

## Backgrounder

### Der CDK4/6-Inhibitor Ribociclib (Kisqali®) beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom

Ribociclib (Kisqali®) hemmt die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK<sup>a</sup> 4/6).<sup>1</sup> Der Wirkstoff ist in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko zugelassen, wobei ein hohes Risiko diesem Zusammenhang vorliegt, 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 oder Ki-67 ≥ 20% oder Grad 3.<sup>b</sup>

Ribociclib kann zudem zur Behandlung von Frauen mit einem HR positiven, HER2 negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet werden.<sup>b,1</sup> Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte in beiden Indikationen die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.<sup>1</sup>

Für das frühe HR+/HER2- Mammakarzinom zeigte die Phase-III-Studie NATALEE, dass Patientinnen,<sup>c</sup> die mit Ribociclib in Kombination mit endokriner Therapie (ET) behandelt wurden, ein längeres invasives krankheitsfreies Überleben (iDFS<sup>d</sup>), rezidiv-freies Überleben (RFS<sup>e</sup>) und fernmetastasenfreies Überleben (DDFS<sup>f</sup>) im Vergleich zur alleinigen ET aufwiesen (weitere Informationen zu der Studie siehe auch Factsheet NATALEE).<sup>2,3</sup>

In den Phase-III-Studien für das fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom, MONALEESA-2, MONALEESA-3 und MONALEESA-7 hatte der CDK4/6-Inhibitor jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben bei gleichzeitiger Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität gegenüber einer endokrinen Monotherapie gezeigt, auch bei Patientinnen mit aggressiver Erkrankung. (weitere Informationen zu den Studien im fortgeschrittenen Bereich siehe auch Factsheet Studienprogramm mBC).<sup>4-16</sup>

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

Der Zellzyklus wird durch verschiedene Cycline und deren Gegenpart, die Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK), gesteuert.<sup>17</sup> 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

---

a CDK: Cyclin-Dependent Kinase

b Bei beiden Indikationen sollte prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)--Agonisten kombiniert werden.

c In die Studie waren sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen, Ribociclib ist auch für Männer zugelassen

d iDFS: Invasive disease-free survival

e RFS: Recurrence-free survival

f DDFS: Distant-disease-free survival

als Repressor von E2F<sup>9</sup>-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.<sup>18</sup> Freies E2F kann dann die Transkription von Zielgenen aktivieren, welche Zellzyklusprogression, DNA-Synthese und DNA-Replikation steuern.<sup>17</sup>

Genomische Aberrationen im CDK4/6-Rb-Signalweg treten bei Brustkrebs häufig auf und können zu dessen konstitutiver Aktivierung führen.<sup>17,19</sup> 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<sup>INK4A</sup>) oft aufgrund von Deletionen oder anderen Mutationen inaktiv sind.<sup>17</sup>

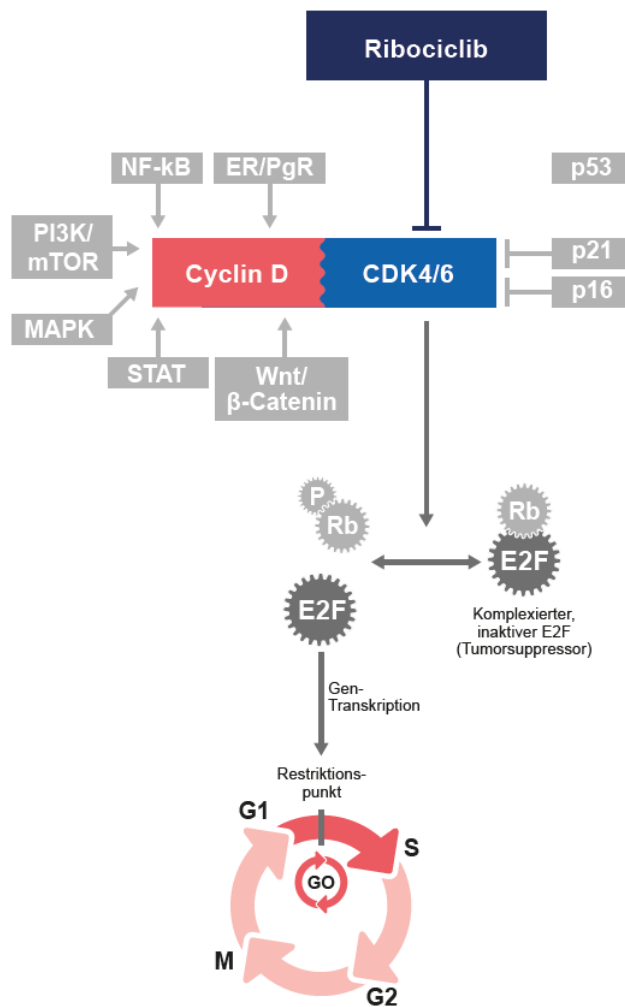
Der CDK4/6-Rb-Signalweg reguliert allerdings nicht nur den Zellzyklus, sondern auch Prozesse wie Angiogenese und Metastasierung.<sup>17</sup> Dies bedeutet, dass dieselben Gene, die zur Initiation des Tumors führen, zudem eine wichtige Rolle bei der Progression der Erkrankung spielen.<sup>17</sup> Außerdem 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.<sup>19</sup> Diese Eigenschaften machen den CDK4/6-Rb-Signalweg zu einem Ziel für therapeutische Interventionen.<sup>17,18</sup>

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).<sup>20</sup> Auf diese Weise lässt sich die Zellzyklus-Progression stoppen und die Zellproliferation wird gehemmt.<sup>20</sup>

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 geringerer Wirkstoffkonzentration feststellbar als bei CDK6. Dies erscheint vor dem Hintergrund relevant, dass CDK4 beim Mammakarzinom stärker exprimiert wird und zahlreiche Brustzelllinien eine größere Abhängigkeit von CDK4 im Vergleich zu CDK6 gezeigt haben.<sup>21</sup>

---

<sup>9</sup> E2F: Transkriptionsfaktoren in Eukaryoten



- 1 **Ribociclib: Hemmung** der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6
- 2 **Kein aktiver Komplex** aus CDK 4/6 und Cyclin D → **Keine Phosphorylierung** des Retinoblastom-Proteins Rb
- 3 **Unphosphoryliertes Rb** bindet an den Transkriptionsfaktor E2F → **Hemmung** der Bindung von E2F an die DNA
- 4 **Verhinderte Transkription** von S-Phase-Genen → **Hemmung** des Voranschreitens des Zellzyklus
- 5 **Zelle arretiert** am G1/S-Checkpoint → **Hemmung** der Zellproliferation

Abbildung 1: Wirkmechanismus des CDK4/6-Inhibitors Ribociclib. Abbildung modifiziert nach Hortobagyi GN et al. 2016<sup>22</sup>, Hosford SR et al. 2014<sup>23</sup>, Infante JR et al. 2016<sup>24</sup>, Thangavel C et al. 2011<sup>25</sup>

## Indikation und Zulassungsstatus von Ribociclib

### Frühes Mammakarzinom:<sup>1</sup>

Im November 2024 erhielt Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer die Zulassung als adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit frühem HR+/HER2-Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Ein hohes Risiko liegt in diesem Zusammenhang vor, wenn einer der folgenden Faktoren zutrifft:

- $\geq 1$  Lymphknoten betroffen (N+)
- Tumor > 5 cm (N0)
- Tumor > 2-5cm (N0) sofern Grad 2 mit hohem genomischem Risiko oder Ki-67  $\geq 20\%$  oder Grad 3.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH)-Agonisten kombiniert werden.

### Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom:<sup>1</sup>

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. 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. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom sollte die endokrine Therapie dabei mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Ribociclib verfügt mit mehr als 6.600. eingeschlossenen Patientinnen in 4 randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien über eine umfangreiche Datenbasis für die Erstlinientherapie.<sup>2-14</sup>

## Dosierung und Anwendung von Ribociclib

### Frühes Mammakarzinom:<sup>1</sup>

Die empfohlene Dosis von Ribociclib beträgt 400 mg (2 x 200 mg Filmtabletten) einmal täglich (QD)<sup>h</sup> 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 unverträglichen Toxizität eingenommen werden.

### Kombinationspartner:<sup>1</sup>

- Aromatasehemmer: Wenn Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer angewendet wird, sollte dieser kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus 1x täglich oral eingenommen werden.
- Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern, sollte der Aromatasehemmer mit einem LHRH<sup>i</sup>-Agonisten kombiniert werden.

### Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom:<sup>1</sup>

Die empfohlene Dosis von Ribociclib beträgt 600 mg (3x 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 solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt.

<sup>h</sup> QD: Quaque Die: jeden Tag

<sup>i</sup> LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon

#### Kombinationspartner:<sup>1</sup>

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

#### Dosisanpassungen<sup>1</sup>

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
<b>Frühes Mammakarzinom</b>		
Anfangsdosis	400 mg/Tag	2
Dosisreduktion	200 mg*/Tag	1
<b>Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom</b>		
Anfangsdosis	600 mg/Tag	3
Erste Dosisreduktion	400 mg/Tag	2
Zweite Dosisreduktion	200 mg*/Tag	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 eine Dosisreduktion gemäß Fachinformation keine negative Auswirkung auf den in den Untersuchungen gezeigten Überlebensvorteil unter Ribociclib hatte. <sup>26,27</sup>		

#### Einnahme:<sup>1</sup>

- Ribociclib sollte jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt und vorzugsweise morgens eingenommen werden.
- Die Einnahme kann mit oder ohne Nahrung erfolgen.
- Um die Adhärenz 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“.

#### Lagerung:<sup>1</sup>

- In der Apotheke kann Ribociclib bis zu 10 Monate im Kühlschrank (2°C–8°C) gelagert werden.
- Bei Patient\*innen zuhause ist Ribociclib bis zu 2 Monate lagerfähig, wenn die Temperatur nicht über 25°C liegt. Ribociclib sollte in der Originalverpackung aufbewahrt werden.

## Referenzen

1. Fachinformation Kisqali<sup>®</sup> 200 mg Filmtabletten
2. Hortobagyi GN, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy vs endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol*. 2024.
3. Fasching PA, et al. Adjuvant Ribociclib Plus Nonsteroidal Aromatase Inhibitor in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer: 4-Year Outcomes From the NATALEE Trial. ESMO 2024. Oral presentation LBA13.
4. Neven P, et al. Updated overall survival (OS) results from the first-line (1L) population in the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL). Mini oral presented at the European Society for Medical Oncology Breast Cancer Congress; May 4, 2022; Paris, France.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942-950.
6. 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 Congress (ESMO); September 16-21, 2021; Lugano, Switzerland.
7. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(4):307-316.
8. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(6):514-524.
9. Slamon D, et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). LBA7\_PR. Presented at the European Society of Medical Oncology Congress (ESMO); September 29, 2019; Barcelona, Spain.
10. 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.
11. 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; Texas, USA.
12. 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.
13. 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. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 7-10, 2021; Texas, USA.
14. Kisqali (ribociclib) Prescribing information. East Hanover, New Jersey, USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation; November 2024.
15. Fasching PA et al. Pooled Analysis of Patient-Reported Quality of Life in the MONALEESA-2, -3, and -7 Trials of Ribociclib Plus Endocrine Therapy to Treat Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting, September 19-21, 2020, Oral presentation #2760
16. Fasching PA et al. Association of quality of life with overall survival in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy in the MONALEESA-3 and MONALEESA-7 trials. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Meeting 2021; 16-21 September 2021, Poster #2755.
17. Johnson J et al. Targeting the RB-E2F pathway in breast cancer. *Oncogene* 2016; 35:4829-4835.
18. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 45:129-138.
19. Rugo HSet al. Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35:e40-54.
20. Kim Set 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Thangavel C et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18:333-345.
26. De Laurentis 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.
27. 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.