

Backgrounder

Der Cyclin-abhängige Kinaseinhibitor Ribociclib (Kisqali®) beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom

Ribociclib (Kisqali®) hemmt die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK^A4/6). Bei Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven (HR^{B+}), humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2-negativen (HER2^{C-}), lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ist Ribociclib als endokrinbasierte Therapie in unterschiedlichen Kombinationen und Menopausenstatus zugelassen.¹ Ribociclib ist zugelassen für Patientinnen in Kombination mit einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.¹ Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH^D-Agonisten kombiniert werden.¹ In den entsprechenden Phase-III-Studien MONALEESA-2, MONALEESA-3 und MONALEESA-7 hatte der CDK4/6-Inhibitor jeweils ein überlegenes progressionsfreies Überleben (PFS)^E und Gesamtüberleben (OS)^F im Vergleich zu einer endokrinen Therapie allein gezeigt.²⁻⁸

CDK4/6-Rb-Signalweg: Wesentlicher Pfeiler für Zellzyklus-Progression

Der Zellzyklus wird durch verschiedene Cycline und deren Gegenpart, die Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK), gesteuert.⁹ Kommt es zu einer Aktivierung mitogener Signalwege, binden Cycline vom D-Typ wie Cyclin D1 an die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6. Der aktivierte Cyclin D-CDK4/6-Komplex phosphoryliert daraufhin das Retinoblastoma-Protein (Rb), welches als Repressor von E2F^G-Transkriptionsfaktoren fungiert: Während unphosphoryliertes Rb an E2F bindet und so die transkriptionelle Aktivität herabsetzt, führt eine Phosphorylierung von Rb zur Dissoziation des Rb-E2F-Komplexes.¹⁰ Freies E2F kann dann die Transkription von Zielgenen aktivieren, welche Zellzyklusprogression, DNA-Synthese und DNA-Replikation steuern.⁹

Genomische Aberrationen im CDK4/6-Rb-Signalweg treten bei Brustkrebs häufig auf und können zu dessen konstitutiver Aktivierung führen.^{9,11} Genomanalysen haben gezeigt, dass es häufig zu Amplifikationen der Gene *CCND1* (Cyclin D1) und *CCNE1* (Cyclin E1) kommt, während die Gene *RB1* (Retinoblastom-Protein 1) und *CDKN2A* (p16^{INK4A}) oft aufgrund von Deletionen oder anderen Mutationen inaktiv sind.⁹

Der CDK4/6-Rb-Signalweg reguliert allerdings nicht nur den Zellzyklus, sondern auch Prozesse wie Angiogenese und Metastasierung.⁹ Dies bedeutet, dass dieselben Gene, die zur Initiation des Tumors führen, zudem eine wichtige Rolle bei der Progression der Erkrankung spielen.⁹ Außerdem ist die konstitutive Aktivierung des Signalwegs mit der Ausbildung von Resistenzen gegenüber einer endokrinen Therapie assoziiert, da der Östrogenrezeptor die Transkription von Cyclin D1 steuert.¹¹ Diese Eigenschaften machen den CDK4/6-Rb-Signalweg zu einem Ziel für therapeutische Interventionen.^{9,10}

Indem Ribociclib die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 hemmt, verhindert das Medikament die Phosphorylierung des Rb-Proteins, sodass die Zelle am G1/S-Checkpoint arretiert (Abb. 1).¹² Auf diese Weise lässt sich die Zellzyklus-Progression stoppen und die Zellproliferation wird gehemmt.¹²

Daten einer präklinischen in vitro Analyse auf Basis zellulärer Modelle zeigen dabei, dass Ribociclib CDK4 weitaus stärker inhibiert als CDK6: eine Hemmung von CDK4 war bei 11-fach und 9-fach geringeren Wirkstoffkonzentration feststellbar als bei CDK6. Dies erscheint vor dem Hintergrund relevant, dass CDK4 bei Mammakarzinom stärker exprimiert wird und zahlreiche Brustzelllinien eine größere Abhängigkeit von CDK4 im Vergleich zu CDK6 gezeigt haben.¹³

^A CDK: Cyclin-Dependent Kinase

^B HR: Hormone Receptor

^C HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2

^D LHRH: Luteinising Hormone-Releasing Hormone

^E PFS: Progression-Free Survival

^F OS: Overall Survival

^G E2F: Transkriptionsfaktoren in Eukaryoten

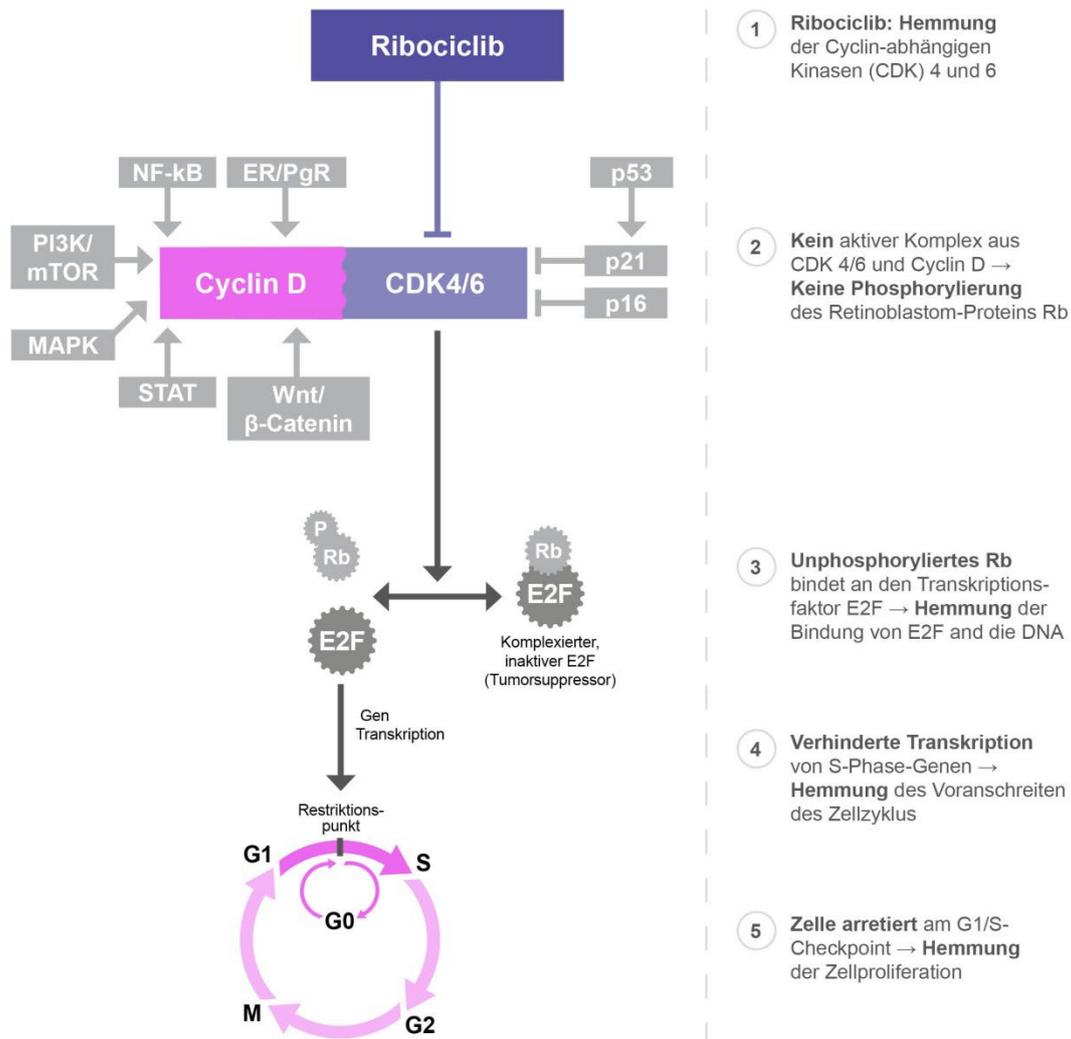


Abb. 1: Wirkmechanismus des CDK4/6-Inhibitors Ribociclib (Kisqali®).

Abbildung modifiziert nach Hortobagyi GN, et al. 2016¹⁴, Hosford SR et al. 2014¹⁵, Infante JR, et al. 2016¹⁶, Thangavel C, et al. 2011¹⁷

Indikation und Zulassungsstatus von Ribociclib

Im August 2017 wurde Ribociclib in der Europäischen Union (EU) zunächst in Kombination mit einem Aromataseinhibitor (AI) zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie 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 Aromataseinhibitor oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie eingesetzt werden.¹ Bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom sollte die endokrine Therapie dabei mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.¹ Ribociclib verfügt mit mehr als 1.500 eingeschlossenen Patientinnen in drei randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studien über eine umfangreiche Datenbasis für die Erstlinientherapie.³⁻⁵

Dosierung und Anwendung von Ribociclib

Empfohlene Dosierung¹

- Die empfohlene Dosis von Ribociclib beträgt 600 mg (drei 200 mg Filmtabletten) einmal täglich (QD)^H für 3 Wochen, gefolgt von einer 1-wöchigen Einnahmepause (3 + 1-Schema).

Kombinationspartner¹

- Ribociclib sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer oder mit 500 mg Fulvestrant angewendet werden.
- Wenn Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer angewendet wird, sollte der Aromatasehemmer kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich eingenommen werden.
- Bei Anwendung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant wird Fulvestrant an den Tagen 1, 15 und 29 und danach einmal monatlich intramuskulär verabreicht.
- Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Fulvestrant zu entnehmen.
- Die Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit den zugelassenen Ribociclib - Kombinationen sollte auch einen LHRH-Agonisten einschließen.

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, sind folgende Richtwerte empfehlenswert:

- 1. Dosisreduktion: 400 mg (zwei Filmtabletten) QD
- 2. Dosisreduktion: 200 mg (eine Filmtablette) QD

Bei einer Dosisanpassung ist keine Neuverschreibung notwendig, da die vorhandene Packung weiterverwendet werden kann.

Auswertungen der Studien MONALEESA-2, -3 und -7 zeigen, dass eine Dosisreduktion gemäß Fachinformation keine negative Auswirkung auf den in den Untersuchungen gezeigten Überlebensvorteil unter Ribociclib hatte.^{18,19}

Einnahme¹

- Ribociclib sollte jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt und vorzugsweise morgens eingenommen werden.
- Die Einnahme kann mit oder ohne Nahrung erfolgen.
- Um die Compliance zu verbessern, wird Ribociclib in 3 Wochenblistern mit speziell ausgearbeitetem Kalender bereitgestellt.

Weitere Hintergrundinformationen zur Indikation finden Sie im Backgrounder „Therapie des Hormonrezeptor-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms“.

Referenzen

1. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten.
2. 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) Congress, October 19-23, 2018, Poster Abstract #330P.
3. 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.
4. 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.

^H QD: Quaque Die: jeden Tag

- 
5. 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.
 6. Hortobagyi, et al. Overall Survival With Ribociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:942-950.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Johnson J, et al. Targeting the RB-E2F pathway in breast cancer. *Oncogene* 2016; 35:4829-4835.
 10. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 45:129-138.
 11. 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.
 12. Kim S, et al. LEE011: An orally bioavailable, selective small molecule inhibitor of CDK4/6-Reactivating Rb in cancer. Presented at the American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, April 6-10, 2013, Abstract #PR02.
 13. Delach S et al. Preclinical Head-to-Head Comparison of CDK4/6 Inhibitor Activity Toward CDK4 vs CDK6. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 9, 2020, Abstract #PS19-10.
 14. Hortobagyi GN, et al. First-line ribociclib plus letrozole for postmenopausal women with HR+, HER2-, advanced breast cancer: first results from the phase III MONALEESA-2 study. Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress, October 7-11, 2016, Abstract #LBA1_PR.
 15. Hosford SR, Miller TW. Clinical potential of novel therapeutic targets in breast cancer: CDK4/6, Src, JAK/STAT, PARP, HDAC, and PI3K/AKT/mTOR pathways. *Pharmgenomics Pers Med* 2014; 7:203-215.
 16. Infante JR, et al. A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clin Cancer Res* 2016; 22:5696-5705.
 17. Thangavel C, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18:333-345.
 18. 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. *ESMO* 2020.
 19. 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.