



in Kooperation mit



CDK4/6-Inhibitoren beim metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom Einer, keiner – oder irgendeiner?

Zusammenfassung

Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6 (CDK4/6-Inhibitoren) gehören zu den am meisten diskutierten, neuen, onkologischen Arzneimitteln. Die Zulassungen der inzwischen drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) erfolgte früh, basierend auf einer konsistenten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit in allen Zulassungsstudien. In den letzten Monaten häufen sich die Hinweise auf eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch CDK4/6-Inhibitoren, jetzt wurden die ersten Daten publiziert. Wo stehen wir aktuell?

- CDK4/6-Inhibitoren führen nicht nur zur Erhöhung der Remissionsraten, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome, sondern nach längerer Nachbeobachtung auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Damit wird die Kombination der endokrinen Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren auch bei den Patientinnen zur Standardtherapie, deren oberstes Therapieziel – in der individuellen Abwägung von Nutzen und Schaden – die Verlängerung der Überlebenszeit ist.
- Viele Studiendaten sind weiterhin unreif. Für Analysen der Gesamtüberlebenszeit ist bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HR+/HER2- Mammakarzinom eine mittlere Beobachtungsdauer von mindestens 3, in den meisten Patientenpopulationen von 4-5 Jahren erforderlich. Hier müssen auch die Daten aus der Postprogressionstherapie dokumentiert und ausgewertet werden.
- Aufgrund der Unterschiede in den Studiendesigns und vor allem den Nachbeobachtungszeiten ist eine umfassende, vergleichende Analyse der drei zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren in den verschiedenen Kombinationen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

Einleitung

Die CDK4/6-Inhibitoren gehören zu den neuen Arzneimitteln in der Onkologie mit den größten Diskrepanzen in ihrer jeweiligen Bewertung bei Zulassung, Leitlinien und früher Nutzenbewertung [1, 2, 3, 26, 34]. Hintergrund der Diskussionen sind vor allem unreife Daten, Bewertung von Endpunkten, Subgruppenbildung, Unklarheit über die klinische Relevanz der Therapie-assoziierten Neutropenie, hohe Preisforderungen im ersten Jahr nach der Markteinführung in Deutschland und Angst vor Regressforderungen seitens der Verordner.

Inzwischen sind drei Vertreter dieser neuen Substanzklasse in der Europäischen Union (EU) zugelassen und in Deutschland auf dem Markt eingeführt (in alphabetischer Reihenfolge):

- Abemaciclib (Verzenio®)
- Palbociclib (Ibrance®)
- Ribociclib (Kisqali®)

Alle drei CDK4/6-Inhibitoren sind zugelassen zur Behandlung von Patientinnen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom, jeweils in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (nsAI) oder Fulvestrant. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen wird die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert.

Primärer Endpunkt aller Zulassungsstudien war das progressionsfreie Überleben. Erste Daten wurden nach mittleren Beobachtungsdauern von 1½ bis 2 Jahren publiziert und dienten als Grundlage der Zulassungen, u. a. durch die Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA). Mit längerer Beobachtungsdauer haben sich die Ergebnisse zur Gesamtüberlebenszeit konsolidiert. Sie wurden z. T. bereits für die jeweilige Gesamtstudie publiziert, z. T. in Subgruppenanalysen detektiert, z. T. in Pressemitteilungen angekündigt. Aus unserer Sicht ändern diese Daten die Bewertung der CDK4/6-Inhibitoren. Wir fassen die aktuellen Daten zusammen.

Hintergrund

Die Signalübertragungswege von Östrogenrezeptor (ER) und von Cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb haben zahlreiche Interaktionen [Übersicht in 29]. Die physiologische ER-Signalübertragung reguliert Cyclin D hoch und fördert den Übergang von der Zellzyklusphase G1 in die S-Phase, endokrine Therapie hemmt sie. Autonome Aktivierung des Signalübertragungswegs, z. B. durch Amplifikation der Gene für Cyclin D, CDK4 und CDK6, oder durch den Verlust von p16, ist mit schlechtem Ansprechen und Resistenz auf endokrine Therapie assoziiert.

Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind oral wirksame, selektive Inhibitoren von CDK4 und CDK6. Sie binden an die ATP-Bindungsstelle in den Proteinkinasen und blockieren damit die Phosphorylierung des Rb-(Retinoblastom-)Proteins. Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib hemmen den Cyclin-D-CDK4/6 Komplex in ähnlicher Weise, unterscheiden sich aber in der selektiven Hemmung von CDK4 bzw. CDK6. Das kann zu Unterschieden der Wirksamkeit führen und Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum erklären [29].

Ergebnisse

Die aktuellen Ergebnisse der Zulassungsstudien sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst, geordnet nach den neuen Arzneimitteln und dem Zeitpunkt ihrer Zulassung. Im Folgenden werden die relevanten Ergebnisse diskutiert.

Studiendesign

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind insgesamt sehr ähnlich. U. a. schlossen alle Studien nur Patientinnen im ECOG Status 0 bzw. 1 ein. Beim Einsatz von Aromatasehemmern wurden nur nicht-steroidale Substanzen eingesetzt. Alle Studien, mit Ausnahme von PALOMA-1, waren Placebo-kontrolliert. Crossover bzw. Switching mit der Option für die Therapie mit dem neuen CDK4/6-Inhibitor bei Progress war per Protokoll in allen Zulassungsstudien ausgeschlossen. Allerdings zeigt die Analyse von PALOMA-3, dass Patientinnen in der Postprogressionstherapie auch CDK4/6-Inhibitoren erhielten. Das ist plausibel nach den Zulassungen in verschiedenen Ländern und Regionen.

Unterschiede zwischen den Studien finden sich hinsichtlich der Randomisierung: sie wurde entweder 1:1 oder 2:1 zugunsten des Verum-Arms durchgeführt. Unterschiede betreffen auch die Zahl der möglichen Vortherapien und den Menopausenstatus zu Beginn der Erkrankung.

Zur Auswertung des Therapieansprechens werden in den Studien sowohl die Gesamtansprechraten als auch die Ansprechraten der Patientinnen mit messbaren Läsionen verwendet. In [Tabelle 1](#) sind die Gesamtansprechraten aufgeführt.

Die größten Unterschiede zwischen den Zulassungsstudien liegen derzeit in der Nachbeobachtungszeit, die Unterschiede betragen bis zu 2 Jahre.

Ansprechraten

Die Ansprechraten sind der erste Hinweis auf die Wirksamkeit einer neuen Substanz. Durchgehend steigern CDK4/6-Inhibitoren die Ansprechraten um etwa 20-30%. Dabei variieren die absoluten Ansprechraten, auch aufgrund der unterschiedlichen Rate von Patientinnen mit messbaren Läsionen in den Studienkollektiven.

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens war primärer Endpunkt aller Zulassungsstudien. Die CDK4/6-Inhibitoren führen in allen Zulassungsstudien zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit ohne Progression. Die Hazard Ratios der Zulassungsstudien liegen durchgehend zwischen 0,46 und 0,59. Dabei zeigen sich keine Unterschiede zwischen Studien mit Aromatasehemmern oder mit Fulvestrant.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit der Kontrollarme liegt bei den Studien zur Erstlinientherapie durchgehend zwischen 10 und 16 Monaten. Diese Zeiträume sind länger als die Ergebnisse der vor 15-20 Jahren publizierten Zulassungsstudien zu den damals neuen Aromatasehemmern. Sie liegen aber im Bereich von Studien aus den letzten Jahren zum Vergleich von Fulvestrant versus Aromatasehemmer [1, 2, 34]. Die Zeiträume der progressionsfreien Überlebenszeit liegen in den Kontrollarmen der Zweitlinientherapie zwischen 4 und 10 Monaten. Das entspricht den zu erwartenden Ergebnissen in dieser Therapiesituation [34].

Gesamtüberleben

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte in allen Zulassungsstudien. Er ist der wichtigste Endpunkt für viele Patientinnen, aber auch für viele Behandler, für das Health Technology Assessment (HTA) und für Preisbildungen.

Bei Erstpublikation waren in keiner der Zulassungsstudien signifikante Unterschiede erreicht bzw. die präspezifizierten Grenzen überschritten worden. Zum Zeitpunkt der Erstpublikation lag die Zahl der Ereignisse unter 25% der Gesamtstudienpopulation.

Der erste signifikante Unterschied für die Gesamtstudienpopulation wurde jetzt in MONALEESA-7 bei prä-/perimenopausalen Patientinnen in der Kombination von Ribociclib mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer bzw. Tamoxifen berichtet [22]. Der Hazard Ratio lag bei 0,718, der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde im Verum-Arm bisher nicht erreicht. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 35 Monaten.

Fast zeitgleich wurde in Pressemitteilungen von Lilly und Novartis am 30. bzw. 31. Juli 2019 angekündigt, dass in den Zulassungsstudien MONARCH-2 zum Vergleich von Abemaciclib + Fulvestrant versus Fulvestrant und in MONALEESA-3 zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant versus Fulvestrant signifikante Verlängerungen der Gesamtüberlebenszeit mit den CDK4/6-Inhibitoren erreicht worden seien [24, 25].

Hinweise aus Subgruppenanalysen hatte es bereits in den letzten Monaten gegeben. In einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) initiierten Subgruppenanalyse von PALOMA-3 bei postmenopausalen Patientinnen ergab sich ein Hazard Ratio von 0,76 zugunsten von Palbociclib [15], in einer Subgruppenanalyse des pharmazeutischen Unternehmers zu MONARCH-2 zeigte sich ein Hazard Ratio von 0,54 zugunsten von Abemaciclib bei Patientinnen mit viszerale Metastasen [13].

Ein kritischer Punkt bei den Auswertungen der Gesamtüberlebenszeit ist die Berücksichtigung der Postprogressionstherapie. Obwohl formal in allen Zulassungsstudien ein Crossover/Switching ausgeschlossen war, ist mit einem Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in der Postprogressionstherapie zu rechnen. Arzneimittel aus dieser Substanzklasse sind in vielen Ländern zugelassen und können den Patientinnen bei Progress nicht vorenthalten werden. Da die Zulassungsstudien nicht entblindet wurden, kann der Anteil von CDK4/6-Inhibitoren in den Studienarmen theoretisch gleich sein. Praktisch ist er wahrscheinlich höher bei den Patientinnen mit frühem Rezidiv, d. h. in den Placebo-Armen. Diese Annahme wird von den Daten der PALOMA-3 Studie gestützt: 16% der Patientinnen im Kontrollarm erhielten bei Progress einen CDK4/6-Inhibitor gegenüber 4% im Verum-Arm [16, 33].

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsraten der CDK4/6-Inhibitoren sind hoch, am häufigsten handelt es sich um Laborwertveränderungen. Im Vordergrund steht die Neutropenie. Sie trat im CTCAE Grad 3/4 unter Palbociclib bei 62-67%, unter Ribociclib bei 60% und unter Abemaciclib bei 22-24% der Patientinnen in den Zulassungsstudien auf [26]. Die Rate febriler Neutropenien lag bei allen CDK4/6-Inhibitoren unter 2%. Eine antibiotische oder antimykotische Primärprophylaxe wird nicht empfohlen. Eine besondere Nebenwirkung von Ribociclib ist die Verlängerung der QT-Zeit mit der Notwendigkeit regelmäßiger EKG-Kontrollen, belastende Nebenwirkung von Abemaciclib ist Diarrhoe bei 9-13% im CTCAE-Grad 3/4. Beide Nebenwirkungen treten insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten auf.

Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Verbesserung von Lebensqualität und von Parametern des Patient-Reported-Outcome waren sekundäre Endpunkte der Zulassungsstudien. Insgesamt zeigten sich nur wenige Veränderungen in den Studien. Die Lebensqualität der Patientinnen war durchgehend gut, die Patientinnen waren durch Symptome nur gering belastet. Die Lebensqualität wurde durch die zusätzliche Therapie nicht verschlechtert. In einigen Studien traten Verbesserungen der Lebensqualität auf, so in PALOMA-3 durch Verbesserung von Schmerzsymptomatik, von globaler Lebensqualität und emotionaler Funktion, in MONALEESA-7 durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome.

Subgruppen

Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften haben sich in den letzten Jahren intensiv mit den Kriterien der Bildung von Subgruppen auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung auseinandergesetzt [7]. In allen Zulassungsstudien zu den CDK4/6-Inhibitoren waren Subgruppenanalysen präspezifiziert. Dabei zeigten sich Effektmodifikationen u. a. beim Typ der Metastasierung, bei der Ethnie, bei der endokrinen Resistenz, bei Biomarkern (*ESR1*, *PIK3CA*) u. a. Diese Subgruppenanalysen sind Hypothesen-generierend und die Basis für Studien zum gezielteren Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren bei Risikopatientinnen. Die bisher üblichen Differenzierungen nach Menopausenstatus und Therapielinie (Erst-, Zweitlinie) sind nur in eingeschränktem Maße brauchbar.

Menopausenstatus

Funktionell sind die in den Studien behandelten, jüngeren Patientinnen postmenopausal, entweder durch eine Ausschaltung der Ovarialfunktion durch eine (neo-)adjuvante Chemotherapie, durch Ovarektomie oder durch eine medikamentöse Suppression der Ovarialfunktion. Entsprechend zeigen die neueren Studien, dass die Aromatasehemmer bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen im gleichen Maße wirksam sind wie bei den postmenopausalen Patientinnen [11].

Endokrine Resistenz

Standard bei den HR+ Patientinnen ist die langjährige, adjuvante, endokrine Therapie mit Tamoxifen und/oder Aromatasehemmern. Bei Einsatz derselben Arzneimittel ist ein Rezidiv unter adjuvanter, endokriner Therapie biologisch nicht anders zu bewerten als ein Progress unter endokriner Therapie in der initialen, metastasierten Phase.

Die molekularen Grundlagen der endokrinen Resistenz sind vielfältig. Formal wird zwischen primärer und sekundärer, endokriner Resistenz unterschieden. Darauf gründet sich die Unterscheidung in Erst- und Zweitlinientherapie.

Klinischer Nutzen (ESMO MCBS)

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. Dazu gehört die Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) der European Society for Medical Oncology (ESMO), Version 1.1 [4, 5, 8]. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor. Bei den bisher bewerteten CDK4/6-Inhibitoren lag die Bewertung durchgehend bei 3, Ausnahme war Palbociclib + Fulvestrant (PALOMA-3) mit einem Wert von 4.

Zusatznutzen in der frühen Nutzenbewertung (G-BA)

In den bisher abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu den drei CDK4/6-Inhibitoren hat der G-BA in allen Subgruppen die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ getroffen. Tragende Gründe für diese Diskrepanz gegenüber Zulassung und Leitlinien waren vor allem das Fehlen einer positiven Bewertung des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ allein oder in Kombination mit Parametern von Lebensqualität bzw. Patient-Reported-Outcome und die initiale Unsicherheit bei der Einordnung der hohen Neutropenie-Raten („Chemotherapie-ähnliche Nebenwirkungen“).

Bei der Bewertung der Gesamtüberlebenszeit ist das Vorgehen uneinheitlich. Eine vom G-BA initiierte Subgruppenbildung bei Palbociclib + Fulvestrant auf der Basis des Menopausenstatus führte zur Berechnung einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei postmenopausalen Patientinnen durch den pharmazeutischen Unternehmer, wurde aber aufgrund von methodischen Einwänden nicht bei der Entscheidung berücksichtigt. Beim Verfahren zu Ribociclib + Fulvestrant führte eine Effektmodifikation beim Merkmal Ethnie zu Zweifeln an der Verlängerung der Überlebenszeit in der Gesamtpatientenpopulation.

Preisbildung

Die Preisbildung hatte 2016/2017 einen wesentlichen Anteil an der Intensität der Diskussion. Der initial vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Erstzulassung aufgerufene Preis lag bei Jahreskosten von 65.000-70.000 €. Nach den Verhandlungen zwischen pharmazeutischem Unternehmer und dem Spitzenverband der Krankenkassen auf der Basis der frühen Nutzenbewertung liegen die Jahrestherapiekosten für Palbociclib und Ribociclib aktuell bei etwa 30.000 €, die Verhandlungen zu Abemaciclib sind noch nicht abgeschlossen.

Wie geht es weiter?

- Die Empfehlungen in Leitlinien und die Festlegungen im Rahmen der Nutzenbewertung müssen aktualisiert werden, sobald Daten zur Gesamtüberlebenszeit und weiteren Endpunkten aus Publikationsorganen mit Peer-Review-Verfahren vorliegen.
- In Indikationen mit Nachweis einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit steht die Kombination der endokrinen Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren an erster Stelle, vor einer endokrinen Monotherapie.
- Die aktuell relevanten Kriterien bei der Entscheidung über eine Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren und bei der Auswahl des geeigneten Arzneimittels sind:
 - Therapieziel
 - Wahl der endokrinen Therapie in Abhängigkeit von der Vortherapie (Ansprechen, Verträglichkeit), ggf. Suppression der Ovarialfunktion bei prä-/perimenopausalen Patientinnen
 - Nebenwirkungen unter Berücksichtigung von Komorbidität.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma März 2019; https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf
2. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>
3. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). *Ann Oncol* 29:1634-1657, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy192
4. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249
5. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310
6. 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* 17:425-439, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0
7. DGHO: Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland - Subgruppen Definition, Analyse und Kriterienkatalog (Band 8), 2016. <https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung>
8. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1. <https://www.esmo.org/ESMO-Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/>
9. Finn RS, Crown JP, Lang I et al.: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 16:25-35, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3
10. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375:1925-1936, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
11. Francis PA, Pagani O, Fleming GF et al.: Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 379:122-137, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1803164
12. Gemeinsamer Bundesausschuss: Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer, 2018, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/409/>
13. Gemeinsamer Bundesausschuss: Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant, 2018, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/410/>
14. Gemeinsamer Bundesausschuss: Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel, Palbociclib, 2016; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/269/>
15. Gemeinsamer Bundesausschuss: Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel, Palbociclib, Neubewertung nach Fristablauf, 2018; <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/394/>
16. Gemeinsamer Bundesausschuss: Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel, Ribociclib 2017; <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/311/>
17. Gemeinsamer Bundesausschuss: Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel, Ribociclib, neues Anwendungsgebiet, 2019 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/430/>

18. Goetz MP, Toi M, Campone M et al.: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 35:3638-3646, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155)
19. Harbeck N, Iyer S, Turner N et al.: Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 27:1047-1054, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdw139](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw139)
20. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375:1738-1748, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709)
21. 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* 29:1541-1547, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy155](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155)
22. Im SA, Lu YS, Bardia A et al.: Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 381:307-316, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903765](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765)
23. Johnston S, Martin M, di Leo A et al.: MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 5:5, eCollection 2019, 2019. DOI: [10.1038/s41523-018-0097-z](https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z)
24. Lilly Pressemitteilung, 30. Juli 2019. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-verzenior-abemaciclib-significantly-extended-life-women>
25. Novartis Pressemitteilung, 31. Juli 2019. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kisqali-significantly-prolongs-life-women-hrher2-advanced-breast-cancer-now-two-distinct-phase-iii-trials>
26. Onkopedia: Arzneimittelbewertung. <https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines>
27. Rugo HS, Dieras V, Germon KA et al.: Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 29:888-894, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy012)
28. Rugo HS, Finn RS, Dieras V et al.: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 174 :719-729, 2019. DOI: [10.1007/s10549-018-05125-4](https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4)
29. 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* 17:637-649, 2017. DOI: [10.2174/1568009617666170330120452](https://doi.org/10.2174/1568009617666170330120452)
30. 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* 36:2465-2472, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909)
31. 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* 35:2875-2884, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585)
32. 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* 19:904-915, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4)
33. Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al.: Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 379:1926-1936, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810527](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527)

34. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>

Diese Schrift wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Sara Brucker (Universität Tübingen, Forschungsinstitut für Frauengesundheit, Tübingen), Prof. Dr. Diana Lüttner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Marcus Schmidt, (Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Mainz), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.

Tabelle 1: Ergebnisse randomisierter Studien mit den CDK4/6 Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib (Reihenfolge nach Datum der Zulassung) beim metastasierten, HR+/HER2-Mammakarzinom

Tabelle 1: Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit von CDK4/6 Inhibitoren in Kombination mit antihormoneller Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, HR+/HER2-Mammakarzinom

A. Palbociclib

Studie ¹	Patienten ² Design ³	Dauer ⁴	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸	Neben- wirkungen Sicherheit ¹⁰	LQ / PRO ¹¹	Switching/ Crossover ¹²	ESMO MCBS ¹³
PALOMA-1 [9, 14]	Erstlinie postmeno- pausal 1:1, offen	30	nsAI ¹⁴	nsAI + Palbociclib	165	33 vs 43	10,2 vs 20,2 ¹⁵ 0,49 ¹⁶ p < 0,001	33,5 vs 37,5 0,81 n. s. ¹⁷	Neutropenie	-	-	3
PALOMA-2 [10, 14, 27, 28]	Erstlinie postmeno- pausal 2:1, Placebo	38	nsAI	nsAI + Palbociclib	666	35 vs 42	14,5 vs 27,6 0,56 p < 0,0001		Neutropenie	Schmerzen	-	3
PALOMA-3 [11, 15, 19, 33]	Zweitlinie, unabhängig vom Menopausen- status 2:1, Placebo	45	Fulvestrant	Fulvestrant + Palbociclib	521	8 vs 19	4,6 vs 9,5 0,46 p < 0,0001	28,0 vs 34,9 0,81 p = 0,09	Neutropenie	emotionale Funktion globale LQ ²⁰ Schmerzen	16	4

B. Ribociclib

Studie ¹	Patienten ² Design ³	Dauer ⁴	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸	Neben- wirkungen Sicherheit ¹⁰	QoL/PRO ¹¹	Switching/ Crossover ¹²	ESMO MCBS ¹³
MONOLEESA-2 [16, 20, 21]	Erstlinie postmeno- pausal 1:1, Placebo	26	Letrozol	Letrozol + Ribociclib	668	29 vs 43	16,0 vs 25,3 0,57 p < 0,001	33,0 vs n.e. 0,75 p = 0,059	Neutropenie Verlängerung der QT Zeit	-	-	3
MONALEESA-3 [17, 30]	Erst- und Zweitlinie postmeno- pausal 2:1, Placebo	20	Fulvestrant	Fulvestrant + Ribociclib	726	29 vs 41	12,8 vs 20,5 0,593 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,67 p = 0,03	Neutropenie Verlängerung der QT Zeit	-	-	-
MONALEESA-7 [17, 22, 32]	Erstlinie prä-/peri- menopausal 1:1, Placebo	35	Goserelin + nsAI/Tam	Goserelin + nsAI/Tam + Ribociclib	672	30 vs 41	13,0 vs 23,8 0,55 p < 0,001	40,9 vs n.e. 0,71 p = 0,0097	Neutropenie Verlängerung der QT Zeit	Zeit bis zur Ver- schlechterung der globalen LQ ²⁰ , von Schmerzen und Fatigue	-	3 ¹⁹

C. Abemaciclib (korrigierte Version vom 13. 8. 2019)

Studie ¹	Patienten ² Design ³	Dauer ⁴	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸	Neben- wirkungen Sicherheit ¹⁰	QoL/PRO ¹¹	Switching/ Crossover ¹²	ESMO MCBS ¹³
MONARCH-2 [13, 31]	Erst- und Zweitlinie unabhängig vom Menopausen- status 2:1, Placebo	20	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	669	16 vs 35	9,3 vs 16,4 0,553 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,84 n. s. ⁹	Diarrhoe Neutropenie	-	-	-
MONARCH-3 [12, 18, 23]	Erstlinie postmeno- pausal 2:1, Placebo	27	nsAI	nsAI + Abemaciclib	493	37 vs 50	14,8 vs 28,2 0,54 p < 0,001	n.e. vs n.e. 1,07 n. s. ⁹	Diarrhoe Neutropenie	-	-	-

¹ Studie – Name der Studie, Referenzen; ² Patienten – Einschlusskriterien; ³ Design – Verteilung der Randomisierung in die Studienarme (Verum vs Kontrolle), Art der Kontrolle (offen oder Placebo); ⁴ Dauer – mittlere Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt der letzten Auswertung; ⁵ N – Patientenzahl; ⁶ RR – Remissionsrate bezogen auf alle Patienten, auf-abgerundet auf ganze Zahlen; ⁷ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁸ HR – Hazard Ratio; ⁹ UL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ¹⁰ Nebenwirkungen / Sicherheit – häufigste unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 und/oder besondere Hinweise aus der Fachinformation; ¹¹ LQ/PRO – Lebensqualität, Patient-reported-Outcome, signifikante Unterschiede zugunsten des Verum-Arms; ¹² Switching/Crossover – Anzahl der Patienten mit Therapiewechsel unter Einsatz eines CDK4/6 Inhibitors in der Postprogressionstherapie, in %; ¹³ ESMO MCBS – ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale Version v1.1 [1]; ¹⁴ Arzneimittel: nsAI – nicht-steroidale Aromatase-Inhibitoren, Tam – Tamoxifen; ¹⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ¹⁶ Hazard Ratio für Neue Therapie; ¹⁷ n. s. – nicht signifikant; ¹⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ¹⁹ ohne Berücksichtigung der Daten zur Gesamtüberlebenszeit; ²⁰ LQ – Lebensqualität.