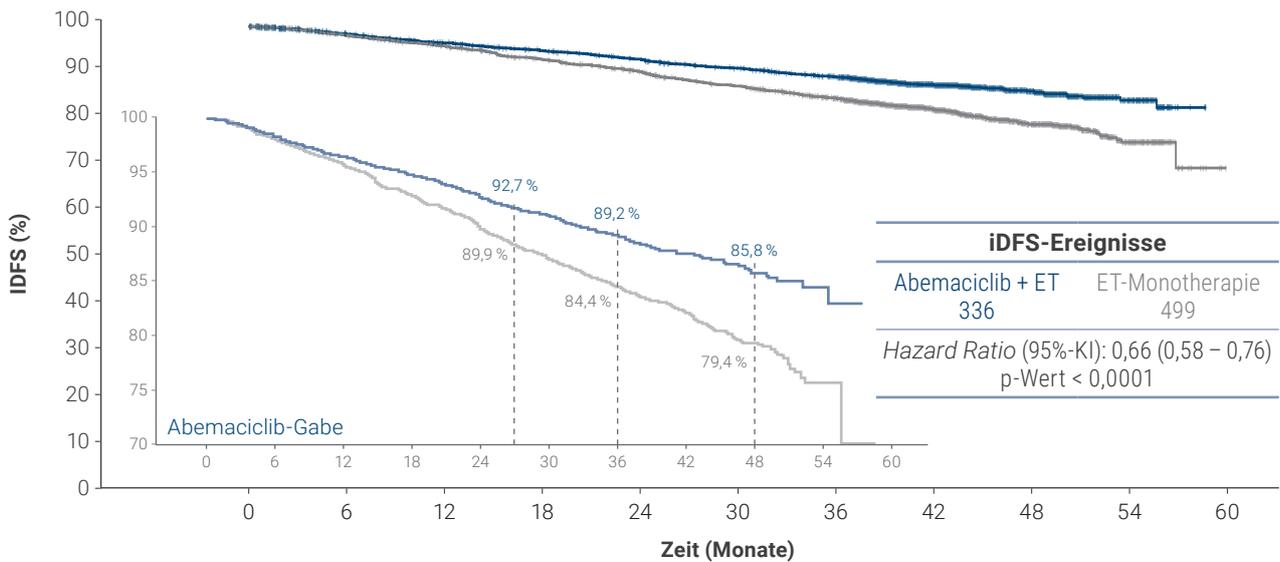
	AJCC Anatomisches Staging	TNM-Klassifizierung	monarchE	NATALEE
Stadium IIA beinhaltet Tumoren < 2 cm mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten oder Tumoren 2 – 5 cm ohne Lymphknoten-Beteiligung.	Stadium IIA	T0N1	(-) ^b	+
		T1N1		+
		T2N0	-	(-) ^a
Stadium IIB beinhaltet Tumoren 2 – 5 cm mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten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

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 $\geq 20\%$ oder hohem genomischen Risiko; ^bnur wenn Grad 3 vorliegt oder wenn der Ki67-Wert $\geq 20\%$ beträgt; ^cnur wenn die Tumorgöße ≥ 5 cm ist oder Grad 3 vorliegt oder der Ki67-Wert bei $\geq 20\%$ liegt.

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

In der **monarchE**-Studie konnte durch eine 2-jährige Kombinationstherapie aus Abemaciclib und einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen die Rate an Lokalrezidiven um etwa 25 % gesenkt werden (invasives krankheitsfreies Überleben [iDFS] nach 2 Jahren: 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. Auf dem SABCS 2022 wurde eine Interimsanalyse mit einem medianen Follow-up von 42,0 Monaten präsentiert. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patientinnen die 2-jährige Einnahme von Abema-

ciclib abgeschlossen, erhielten jedoch weiterhin eine ET (für drei bis acht Jahre je nach klinischer Indikation). Es zeigte sich ein deutlicher *Carry-over*-Effekt: Das Risiko für ein Ereignis im Zusammenhang mit iDFS war unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen ET insgesamt um 35 % reduziert (*Hazard Ratio*: 0,66; 95%-KI: 0,58 – 0,76; $p < 0,0001$) (**Abbildung 3**). Nach vier Jahren betrug der absolute Unterschied 6,9 % (im Vergleich zu 3,1 % bzw. 5,0 % nach zwei bzw. drei Jahren). Ein ähnlicher Trend wurde beim DRFS beobachtet, mit einer relativen Risikoreduktion von ebenfalls 35 %. Der absolute Unterschied nach vier Jahren betrug hier 6,1 % (im Vergleich zu 2,8 % bzw. 4,3 % nach zwei bzw. drei Jahren). Zum OS liegen derzeit noch keine ausgereiften Daten vor (*Hazard Ratio*: 0,89; 95%-KI: 0,71 – 1,11) [Johnston et al. 2023, Johnston et al. 2022].



Patientinnen unter Risiko	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Abemaciclib + ET	2808	2620	2548	2478	2407	2345	2214	1229	521	79	0
ET-Monotherapie	2829	2652	2572	2474	2374	2281	2103	1201	512	82	0

Studien-behandlungs-zeitraum	Meilenstein	iDFS	DRFS
		<i>Hazard Ratio</i> ^a (95%-KI) ^b	
}	0 bis 1 Jahr	0,78 (0,58 – 1,02)	0,73 (0,52 – 0,98)
	1 bis 2 Jahre	0,67 (0,52 – 0,86)	0,69 (0,52 – 0,89)
	2 bis 3 Jahre	0,62 (0,48 – 0,79)	0,65 (0,50 – 0,85)
	Über 3 Jahre	0,60 (0,43 – 0,80)	0,58 (0,39 – 0,82)

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 [Johnston et al. 2022]. ^aAls *Post-hoc*-Analyse wurde eine stückweise *Hazard Ratio* mithilfe eines stückweisen exponentiellen Modells geschätzt, um die jährliche Größe des Behandlungseffekts zu bewerten. ^bDie 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.

Das Sicherheitsprofil entsprach früheren Beobachtungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö (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 Diarrhö (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].

Aufgrund dieser Studienergebnisse wurde Abemaciclib in Kombination mit ET im Jahr 2022 ebenfalls zur adjuvanten Behandlung von Männern und Frauen mit HR+/HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko zugelassen [Fachinfo-Service 2023b]. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die ET mit einem GnRHa kombiniert werden.

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 frühem 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].

Palbociclib ist aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms zugelassen.

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 3 Wochen lang, gefolgt von einer Woche Pause). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten hatten 56,8 % der Teilnehmenden mindestens eine 2-jährige Gabe erhalten, während 20 % der Patientinnen bereits ihre 3-jährige Ribociclib-Medikation abgeschlossen hatten [Slamon et al. 2023b]. In der vordefinierten Interimsanalyse hatten 189 Patientinnen (7,4 %) in der Ribociclib-Gruppe ein Rezidiv erlitten, verglichen mit 237 Patientinnen (9,2 %) in der Gruppe mit alleiniger ET. Die Zugabe von Ribociclib verbesserte das 3-Jahres-iDFS von 87,1 % bei alleiniger ET auf 90,4 %, dies entspricht einer Risikoreduktion von 25,2 % (**Abbildung 4**). Die Ergebnisse waren in allen klinisch relevanten Patientenuntergruppen konsistent. Zum jetzigen Zeitpunkt sind die OS-Daten noch nicht ausgereift (*Hazard Ratio*: 0,76; 95%-KI 0,54 – 1,07) [Slamon et al. 2023b].

Medianes Follow-up für iDFS: 27,7 Monate		
	n/N (%)	3-Jahres-iDFS (%)
Ribociclib + NSAI	189/2.549 (7,4)	90,4
NSAI-Monotherapie	237/2.552 (9,3)	87,1
<i>Hazard Ratio</i> (95%-KI): 0,75 (0,62 – 0,91)		
<i>p</i> -Wert = 0,0014		

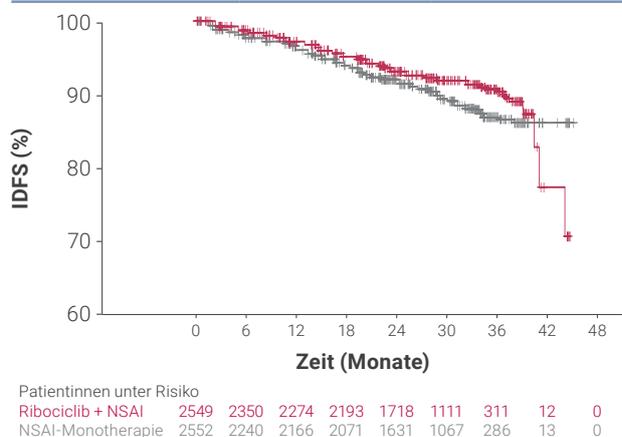


Abbildung 4: iDFS der NATALEE-Studie; modifiziert nach [Slamon et al. 2023b].

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

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 (3 Wochen Therapie, gefolgt von einer Woche Pause) blieb unverändert. Bei der Untersuchung von Ribociclib im adjuvanten Setting sind keine neuen Sicherheitsignale 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. 2023b]. Ein verlängertes QTc-Intervall von > 500 ms 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 %).

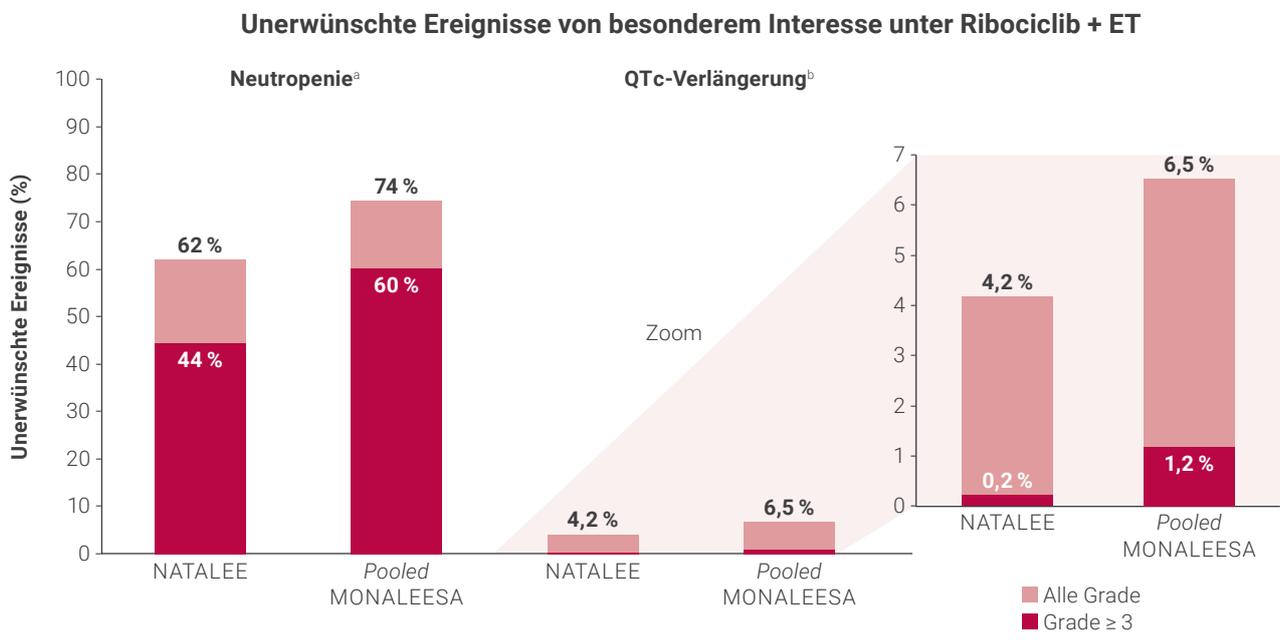


Abbildung 5: Neutropenie und QTc-Verlängerung in der NATALEE-Studie im Vergleich zu den gepoolten Daten der MONALEESA-Studien; modifiziert nach [Slamon et al. 2023b]. ^aDies ist ein Sammelbegriff, der Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl kombiniert. ^bDies ist ein bevorzugter Begriff.

ET: endokrinbasierte Therapie.

Die Studiendaten zu Ribociclib wurden 2023 auf dem jährlichen Treffen der ASCO [Slamon et al. 2023b] vorgestellt.

Während des ASCO-Treffens 2023 wurde ebenfalls diskutiert, dass die bislang vorhandene Evidenz aus den monarchE- und NATALEE-Studien eine Ersetzung der CT durch eine ET-basierte Therapie nicht aus-

reichend 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.

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 seit 2022 unter bestimmten Voraussetzungen auch im adjuvanten Setting zugelassen ist, wurde der primäre Endpunkt der Palbociclib-Studien nicht erreicht. Die aktuellen Ergebnisse der NATALEE-Studie mit Ribociclib zeigen eine verbesserte Wirksamkeit

der Kombinationstherapie gegenüber der ET-Monotherapie. Die Studiendaten werden voraussichtlich als Grundlage für einen Zulassungsantrag für Ribociclib in der adjuvanten Indikation dienen.

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 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.

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

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**. (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. 2023. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>, abgerufen am: 14.06.2023
- AWMF**. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032 – 0450L. 2021. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>, abgerufen am: 09.02.2022
- Barroso-Sousa R**, Shapiro GI, Tolanev 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, Wiltling 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
- Campane 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 ComplEEmment-1 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 10.1007/s10549-022-06543-1
- 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
- De Laurentiis M**, Borstnar S, Campane M, et al. Full population results from the core phase of ComplEEmment-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
- 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 Juni 2023. 2023a. www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.09.2023
- Fachinfo-Service**. Abemaciclib 50/100/150 mg Filmtabletten. Stand Juni 2023. 2023b. www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.09.2023
- Fachinfo-Service**. Palbociclib 75/100/125 mg Filmtabletten. Stand Mai 2023. 2023c. www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.09.2023
- 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
- Finn RS**, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925 – 36
- Finn RS**, Rugo HS, Dieras VC, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl 17):Abst LBA1003
- 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
- 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**. Cyclin' through 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**. 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*
- Kalinsky K**, Accordino 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 E, Azim HA, et al. Primary results from the randomized phase II right choice trial of premenopausal patients with aggressive hr+/her2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2022
- 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)
- 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
- RKI**. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 14.06.2023
- 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**, 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**, Stroyakoskiy 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 oral presentation* 2023
- 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**, 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
- VanArsdale 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
- Zart R**. Metastasiertes Mammakarzinom: CDK4/6-Inhibitoren überzeugen. *Dtsch Arztebl 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-inhibitoren-mammakarzinom/>

LERNKONTROLLFRAGEN

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

1. Jeder wievielte **krebsbedingte Todesfall bei Frauen** ist die Folge eines Mammakarzinoms?
 - a. Jeder zweite
 - b. Jeder vierte
 - c. Jeder sechste
 - d. Jeder achte
 - e. Jeder zehnte
2. Ungefähr wie viele invasive Mammakarzinome werden als **Hormonrezeptor-positiv (HR+)** eingestuft, basierend auf nachgewiesenen Östrogen-(ER-) und/oder Progesteron-(PR-)Rezeptoren?
 - a. Ein Viertel
 - b. Ein Drittel
 - c. Die Hälfte
 - d. Zwei Drittel
 - e. Drei Viertel
3. Bei wie viel Prozent der Betroffenen wird zum Zeitpunkt der **Erstdiagnose bereits ein metastasiertes Mammakarzinom** diagnostiziert?
 - a. < 1 %
 - b. 3 %
 - c. 6 %
 - d. 9 %
 - e. 15 %
4. Welche Aussage zur Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten **HR+/HER2-negativen Mammakarzinoms** ist **nicht richtig**?
 - a. Alle drei Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6-Inhibitoren) sind zugelassen.
 - b. Alle drei CDK4/6-Inhibitoren zeigten einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil (OS-Vorteil) im Vergleich zur endokrinbasierten (ET-)Monotherapie.
 - c. Die Daten der jeweiligen Zulassungsstudien weisen darauf hin, dass die durchgeführten Dosisanpassungen die Wirksamkeit aller drei CDK4/6-Inhibitoren nicht beeinträchtigen.
 - d. Alle drei CDK4/6-Inhibitoren zeigen einen Behandlungsvorteil unabhängig vom Ort der Metastasierung im Vergleich zur ET-Monotherapie.
 - e. Die häufigsten Nebenwirkungen unter der CDK4/6-Inhibitor-Therapie im Vergleich zur ET-Monotherapie betreffen Laborwertveränderungen.
5. Welche Aussage zu **Männern mit Mammakarzinom** ist **richtig**?
 - a. In den Zulassungsstudien der CDK4/6-Inhibitoren beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom waren Männer zu einem Anteil von mindestens 20 % vertreten.
 - b. In den (Zulassungs-)Studien der CDK4/6-Inhibitoren beim frühen Mammakarzinom wurden nur Frauen rekrutiert.
 - c. Für Männer gibt es keine neuen Sicherheitsprofile.
 - d. Keine der drei CDK4/6-Inhibitoren ist zur Behandlung des männlichen metastasierten bzw. fortgeschrittenen Mammakarzinoms zugelassen.
 - e. Abemaciclib ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten männlichen Mammakarzinoms zugelassen.

6. Welche Aussage zur RIGHT-Choice-Studie ist nicht richtig?

- a. Die Right-Choice-Studie schloss Patientinnen mit viszeraler Krise ein.
- b. Die Studie verglich die Kombination aus Ribociclib mit Letrozol/Anastrozol und Goserelin mit einer kombinierten Chemotherapie (CT).
- c. Die Erstlinienbehandlung mit Ribociclib und ET erzielte einen statistisch signifikanten Vorteil des progressionsfreien Überlebens (PFS) gegenüber der Kombinations-CT.
- d. Der PFS-Vorteil war bei Patientinnen unter 40 Jahren reduziert.
- e. Bei der Behandlung mit Ribociclib und ET wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

7. In welchem Zeitraum ist das Rezidivrisiko nach der Diagnose eines frühen nichtmetastasierten Mammakarzinoms am höchsten?

- a. In den ersten sechs Monaten
- b. In den ersten zwei Jahren
- c. In den ersten fünf Jahren
- d. In den ersten zehn Jahren
- e. Gar nicht

8. Welche der folgenden Aussagen bezüglich der American-Joint-Committee-on-Cancer-(AJCC-) Klassifikation ist nicht richtig?

- a. Das Stadium IIA beinhaltet Tumoren < 2 cm mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten oder Tumoren 2 – 5 cm ohne Lymphknoten-Beteiligung.
- b. Das Stadium IIB beinhaltet Tumoren 2 – 5 cm mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten oder Tumoren > 5 cm ohne Lymphknoten-Beteiligung.
- c. Das Stadium III beinhaltet Tumoren ≥ 4 befallenen Lymphknoten oder Tumoren mit Haut-/Thoraxwandbeteiligung unabhängig vom Lymphknoten-Befall.
- d. Die Anzahl der Patientinnen mit frühem nicht-metastasiertem Mammakarzinom im Stadium II ist fast dreimal niedriger als im Stadium III.
- e. In der NATALEE-Studie wurden Frauen und Männer mit frühem HR+/HER2-negativen Mammakarzinom mit einem anatomischen Stadium IIA, IIB und III eingeschlossen.

9. Welche der folgenden Aussagen zu den Patientinnenpopulationen der monarchE- bzw. NATALEE-Studie ist richtig?

- a. In der monarchE-Studie waren keine Männer zugelassen.
- b. Die NATALEE-Studie schloss Patientinnen im Stadium IIA N0 ein, wenn weitere Krankheitsmerkmale, die mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert sind, vorhanden waren.
- c. In beiden Studien waren die Patientinnenpopulationen sehr klein ($n < 200$).
- d. Die NATALEE-Studie beinhaltete eine 3-jährige Therapiedauer mit Abemaciclib.
- e. Die monarchE-Studie beinhaltete eine 2-jährige Therapiedauer mit Ribociclib.

10. Welche der folgenden CDK4/6-Inhibitoren ist in Kombination mit ET zur Behandlung Erwachsener mit HR+/HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko zugelassen?

- a. Nur Abemaciclib ist zugelassen.
- b. Nur Palbociclib ist zugelassen.
- c. Nur Ribociclib ist zugelassen.
- d. Abemaciclib und Ribociclib sind zugelassen.
- e. Alle drei CDK4/6-Inhibitoren sind zugelassen.

IMPRESSUM

AUTOR:INNEN

Prof. Dr. med. Peter Dall*

Städtisches Klinikum Lüneburg
Bögelstraße 1
21339 Lüneburg

INTERESSENKONFLIKTE

Roche, Novartis, Pfizer, Seagen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Pierre Fabre

Prof. Dr. med. Maggie Banys-Paluchowski*

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

INTERESSENKONFLIKTE

Roche, Novartis, Pfizer, pfm, Eli Lilly, Onkowissen, Seagen, AstraZeneca, Eisai, Amgen, Samsung, Canon, MSD, GSK, Daiichi Sankyo, Gilead, Sirius Medical, Syantra, resitu, Pierre Fabre, ExactSciences

Priv.-Doz. Dr. med. Dominique Finas

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin
Kladower Damm 221
14089 Berlin

INTERESSENKONFLIKTE

AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Tesaro/GSK, Seagen, Eli Lilly, Gilead

Tobias Hesse

Frauenklinik – Onkologische Tagesklinik
Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg
Elise-Averdieck-Straße 17
27356 Rotenburg (Wümme)

INTERESSENKONFLIKTE

AstraZeneca, Eisai, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Tesaro/GSK, Gilead, MSD, Seagen, RoX Health

Prof. Dr. med. Arnd Hönig

Marienhausklinikum Mainz
An der Goldgrube 11
55131 Mainz

INTERESSENKONFLIKTE

AstraZeneca, MSD, Novartis, Amgen, Pfizer, Pierre Fabre, Celgene, Eisai, Roche, Seagen, Foundation Medicine, Genentech, Daiichi Sankyo, Roche, Chugai, BMS

Prof. Dr. med. Tjong-Won Park-Simon

Medizinische Hochschule Hannover
Gynäkologische Onkologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

INTERESSENKONFLIKTE

Roche, AstraZeneca, Tesaro/GSK, Pfizer, Daichii Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Genomic Health/Exact Sciences, Pfizer

Dr. med. Julian Puppe

St. Elisabeth-Krankenhaus GmbH
Brustzentrum
Werthmannstraße 1
50935 Köln

INTERESSENKONFLIKTE

Roche, Novartis, Pierre Fabre, Synlab, Gilead, Seagen

Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Seitz

Universitätsfrauenklinik Regensburg
Landshuter Straße 65
93053 Regensburg

INTERESSENKONFLIKTE

Novartis, Lilly, Pfizer, Roche, Daiichi Sankyo, Seagen, MSD, AstraZeneca, GSK, IGEA

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Dagmar Stumpfe & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

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

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 19.737 € 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.