

Studie erreicht primären Endpunkt „verbessertes PFS“

## MONALEESA-7: Ribociclib in Kombination mit antihormoneller Therapie in der Prämenopause

G. Heinrich, Fürstenwalde, C. M. Kurbacher, Bonn.

**Auf dem 40. San Antonio Breast Cancer Meeting (SABCS) im Dezember 2017 wurden von Prof. Dr. Debu Tripathy die ersten Ergebnisse der Studie für prämenopausale Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom präsentiert. Mehrere BNGO-Mitglieder hatten vor Ort die Gelegenheit, aus „erster Hand“ die neuen Ergebnisse zu hören. Die Studie wurde auch in Deutschland, u.a. unter Beteiligung mehrerer BNGO-Praxen durchgeführt.**

### Rationale

Als Standard für die Therapie prämenopausaler Frauen hat sich bisher Tamoxifen in Kombination mit ovarieller Suppression (operativ oder medikamentös) etabliert. Die prämenopausale Anwendung von Aromatasehemmern (AI) erfordert obligat die ovarielle Suppression und ist ebenfalls eine Option für diese Patientinnen in der antihormonellen Erstlinientherapie. Für die Erst- und Folgetherapie von AI in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor lagen zuvor lediglich Daten für die Postmenopause vor, entweder mit AI (1st-line)

oder Fulvestrant (further line). Bislang wurden keine Daten für die Anwendung von CDK4/6-Hemmern in der Prämenopause generiert. Ebenso gab es vorher noch keine Ergebnisse für die Kombination von CDK4/6-Hemmern mit Tamoxifen.

In der prospektiv randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, internationalen Multicenter-Phase-III-Studie MONALEESA-7 wurde bei prämenopausalem ER/PR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom der herkömmliche Standard Goserelin mit entweder Tamoxifen oder nichtsteroidalem Aromatasehemmer (NSAI) mit oder ohne Ribociclib untersucht.

### Methodik

672 Patientinnen wurden eingeschlossen und ausgewertet. Einschlusskriterien waren u.a. der prä- oder perimenopausale Status, nicht mehr als 1 vorausgegangene Chemotherapie in der metastasierten Situation, 1 messbare Läsion nach RECIST 1.1 oder mindestens 1 prädominante Osteolyse. War die letzte Antihormontherapie seit mehr als 12 Monaten beendet, konnten sowohl Tamoxifen als auch NSAI nach Wahl verwendet werden. War Tamoxifen < 12 Monate vorher beendet worden, war die Patientin geeignet für NSAI. War die letzte AI/NSAI-Einnahme < 12 Monate beendet worden, war die Patientin geeignet für Tamoxifen.

Ausgeschlossen war jede antihormonelle Vorbehandlung in der metastasierten Situation, inflammatorische Mammakarzinome, aktive Herzerkrankungen oder kardinale Dysfunktion in der Anamnese, ZNS-Metastasen oder symptomatische, viszerale Metastasierung.

Die beiden Arme (additiv Ribociclib, Initialdosis 600 mg/d oder Placebo) waren hinsichtlich der Untergruppen ausgeglichen.

### Ergebnisse

MONALEESA-7 hat inzwischen den primären Endpunkt „Verbesserung des PFS“ erreicht. Der Unterschied der Ereignisse war mit 131 im Ribociclib-Arm und 337 im Placebo-Arm statistisch signifikant mit einem p-Wert=0,000000983 (Abb. 1). Die Hazard-Ratio für Progression lag mit 0,553 (KI: 0,441-0,694)

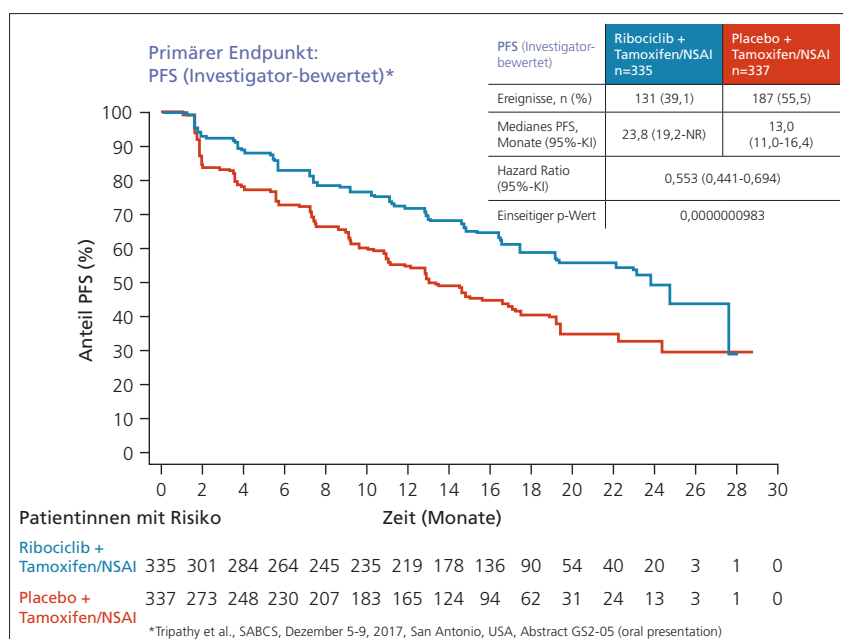


Abb. 1: PFS in der MONALEESA-7-Studie.

PFS (Investigator- bewertet)	Tamoxifen		NSAI	
	Ribociclib n=87	Placebo n=90	Ribociclib n=248	Placebo n=247
Ereignisse, n	39	55	92	132
Medianes PFS, Monate (95%-KI)	22,1 (16,6-24,7)	11,0 (9,1-16,4)	27,5 (19,1-NR)	13,8 (12,6-17,4)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,585 (0,387-0,884)		0,569 (0,436-0,743)	

Tab. 1: PFS, abhängig vom endokrinen Kombinationspartner.

zugunsten der Hinzunahme von Ribociclib, sowohl mit Tamoxifen als auch mit AI (Tab. 1). Das unabhängige Review-Komitee ermittelte in der verblindeten Analyse eine Hazard-Ratio von 0,427. Somit war die mediane Zeit bis zur Progression ca. verdoppelt. Die Risiko-Reduktion wurde konsistent in allen Subgruppen ermittelt. Die Gesamtüberlebensdaten (OS) waren zum Cut-Off-Zeitpunkt der Analyse noch unreif.

Das Sicherheitsprofil von Ribociclib in der MONALEESA-7-Studie im Vergleich zu bisherigen Studien zeigte keine zusätzlichen Aspekte. Spezielles Interesse galt den hämatologischen Nebenwirkungen. Dosisunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen erfolgten im Ribociclib-Arm in 68,8%, im Placebo-Arm in 16,4%. Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen wurden in 31,2% im Verum- und in 5,1% im Placebo-Arm vorgenommen.

Bezüglich der Lebensqualität – ein wichtiger Punkt zur Beurteilung des Zusatznutzens einer Therapie – wurde für die Kombination Ribociclib mit endokriner Therapie ein signifikanter Vorteil erreicht. Die mittlere Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität betrug im Placebo-Arm median 21,2 Monate und wurde im Verum-Arm noch nicht erreicht (HR=0,699; KI: 0,533-0,916).

### Fazit

Mit der MONALEESA-7-Studie liegen erstmals prospektiv erhobene Daten für die Anwendung von CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit endokriner Therapie auch bei prä- und perimenopausalen Frauen vor. Der Vorteil der zusätzlichen CDK4/6-Hemmung zeigt sich dabei analog zu den Daten für Frauen in der Postmenopause. In der Kombination können entweder NSAI oder Tamoxifen

verwendet werden, immer in Kombination mit Goserelin. Das ist relevant, da die AI mit teils erheblichen Nebenwirkungen behaftet sind, welche viele Patientinnen zum Abbruch dieser Therapie veranlassen. Während der Studienbehandlung lag die Lebensqualität der mit Ribociclib behandelten Frauen über der im Placebo-Arm, was mit der längeren Wirkung der Therapie im Verum-Arm erklärt wird. Die median ca. verdoppelte Zeit bis zur Progression der Erkrankung schiebt Folgebehandlungen, darunter nebenwirkungsbehaftete Chemotherapien, zeitlich nach hinten und trägt somit zur Verbesserung der Lebensqualität insgesamt bei.

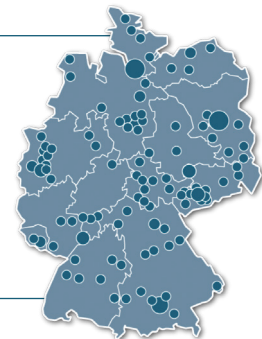
Wann die Zulassung von Ribociclib für prämenopausale Frauen in Europa erfolgt und wie die staatlichen Behörden die Kosten-Nutzen-Relation für diese Therapie bewerten werden, ist noch offen.



Lesen Sie den ausführlichen Text unter [www.med4u.org/12876](http://www.med4u.org/12876) oder durch Scannen des QR-Codes.

### BNGO e.V.

Geschäftsstelle  
Friedenstraße 58  
15366 Neuenhagen  
Tel.: 03342/42689 -70  
Fax: 03342/42689 -80  
E-Mail: [info@bngo.de](mailto:info@bngo.de)  
Internet: [www.bngo.de](http://www.bngo.de)



## VERANSTALTUNG

### Curriculum Onkologie: Tumorpatientinnen und -patienten bestmöglich versorgen

Der 120-stündige, berufsbegleitende interdisziplinäre Fortbildungskurs für Pflegefachkräfte, Medizinische Fachangestellte, Arzthelferinnen und -helfer in onkologischen Praxen vermittelt kommunikative und psychoonkologische Fähigkeiten und beinhaltet einen großen Unterrichtskomplex zu verschiedenen onkologischen Krankheitsbildern sowie Schwerpunkte zu Symptomkontrolle, Nebenwirkungsmanagement, Ernährungsmedizin und Pflegetechniken.

#### Kurstermine 2018

Freitag bis Sonntag, 09.-11. März 2018

Freitag bis Sonntag, 08.-10. Juni 2018

Freitag bis Sonntag, 28.-30. Sept. 2018

Freitag bis Samstag, 09.-10. Nov. 2018

#### Tagungsort

ABACUS Tierpark Hotel Berlin

#### Weitere Informationen

[www.bngo.de/aktuelles/veranstaltungen/](http://www.bngo.de/aktuelles/veranstaltungen/)

## VERANSTALTUNG

### 6. BNGO-Hauptstadtkongress

22.+23. Juni 2018

Maritim ProArte Hotel Berlin

[www.bngo-kongress.de](http://www.bngo-kongress.de)

## VERANSTALTUNG

### Mitgliederversammlung des BNGO e.V.

22. Juni 2018

17:30-19:00 Uhr

Maritim ProArte Hotel Berlin