

## Backgrounder

# Therapie des Hormonrezeptor-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms

### Indikation auf einen Blick

Brustkrebs ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen; etwa jede achte ist im Laufe ihres Lebens davon betroffen.<sup>1</sup> Das Mammakarzinom bildet mit 18,5 % nach wie vor auch den größten Anteil tumorbedingter Sterbefälle bei Frauen in Deutschland.<sup>1</sup> Erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptor-positiven (oder - unbekannt) Mammakarzinoms ist die endokrin-basierte Therapie.<sup>2</sup> Jedoch sprechen nicht alle Patientinnen auf eine initiale endokrine Monotherapie an.<sup>3</sup> Vor diesem Hintergrund hat sich in den vergangenen Jahren die Kombination mit einem CDK-4/6 Inhibitor als zielgerichteter Therapie zu einem Therapiestandard entwickelt.<sup>2,3</sup>

### Fortschritte in Früherkennung und Therapie

Viele Karzinome werden dank besserer bildgebender Verfahren sowie Screening-Programmen inzwischen in früheren Stadien entdeckt: 2020 in den USA publizierte Daten zeigen bei 65 % der Brustkrebsfälle eine Diagnose im lokalisierten Stadium (ohne Lymphknotenbeteiligung oder Ausbreitung in brustfremdes Gewebe) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 99 % (UICC<sup>a</sup>-Stadien 0-I).<sup>4</sup> Hatte das Mammakarzinom bereits in Gewebe oder Lymphknoten der Achselhöhle gestreut (regionales Stadium; UICC-Stadien II-III), war die 5-Jahres-Überlebensrate 87 % sowie bei Ausbreitung in schlüsselbeinnahe oder weiter entfernte Lymphknoten oder Organe nur noch 32 % (UICC-Stadium IV).<sup>5</sup>

Das Robert Koch-Institut beschreibt den Anteil der Ausdehnung des Primärtumors gemäß TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose für Frauen wie folgt<sup>1</sup>:

- T1 (Ausdehnung < 2 cm): 40 %
- T2 (Ausdehnung > 2 cm bis < 5 cm): 41 %
- T3 (Ausdehnung > 5 cm bis < 10 cm): 10 %
- T4 (in Brustwand oder Haut gewachsen): 9 %

Bei 6 % der Patientinnen ist der Brustkrebs bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fernmetastasiert (UICC-Stadium IV).<sup>5</sup> Doch auch in der (neo)adjuvanten Behandlung von Tumoren ohne Fernmetastasierung (UICC-Stadien 0-III) treten trotz therapeutischer Fortschritte bei etwa 20 % der Frauen im weiteren Krankheitsverlauf Fernmetastasen auf.<sup>6,7</sup>

### Therapie des HR+ Mammakarzinoms in der fortgeschrittenen Situation

Bis zu 75 % der Mammakarzinome gelten aufgrund nachgewiesener Östrogen- oder Progesteron-Rezeptoren als HR+.<sup>8</sup> In ca. 80 % der Fälle ist das Mammakarzinom HER2-negativ, d.h. HER2 wird nicht überexprimiert.<sup>9,10</sup> Für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und positivem Hormonrezeptorstatus stellt die endokrin-basierte

<sup>a</sup> UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Kombinationstherapie in Kombination mit einem CDK<sup>b</sup>4/6 Inhibitor in der Regel den ersten Therapieschritt dar. Auch bei Gefährdung von Organfunktionen durch eine hohe Tumorlast/ eine ausgeprägte Metastasierung werden CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Aromataseinhibitoren oder Fulvestrant als Behandlungsoption alternativ zu einer Chemotherapie empfohlen.<sup>2,11</sup>

Bei prämenopausalen Patientinnen wird zusätzlich ein GnRH<sup>c</sup>-Agonist gegeben.<sup>2</sup> Die endokrin-basierte Kombinationstherapie wird in der Regel bis zur Progression fortgeführt, sofern ein Therapiewechsel beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen nicht nötig wird.<sup>11</sup> Eine Chemotherapie wird beim metastasierten Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium aufgrund von Nebenwirkungen in der Regel so lange wie möglich hinausgezögert.<sup>11</sup> Neben der endokrin-basierten Kombinationstherapie nennen die aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie auch die endokrine Monotherapie (mit zusätzlicher Gabe eines GnRH-Agonisten bei prämenopausalen Patientinnen) als mögliche Option.<sup>2</sup>

### **Endokrin-basierte CDK4/6-Inhibition mit Ribociclib zeigt signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens (OS<sup>d</sup>)**

Seit August 2017 ist Ribociclib (LEE011, Kisqali<sup>®</sup>) in der Europäischen Union (EU) in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie zugelassen.<sup>12</sup> Seit Dezember 2018 darf Ribociclib in der EU zur Behandlung von Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie eingesetzt werden.<sup>13</sup> Bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom sollte die endokrine Therapie dabei mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.<sup>13</sup> Ribociclib<sup>e</sup> ist mit mehr als 1.500 eingeschlossenen Erstlinien-Patientinnen in drei randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studien ein CDK4/6-Inhibitor mit einer umfangreichen Datenbasis für die Erstlinientherapie.<sup>13,14,15</sup>

In jeder dieser Studien hatte sich die endokrinbasierte Kombinationstherapie mit Ribociclib gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm mit Blick auf das PFS<sup>f</sup> (primärer Endpunkt) als vorteilhaft erwiesen.<sup>14,15,16,17</sup>

**Weitere Informationen zum Einsatz von Ribociclib beim fortgeschrittenen HR+/HER2-Brustkrebs finden Sie auch im Factsheet „Studienprogramm zu Ribociclib bei fortgeschrittenem HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom“ sowie im Backgrounder Ribociclib.**

---

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

<sup>c</sup> GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormone

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

<sup>e</sup> Darüber hinaus wurde Ribociclib am 26. November 2024 als adjuvante Behandlung für frühen HR+/HER2- Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Ein hohes Risiko liegt diesem Zusammenhang vor, wenn einer der folgenden Faktoren zutrifft:  $\geq 1$  Lymphknoten betroffen ( $\geq N1$ ), Tumor  $> 5$  cm (N0), Tumor  $> 2-5$ cm (N0), sofern bei letzterem ein Grad 2 mit hohem genomischen Risiko oder Ki-67  $\geq 20\%$  oder Grad 3 vorliegt. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.

<sup>f</sup> PFS: Progression Free Survival

	Medianes PFS; in Monaten	HR (95 %-KI)
<b>prä- und perimenopausal (MONALEESA-7)<sup>17,9</sup></b>		
Ribociclib + NSAI + Goserelin (n=248)	27,5	0,57 (0,44-0,74)
Placebo + NSAI + Goserelin (n=247)	13,8	p-Wert: n.a.
<b>postmenopausal (MONALEESA-3)<sup>17</sup></b>		
Ribociclib + Fulvestrant (n=484)	33,6	0,55 (0,42-0,72)
Placebo + Fulvestrant (n=242)	19,2	p-Wert: n.a.
<b>postmenopausal (MONALEESA-2)<sup>14</sup></b>		
Ribociclib + Letrozol (n=334)	25,3	0,568 (0,457-0,704);
Placebo + Letrozol (n=334)	16,0	p = 9,63×10 <sup>-8</sup>

Darüber hinaus konnten bereits im Rahmen von MONALEESA-2, MONALEESA-3 und -7 Vorteile der endokrinbasierten Kombinationstherapie mit Ribociclib hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zum jeweiligen Kontrollarm gezeigt werden:

- So wurde in der finalen Auswertung der MONALEESA-2 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren unter Ribociclib in Kombination mit Letrozol eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Letrozol-Monotherapie plus Placebo beobachtet (im Median 63,9 vs. 54,1 Monate; Hazard Ratio [HR]=0,76; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,63-0,93; p=0,004).<sup>18</sup>
- In der finalen Auswertung der Studie MONALEESA-3 war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39,4 Monaten das mediane Gesamtüberleben im Ribociclib-Kombinationsarm nicht erreicht; im Placebo-Arm lag es bei 40 Monate (95 %-KI: 0,57-0,92).<sup>17</sup> Nach einer verlängerten Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren betrug das mediane OS unter Ribociclib plus Fulvestrant als Erstlinientherapie 67,6 Monaten im Vergleich zu 51,8 Monaten bei Patientinnen unter Fulvestrant plus Placebo (HR=0,673; 95 %-KI: 0,504-0,899).<sup>19</sup>
- Das Gesamtüberleben in der finalen Auswertung der Studie MONALEESA-7 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34,6 Monaten war unter Ribociclib plus endokriner Therapie nicht erreicht, verglichen mit 40,9 Monaten unter Placebo und endokriner Therapie (HR=0,71; 95 %-KI: 0,54-0,95).<sup>20</sup> In einer explorativen Analyse der MONALEESA-7 betrug das mediane OS nach einem medianen Follow-up von 53,3 Monaten unter Ribociclib in Kombination mit endokriner Therapie in der ITT<sup>h</sup>-Population<sup>i</sup> 58,7 Monate, im Vergleich zu 48,0 Monaten unter endokriner Therapie allein (HR=0,76; 95 %-KI: 0,61-0,96).<sup>21</sup>

Insgesamt brachen in den Studien MONALEESA-2, MONALEESA-3 und MONALEESA-7 nur wenige Patientinnen die Ribociclib-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab (Abbruchraten zwischen 7 % und 8,5 %).<sup>13,14,16</sup> Bei 33 % bis 54,5 % der Studienteilnehmerinnen war eine Dosisanpassung aufgrund von UE notwendig.<sup>13,14,16</sup> Zu den

<sup>9</sup> In diese Auswertung wurde ausschließlich die Teilpopulation der mit NSAI-behandelten Patient\*innen miteinbezogen.

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

<sup>i</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.

häufigsten UE zählten Neutropenien (69,6 % bis 76,9 %).<sup>13,14,16</sup> Häufigstes UE vom Grad 3-4 war neben der Neutropenie eine Leukopenie.<sup>13,14,16</sup> Ausführliche Informationen zu den Ergebnissen der Phase-III-Studien sind im „Factsheet Studienprogramm“ enthalten. Weitere Hintergrundinformationen zu Ribociclib finden Sie im Backgrounder „Der Cyclin-abhängige Kinaseinhibitor Ribociclib (Kisqali®) beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom“.

## Referenzen

1. Robert Koch-Institut (Hrsg.), Zentrum für Krebsregisterdaten: „Krebs in Deutschland für 2019/2020“; [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile); letzter Zugriff: 21. Januar 2025.
2. Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de). Letzter Zugriff: 21. Januar 2025.
3. Nabieva N, Fasching PA. Endocrine Treatment for Breast Cancer Patients Revisited-History, Standard of Care, and Possibilities of Improvement. *Cancers (Basel)* 2021;13(22):5643.
4. American Cancer Society. *Breast Cancer facts & figures 2024-2025*. Atlanta: American Cancer Society 2024.
5. ASCO. Breast Cancer: Stages. Online unter: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/stages>. Letzter Zugriff: 21. Januar 2025.
6. Brewster AM et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1179-1183.
7. MBC Advocacy Working Group. Bridging gaps, expanding outreach: Metastatic Breast Cancer Advocacy Working Group Consensus Report. January 25, 2008. *Breast* 2009; 18:273-275.
8. Setiawan VW et al. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 169:1251-1259.
9. de Melo Gagliato D, et al. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7:64431-64446.
10. Harbeck N. Advances in targeting HER2-positive breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018; 30:55-59.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Juni 2022; AWMF-Registernummer: 032-045OL. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2021-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf). Letzter Zugriff: 21. Januar 2025.
12. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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. *ESMO* 2018; Poster Abstract 330P.
17. Slamon DJ et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(6):514-524.
18. Hortobagyi, et al. Overall Survival With Ribociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:942-950.
19. 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.
20. Im SA et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(4):307-316.
21. 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.