NOVARTIS

BACKGROUNDER

Der CDK4/6-Inhibitor Ribociclib (Kisqali®) beim HR+/HER2- Mammakarzinom

Ribociclib (Kisqali®) hemmt die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (*Cyclin-Dependent Kinase,* CDK4/6).[1] Der Wirkstoff ist in Kombination mit einem Aromatasehemmer (*Aromatase Inhibitor*, AI) als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten[a] mit einem Hormonrezeptor-positiven (HR+), humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen (HER2-), frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko[b] zugelassen.

Ribociclib kann zudem zur Behandlung von Frauen mit einem HR+, HER2-, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem AI oder Fulvestrant (FUL) als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (ET) angewendet werden. [1]

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte in beiden Indikationen die ET mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Agonisten kombiniert werden.[1]

CDK4/6-Rb-Signalweg: Wesentlicher Pfeiler für Zellzyklusprogression
Die Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK4/6) werden durch Bindung an D-Cycline aktiviert und spielen eine wichtige Rolle in den Signalwegen, die zur Zellzyklusprogression und Zellproliferation führen. Der Cyclin-D-CDK4/6-Komplex reguliert die Zellzyklusprogression durch Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (Rb).[1]

Der CDK4/6-Rb-Signalweg reguliert allerdings nicht nur den Zellzyklus, sondern auch Prozesse wie Angiogenese und Metastasierung.[2] Dies bedeutet, dass dieselben Gene, die zur Initiation des Tumors führen, zudem eine wichtige Rolle bei der Progression der Erkrankung spielen.[2] Außerdem ist die konstitutive Aktivierung des Signalwegs mit der Ausbildung von Resistenzen gegenüber einer ET assoziiert, da der Östrogenrezeptor die Transkription von Cyclin D1 steuert.[3] Diese Eigenschaften machen den CDK4/6-Rb-Signalweg zu einem Ziel für therapeutische Interventionen.[2,4]

Ribociclib hemmt CDK4/6 und verringerte in vitro die pRb-Phosphorylierung, was zu einem G1-Arrest und einer verminderten Zellproliferation führte.[1] In vivo führt die Ribociclib-Monotherapie zu Tumorregressionen, die mit der Hemmung der pRb-Phosphorylierung korrelierten.[1]

Indikation und Zulassungsstatus von Ribociclib
Brustkrebs ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen; etwa jede achte Frau ist im Laufe ihres Lebens davon betroffen.[5] Etwa 80 % der Frauen werden in relativ frühen Tumorstadien (I oder II) diagnostiziert, der Anteil ist in der Mammographie-Screening-Altersgruppe noch höher.[5]

<u>Frühes Mammakarzinom:</u>
Die Behandlung des frühen Mammakarzinoms erfolgt in der Regel chirurgisch und strahlentherapeutisch. Medikamentös stehen Chemotherapie(CT)-Regime, zielgerichtete Substanzen sowie die ET zur Verfügung.[6,7] Das übergeordnete Behandlungsziel beim frühen Mammakarzinom ist die Heilung.[6] Dennoch besteht auch nach einer standardmäßigen 5-jährigen adjuvanten ET ein Risiko für Rückfälle (Rezidive): So erleidet beispielsweise rund jede*r dritte Patient*in mit einem HR+/HER2- Mammakarzinom im Stadium II innerhalb von 20 Jahren nach der

[a] Ribociclib ist bei HR+/HER2- frühem Brustkrebs auch für Männer zugelassen.[1]

[b] Ein hohes Risiko liegt in diesem Zusammenhang vor, wenn einer der folgenden Faktoren zutrifft: ≥ 1 Lymphknoten betroffen (N+), Tumor > 5 cm (N0), Tumor > 2-5 cm (N0) sofern Grad 2 mit hohem genomischem Risiko (Oncotype Dx Risikoscore ≥ 26 oder Hochrisikoprofil in Prosigna/PAM50, MammaPrint oder EndoPredict) oder Ki-67 ≥ 20 % oder Grad 3.[1]

Erstdiagnose ein Fernrezidiv.[8] Dabei ist ein Wiederauftreten der Erkrankung am häufigsten in den ersten 3 Jahren nach der Erstdiagnose zu beobachten.[9]

Im November 2024 erhielt Ribociclib in Kombination mit einem AI die Zulassung als adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit frühem HR+/HER2- Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.[1] Ein hohes Risiko liegt in diesem Zusammenhang vor, wenn einer der folgenden Faktoren zutrifft:
- ≥ 1 Lymphknoten betroffen (N+),
- Tumor > 5 cm (N0),
- Tumor > 2-5 cm (N0) sofern Grad 2 mit hohem genomischem Risiko[b] oder Ki-67 ≥ 20 % oder Grad 3.[1]

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom:
Erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten HR+ (oder -unbekannten) Mammakarzinoms ist die ET.[7] Jedoch sprechen nicht alle Patientinnen auf eine initiale endokrine Monotherapie an.[10]
Vor diesem Hintergrund hat sich in den vergangenen Jahren die Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor als zielgerichtete Therapie für das fortgeschrittene HR+/HER2- Mammakarzinom zu einem Therapiestandard entwickelt.[7,10] Auch bei Gefährdung von Organfunktionen durch eine hohe Tumorlast / eine ausgeprägte Metastasierung werden CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit AI oder FUL als Behandlungsoption alternativ zu einer CT empfohlen.[6,7]

Im August 2017 wurde Ribociclib in der Europäischen Union (EU) zunächst in Kombination mit einem AI zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom als initiale ET zugelassen.[1] Seit Dezember 2018 darf Ribociclib in der EU zur Behandlung von Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem AI oder FUL als initiale ET oder bei Frauen mit vorangegangener ET eingesetzt werden.[1] Bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom sollte die ET dabei mit einem GnRH-Agonisten kombiniert werden.[1]

Ribociclib verfügt mit mehr als 7.100 eingeschlossenen Patientinnen in 4 randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien über eine umfangreiche Datenbasis für die Erstlinientherapie.[11-22]

Weitere Informationen zu den klinischen Studien finden Sie in den Factsheets „NATALEE-Studie zu Ribociclib (Kisqali®) beim frühen HR+/HER2- Mammakarzinom“ und „Studienprogramm zu Ribociclib (Kisqali®) bei fortgeschrittenem HR+/HER2- Mammakarzinom“.

Dosierung und Anwendung von Ribociclib
Frühes Mammakarzinom:[1]
Die empfohlene Dosis von Ribociclib beträgt 400 mg (2 x 200 mg Filmtabletten) einmal täglich (QD[c]) für 3 Wochen, gefolgt von einer 1-wöchigen Einnahmepause (3 + 1-Schema). Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sollte Ribociclib bis zum Abschluss der 3-jährigen Behandlung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unvertretbaren Toxizität eingenommen werden.

Kombinationspartner:[1]
- AI: Wenn Ribociclib in Kombination mit einem AI angewendet wird, sollte dieser kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus 1 x täglich oral eingenommen werden.[d]
- Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern, sollte der AI mit einem GnRH-Agonisten kombiniert werden.

[c] QD: Quaque Die: jeden Tag
[d] Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) des Aromatasehemmers zu entnehmen.

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom:[1]
Die empfohlene Dosis von Ribociclib beträgt 600 mg (3 x 200 mg Filmtabletten) einmal täglich (QD) für 3 Wochen, gefolgt von einer 1-wöchigen Einnahmepause (3 + 1-Schema). Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom sollte die Therapie so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unvertretbare Toxizität auftritt.

Kombinationspartner:[1]

- AI: Wenn Ribociclib in Kombination mit einem AI angewendet wird, sollte dieser kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus 1 x täglich oral eingenommen werden.[d]
- FUL: Bei Anwendung von Ribociclib in Kombination mit FUL, wird FUL an den Tagen 1, 15 und 29 und danach 1 x monatlich intramuskulär verabreicht.[e]
- Die Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit den zugelassenen Ribociclib-Kombinationen sollte auch einen GnRH-Agonisten einschließen.

Dosisanpassungen[1]
Das Management schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit Ribociclib erforderlich machen. Ist eine Dosisreduktion notwendig, werden folgende Richtwerte empfohlen:

Ribociclib		
	Dosis	Anzahl an 200-mg-Tabletten
Frühes Mammakarzinom		
Anfangsdosis	400 mg/Tag	2
Dosisreduktion	200 mg[+]/Tag	1
Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom		
Anfangsdosis Erste Dosisreduktion Zweite Dosisreduktion	600 mg/Tag 400 mg/Tag 200 mg[+]/Tag	3 2 1

[+] Sollte eine weitere Dosisreduktion auf unter 200 mg/Tag erforderlich sein, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden.

Bei einer Dosisanpassung ist keine Neuverschreibung notwendig, da die vorhandene Packung weiterverwendet werden kann. Auswertungen der Studien MONALEESA-2, -3 und -7 zeigen, dass der Vorteil im Gesamtüberleben unter Ribociclib in Kombination mit einer ET auch nach Dosisanpassung besteht.[23,24]

Einnahme:[1]

- Ribociclib sollte jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt und vorzugsweise morgens eingenommen werden.
- Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.
- Um die Adhärenz zu verbessern, wird Ribociclib in 3 Wochenblistern mit speziell ausgearbeitetem Kalender bereitgestellt.

Lagerung:[1]

- Ribociclib ist bis zu 2 Jahre haltbar. Es sollte immer in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Keine besonderen Temperaturbedingungen sind erforderlich, d.h., eine Lagerung bei Raumtemperatur ist möglich.

[e] Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) von Fulvestrant zu entnehmen.

Referenzen

1. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten, aktueller Stand. Online unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021677 [Letzter Zugriff: 20.07.26]
2. Johnson J et al. Targeting the RB-E2F pathway in breast cancer. Oncogene 2016; 35:4829-4835.
3. Rugo HS et al. Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016; 35:e40-54.
4. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. Cancer Treat Rev 2016; 45:129-138.
5. Krebs in Deutschland für 2021 - 2023. ICD-10 C50. 15. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2025. Online unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile. [Letzter Zugriff: 22.07.2026]
6. Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 5.1, 2026, AWMF-Registernummer: 032-045OL. Online unter: https://hub.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinie/mammakarzinom. [Letzter Zugriff: 22.07.2026]
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome 2026. Empfehlungen der AGO Kommission Mamma, Stand: 10.04.2026. Online unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/Empfehlungen_2026/Deutsch/AGO_2026D_Gesamtdatei.pdf [Letzter Zugriff: 22.07.2026]
8. Pan H et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017; 377(19): 1836-1846.
9. Bria E et al. Early recurrence risk: aromatase inhibitors versus tamoxifen. Expert Rev Anticancer Ther. 2010; 10(8):1239-1253.
10. 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.
11. Hortobagyi GN et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. Ann Oncol. 2025; 36(2): 149-157
12. Crown J et al. Adjuvant Ribociclib plus Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Patients with HR-positive/HER2-negative Early Breast Cancer: 5-year Follow-up of NATALEE Efficacy Outcomes and Updated Overall Survival. ESMO Open. 2025; 10(11):105858.
13. 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. Breast Cancer Res. 2023; 25(1):103.
14. Hortobagyi GN et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022; 386(10):942–950.
15. Hortobagyi GN et al. Overall Survival (OS) Results from the Phase III MONALEESA (ML)-2 Trial of Postmenopausal Patients with Hormone Receptor Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2−) Advanced Breast Cancer (ABC) Treated with Endocrine Therapy (ET) ± Ribociclib. LBA 17. Proffered paper presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress; 16-21 September 2021. Annals of Oncology, 32(Suppl. 5), S1290-S1291.
16. Im SA et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019; 381(4):307–316.
17. Slamon D et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2020; 382(6):514–524.
18. Slamon D et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol 2021; 32(8):1015-1024.
19. Slamon D et al. Updated Overall Survival (OS) Results from the Phase III MONALEESA-3 Trial of Postmenopausal Patients (pts) with HR+/HER2− Advanced Breast Cancer (ABC) Treated with Fulvestrant (FUL) ± Ribociclib (RIB). Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO); June 5, 2021; Chicago, USA.
20. Lu YS et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. Clin Cancer Res. 2022; 28(5):851-859.
21. Yardley DA et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO); May 29-31, 2020; Chicago, USA.
22. O'Shaughnessy J et al. Overall survival subgroup analysis by metastatic site from the Phase III MONALEESA-2 study of first-line ribociclib + letrozole in postmenopausal patients with HR+/HER2− advanced breast cancer, GS2-01. In: Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 7-10, 2021; Texas, USA, AACR; Cancer Res 2022;82(4 Suppl): Abstract GS2-01.
23. 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. 331P. Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress; September 19-21, 2020, Annals of Oncology, 31(Suppl. 4), S378-S379.
24. 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.

# # #

C-ID: FA-11776452, 08/26

Pressekontakt
Eva Mispelbaum
Lead TA Communications & Patient Advocacy
Oncology
Novartis Pharma GmbH
eva.mispelbaum@novartis.com