

## Factsheet

# Studienprogramm zu Ribociclib bei fortgeschrittenem HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom

### Übersicht Studienprogramm

- Im Rahmen des umfangreichen klinischen Studienprogramms MONALEESA (Mammary ONcology Assessment of LEE011's Efficacy and SAfety) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit des Cyclin-abhängigen Kinaseinhibitors Ribociclib (LEE011, Kisqali®) untersucht.<sup>1-5</sup> In diesen Studien wurde der CDK<sup>A</sup>4/6-Inhibitor Ribociclib in Kombinationen mit verschiedenen endokrinen Therapien bei einem breiten Spektrum von Patienten mit Hormonrezeptor-positivem (HR<sup>B+</sup>), humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2-negativem (HER2<sup>C-</sup>), lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt, darunter post- und prämenopausale Frauen.<sup>1-5</sup> Das Programm umfasst unter anderem die Studien MONALEESA-2<sup>1</sup>, MONALEESA-3<sup>2</sup> und MONALEESA-7<sup>3</sup>. Zusätzlich werden im Rahmen der nationalen Studie RIBECCA (RIBociclib for the trEatment of advanced breast CAncer)<sup>4</sup> erweiterte wissenschaftliche Daten erhoben. In der nicht-interventionellen Studie RIBANNA werden zudem Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in der klinischen Routine in Deutschland gesammelt.<sup>6</sup> In der RIGHT Choice Studie wurde die Effektivität von Ribociclib+ET als Erstlinientherapie im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie bei Patientinnen mit aggressiven Formen von HR+ / HER2-metastasierendem Brustkrebs, inkl. viszeraler Krise untersucht.<sup>7</sup>

### Design Studienprogramm

- **MONALEESA-2<sup>1,8,9</sup>**
  - im Verhältnis 1:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, globale Zulassungsstudie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol im Vergleich zu einer Letrozol-Monotherapie plus Placebo bei postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor keine andere Therapie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten
  - durchgeführt an 223 klinischen Prüfstellen weltweit
  - 668 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach Vorliegen von Leber- und/oder Lungenmetastasen stratifiziert.
  - Die Patientinnen erhielten täglich 600 mg Ribociclib (für drei Wochen, dann eine Woche Pause) oder Placebo, jeweils in Kombination mit täglich 2,5 mg Letrozol gemäß Zulassung.
  - Ergebnisse der finalen Auswertung des Gesamtüberlebens mit einem medianen Follow-up von 6,6 Jahren liegen vor.<sup>9</sup>
- **MONALEESA-3<sup>2,10,11,12</sup>**
  - im Verhältnis 2:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und

<sup>A</sup> CDK: Cyclin Dependent Kinase

<sup>B</sup> HR: Hormone Receptor

<sup>C</sup> HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2

Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu einer Fulvestrant-Monotherapie plus Placebo bei postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom die zuvor keine oder höchstens eine endokrine Therapie erhalten hatten

- durchgeführt an weltweit ca. 174 Prüfzentren
- 726 Patientinnen eingeschlossen
- Die Patientinnen erhielten täglich 600 mg Ribociclib (für 3 Wochen, dann 1 Woche Pause) oder Placebo, kombiniert mit 500 mg Fulvestrant i.m. Injektion (am ersten Tag jedes 28-Tage-Zyklus, mit zusätzlich einer Dosis an Tag 15 in Zyklus 1).
- Es liegen Daten für ein medianes Follow-up von 5 Jahren vor.<sup>12</sup>

• **MONALEESA-7**<sup>3,13,14</sup>

- im Verhältnis 1:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie untersucht Ribociclib (vs. Placebo), kombiniert mit einer endokrinen Therapie (Tamoxifen<sup>D</sup> oder ein nicht-steroidaler Aromatasehemmer (NSAI<sup>E</sup>) und Goserelin bei prämenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor keine endokrine Therapie erhalten hatten<sup>F</sup>
- 188 Prüfstellen weltweit
- 672 Patientinnen eingeschlossen
- Die Patientinnen erhielten täglich 600 mg Ribociclib (für 3 Wochen, dann 1 Woche Pause) oder Placebo, kombiniert mit Tamoxifen<sup>D</sup> (20 mg) oder einem NSAI (Letrozol 2,5 mg oder Anastrozol 1 mg) einmal täglich, und zusätzlich Goserelin 3,6 mg s.c. an Tag 1 jedes Zyklus.
- Ergebnisse für das mediane Follow-up von 53,5 Monaten liegen vor.<sup>14</sup>
- Die Zulassung beschränkt sich in der EU auf die Kombinationstherapie bestehend aus Ribociclib, NSAI und einem LHRH<sup>G</sup>-Agonisten.

• **RIBECCA**<sup>4</sup>

- nationale, multizentrische, offene Phase-IIIb-Studie, um zusätzlich zu den Ergebnissen der MONALEESA-2 Studie Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Kombination Ribociclib plus Letrozol in einer erweiterten Patientinnenpopulation bestehend aus prä- und postmenopausalen Frauen sowie Männern<sup>H</sup> mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom zu erheben
- durchgeführt an ca. 100 Zentren in Deutschland

• **RIBANNA**<sup>6</sup>

- prospektive, nicht-interventionelle Studie mit dem Ziel, Daten aus dem klinischen Alltag (Real World) zur Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant (AI/FUL)<sup>I</sup> im Vergleich zu einer endokrinen Monotherapie oder einer Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung von postmenopausalen Patientinnen mit einem HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom zu untersuchen
- Die Studie trägt zum Erkenntnisgewinn im Kontext etablierter Therapiesequenzen, startend mit einer der oben genannten 1st line Optionen, bei und liefert zusätzlich Daten in der Routine relevanter

<sup>D</sup> Ribociclib ist nicht in Kombination mit Tamoxifen zugelassen

<sup>E</sup> NSAI: Non-Steroidale Aromatase Inhibitor

<sup>F</sup> ausgenommen war eine Therapie mit Tamoxifen oder NSAI (Letrozol oder Anastrozol) mit oder ohne Goserelin über ≤14 Tage, oder eine Therapie mit Goserelin über ≤ 28 Tage vor Randomisierung

<sup>G</sup> LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon

<sup>H</sup> Ribociclib ist nicht für den Einsatz bei männlichen Patienten mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom zugelassen

<sup>I</sup> AI/FUL: Aromatasehemmer oder Fulvestrant

Patientinnengruppen (z.B. ältere Patientinnen > 75 Jahre), die in den Zulassungsstudien häufig unterrepräsentiert sind.

- durchgeführt an ca. 400 Zentren in Deutschland
- **RIGHT Choice**<sup>7</sup>
  - randomisierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Ribociclib plus endokrine Therapie (ET)<sup>J</sup> mit einer Kombinationschemotherapie<sup>K</sup> in der Erstlinientherapie von 222 prä- und perimenopausalen Frauen mit einem HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und einem aggressiven Verlauf
- **CAPTOR-BC**<sup>15</sup>
  - Die Studie wird vom Institut für Frauengesundheit durchgeführt, Schirmherren sind die AGO-B-Studiengruppe, die Deutsche Gesellschaft für Senologie und die AGO-Kommission Trafo; die Studie wird in Zusammenarbeit mit Novartis Pharma GmbH durchgeführt.
  - nationale, multizentrische, einarmige, offene Phase-IV-Studie, um Daten bei Patientinnen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom unter Ribociclib und endokriner Standardtherapie als Erstlinientherapie zu generieren. Zur Vorhersage der Behandlungs-Effizienz sowie der Bildung von Resistenzen werden molekulare und nicht molekulare Biomarker untersucht.
  - 125 Zentren in Deutschland in der Studie genehmigt, Rekrutierung von 2000 Patientinnen geplant

### Studienergebnisse MONALEESA-2

- Primärer Endpunkt der Studie MONALEESA-2 war das progressionsfreie Überleben (PFS)<sup>L, 1,8,16</sup>
  - Der primäre Endpunkt wurde nach einem medianen Follow-up von 15,3 Monaten erreicht: eine signifikante und klinisch bedeutsame Verlängerung des PFS (Hazard Ratio [HR]=0,56; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,43–0,72;  $p=3,29 \times 10^{-6}$  für Überlegenheit).<sup>16</sup>
  - Die Folgeanalyse (medianes Follow-up 26,4 Monate) ergab ein medianes PFS von 25,3 Monaten für Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber 16,0 Monaten unter der Letrozol-Monotherapie plus Placebo (HR=0,568; 95 %-KI: 0,457–0,704;  $p=9,63 \times 10^{-8}$ ; s. Abb. 1). Dies entspricht einer Reduktion des relativen Progressionsrisikos um 43,2 %.<sup>8</sup>
  - Bei Patientinnen mit neu (de novo) oder nach mehr als 12 Monaten erneut auftretendem Brustkrebs (Spätrezidiv) konnte die Kombination aus Ribociclib und Letrozol ebenfalls eine signifikante Verlängerung des PFS gegenüber Placebo und Letrozol-Monotherapie beobachtet werden (30,3 vs. 16,7 Monate, HR=0,57; 95%-KI: 0,46-0,70;  $p<0.001$ ).<sup>17</sup>
- Wichtigster sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS)<sup>M</sup>. Als weitere sekundäre Endpunkte waren Gesamtansprechraten (ORR)<sup>N</sup>, klinische Nutzenrate<sup>O</sup> (CBR)<sup>P</sup>, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)<sup>Q</sup>, Sicherheit und Verträglichkeit definiert.<sup>1,8,9</sup>
  - Die ORR betrug in der Subgruppe der Frauen mit messbarer Erkrankung 54,5 % in der Ribociclib-Kombinationstherapie-Gruppe, im

<sup>J</sup> ET: endokrine Therapie mit Letrozol/Anastrozol + Goserelin

<sup>K</sup> Kombinationschemotherapie mit Docetaxel + Capecitabin oder Paclitaxel + Gemcitabin oder Capecitabin + Vinorelbin

<sup>L</sup> PFS: Progression-Free Survival

<sup>M</sup> OS: Overall Survival

<sup>N</sup> ORR: Overall Response Rate

<sup>O</sup> definiert als Patientenanteil mit messbarer Erkrankung zu Baseline, der über  $\geq 24$  Wochen eine vollständige Remission, Teilremission oder stabile Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1 aufweist

<sup>P</sup> CBR: Clinical Benefit Rate

<sup>Q</sup> HRQoL: Health-Related Quality of Life (gemäß Global Health Status/Quality of Life Skala des EORTC QLQ-C30 Fragebogens)

Vergleich zu 38,8 % unter Letrozol-Monotherapie plus Placebo ( $p=2,54 \times 10^{-4}$ ).<sup>8</sup>

- Nach einer Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben unter Ribociclib in Kombination Letrozol mehr als 5 Jahre (63,9 Monate), im Vergleich zu ca. 4 Jahren (51,4 Monate) unter Letrozol plus Placebo (HR=0,76; 95 %- KI: 0,63-0,93; p [zweiseitig]=0,008). Damit wurde eine Reduktion des Sterberisikos um 24 % erreicht (Abb. 2).<sup>9</sup>
- Die Ergebnisse einer Subgruppenauswertungen zeigten ein verbessertes Gesamtüberleben auch unabhängig vom Ort der Metastasen (Knochen, Leber oder Lunge), der Anzahl der Metastasen (< 3 oder  $\geq 3$ ) und von einer vorangegangenen (neo)adjuvanten Chemotherapie oder endokrinen Behandlung. Konsistente Verbesserungen im Langzeit-Überleben nach 5 bzw. 6 Jahren unter Ribociclib wurden in allen ausgewerteten Subgruppen festgestellt.<sup>18</sup>
- In der Gruppe der Patientinnen mit de novo Brustkrebs oder einem Spätrezidiv konnte unter der Ribociclib-Kombinationstherapie ein medianes Gesamtüberleben von 69,2 Monaten erreicht werden, in der Vergleichsgruppe ein Median von 54,3 Monaten (HR=0,75; 95%-KI; 0,60-0,93;  $p=0.005$ ).<sup>17</sup>
- Eine Dosisreduktion gemäß Fachinformation<sup>19</sup> hatte keine negativen Auswirkungen auf das Gesamtüberleben unter Ribociclib: Nach 49,35 Monaten lag das mediane Überleben bei Patientinnen mit mindestens einer Dosisreduktion von Ribociclib gegenüber der Ausgangsdosis von 600 mg bei 66,0 Monaten, verglichen mit 60,6 Monaten bei Patientinnen ohne Dosisreduktion (95 %-KI: 57,6-75,7 bzw. 42,5-79,2).<sup>20</sup> Ein Überlebensvorteil wurde darüber hinaus in allen weiteren mit Ribociclib und Aromatasehemmern behandelten Patientinnenuntergruppen – gruppiert nach der Höhe der vorgenommenen Dosisreduktion – beobachtet.<sup>20</sup>

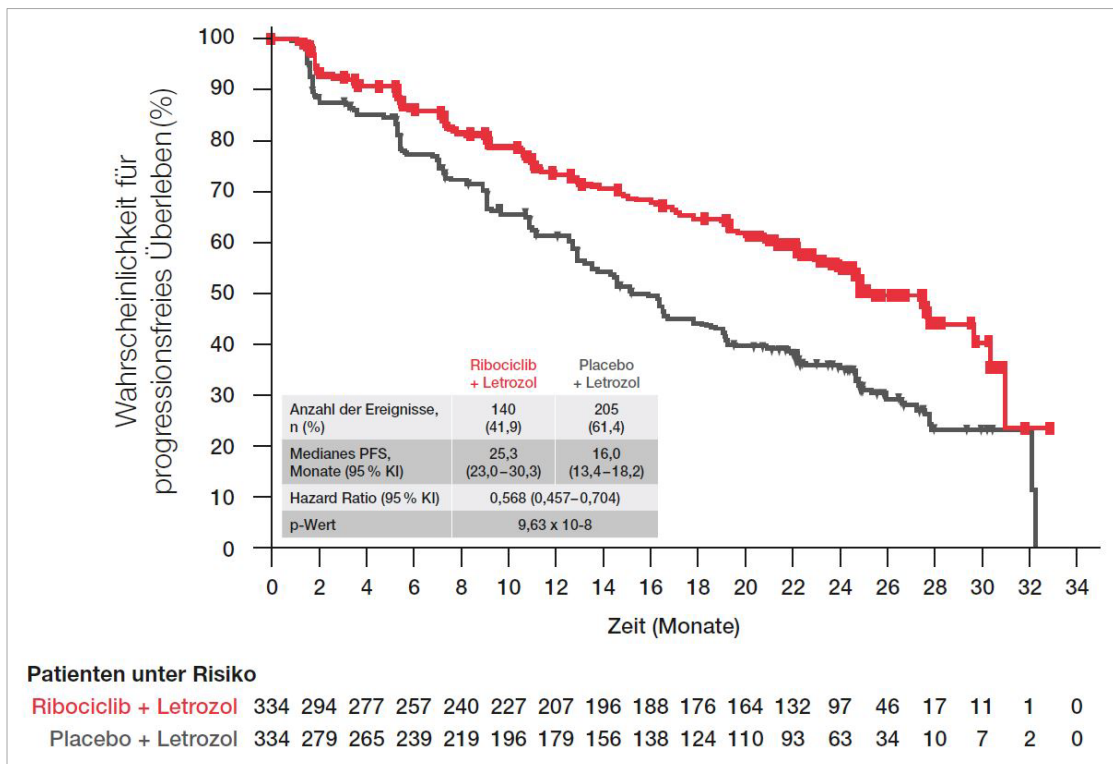


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens in MONALEESA-2.

Abbildung nach Hortobagyi G., et al. 2018.<sup>8</sup>

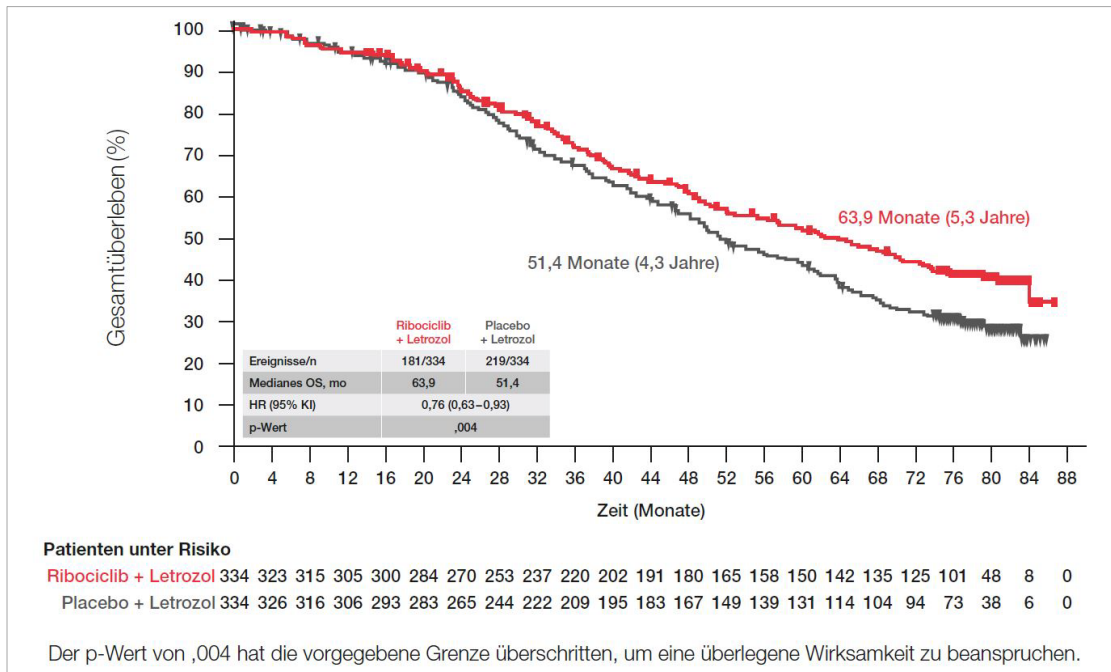


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in MONALEESA-2. Abbildung nach Hortobagyi G et al. 2022.<sup>9</sup>

### Sicherheitsprofil MONALEESA-2

- Die meisten unerwünschten Ereignisse (UE) in der MONALEESA-2-Studie wurden durch Routinekontrollen frühzeitig bemerkt; schwerwiegende UE oder Toxizitäten ließen sich im Allgemeinen mit Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen gut beherrschen.<sup>8</sup> Die Studienabbruchrate aufgrund von UE betrug unter Ribociclib plus Letrozol 7,5 %, im Vergleich zu 2,1 % unter der Letrozol-Monotherapie und Placebo.<sup>16</sup>
- Die häufigsten UE vom Grad 3-4 (schwerste Ausprägung), die bei  $\geq 2$  % der Patientinnen auftraten und unter Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zur Letrozol-Monotherapie plus Placebo häufiger vorkamen, waren: Neutropenie, Leukopenie, abnormaler Leberfunktionstest (erhöhte Alanin-Aminotransferase und erhöhte Aspartat-Aminotransferase), Lymphopenie, Hypophosphatämie, Erbrechen, Übelkeit, Fatigue und Rückenschmerzen.<sup>16</sup>
- Die häufigsten UE aller Grade ( $\geq 20$  % in jedem Arm), die unter Ribociclib plus Letrozol häufiger auftraten als unter Letrozol plus Placebo, waren: Neutropenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Übelkeit, Fatigue, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Alopezie und Hautausschlag.<sup>8</sup>
- Übelkeit, Infektionen, Fatigue und Diarrhoe waren meist vom Grad 1 oder 2.<sup>16</sup> Das am häufigsten beobachtete schwere UE war Neutropenie<sup>6</sup>; eine febrile Neutropenie wurde bei 1,5 % der Patientinnen berichtet.<sup>16</sup>

### Studienergebnisse MONALEESA-3

- Primärer Endpunkt der Studie MONALEESA-3 war das PFS.<sup>10</sup>
  - Nach einem medianen Follow-up von 20,4 Monaten war der primäre Endpunkt erreicht. Das mediane PFS war unter Ribociclib plus Fulvestrant signifikant höher als unter Fulvestrant plus Placebo: 20,6 Monate vs. 12,8 Monate (95 %-KI: 10,9-16,3 Monate, Abb. 3).<sup>10</sup>
  - Die Ergebnisse einer Auswertung nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39,4 Monaten zeigten ein medianes PFS in der Gesamtpopulation von 20,6 Monate unter Ribociclib-Kombinationstherapie, verglichen mit 12,8 Monate unter Fulvestrant und Placebo (HR=0,59; 95 %-KI: 0,48-0,73).<sup>11</sup>

- Das mediane PFS unter Erstlinientherapie mit Ribociclib betrug nach 39,4 Monaten 33,6 Monate unter Ribociclib-Kombinationstherapie (95 %-KI: 27,1-41,3), im Vergleich zu 19,2 Monate unter Fulvestrant plus Placebo (95 %-KI: 14,9-23,6).<sup>11</sup> Dieser Wert von 33,6 Monaten ist nach Darlegung der Studienautoren länger, als bislang für postmenopausale Patientinnen in der Erstlinientherapie des HR+/HER2-, fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit einem CDK4/6 Inhibitor gezeigt werden konnte.<sup>11</sup>
- Sekundäre Endpunkte waren ORR, OS und Sicherheit.<sup>10</sup>
  - Unter Patientinnen mit messbarer Erkrankung betrug die ORR 40,9 % unter Ribociclib plus Fulvestrant und 28,7 % unter Fulvestrant plus Placebo.<sup>10</sup>
  - Das Gesamtüberleben war in der finalen Auswertung der Studie MONALEESA-3 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39,4 Monaten nicht erreicht; im Placebo-Arm lag es bei 40 Monate (HR=0,7; 95 %-KI: 0,57-0,92; p=0,00455). Das Sterberisiko unter Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant war damit signifikant um 28 % geringer als unter Fulvestrant plus Placebo.<sup>11</sup>
  - Nach einer weiteren Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren wurde ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben unter Ribociclib vs. Placebo beobachtet: Das mediane OS unter Ribociclib plus Fulvestrant betrug 67,6 Monaten im Vergleich zu 51,8 Monaten bei Patientinnen unter Fulvestrant plus Placebo (HR=0,673; 95 %-KI: 0,504-0,899). Dies entspricht einer Verringerung des Sterberisikos um 33 % unter Ribociclib plus Fulvestrant (Abb. 4).<sup>12</sup>
  - Über einen Zeitraum von 42 Monaten benötigten 56,4 % unter Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant noch keine Chemotherapie (95 %-KI: 51,3-61,1), verglichen mit 43,7 % (95 %-KI: 36,3-50,8) unter Fulvestrant und Placebo.<sup>11</sup>

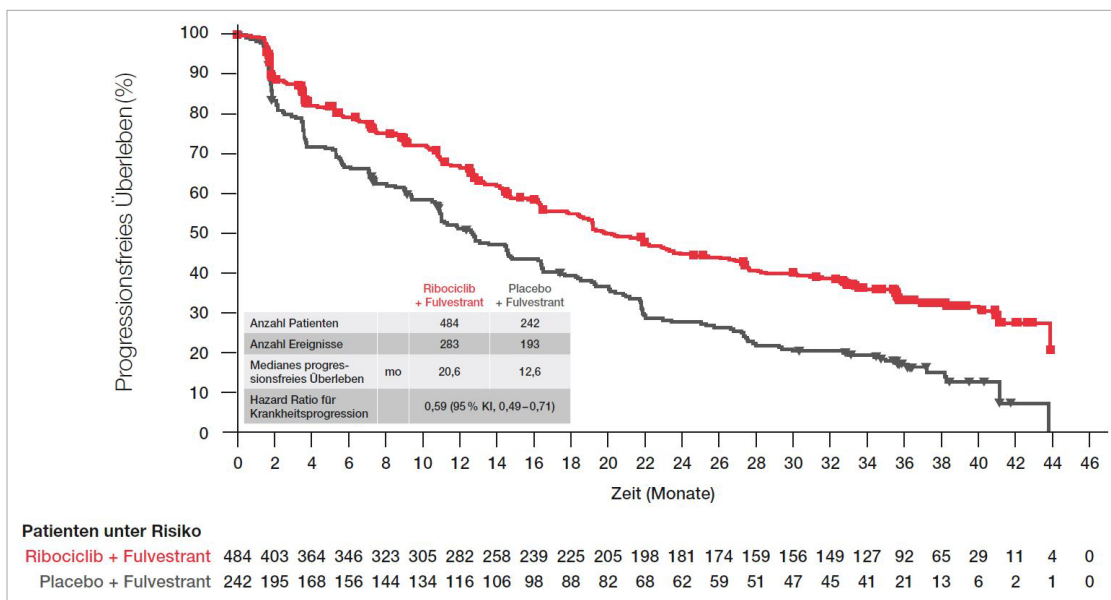


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens in MONALEESA-3. Abbildung nach Slamon DJ et al 2020.<sup>11</sup>

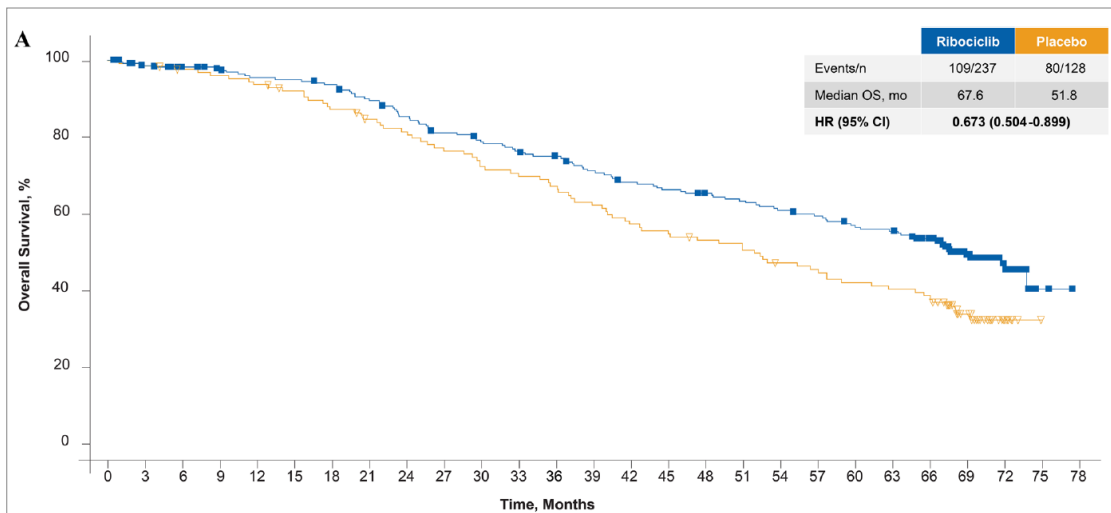


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in MONALEESA-3. Abbildung nach Neven P et al. 2023.<sup>12</sup>

### Sicherheitsprofil MONALEESA-3

- In der MONALEESA-3-Studie traten unter der Kombinationstherapie aus Ribociclib und Fulvestrant 167 Todesfälle (34,5 %) und im Vergleichsarm mit Fulvestrant und Placebo 108 Todesfälle auf (44,6 %; HR=0,72).<sup>11</sup>
- UE wurden generell häufiger im Ribociclib-Arm beobachtet. Häufigste UE vom Grad 3-4 waren Neutropenie (57,1 % im Ribociclib-Arm, 0,8 % im Placebo-Arm) und Leukopenie (15,5 % im Ribociclib-Arm, 0 % im Placebo-Arm). Andere UE vom Grad 3-4 von speziellem Interesse waren toxische hepatobiliäre Effekte (13,7 % bzw. 5,8 %) und verlängertes QT-Intervall (3,1 % bzw. 1,2 %). Eine interstitielle Lungenerkrankung vom Grad 3-4 wurde bei 1 Patientin im Ribociclib-Arm (0,2 %) und keiner Patientin im Placebo-Arm beobachtet.<sup>11</sup>
- Im Rahmen der Auswertung nach 39,4 Monaten traten keine neuen Sicherheitshinweise auf.<sup>12</sup> Das Nebenwirkungsprofil entsprach den bisherigen Beobachtungen.<sup>12</sup>

### Studienergebnisse MONALEESA-7

- Primärer Endpunkt der Studie MONALEESA-7 war das PFS<sup>3,13,21</sup>
  - Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse (n=495) hat die Wirksamkeit von Ribociclib in Kombination mit einem NSAI und Goserelin gegenüber NSAI, Goserelin und Placebo untersucht.<sup>21</sup> Patientinnen im Ribociclib-Arm wiesen ein signifikant längeres medianes PFS auf als Teilnehmerinnen im Placebo-Arm (27,5 Monate [95 %-KI: 19,1–NR] vs. 13,8 Monate [95 %-KI: 12,6–17,4]; Abb. 5).<sup>21</sup>
  - Das relative Progressionsrisiko war unter Kombinationstherapie mit Ribociclib um 43 % geringer als im Placebo-Arm (HR=0,569; 95 %-KI: 0,436–0,743; Abb. 5).<sup>21</sup>
- Sekundäre Endpunkte umfassten OS, ORR, CBR, HRQoL, Sicherheit und Verträglichkeit
  - Für die präspezifizierte Subgruppe der Patientinnen, die mit Ribociclib in Kombination mit einem NSAI und Goserelin behandelt wurden, lieferte die Analyse folgende Ergebnisse:
    - Die ORR für Patientinnen mit messbarer Erkrankung betrug im Verum-Arm 51 % (95 %-KI: 43–58) gegenüber 36 % (95 %-KI: 30–43) im Placebo-Arm (NSAI und Goserelin plus Placebo).<sup>21</sup>
    - Der Anteil der Patienten mit CBR für Patientinnen mit messbarer Erkrankung betrug unter Ribociclib kombiniert mit NSAI und Goserelin 80 % (95 %-KI: 75–85) gegenüber 67 % (95 %-KI: 62–73) unter endokriner Therapie und Placebo.<sup>21</sup>

- Die Ergebnisse der präspezifizierten Subgruppenanalyse<sup>R</sup> zeigten zudem, dass Patientinnen mit Ribociclib und einem NSAID ein um 30 % verringertes Sterblichkeitsrisiko verglichen mit NSAID plus Placebo hatten (mittleres Gesamtüberleben nicht erreicht vs. 40,7 Monate; HR=0,70 [0,50-0,98]; Abb. 6).<sup>22</sup> In einer explorativen Analyse betrug das mediane OS nach einem medianen Follow-up von 53,3 Monaten unter Ribociclib in Kombination mit endokriner Therapie in der ITT<sup>S</sup>-Population<sup>T</sup> 58,7 Monate, im Vergleich zu 48,0 Monaten unter endokriner Therapie und Placebo (HR=0,76; 95 %-KI: 0,61-0,96;). In der Subgruppe unter Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit einem NSAID wurde mit 58,7 Monaten ein ähnlicher Vorteil im OS vs. Aromatasehemmer-Therapie plus Placebo mit 47,7 Monaten beobachtet (HR=0,80; 95 %-KI: 0,62-1,04).<sup>23</sup>

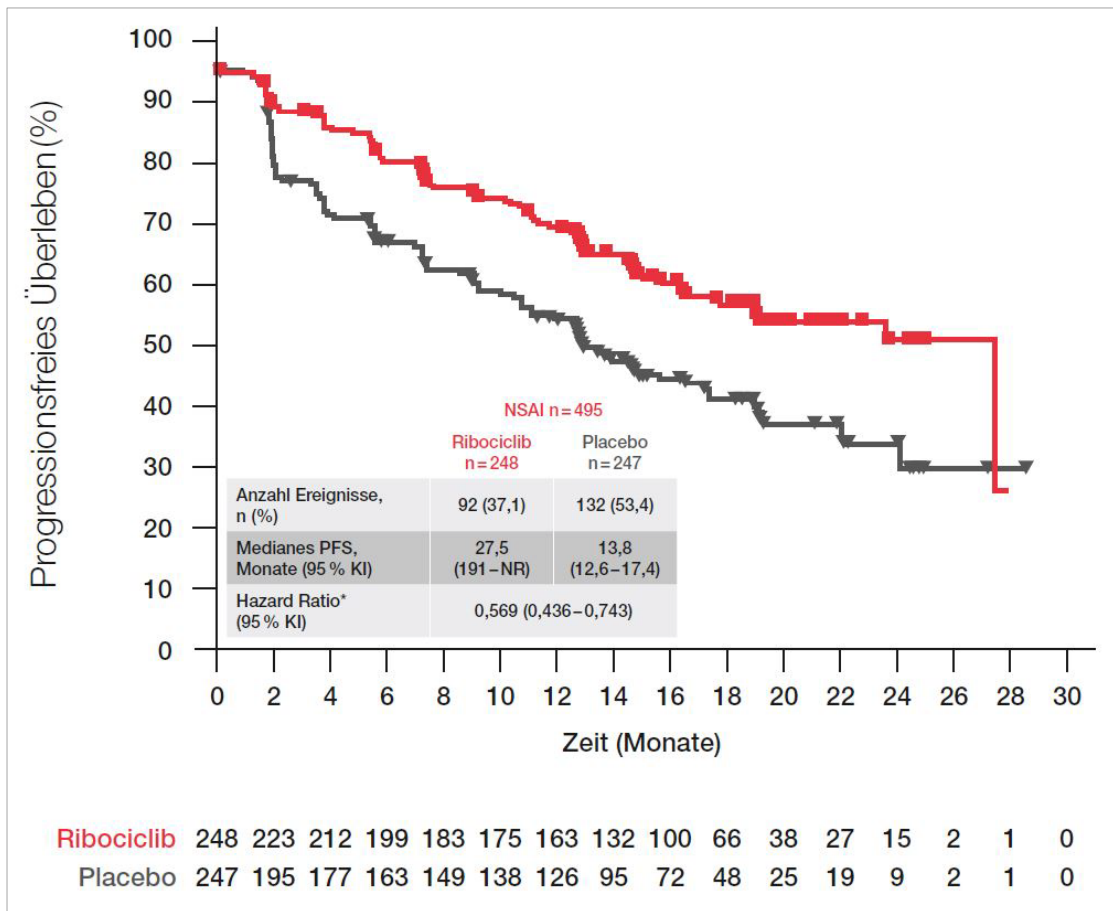


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens in MONALEESA-7. Abbildung nach Bardia A et al. 2018.<sup>21</sup>

<sup>R</sup> In der Gesamtpopulation war die Kombinationstherapie aus Ribociclib, NSAID oder Tamoxifen, Goserelin nach medianem Follow-up von 34,6 Monaten mit einer signifikanten Reduktion des relativen Sterblichkeitsrisikos um 29 % assoziiert (HR=0,712; 95 %-KI: 0,535-0,948; p=0,00973). Die Studienteilnehmerinnen hatten das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht vs. 40,9 Monate im Placebo-Arm (95 %-KI: 37,8 - nicht bestimmbar).<sup>22</sup> Die Überlebensrate in der Gesamtpopulation (n=672) lag nach 42 Monaten bei 70,2 % im Ribociclib-Arm vs. 46 % im Placebo-Arm.<sup>22</sup> In Kombination mit Tamoxifen ist Ribociclib in der EU nicht zugelassen.

<sup>S</sup> ITT: Intent-to-treat

<sup>T</sup> Die ITT-Population der MONALEESA-7 beinhaltet sowohl mit einem Aromatasehemmer als auch mit Tamoxifen behandelte Patientinnen. Ribociclib ist nicht in Kombination mit Tamoxifen zugelassen. 177 der 672 Patientinnen wurden in den Ribociclib + Tamoxifen-Arm randomisiert.



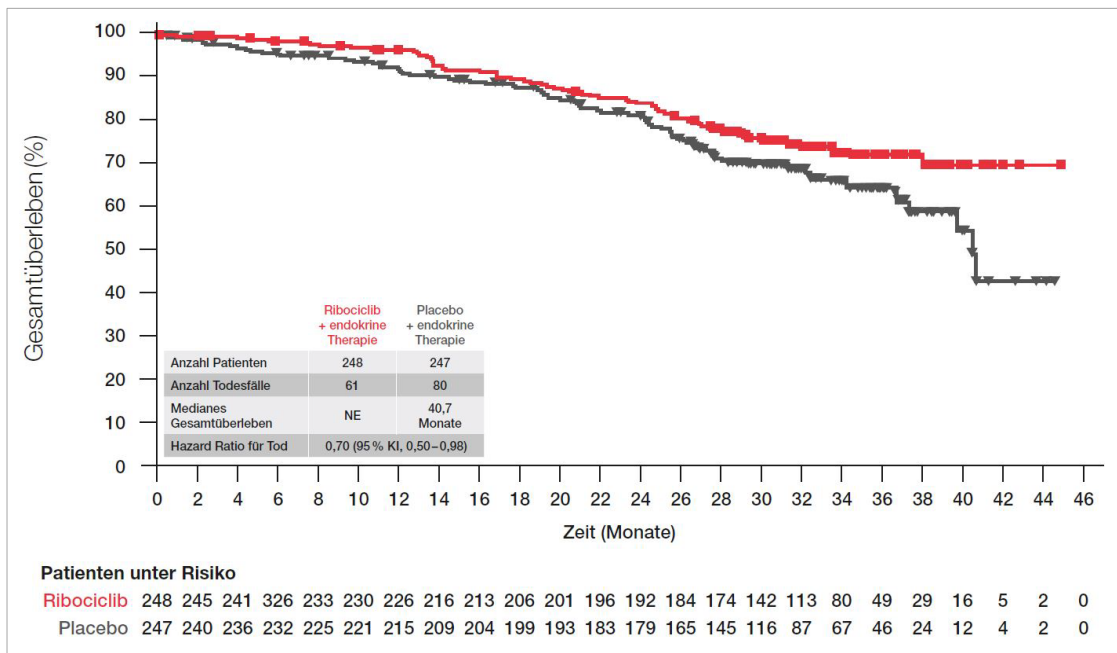


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in MONALEESA-7 (Gesamtpopulation)<sup>R</sup>.

Abbildung nach Im SA et al. 2019.<sup>22</sup>

### Sicherheitsprofil MONALEESA-7

- In der präspezifizierten Subgruppe der Patientinnen, die mit der Kombinationstherapie aus Ribociclib, NSAI und Goserelin vs. NSAI, Goserelin und Placebo behandelt wurden, traten folgende UE vom Grad 3-4 am häufigsten auf: Neutropenie (65 % bzw. 3 %), Leukopenie (16 % bzw. 1 %) und Anämie (3 % bzw. 1 %).<sup>21</sup>
- In der Subgruppenanalyse von Bardia et al. waren die UE mit > 10 % Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Neutropenie, Leukopenie, Übelkeit und Anämie.<sup>21</sup> Die einzigen UE vom Grad 3-4, die in beiden Studienarmen von  $\geq 10$  % der Patientinnen berichtet wurden, waren Neutropenie und Leukopenie.<sup>21</sup>
- UE-bedingte Dosisreduktionen erfolgten im Ribociclib-Arm bei 33 % der Patientinnen gegenüber 4 % der Patientinnen im Placebo-Arm.<sup>21</sup>
- Nach dem Daten-Cut-off und medianem Follow-up von 34,6 Monaten konnten im Vergleich zum Placebo-Arm mehr als doppelt so viele Patientinnen die Kombinationstherapie mit Ribociclib gemäß Studienprotokoll fortsetzen (35 % vs. 17 %).<sup>24</sup>

### Vergleichende Auswertungen von MONALEESA-3 und -7:

- Wirksamkeit bei Patientinnen mit endokriner Resistenz in MONALEESA-3 und -7
  - In MONALEESA-3 wurde bei 78 Patientinnen eine Resistenz gegen eine vorherige endokrine Therapie festgestellt, in MONALEESA-7 (NSAI-Kohorte) waren 85 Patientinnen betroffen.<sup>25</sup>
  - Unter Patientinnen mit Resistenz gegen eine endokrine Therapie wurde in MONALEESA-3 ein medianes OS von 37,5 unter Ribociclib plus Fulvestrant vs. 31,7 Monate unter Fulvestrant plus Placebo beobachtet (HR=0,697; 95 %-KI: 0,365-1,1330). In MONALEESA-7 war das mediane OS unter Ribociclib plus NSAI nicht erreicht, verglichen mit 32,7 Monaten unter NSAI und Placebo (NSAI-Kohorte; HR=0,588; 95 %-KI: 0,304-1,136).<sup>25</sup>
  - Die mediane 6-Monats-PFS-Rate war bei diesen Patientinnen unter Ribociclib in MONALEESA-3 und -7 höher als unter endokriner Therapie

allein. In MONALEESA-3 betrug sie 67 % vs. 46 %; in MONALEESA-7 74 % vs. 46 %.<sup>25</sup>

- In MONALEESA-3 lag das mediane PFS unter Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei 13,4 Monate, unter Fulvestrant allein bei 5,7 Monaten (HR=0,621; 95 %-KI: 0,367-1,049). In MONALEESA-7 wurde unter Ribociclib in Kombination mit NSAI ein medianes PFS von 14,5 Monaten beobachtet, vs. 5,6 Monaten unter NSAI plus Placebo (HR=0,562; 95 %-KI: 0,342-0,922).<sup>25</sup>
- Gesamtüberleben bei Dosisreduktion in MONALEESA-3 und -7
  - Jeweils rund 40 % der Patientinnen in MONALEESA-3 und -7 wurden nach Auftreten von Nebenwirkungen mit einer gemäß Fachinformation<sup>19</sup> reduzierten Ribociclib-Dosis weiterbehandelt.<sup>26</sup>
  - Eine Auswirkung der reduzierten Dosis auf das OS wurde dabei in beiden Studienpopulationen nicht beobachtet.<sup>26</sup>

### **Gepoolte Auswertungen von MONALEESA-2, -3, -7**

- Gesamtüberleben bei Vorhandensein viszeraler Metastasen in MONALEESA-2, -3 und -7:
  - 59,5 % der Teilnehmerinnen in MONALEESA-2, -3 und -7 wiesen viszerale Metastasen auf.<sup>27</sup>
  - Bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen wurde in der Erstlinienbehandlung unter Ribociclib plus endokriner Therapie ein medianes Überleben von 63,4 Monaten erfasst, verglichen mit 51,8 Monaten bei Patientinnen unter endokriner Therapie und Placebo (HR=0,78; 95 %-KI: 0,64-0,96).<sup>27</sup>
  - Das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Lebermetastasen betrug unter Erstlinientherapie mit Ribociclib und endokriner Therapie 44,2 Monate im Vergleich zu 38,1 Monaten bei Patientinnen, die zusätzlich zur endokrinen Therapie Placebo erhielten (HR=0,77; 95 %-KI: 0,55-1,07).<sup>27</sup>
  - Bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen in drei oder mehr Organen wurde ein Gesamtüberleben unter Erstlinientherapie mit Ribociclib und Placebo von median 57,7 Monaten verzeichnet, im Vergleich zu 49,2 Monaten unter endokriner Therapie und Placebo (HR=0,80; 95 %-KI: 0,62-1,03).<sup>27</sup>
- Gesamtüberleben bei den häufigsten intrinsischen Subtypen des HR+/HER2-metastasierten Mammakarzinoms
  - Unter Ribociclib und endokriner Therapie zeigte sich durchweg ein signifikanter OS-Vorteil im Vergleich zu endokriner Therapie allein bei den wichtigsten intrinsischen Subtypen (Luminal A: n=542; HR=0,75; 95 %-KI: 0,58-0,96; p=0,021; Luminal B: n=278; HR=0,69; 95 %-KI: 0,50-0,95; p=0,023; und HER2-angereichert: n=147; HR=0,60; 95 %-KI: 0,40-0,92; p=0,018).<sup>28</sup>
  - Bei Patientinnen mit HER2-angereichertem Subtyp, der meist mit endokriner Resistenz und schlechter Prognose assoziiert ist, wurde eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens von 40,3 Monaten erreicht, verglichen mit 29,4 Monaten bei endokriner Therapie allein.<sup>28</sup>
  - Patientinnen mit basalem Subtyp schnitten sowohl in der Ribociclib-Kombinationsgruppe als auch unter Placebo und endokriner Therapie im Gesamtüberleben schlechter ab: Das mediane Gesamtüberleben betrug bei diesen Patientinnen 19,4 Monaten bzw. 21,2 Monate (n=30; HR=1,89; 95 %-KI: 0,80-4,47; p=0,148).<sup>28</sup>

- Patientinnen-berichtete Ergebnisse zur Lebensqualität in MONALEESA-2, -3 und -7:
  - Unter Ribociclib in Kombination mit endokriner Therapie konnte die Lebensqualität im Vergleich zur endokrinen Therapie allein länger erhalten werden.<sup>29</sup>
  - Die Schmerzintensität<sup>U</sup> blieb im Vergleich zu Baseline unverändert.<sup>29</sup>
  - Die Zeit bis zur Verschlechterung des Schmerz Score (Reduktion um mindestens 10 % des Scores) wurde durch eine Ribociclib Therapie im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie hinausgezögert (HR=0,767; 95 %-KI: 0,606-0,970).<sup>29</sup>
- Zusammenhang zwischen OS und Lebensqualität (QoL<sup>V</sup>) in MONALEESA-2, -3 und -7:
  - Konsistent mit früheren Ergebnissen erreichten in MONALEESA-3 und -7 mehr Patientinnen unter Ribociclib als unter Placebo eine Verbesserung oder Aufrechterhaltung der Lebensqualität<sup>30</sup>
  - Ein längeres OS war in beiden Behandlungsarmen mit einer besseren QoL assoziiert.<sup>30</sup>

### Studienergebnisse RIBANNA (5. Interimsanalyse)

- In der 5. Interimsanalyse der RIBANNA-Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Erstlinienbehandlung mit Ribociclib plus AI/FUL im Vergleich zu einer endokrinen Monotherapie oder einer Chemotherapie bei prä-, peri- und postmenopausalen Frauen untersucht.<sup>31</sup>
- Bis zum Datenschnitt am 06. September 2022 waren insgesamt 2.581 Patientinnen in die Studie eingeschlossen worden: 2.163 im Ribociclib-Arm, 237 mit endokriner Monotherapie und 181 mit Chemotherapie. Für die Altersgruppe > 75 Jahre standen Daten von 537 Frauen zur Verfügung: 434 mit Ribociclib plus AI/FUL und 83 mit endokriner Monotherapie.<sup>31</sup>
- Das Durchschnittsalter der Gesamtkohorte ( $\pm$  Standardabweichung) betrug bei Studienbeginn 65,5 Jahre ( $\pm 11,6$ ) im Ribociclib-Arm und 70,8 Jahre ( $\pm 11,3$ ) bei den Patientinnen mit einer endokrinen Monotherapie.<sup>33</sup>
- Für die Gesamtkohorte wurden die folgenden nicht bereinigten Kaplan-Meier-Schätzwerte für das mediane PFS berechnet: 32,2 Monate (95 %-KI: 29,3-34,8) im Ribociclib-Arm, 37,6 Monate (95 %-KI: 26,5-53,1) in der Kohorte unter einer endokrinen Monotherapie und 16,8 Monate (95 %-KI: 9,5-22,5) im Chemotherapie-Arm.<sup>33</sup> In einer Subgruppenanalyse älterer Patientinnen ( $\leq 75$  Jahre,  $>75$ -80 Jahre und  $>80$  Jahre) konnte gezeigt werden, dass das PFS im Median in den ersten beiden Gruppen ähnlich hoch ausfiel (HR=1,089; 95%-KI: 0,805-1,473) und in der Gruppe der  $>75$ -80-jährigen, verglichen zur ersten Gruppe, am höchsten war (HR=0,756; 95%-KI: 0,594-0,962).<sup>31</sup> Für alle drei Gruppen konnte ein Erhalt oder eine kontinuierliche Verbesserung der QoL gemessen an GHS-Werten erreicht werden.<sup>31</sup>
- In einer weiteren Subgruppe wurden Patientinnen mit Lebermetastasen untersucht. Mit der Kombinationstherapie aus Ribociclib plus AI/FUL konnte in dieser Gruppe ein signifikant längeres mPFS von 16,6 Monaten (95 %-KI: 14,2-20,6;  $p < 0,0001$ ) gegenüber den Vergleichstherapien erreicht werden.<sup>33</sup> Das mediane PFS bei Patientinnen mit Lebermetastasen unter einer Chemotherapie betrug 13,5 Monate (95 %-KI: 6,7-17,1) und unter einer endokrinen Monotherapie 10,4 Monate (95 %-KI: 3,5- nicht verfügbar).<sup>33</sup>

### Sicherheitsprofil RIBANNA

- Die häufigsten behandlungsbedingten UE (alle Grade) in der Ribociclib-Kohorte waren Neutropenie (25,8 %), Übelkeit (25,1 %), Fatigue (24,2 %) und Leukopenie (19,8 %).<sup>31</sup>
- Übelkeit und Fatigue waren sowohl bei den Patientinnen unter einer endokrinen Monotherapie als auch bei den Frauen unter einer Chemotherapie die häufigsten behandlungsbedingten UE (alle Grade).<sup>32</sup>

<sup>U</sup> Ribociclib ist nicht als Schmerzmittel zugelassen<sup>17</sup>; positive Effekte auf Schmerzen waren auf die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung durch Ribociclib zurückzuführen<sup>27</sup>

<sup>V</sup> QoL: Quality of Life; die Klassifizierung der Patientinnen für die QoL-Analyse erfolgte auf Basis eines verbesserten, erhaltenen oder verschlechterten Global Health Status (GHS).<sup>28</sup>

- Das Sicherheitsprofil war über die einzelnen Auswertungen der Subgruppen inclusive der Patienten mit >75 Jahren und denen mit Lebermetastasen hinweg konsistent.<sup>31,33</sup>

### Studienergebnisse RIGHT Choice

- Primärer Endpunkt war das PFS.<sup>7, 34</sup>
  - Eine präspezifizierte Analyse hat den PFS-Vorteil einer Erstlinientherapie mit Ribociclib plus ET gegenüber einer Kombinationschemotherapie nach einer medianen Beobachtungszeit von 37 Monaten untersucht. Patientinnen im Ribociclib-Arm wiesen ein signifikant längeres medianes PFS auf als Teilnehmerinnen im Kombinationschemotherapie-Arm (21,8 Monate vs. 12,8 Monate; HR=0,61; 95 %-KI: 0,43–0,87; p=0,003). Dieser PFS-Vorteil war über die meisten untersuchten Subgruppen konsistent.<sup>7</sup>
- Sekundäre Endpunkte waren TTF<sup>W</sup> und TFR<sup>X</sup> innerhalb von 3 Monaten sowie ORR, CBR, TTR<sup>Y</sup>, OS, QoL, Sicherheit und Verträglichkeit.<sup>7, 34</sup>
  - Die TTF, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen durch Krankheitsprogression, Tod, Therapiewechsel oder Absetzen der Therapie, betrug bei Patientinnen im Ribociclib-Arm im Median 18,6 Monate vs. 9,1 Monate im Kombinationschemotherapie-Arm (HR=0,50; 95 %-KI: 0,36–0,68).<sup>7</sup> Bei Patientinnen < 40 Jahre verringerte sich das relative Risiko eines Therapieversagens unter Ribociclib plus ET gegenüber einer Kombinationschemotherapie um 70 % (medianes TTF nicht erreicht vs. 7,0 Monate; HR=0,30; 95 %-KI: 0,15–0,58), bei Patientinnen ≥ 40 Jahre um 42 % (18,5 vs. 11,0 Monate; HR=0,58; 95 %-KI: 0,38–0,88).<sup>34</sup>
  - Im Hinblick auf die TFR innerhalb von 3 Monaten haben im Ribociclib-Arm ungefähr halb so viele Patientinnen die Therapie abgebrochen (n=13; 11,6 %; 95 %-KI: 6,3–19,0) wie im Kombinationschemotherapie-Arm (n=24; 21,8 %; 95 %-KI: 14,5–30,7).<sup>7</sup>
  - ORR, CBR und TTR waren in beiden Studienarmen ähnlich.<sup>7,34</sup> Unter Ribociclib plus ET betrug die ORR 66,1 % vs. 61,8 % im Kombinationschemotherapie-Arm und die CBR 81,3 % vs. 74,5 %.<sup>7</sup> Die TTR, die als Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Therapieansprechen definiert war, lag im Median bei 4,9 Monaten unter Ribociclib plus ET bzw. bei 3,2 Monaten unter einer Kombinationschemotherapie (HR=0,76; 95 %-KI: 0,55–1,06).<sup>7</sup>

---

<sup>W</sup> TTF: Time to failure

<sup>X</sup> TFR: Time to failure rate

<sup>Y</sup> TTR: Time to response

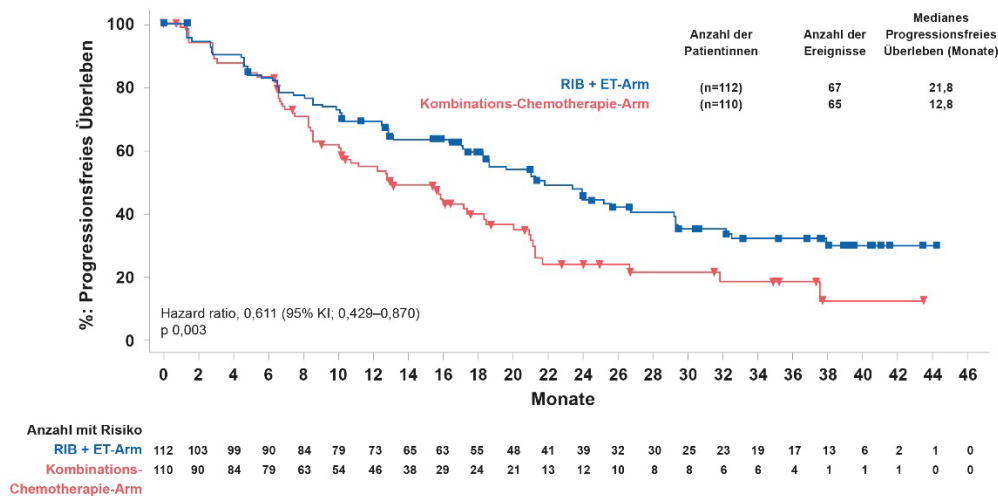


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens in RIGHT Choice (Gesamtkohorte).

Abbildung nach Lu et al. 2024.<sup>7</sup>

### Sicherheitsprofil RIGHT Choice

- Bei den Patientinnen unter Ribociclib plus ET traten im Vergleich zum Kombinationschemotherapie-Arm die folgenden UE mit Grad 3-4 am häufigsten auf: Neutropenie (58 % vs. 35 %), Leukopenie (23,2 % vs. 7,0 %) und Anämie (5,4 % vs. 9,0 %).<sup>7</sup>
- Schwerwiegende, therapieassoziierte UE mit Grad 3-4 waren im Ribociclib-Arm seltener als im Kombinationschemotherapie-Arm (0,9 % vs. 7,0 %). Dies gilt auch für UE mit Grad 3-4, die zum Therapieabbruch führten (6,3 % vs. 7,0 %).<sup>7</sup>
  - In der explorativen Subgruppenanalyse der Altersgruppen < 40 Jahre und ≥ 40 Jahre wurden keine neuen Sicherheitssignale bei den Patientinnen unter Ribociclib plus ET berichtet.<sup>34</sup>

Weitere Hintergrundinformationen finden Sie im Backgrounder „Therapie des Hormonrezeptor-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms“ sowie im Backgrounder „Der Cyclin-abhängige Kinaseinhibitor Ribociclib (Kisqali®) beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom“.

## Referenzen

---

1. Study of efficacy and safety of LEE011 in postmenopausal women with advanced breast cancer (MONALEESA-2). Online unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01958021>. Letzter Zugriff: 21. Januar 2025.
2. Study of efficacy and safety of LEE011 in men and postmenopausal women with advanced breast cancer (MONALEESA-3). Online unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422615> Letzter Zugriff: 21. Januar 2025.
3. Study of efficacy and safety in premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer (MONALEESA-7). Online unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02278120>. Letzter Zugriff: 21. Januar 2025.
4. A national phase IIIb, multi-center, open label study for women and men with hormone-receptor positive, HER-2 negative locally advanced or metastatic breast cancer treated with ribociclib (LEE011) in combination with letrozole. Online unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03096847>. Letzter Zugriff: 21. Januar 2025.
5. Study to Assess the Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Letrozole for the Treatment of Men and Pre/Postmenopausal Women With HR+ HER2- aBC. Online unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02941926>. Letzter Zugriff: 21. Januar 2025.
6. Wöckel A et al. RIBANNA — Real-world evidence of ribociclib plus aromatase inhibitor, or endocrine monotherapy, or chemotherapy as first-line therapy for postmenopausal women with HR+, HER2– advanced breast cancer (aBC). *Cancer Res* 2019; 79(Suppl 4): OT3-02-01.
7. Lu YS et al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib plus endocrine therapy vs combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024 Aug 10;42(23):2812-2821.
8. Hortobagyi GN 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; 29:1541-1547.
9. Hortobagyi GN et al. Overall Survival With Ribociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:942-950.
10. Slamon DJ 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; 36:2465-2472.
11. Slamon DJ et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:514-524.
12. Neven P et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2– advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. *Cancer Research* 2023; 25:103.
13. Tripathy D 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; 19:904-915.
14. Tripathy D et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 9, 2020, Abstract #PD2-04.
15. Tripathy D et al. Comprehensive Analysis of Spatial, Temporal and Molecular Patterns of Ribociclib Efficacy and Resistance in Advanced Breast Cancer Patients (CAPTOR-BC). Online unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05452213>. Letzter Zugriff: 21. Januar 2025.
16. Hortobagyi GN et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1738-1748.
17. O'Shaughnessy J et al. Efficacy and safety of first-line (1L) ribociclib (RIB) + letrozole (LET) in patients (pts) with de novo metastatic disease and late recurrence from (neo)adjuvant therapy (tx) in MONALEESA (ML)-2. Presented at the ESMO Breast Cancer Annual Congress, May 11-13, 2023; Berlin, Germany. Abstract 196P.
18. O'Shaughnessy J et al. Overall Survival Subgroup Analysis by Metastatic Site From the Phase 3 MONALEESA-2 Study of First-Line Ribociclib+ Letrozole in Postmenopausal Patients With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 8, 2021, Abstract #GS2-01.
19. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten.
20. Hart L 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. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. June 3-7, 2022, Abstract #1017.
21. Bardia A et al. Tamoxifen or a Non-steroidal Aromatase Inhibitor With Ribociclib in Premenopausal Patients With Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-7 Subgroup Analysis.

---

Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting, October 19-23, 2018, Poster Abstract #330P.

22. Im SA\_ et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 307-316.
23. Tripathy D et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 9, 2020, Abstract #PD2-04.
24. Hurvitz S, Seock-Ah I, Yen-Shen L et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting, June 1, 2019, Abstract#LBA1008.
25. Hurvitz SA et al. Ribociclib in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer and resistance to prior endocrine therapy in the MONALEESA-3 and -7 trials. Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting, September 19-21, 2020, Poster #329P.
26. De Laurentiis M et al. Impact of ribociclib dose reduction on overall survival in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in MONALEESA -3 and -7. Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting, September 19-21, 2020, Poster #331P.
27. Yardley DA et al. Pooled exploratory analysis of survival in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) and visceral metastases (mets) treated with ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) trials. Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting, September 9-13, 2022, Poster #205P.
28. Carey L et al. Correlative analysis of overall survival by intrinsic subtype across the MONALEESA-2, -3, and -7 studies of ribociclib + endocrine therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 7, 2021, Abstract #GS1-04.
29. Fasching PA et al. Pooled Analysis of Patient-Reported Quality of Life in the MONALEESA-2, -3, and -7 Trials of Ribociclib Plus Endocrine Therapy to Treat Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting, September 19-21, 2020, Oral presentation #2760.
30. Fasching PA et al. Association of quality of life with overall survival in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy in the MONALEESA-3 and MONALEESA-7 trials. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Meeting 2021; 16-21 September 2021, Poster #2755.
31. Decker T et al. Real-world efficacy of ribociclib (RIB) + aromatase inhibitor (AI)/fulvestrant (FUL), or endocrine monotherapy (ET), or chemotherapy (CT) as first-line (1L) treatment (tx) in elderly patients (pts; > 75 years) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Results of fifth interim analysis (IA) from RIBANNA. *J Clin Oncol.* 2023 41:16\_suppl, e13050-e13050.
32. Decker T et al. Treatment of elderly patients (>75 years) with 1st line ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) or endocrine monotherapy in clinical routine: Real-world data from the RIBANNA study (5th interim analysis (IA)). Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) annual congress 2023; 20-24 October 2023, Poster #409P.
33. Wöckel et al. Real-world efficacy of ribociclib (RIB) + aromatase inhibitor (AI)/fulvestrant (FUL) in subgroups of special interest: 5th interim analysis (IA) of the RIBANNA study. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) annual congress 2023; 20-24 October 2023, Poster #441P
34. El Saghir NS, et al. Outcomes with first line ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy by age in pre/perimenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer: a subgroup analysis of the RIGHT Choice trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2023; 2-6 June 2023, Poster #1063.