

Novartis Oncology
Mammakarzinom



Die Therapie mit Ribociclib

bei der Patientin mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom

Ein Leitfaden für die Ärztin / den Arzt

Update Dezember 2019

 **NOVARTIS**

Ribociclib-Therapie in 3 Schritten

1. Anwendung und Dosierung¹

Verfügbarkeit der Ribociclib-Tabletten

- Filmtabletten à 200mg
- keine spezielle Aufbewahrung erforderlich

Dosierung

- 3 Filmtabletten à 200mg = 600mg gemäß Einnahmeschema
- dazu die Gabe eines Aromataseinhibitors (AI) oder von Fulvestrant (s. unten)
- bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen zusätzlich Gabe eines LHRH-Agonisten

Einnahmeschemata

	Woche 1 Tage 1-7	Woche 2 Tage 8-14	Woche 3 Tage 15-21	Woche 4 Tage 22-28
Ribociclib	✓	✓	✓	
Aromataseinhibitor	✓	✓	✓	✓

	Zyklus 1			
	Woche 1 Tage 1-7	Woche 2 Tage 8-14	Woche 3 Tage 15-21	Woche 4 Tage 22-28
Ribociclib	✓	✓	✓	
Fulvestrant intramuskulär	✓ Tag 1		✓ Tag 15	

	ab Zyklus 2			
	Woche 1 Tage 1-7	Woche 2 Tage 8-14	Woche 3 Tage 15-21	Woche 4 Tage 22-28
Ribociclib	✓	✓	✓	
Fulvestrant intramuskulär	✓ Tag 1			

- Einnahme von Ribociclib
 - einmal täglich oral ungefähr zur gleichen Zeit, bevorzugt morgens
 - wahlweise mit oder ohne Nahrung möglich

Legende



WEITER

Ribociclib-Therapie weiter fortführen, keine Anpassung erforderlich



PAUSE

Ribociclib-Therapie pausieren



-200mg

Ribociclib-Therapie mit einer um 200 mg reduzierten Dosierung wieder aufnehmen



STOP

Ribociclib-Therapie beenden

Impressum:

Verantwortlich: Novartis Pharma GmbH,
Business Unit Oncology, Roonstraße 25,
90429 Nürnberg

Druck: Pinsker Druck und Medien GmbH,
Mainburg/München

Weitere Informationen bekommen Sie beim Novartis Infoservice unter:

Per Telefon: 0911-273 121 00,
Mo.–Fr. 8:00-18:00 Uhr
(kostenfrei aus dem deutschen Festnetz und dem deutschen Mobilfunknetz)

Per Fax: 0911-273 121 60

Per Mail an: infoservice.novartis@novartis.com

Per WhatsApp: <http://www.chat.novartis.de>

Anpassung der Ribociclib-Dosierung

- mögliche Maßnahmen bei schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen:
 - vorübergehendes Pausieren der Einnahme
 - schrittweise Verringerung der Dosis in 200 mg-Stufen = Reduktion um 1 Tablette



- ähnliche Wirksamkeit bei Patientinnen mit Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu Patientinnen ohne Dosisanpassungen^{15a}
- Zu einer Dosis-Reeskalation liegen keine Daten vor.



- ➡ Eine gute und strukturierte Aufklärung/Patientencoaching beugt höhergradigen Nebenwirkungen vor, erhöht die Compliance und reduziert die Abbruchrate.
- ➡ Unter den Nebenwirkungen sind besonders hervorzuheben:
 - Neutropenie: erfordert regelmäßige Laborkontrollen, häufig Besserung während der einwöchigen Therapiepause.
 - gastrointestinale Toxizitäten: Patientin darauf hinweisen, dass sie sich frühzeitig melden soll.
 - Haarausfall: verläuft in der Regel moderat.
 - Leberwerte: regelmäßige Kontrolle wird empfohlen, um Leberwertveränderungen früh erkennen zu können.
- ➡ Die klinische Relevanz der QTcF-Verlängerung ist unklar bzw. es liegen keine Daten dazu vor. Die Bestimmung der QTcF-Zeit dient vor allem der Sicherheit der Patientinnen.
- ➡ Eine dezidierte Medikamentenanamnese ist notwendig, um mögliche Interaktionen zu erkennen, die u.a. QTcF-Verlängerungen begünstigen können.

*für Details zur Dosisanpassung s. auch S. 40-56

2. Kontrolluntersuchungen und Vorabinformationen¹

1. Laboruntersuchungen, 2. EKG, 3. Abklärung der Begleitmedikation

	vor Therapiebeginn	1. Zyklus		2. Zyklus		3.-6. Zyklus	ab 7. Zyklus
		Tag 1	Tag 14	Tag 1	Tag 14	Tag 1	
Leberfunktions-test (insbesondere ALT, AST, Gesamt-Bilirubin)	✓		✓	✓	✓	✓	wie klinisch erforderlich
großes Blutbild	✓		✓	✓	✓	✓	wie klinisch erforderlich
Elektrolyte Ca, K, Mg, P	✓	✓		✓		✓	wie klinisch erforderlich
EKG	✓		✓	✓			wie klinisch erforderlich, häufigere Kontrollen bei QTcF-Verlängerung

3. Nebenwirkungsmanagement

Neutropenie

Definition der Schweregrade nach CTCAE¹⁶ und Management¹

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ANC < LLN-1.500/mm ³	ANC < 1.500-1.000/mm ³	ANC < 1.000-500/mm ³	ANC < 500/mm ³
		 bis Besserung auf ≤ Grad 2, dann: 	 bis Besserung auf ≤ Grad 2, dann:
		erneutes Auftreten von Grad 3 bis Besserung auf ≤ Grad 2, dann: 	

Febrile Neutropenie

Definition der Schweregrade nach CTCAE¹⁶ und Management¹

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
nicht definiert	nicht definiert	ANC < 1.000/mm ³ , mit einmaliger Messung einer Temperatur > 38,3°C oder > 38,0°C für mehr als 1 Stunde	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
-	-	 bis ANC-Anstieg auf ≥ 1.000/mm ³ , dann: 	

Weitere hämatologische Toxizitäten

Definition der Schweregrade nach CTCAE¹⁶ und Management¹

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Anämie			
Hämoglobin < LLN-10 g/dl	Hämoglobin < 10-8 g/dl	Hämoglobin < 8 g/dl	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
Leukopenie			
Leukozyten < LLN-3.000/mm ³	Leukozyten < 3.000-2.000/mm ³	Leukozyten < 2.000-1.000/mm ³	Leukozyten < 1.000/mm ³
Thrombozytopenie			
Thrombozyten < LLN-75.000/mm ³	Thrombozyten < 75.000-50.000/mm ³	Thrombozyten < 50.000-25.000/mm ³	Thrombozyten < 25.000/mm ³
 ggf. geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich		 bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:  erneutes Auftreten von Grad 3  bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann: 	

Erhöhte Leberwerte

Definition der Schweregrade nach CTCAE¹⁶ und Management¹

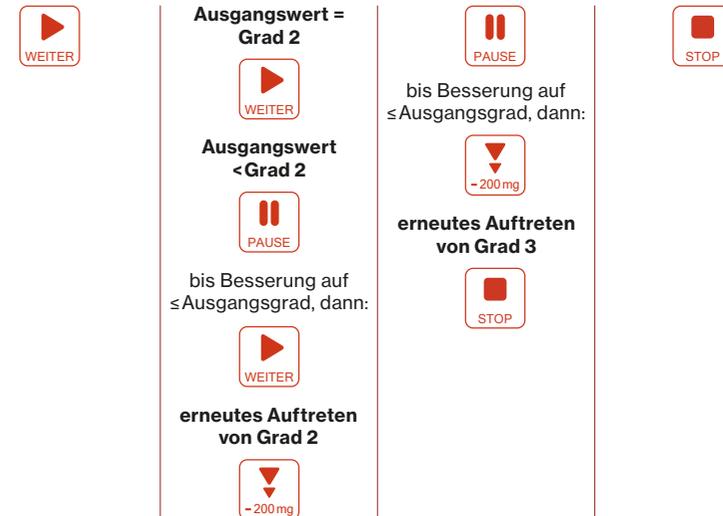
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
>ULN-3x ULN bei normalem Ausgangswert; 1,5-3,0x Baseline bei anomalem Ausgangswert	>3-5x ULN bei normalem Ausgangswert; >3-5x Baseline bei anomalem Ausgangswert	>5-20x ULN bei normalem Ausgangswert; >5-20x Baseline bei anomalem Ausgangswert	>20x ULN bei normalem Ausgangswert; >20x Baseline bei anomalem Ausgangswert

ALT/AST ↑

Gesamt-Bilirubin im Blut ↑

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
>ULN-1,5x ULN bei normalem Ausgangswert; 1,0-1,5x Baseline bei anomalem Ausgangswert	>1,5-3x ULN bei normalem Ausgangswert; 1,5-3x Baseline bei anomalem Ausgangswert	>3-10x ULN bei normalem Ausgangswert; 3-10x Baseline bei anomalem Ausgangswert	>10x ULN bei normalem Ausgangswert; >10x Baseline bei anomalem Ausgangswert

ALT- und/oder AST-Anstieg ohne Zunahme des Gesamt-Bilirubins auf mehr als 2x ULN



ALT- und/oder AST-Anstieg mit Zunahme des Gesamt-Bilirubins ohne Bestehen einer Cholestase

 wenn ALT und/oder AST > 3x ULN und Gesamt-Bilirubin > 2x ULN

Verlängerung des QTcF-Intervalls

Management¹

QTcF 450–480 ms	QTcF > 480–500 ms	QTcF > 500 ms	QTcF > 500 ms oder Veränderung > 60 ms gegenüber Ausgangswert und Torsade de pointes, polymorphe ventrikuläre Tachykardie oder Zeichen/Symptome einer schweren Arrhythmie
-----------------	-------------------	---------------	---



bis Besserung auf < 481 ms dann:



bis Besserung auf < 481 ms dann:



Gastrointestinale Toxizitäten

Definition der Schweregrade nach CTCAE¹⁶ und Management¹

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
--------	--------	--------	--------

Übelkeit

Appetitverlust ohne Veränderung der Essgewohnheiten	sinkende Nahrungsaufnahme ohne relevante/n Gewichtsverlust, Dehydrierung oder Malnutrition	Aufnahme zu weniger Kalorien in Form fester Speisen und Flüssigkeiten, Sondenernährung und stationäre Aufnahme notwendig	nicht definiert
---	--	--	-----------------

Diarrhö

Zunahme um < 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Baseline	Zunahme um 4–6 Stuhlgänge/Tag gegenüber Baseline	Zunahme um ≥ 7 Stuhlgänge/Tag; stationäre Behandlung notwendig	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
--	--	--	---

Erbrechen

keine Intervention erforderlich	ambulante intravenöse Behandlung, medizinische Intervention erforderlich	Sondenernährung, komplette parenterale Ernährung oder stationäre Aufnahme notwendig	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
---------------------------------	--	---	---



ggf. geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich



bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:



erneutes Auftreten von Grad 3



bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:



Fatigue

Definition der Schweregrade nach CTCAE¹⁶ und Management¹

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Verbesserung durch Ruhe	keine Verbesserung durch Ruhe, limitiert instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. Haushalt, Wäsche waschen, Kochen etc.)	keine Verbesserung durch Ruhe, limitiert selbstversorgende Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. persönliche Hygiene, Anziehen etc.)	nicht definiert



ggf. geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich



bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:



erneutes Auftreten von Grad 3



bis Besserung auf ≤ Grad, 1 dann:



Alopezie

Definition der Schweregrade nach CTCAE¹⁶ und Management¹

Grad 1	Grad 2	Grad 3 und Grad 4
Haarausfall von <50 % dessen, was bei der Betroffenen als normal betrachtet wird, er ist aus der Ferne nicht zu erkennen, nur bei näherer Betrachtung; eine andere Frisur könnte den Haarverlust verbergen, eine Perücke oder ein Haarteil sind nicht notwendig	Haarausfall von ≥50 % dessen, was bei der Betroffenen als normal betrachtet wird, er fällt sofort auf; eine Perücke oder ein Haarteil sind auf Wunsch der Betroffenen notwendig	nicht definiert



bei Bedarf Perücke oder Haarteil verordnen

Inhaltsverzeichnis

- Seite 03 **Ribociclib in drei Schritten**
- Seite 15 **Steckbrief Ribociclib**
- Seite 15 Zulassung
- Seite 15 Wirkmechanismus
- Seite 16 Wirksamkeit von Ribociclib
- Seite 16 MONALEESA-3-Studie
- Seite 22 MONALEESA-7-Studie
- Seite 27 MONALEESA-2-Studie
- Seite 30 Gepoolte Analyse MONALEESA-2, -3 und -7
- Seite 33 **Anwendung und Dosierung**
- Seite 35 **Welche Kontrolluntersuchungen und Vorabinformationen sind notwendig?**
- Seite 36 **Welche Nebenwirkungen können auftreten?**
- Seite 39 **Das Aufklärungsgespräch mit der Patientin**
- Seite 40 **Nebenwirkungsmanagement**
- Seite 40 Neutropenie
- Seite 43 Weitere hämatologische Toxizitäten
- Seite 44 Erhöhte Leberwerte
- Seite 47 Verlängerung des QTcF-Intervalls
- Seite 50 Gastrointestinale Toxizitäten
- Seite 53 Fatigue
- Seite 55 Alopezie
- Seite 58 **Weitere wichtige Sicherheitsinformationen**
- Seite 61 **Wechselwirkungen**

Einleitung und Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, Ihnen diese aufgrund der Zulassungserweiterung des CDK4/6-Inhibitors Ribociclib überarbeitete Broschüre zum Therapiemanagement von Ribociclib präsentieren zu dürfen. Im Rahmen der Zulassungserweiterung ist Ribociclib seit Januar 2019 neben der Kombination mit einem Aromataseinhibitor zusätzlich auch in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit einem HR+ und HER2-, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom zugelassen. Die Kombinationen mit einem AI oder Fulvestrant können nun sowohl als initiale endokrin-basierte Therapie als auch nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie angewandt werden. Darüber hinaus wurde die Patientinnen-Population von postmenopausalen Frauen auf zusätzlich prä- und perimenopausale Frauen erweitert. Prä- oder perimenopausale Frauen sollten zusätzlich einen LHRH-Agonisten erhalten.

Auch wenn die Prognose des Luminal A/B-Subtyps grundsätzlich besser ist als die eines triple-negativen oder HER2+ Mammakarzinoms, stellen Patientinnen mit einem HR+/HER2- Mammakarzinom zwei Drittel aller Brustkrebspatientinnen mit Metastasen. Die endokrin-basierte Therapie ist die erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten HR+ Mammakarzinoms [Kommission Mamma der AGO, 2018]. Generell wird die endokrin-basierte Therapie gegenüber der Chemotherapie bevorzugt, da sie effektiv ist und im Vergleich zur Chemotherapie die Lebensqualität weitgehend erhält.

Ein wesentliches Problem ist allerdings die endokrine Resistenz. Hierbei wird zwischen primärer und sekundärer Resistenz unterschieden. Ein signifikanter Anteil der Patientinnen zeigt eine de novo bzw. primäre Resistenz oder entwickelt eine endokrine Resistenz im Verlauf. Nur 50 % der Patientinnen mit einem HR+ metastasierten Mammakarzinom profitieren von der endokrinen Erstlinientherapie und alle Patientinnen mit einem Ansprechen entwickeln im Verlauf eine endokrine Resistenz mit Fortschreiten des Tumorstadiums. Auch im Falle der sekundären Resistenz sind die progressionsfreien Überlebenszeiten unter weiteren endokrinen Therapieoptionen kurz.

Somit ist es ein wesentliches Ziel, die Entstehung der endokrinen Resistenz zu verstehen und Therapeutika zu entwickeln, die diese umkehren bzw. die Entwicklung von Anfang an verhindern bzw. verzögern. In diesem Zusammenhang spielen CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib eine wesentliche Rolle.

Die 2017 erfolgte und 2019 erweiterte Zulassung von Ribociclib basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studien MONALEESA-2, -3 und -7, in denen sich Ribociclib als wirksam und verträglich erwies. Informationen hierzu finden Sie in der Broschüre. Wir haben im Rahmen des klinischen Studienprogramms bzw. im Alltag bereits klinische Erfahrungen bei der Anwendung von Ribociclib sammeln können. Diese möchten wir gerne mit Ihnen teilen. Auf den folgenden Seiten finden Sie aus unserer Sicht nützliche und praktische Informationen und Tipps rund um die Anwendung von Ribociclib sowie zum Management der wichtigsten Nebenwirkungen.

Wir hoffen, dass diese Broschüre Sie bei der Therapie Ihrer Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HR+/HER2- Mammakarzinom unterstützt und Ihnen hilfreiche Informationen für die Praxis liefert.

Dezember, 2019
Ihr Autorenteam

Expertenvorstellung*



Prof. Dr. med. Peter Dall
Frauenklinik, Klinikum
Lüneburg



Dr. med. Claus Hanusch
Gynäkologie, Rotkreuz-
klinikum München



Prof. Dr. med. Wolfgang Janni
Frauenklinik, Universitätsklinikum
Ulm



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Medizinische Klinik mit
Schwerpunkt Hämatologie
und Onkologie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin



Prof. Dr. med. Michael Lux
Klinik für Gynäkologie u.
Geburtshilfe
Frauenklinik St. Louise, Paderborn
Frauenklinik St. Josefs, Salzkotten
St. Vincenz-Krankenhaus GmbH,
Paderborn



PD Dr. med. Marc Thill
Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische
Onkologie, AGAPLESION MARKUS
KRANKENHAUS, Frankfurt a.M.



Dr. med. Petra Voiß
Naturheilkunde und
Integrative Medizin,
Evang. Kliniken Essen-Mitte



Dr. med. Manfred Welslau
Medizinische Klinik IV
Klinikum Aschaffenburg-
Alzenau



Prof. Dr. med. Pauline Wimberger
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
und Geburtshilfe der Technischen
Universität Dresden

Der Inhalt der Broschüre einschließlich der Expertentipps basiert auf einer Expertenrunde, an der die oben genannten Ärzte teilnahmen. Sie fand am 28.04.2017 in Frankfurt a.M. statt. Im Rahmen der Überarbeitung der Broschüre fand am 08.11.2018 eine weitere Besprechung mit den Experten statt.

*in alphabetischer Reihenfolge

Steckbrief Ribociclib

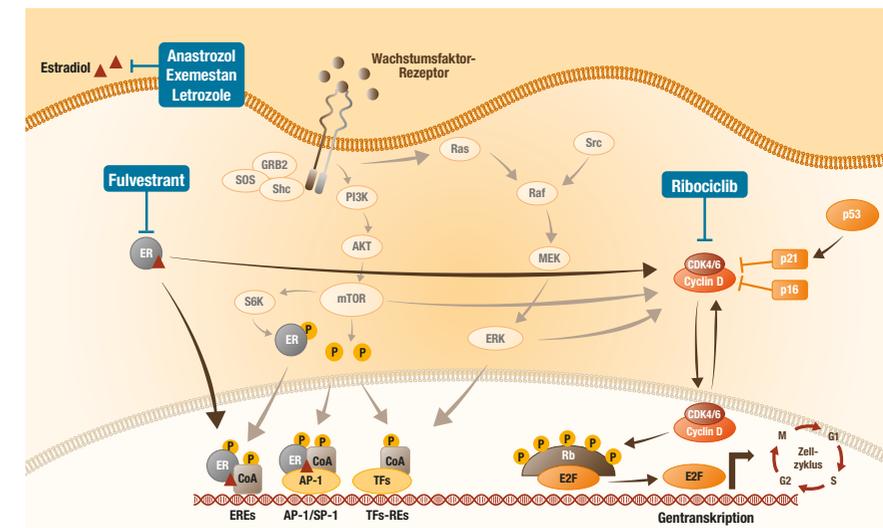
Zulassung

Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromataseinhibitor (AI) oder Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit einem HR+ und HER2-, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Therapie oder nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit der Gabe eines LHRH-Agonisten kombiniert werden.¹

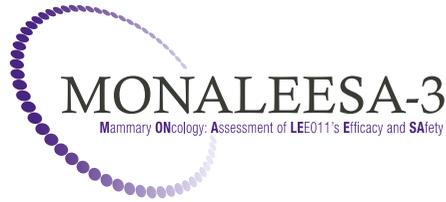
Wirkmechanismus

- Ribociclib ist ein oral verfügbarer, selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6.¹
- CDK4/6 spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Zellzyklus' und damit der Zellproliferation.¹
- Durch die Hemmung von CDK4/6 führt Ribociclib²
 - zu einer verringerten Phosphorylierung von Rb durch den CDK4/6-Cyclin D-Komplex und damit
 - zu einer Inaktivierung von E2F und letztlich
 - zu einem Zellzyklusarrest in der G1-Phase des Zellzyklus, sodass sich die Zellen nicht mehr teilen (Abb. 1).

Abb. 1: Wirkmechanismus von Ribociclib und den nicht-steroidalen AI Anastrozol und Letrozole, dem steroidal AI Exemestan und Fulvestrant (mod. nach 2, 3)



Wirksamkeit von Ribociclib
MONALEESA-3 (NCT02422615)



Phase-III-Studie mit Ribociclib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit HR+/HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs

LKP: Prof. Dr. med. Sara Brucker, Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen

Studiendesign^{8,9}

- 726 postmenopausale Frauen und Männer mit fortgeschrittenem HR+/HER2- Mammakarzinom
- keine oder maximal 1 endokrine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation
- messbare Erkrankung nach RECIST 1.1 oder mindestens 1 hauptsächlich lytische Knochenläsion
- ECOG PS 0 oder 1

Randomisierung (2:1)

Ribociclib (600 mg/Tag)
Einnahme 3 Wochen/
1 Woche Pause
+ Fulvestrant
(500 mg intramuskulär
alle 28 Tage, zusätzlich
1 Injektion 14 Tage
nach der ersten
Injektion)
n=484

Placebo + Fulvestrant
(500 mg intramuskulär
alle 28 Tage, zusätzlich
1 Injektion 14 Tage
nach der ersten Injektion)
n=242

- Primärer Endpunkt**
- progressionsfreies Überleben (PFS, lokale Auswertung durch den Prüfarzt per RECIST 1.1)
- Sekundäre Endpunkte (Auswahl)**
- Gesamtüberleben (OS)
 - PFS (zentrale Auswertung)
 - Gesamtansprechrate (ORR)
 - klinische Benefitrate (CBR)
 - Sicherheit

Ergebnisse

Abb. 2: OS in der MONALEESA-3-Studie (mod. nach 24)

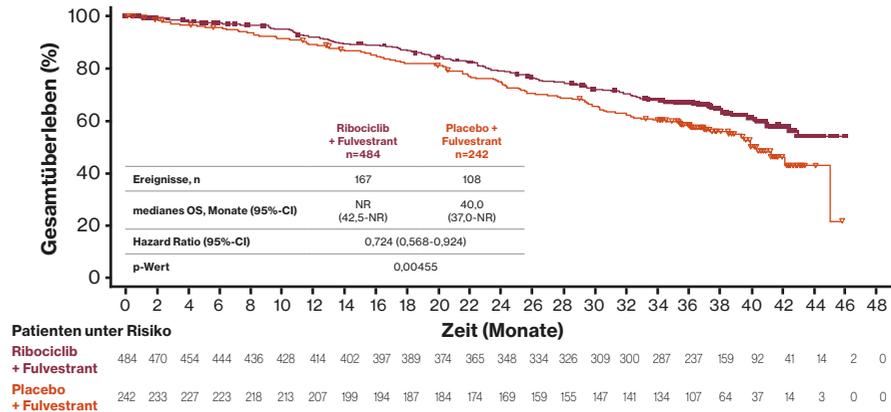
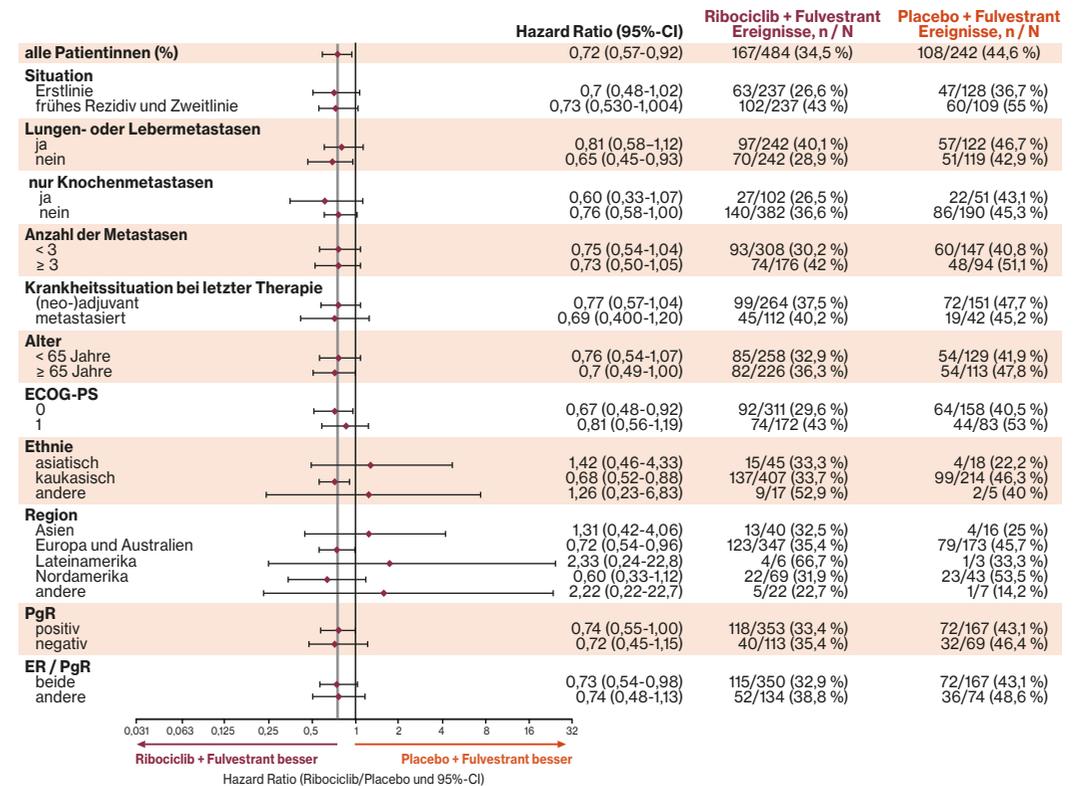
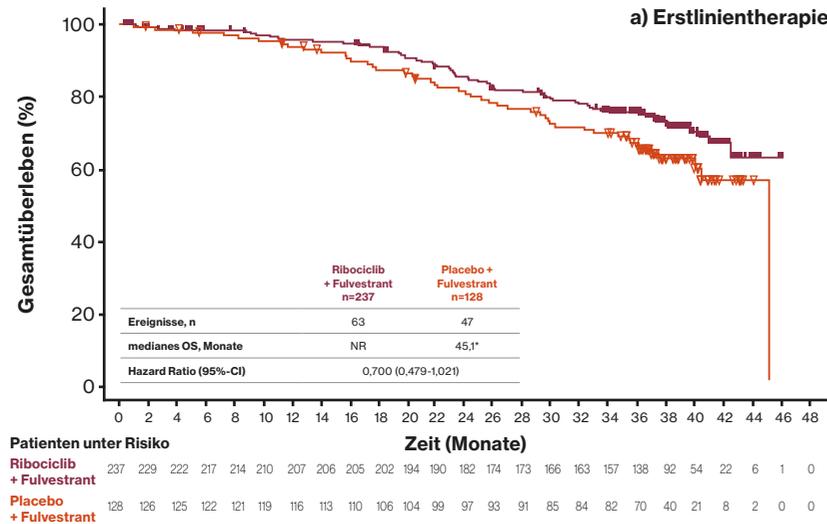


Abb. 3: Subgruppenanalyse des OS in der MONALEESA-3-Studie (mod. nach 24)

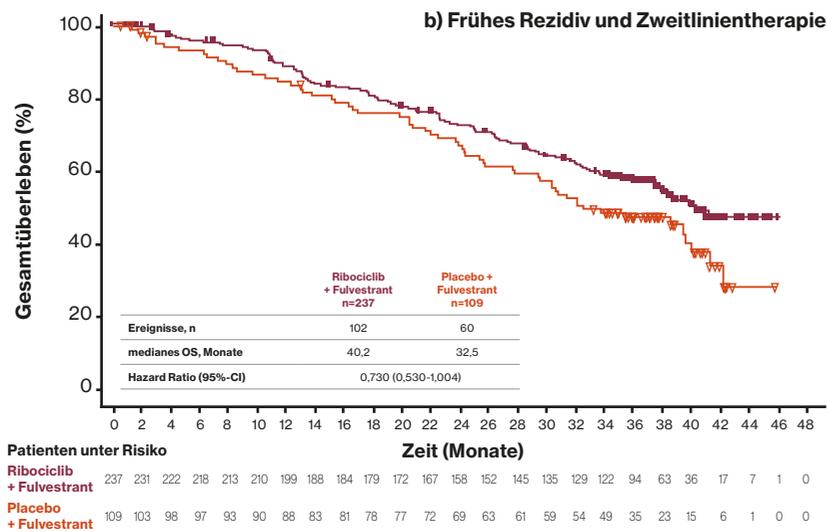


- Wirksamkeitsergebnisse zum sekundären Endpunkt **Gesamtüberleben (OS)**:
 - signifikante Besserung des medianen OS unter Ribociclib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant: nicht erreicht versus 40,0 Monate ($p=0,00455$) (Abb. 2)²⁴
 - OS-Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant auch in den relevanten Subgruppen, einschließlich Patientinnen mit Leber- oder Lungenmetastasen, gezeigt (Abb. 3 und 4)²⁴

Abb. 4: OS in der MONALEESA-3-Studie differenziert nach a) Erstlinientherapie sowie b) frühes Rezidiv und Zweitlinientherapie (mod. nach 24)



* Dieser mediane Wert wurde möglicherweise nicht zuverlässig bestimmt, bedingt durch die letzte Patientin im Follow-up, die ein Ereignis zum Zeitpunkt 45,1 Monate hatte.



- Wirksamkeitsergebnisse zum primären Endpunkt **progressionsfreies Überleben (PFS)**:
 - signifikante Besserung des medianen PFS unter Ribociclib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant: 20,6 versus 12,8 Monate (Abb. 5)²⁴
 - PFS-Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant unabhängig von der Zahl der Vortherapien (Abb. 6)²⁴
- Zeit von der Randomisierung bis zu Progression oder Tod unter der ersten nachfolgenden Therapie = **PFS 2**:
 - unter Ribociclib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant: 39,8 versus 29,4 Monate (Abb. 7)²⁴
- **Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie** unter Ribociclib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant: nicht erreicht versus 29,5 Monate (Abb. 8)²⁴

Abb. 5: PFS in der MONALEESA-3-Studie (mod. nach 24)

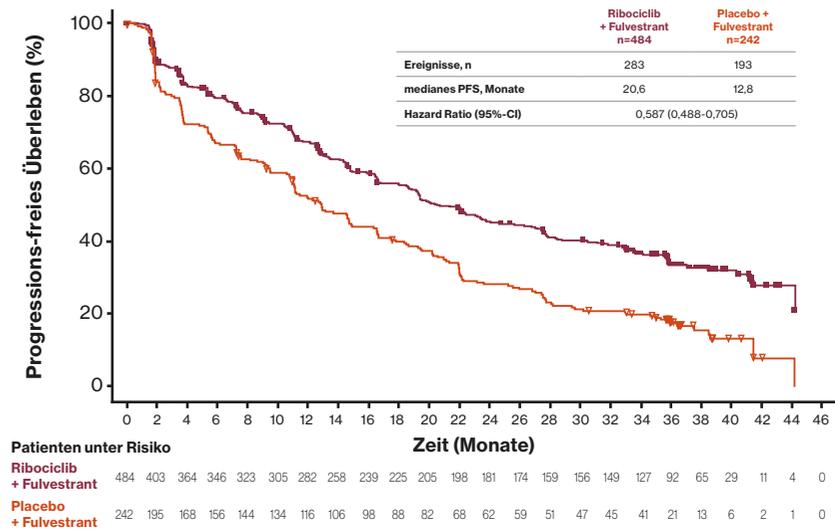
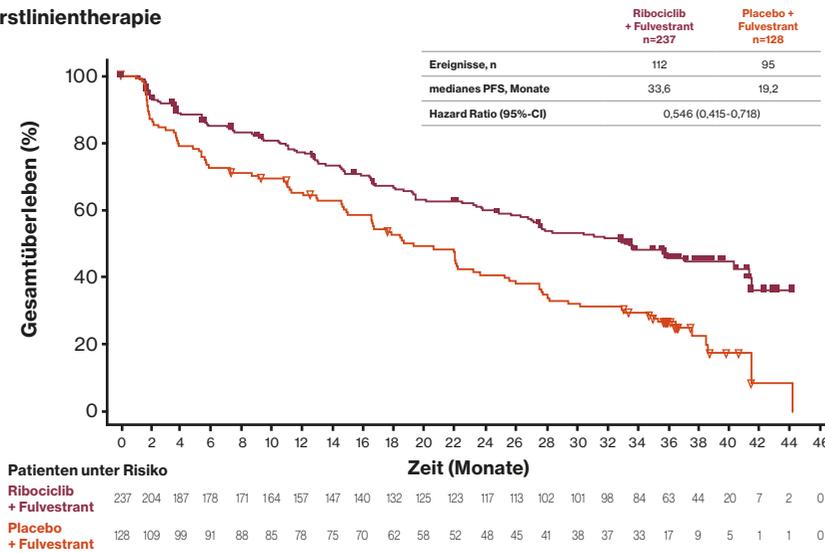


Abb. 6: PFS in der MONALEESA-3-Studie differenziert nach a) Erstlinientherapie sowie b) frühes Rezidiv und Zweitlinientherapie (mod. nach 24)

a) Erstlinientherapie



b) Frühes Rezidiv und Zweitlinientherapie

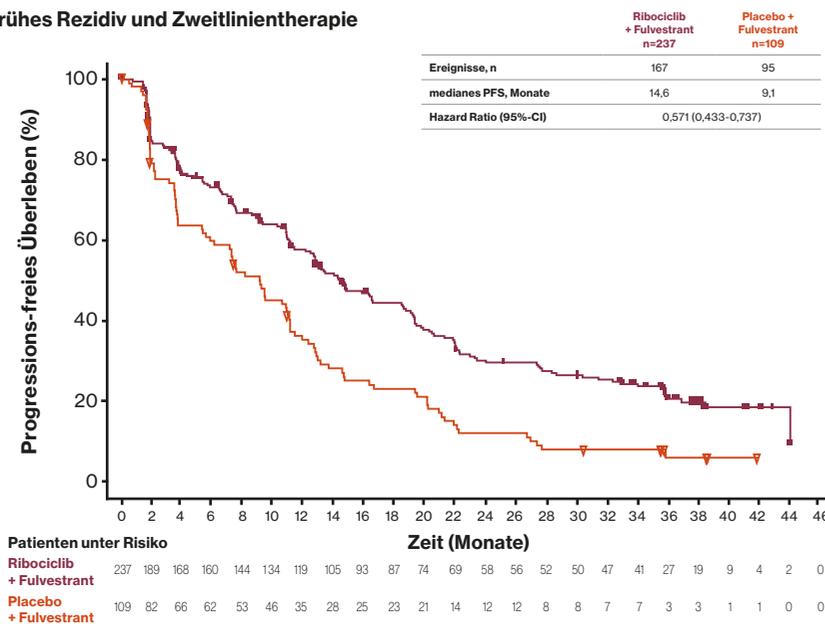


Abb. 7: PFS 2 in der MONALEESA-3-Studie (mod. nach 24)

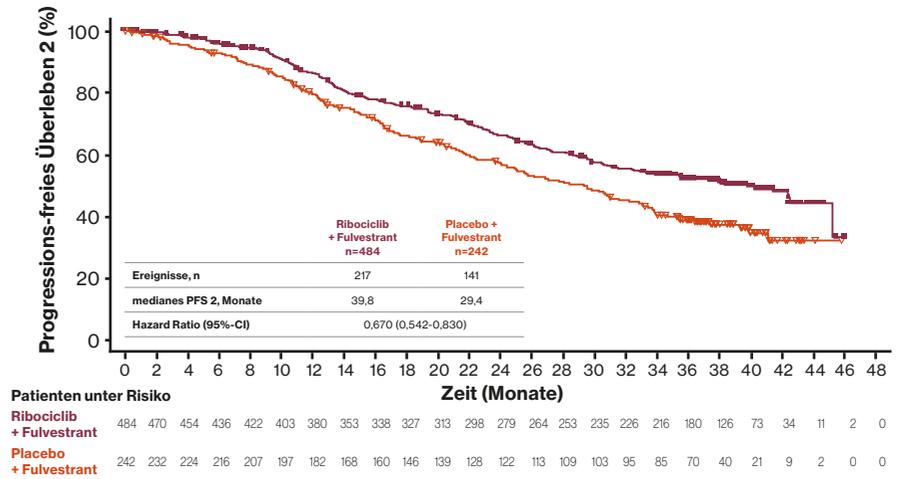
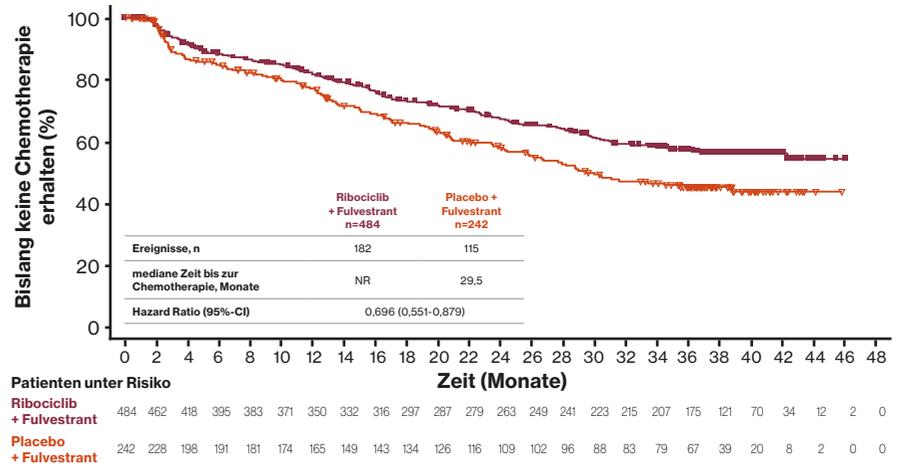


Abb. 8: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der MONALEESA-3-Studie (mod. nach 24)



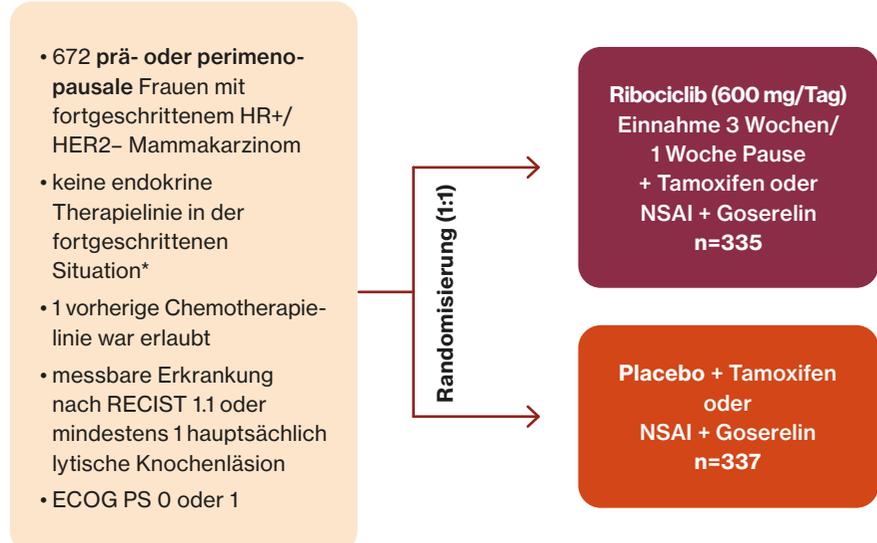
MONALEESA-7 (NCT02278120)



Phase-III-Studie mit Ribociclib + Tamoxifen/NSAI + Goserelin versus Placebo + Tamoxifen/NSAI + Goserelin bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR+/HER2-fortgeschrittenem Mammakarzinom

LKP: Prof. Dr. med. Nadia Harbeck, Frauenklinik Campus Großhadern, Klinikum der Universität München

Studiendesign^{11,12}



- 672 prä- oder perimenopausale Frauen mit fortgeschrittenem HR+/HER2- Mammakarzinom
- keine endokrine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation*
- 1 vorherige Chemotherapie-linie war erlaubt
- messbare Erkrankung nach RECIST 1.1 oder mindestens 1 hauptsächlich lytische Knochenläsion
- ECOG PS 0 oder 1

*Beginn einer endokrinen Therapie mit Tamoxifen oder NSAI ± Goserelin in der fortgeschrittenen Situation ≤14 Tage vor Randomisierung war erlaubt.

- Primärer Endpunkt**
- progressionsfreies Überleben (PFS, lokale Auswertung durch den Prüfarzt per RECIST 1.1)
- Sekundäre Endpunkte (Auswahl)**
- Gesamtüberleben (OS)
 - Gesamtansprechrage (ORR)
 - klinische Benefitrate (CBR)
 - Sicherheit

Ergebnisse

Abb. 9: OS in der MONALEESA-7-Studie (mod. nach 25)

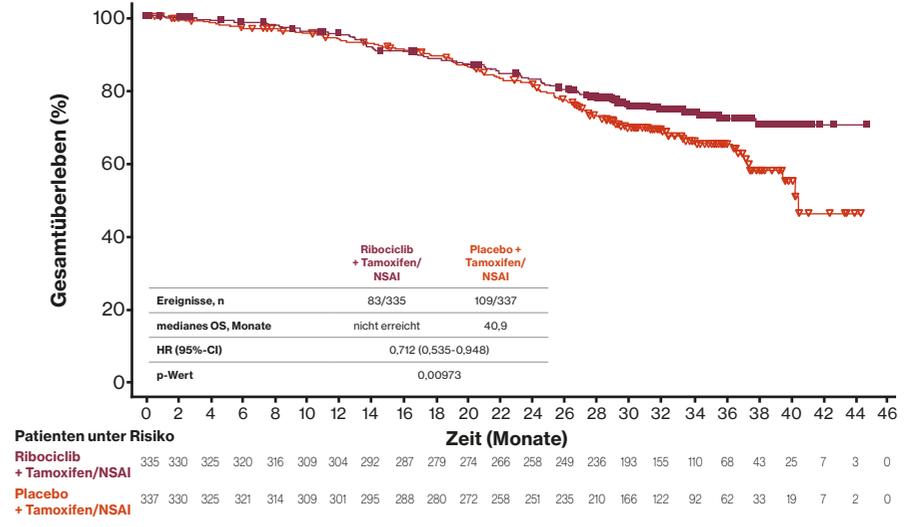
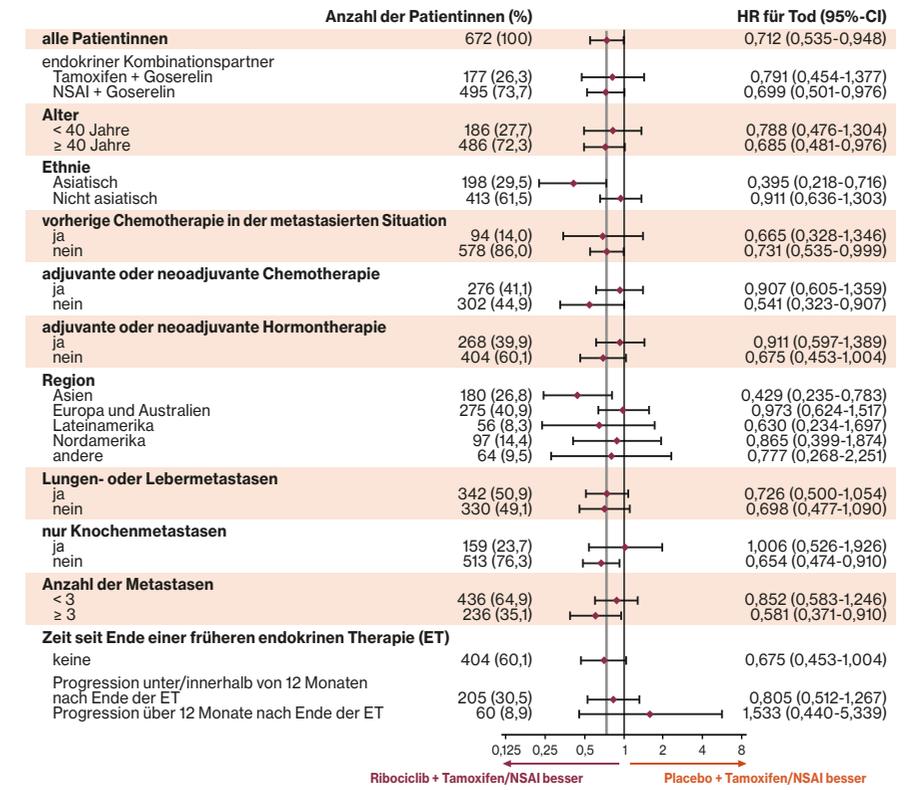


Abb. 10: Subgruppenanalyse des OS in der MONALEESA-7-Studie (mod. nach 25)



- Wirksamkeitsergebnisse zum sekundären Endpunkt **Gesamtüberleben (OS)**:
 - signifikante Besserung des medianen OS unter Ribociclib + Tamoxifen/NSAI versus Placebo + Tamoxifen/NSAI: nicht erreicht versus 40,9 Monate ($p=0,00973$) (Abb. 9)²⁵
 - auch in relevanten Subgruppen OS-Vorteil von Ribociclib + Tamoxifen/NSAI versus Placebo + Tamoxifen/NSAI gezeigt (Abb. 10)²⁵
- Wirksamkeitsergebnisse zum primären Endpunkt **progressionsfreies Überleben (PFS)**:
 - signifikante Besserung des medianen PFS unter Ribociclib + Tamoxifen/NSAI versus Placebo + Tamoxifen/NSAI: 23,8 versus 13,0 Monate ($p=0,000000983$) (Abb. 11)^{12,13}
 - PFS-Vorteil von Ribociclib auch in relevanten Subgruppen, einschließlich Patientinnen mit Leber- oder Lungenmetastasen, gezeigt¹²
- Zeit von der Randomisierung bis zu Progression oder Tod unter der nachfolgenden Therapie = **PFS 2**
 - unter Ribociclib + Tamoxifen/NSAI versus Placebo + Tamoxifen/NSAI: nicht erreicht versus 32,3 Monate (Abb. 12)²⁵
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie** unter Ribociclib + Tamoxifen/NSAI versus Placebo + Tamoxifen/NSAI: nicht erreicht versus 36,9 Monate (Abb. 13)²⁵

Abb. 11: PFS in der MONALEESA-7-Studie (mod. nach 12, 13)

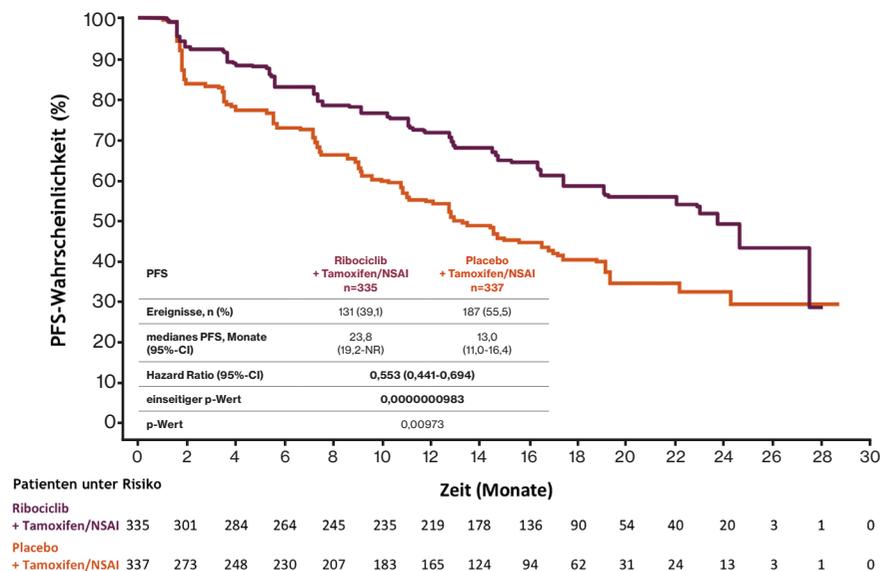


Abb. 12: PFS 2 in der MONALEESA-7-Studie (mod. nach 25)

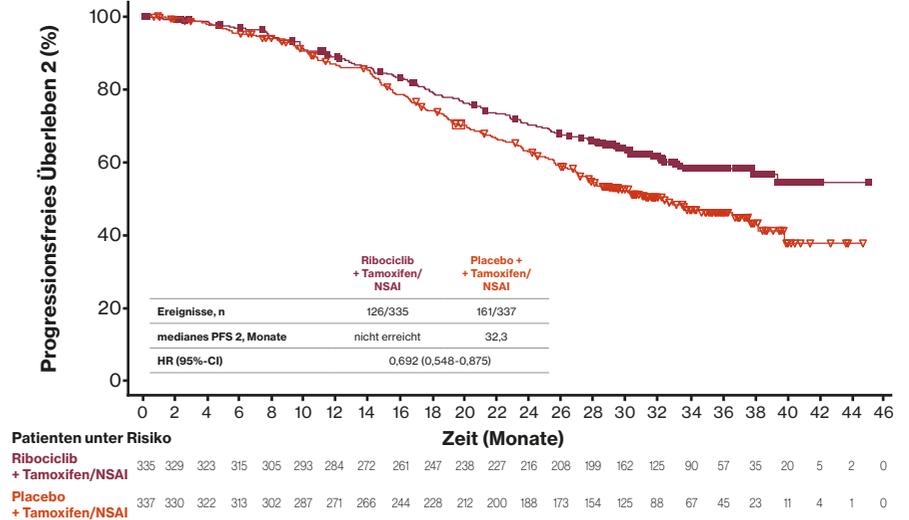
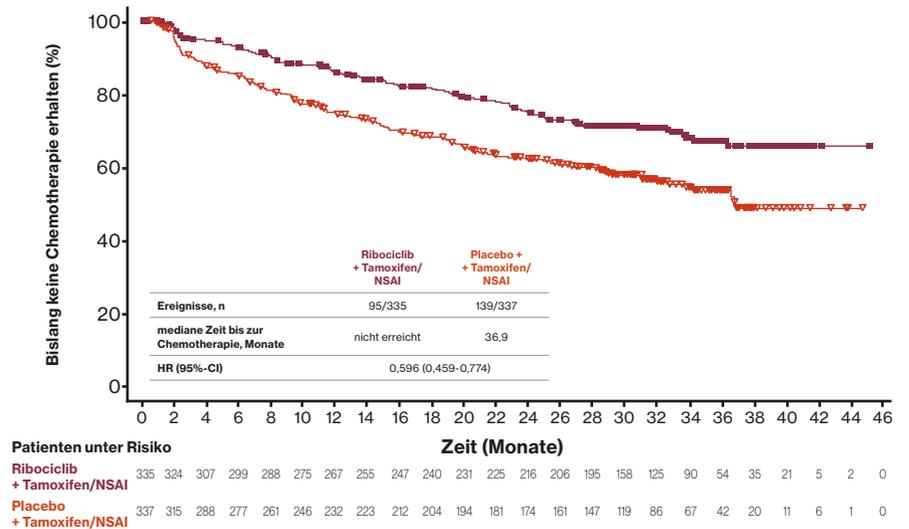
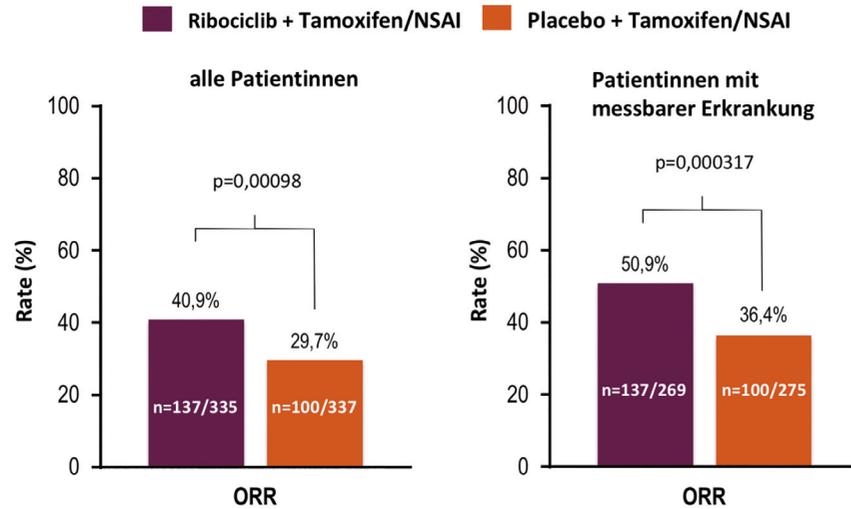


Abb. 13: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der MONALEESA-7-Studie (mod. nach 25)



- **Gesamtansprechrates (ORR)** unter Ribociclib + Tamoxifen/NSAI versus Placebo + Tamoxifen/NSAI (Abb. 14):^{12,13}
 - 41 % (n=137/335) versus 30 % (n=100/337) für alle Patientinnen (p=0,00098)
 - 51 % (n=137/269) versus 36 % (n=100/275) für Patientinnen mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn (p=0,00032)

Abb. 14: ORR in der MONALEESA-7-Studie (mod. nach 12, 13)



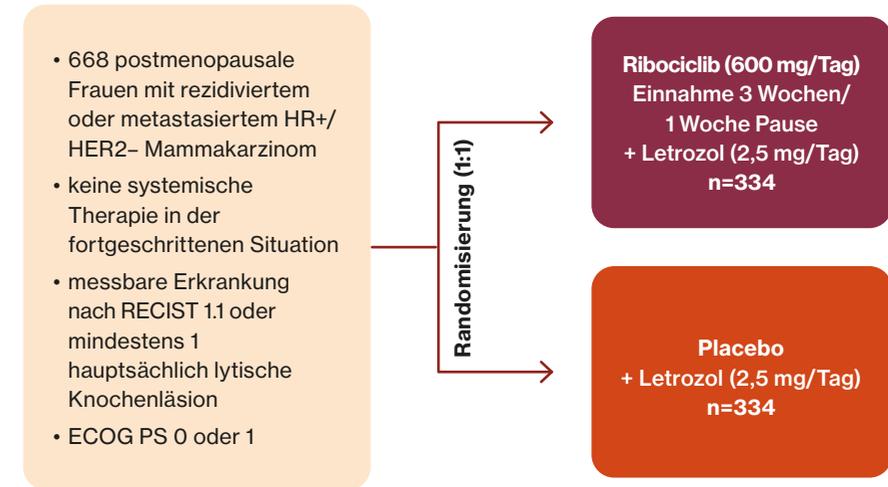
MONALEESA-2-Studie (NCT01958021)



Phase-III-Studie mit Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol in der Erstlinie bei postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2-fortgeschrittenem Brustkrebs

LKP: Prof. Dr. med. Wolfgang Janni, Frauenklinik, Universitätsklinikum Ulm

Studiendesign^{4,5}

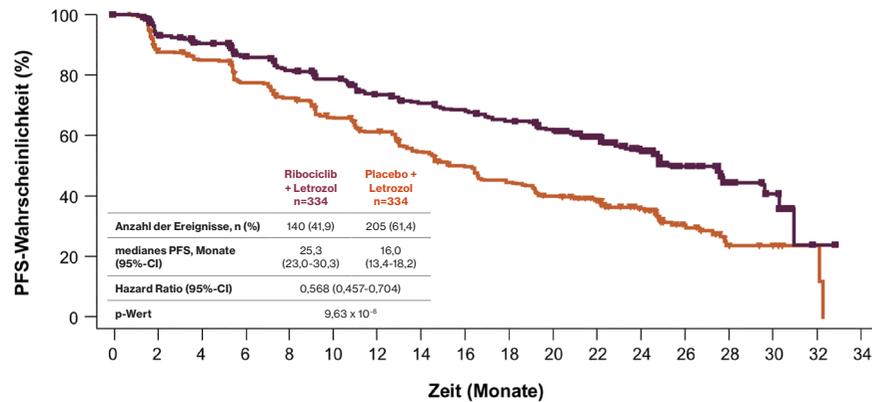


- | | |
|---|--|
| <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressionsfreies Überleben (PFS, lokale Auswertung durch den Prüfarzt per RECIST 1.1) | <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Gesamtansprechrates (ORR) • klinische Benefitrate (CBR) • Sicherheit |
|---|--|

Ergebnisse

- abnehmende Tumorgroße bereits nach acht Wochen Therapie mit Ribociclib + Letrozol bei 76 % (180 von 238) der Patientinnen mit messbarer Erkrankung beobachtet⁶
- Wirksamkeitsergebnisse zum primären Endpunkt **progressionsfreies Überleben (PFS)**:
 - primärer Endpunkt wurde vorzeitig erreicht (Interimsanalyse mit Daten-Cutoff 29.01.2016): medianes PFS unter Ribociclib (nicht erreicht) signifikant länger versus Placebo (14,7 Monate; $p=0,0000329$)⁵
 - Auswertung nach einem Follow-up von 26,4 Monaten (Daten-Cutoff 02.01.2017): signifikant längeres medianes PFS mit 25,3 Monaten im Ribociclib-Arm gegenüber Placebo-Arm mit 16,0 Monaten (Hazard Ratio 0,568; 95 %-CI 0,457–0,704; $p=9,63 \times 10^{-8}$, Abb. 15)⁷
 - PFS-Vorteil von Ribociclib + Letrozol blieb in Subgruppen erhalten (Abb. 16), z.B. viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen. Auch bei älteren Patientinnen ab 65 Jahren erwies sich die Kombination als effektiv und gut verträglich (Abb. 20, s. S. 37) (Daten-Cutoff 02.01.2017).⁷

Abb. 15: PFS in der MONALEESA-2-Studie (mod. nach 1, 7)



Patienten unter Risiko

	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Ribociclib + Letrozol	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Placebo + Letrozol	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Abb. 16: Subgruppenanalyse des PFS in der MONALEESA-2-Studie (mod. nach 7)

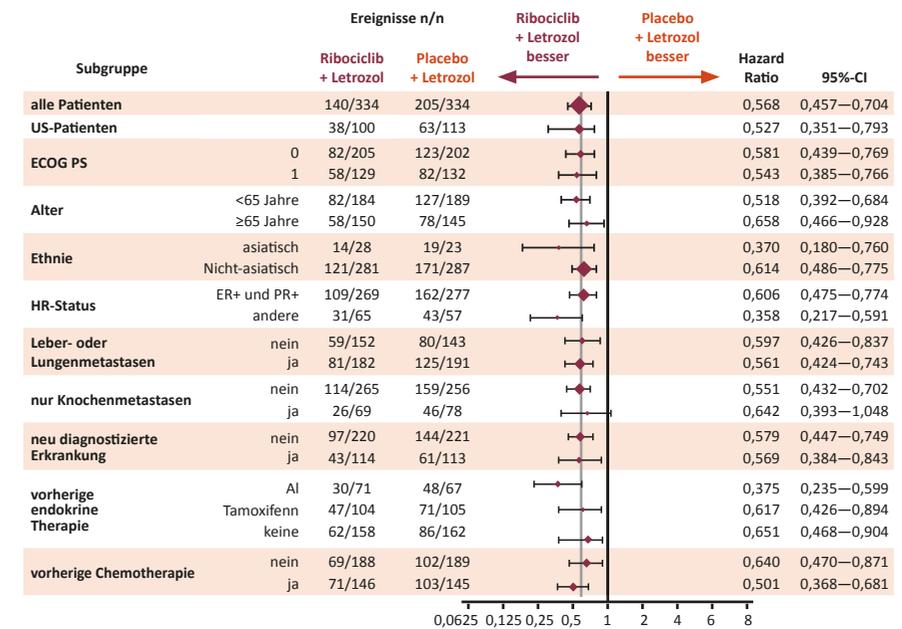
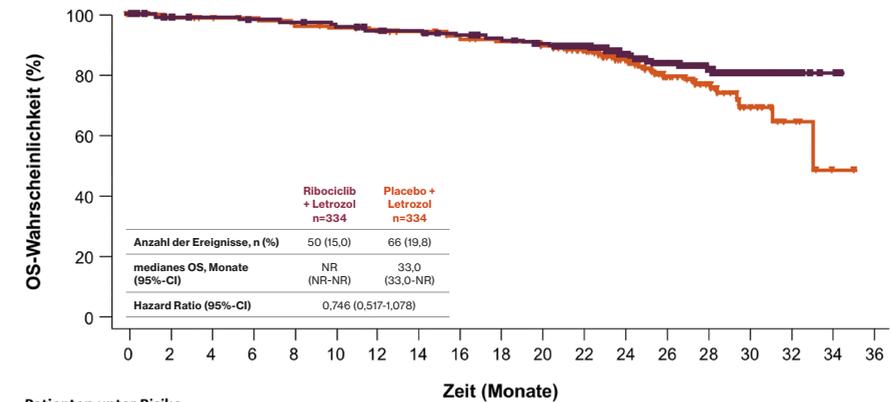


Abb. 17: Gesamtüberleben in der MONALEESA-2-Studie, Interimsanalyse (mod. nach 6)



Patienten unter Risiko

	334	327	323	321	315	310	304	302	299	291	284	266	191	123	63	25	9	2	0
Ribociclib + Letrozol	334	327	323	321	315	310	304	302	299	291	284	266	191	123	63	25	9	2	0
Placebo + Letrozol	334	329	326	322	316	312	306	299	293	286	282	259	185	107	57	22	8	1	0

Gepoolte Analyse der Wirksamkeit der Studien MONALEESA-2, -3, -7¹⁴

Patientinnen

Tab. 1: Patientinnen- und Krankheitsmerkmale

	Ribociclib + endokrine Therapie n=820	Placebo + endokrine Therapie n=710
medianes Alter, Jahre (Spanne)	57 (23–91)	55 (29–88)
Ethnie, n (%)[*]		
kaukasisch	604 (74)	528 (74)
asiatisch	136 (17)	118 (17)
andere [#]	47 (6)	34 (5)
ECOG Performancestatus, n (%)[‡]		
0	530 (65)	483 (68)
1	288 (35)	226 (32)
Status der metastasierten Erkrankung, n (%)		
<i>De novo</i> [§]	280 (34)	225 (32)
nicht <i>de novo</i>	540 (66)	485 (68)
krankheitsfreies Intervall, n (%)[¶]		
≤12 Monate	25 (3)	20 (3)
>12 Monate	515 (63)	464 (65)
ausgewählte Metastasen, n (%)		
Knochen	601 (73)	512 (71)
nur Knochen	175 (21)	157 (22)
Lunge oder Leber	428 (52)	383 (54)

^{*}Ethnie nicht bekannt bei 33 Patientinnen im Ribociclib-Arm und bei 30 Patientinnen im Placebo-Arm; [#] andere Ethnien: einschließlich Schwarze, US-amerikanische Ureinwohner, Bewohner der pazifischen Inseln und andere; [‡]nicht bekannt bei 2 Patientinnen im Ribociclib-Arm und bei 1 Patientin im Placebo-Arm; [§] Definition einer De-novo-Erkrankung in MONALEESA-2: kein/e erste/s Rezidiv/Progression innerhalb von 90 Tagen nach der initialen Diagnose und keine frühere antineoplastische Therapie einschließlich Medikation und Strahlentherapie, gleiche Definition in MONALEESA-3 und -7, außer, dass im Kriterium keine antineoplastische Therapie nur die Medikation eingeschlossen wurde; [¶]Definition des krankheitsfreien Intervalls bei Patientinnen ohne De-novo-Erkrankung als Zeit von der initialen Diagnose bis zum ersten Auftreten eines/r ersten Rezidiv/Progression, bei einer Patientin im Placebo-Arm war das krankheitsfreie Intervall nicht bekannt

Ergebnisse

- Wirksamkeitsergebnisse zum **progressionsfreien Überleben (PFS)**:
 - längeres medianes PFS unter Ribociclib + endokrine Therapie versus Placebo + endokrine Therapie: 25,3 versus 15,6 Monate (Abb. 18)
 - auch in relevanten Subgruppen, einschließlich Alter, Ethnie, ECOG PS, Lungen- oder Leber- sowie nur Knochenmetastasen ein PFS-Vorteil von Ribociclib + endokrine Therapie versus Placebo + endokrine Therapie gezeigt (Abb. 19)

Abb. 18: PFS basierend auf den gepoolten Daten aus den Studien MONALEESA-2, -3 und -7 (mod. nach 14)

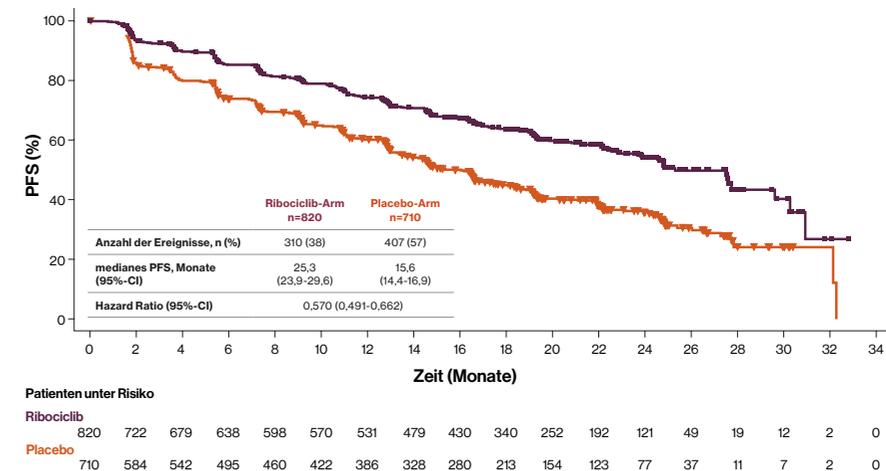
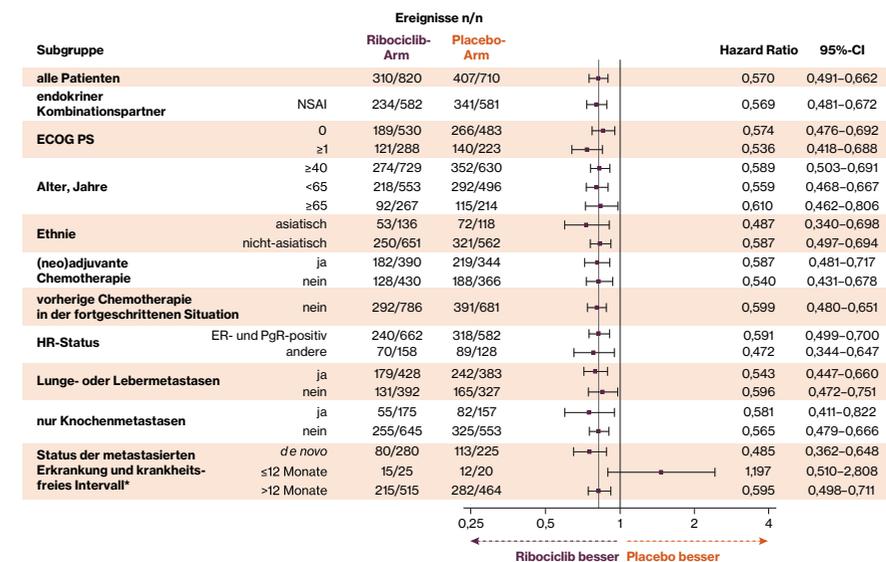


Abb. 19: Subgruppenanalyse des PFS basierend auf den gepoolten Daten aus den Studien MONALEESA-2, -3 und -7 (mod. nach 14)



^{*}Definition einer De-novo-Erkrankung in MONALEESA-2: kein/e erste/s Rezidiv/Progression innerhalb von 90 Tagen nach der initialen Diagnose und keine frühere antineoplastische Therapie einschließlich Medikation und Strahlentherapie, gleiche Definition in MONALEESA-3 und -7, außer, dass im Kriterium keine antineoplastische Therapie nur die Medikation eingeschlossen wurde; Definition des krankheitsfreien Intervalls bei Patientinnen ohne De-novo-Erkrankung als Zeit von der initialen Diagnose bis zum ersten Auftreten eines/r ersten Rezidiv/Progression, bei einer Patientin im Placebo-Arm war das krankheitsfreie Intervall nicht bekannt.

Anwendung und Dosierung¹

Empfohlene Dosierung

- 3 Filmtabletten à 200 mg = 600 mg gemäß Einnahmeschema
- dazu die Gabe eines Aromataseinhibitors (AI) oder von Fulvestrant (s. unten)
- bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen zusätzlich Gabe eines LHRH-Agonisten

Einnahmeschemata

	Woche 1 Tage 1-7	Woche 2 Tage 8-14	Woche 3 Tage 15-21	Woche 4 Tage 22-28
Ribociclib	✓	✓	✓	
Aromataseinhibitor	✓	✓	✓	✓

Zyklus 1				
	Woche 1 Tage 1-7	Woche 2 Tage 8-14	Woche 3 Tage 15-21	Woche 4 Tage 22-28
Ribociclib	✓	✓	✓	
Fulvestrant intramuskulär	✓ Tag 1		✓ Tag 15	

ab Zyklus 2				
	Woche 1 Tage 1-7	Woche 2 Tage 8-14	Woche 3 Tage 15-21	Woche 4 Tage 22-28
Ribociclib	✓	✓	✓	
Fulvestrant intramuskulär	✓ Tag 1			

Einnahme von Ribociclib

- erfolgt einmal täglich oral ungefähr zur gleichen Zeit, bevorzugt morgens
- ist wahlweise mit oder ohne Nahrung möglich
- bei versäumter Dosis oder Erbrechen: keine zusätzliche Einnahme, weitere Tabletten am nächsten Tag wie empfohlen einnehmen

Dauer der Ribociclib-Therapie

- solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist
- solange die Therapie vertragen wird

Anpassung der Ribociclib-Dosis (s. auch S. 40-56)

- mögliche Maßnahmen bei schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen:
 - vorübergehendes Pausieren der Einnahme
 - schrittweise Verringerung der Dosis in 200 mg-Stufen = Reduktion um 1 Tablette



- ähnliche Wirksamkeit bei Patientinnen mit Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu Patientinnen ohne Dosisanpassungen^{15a}
- Zu einer Dosis-Reeskalation liegen keine Daten vor.

Verfügbarkeit der Ribociclib-Tabletten

- Filmtabletten à 200 mg
- keine spezielle Aufbewahrung erforderlich



- ➡ bei versehentlicher Einnahme während der Therapiepause weitere 7 aufeinanderfolgende Tage pausieren
- ➡ bei einer nebenwirkungsbedingten Therapiepause von mehr als 10 Tagen anschließend mit einem neuen Therapiezyklus beginnen
- ➡ Eine Ribociclib-Monotherapie ist nicht datenbasiert.
- ➡ Beim Auftreten von hämatologischen Toxizitäten ≤ Grad 2 ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Welche Kontrolluntersuchungen und Vorabinformationen sind notwendig?¹

1. Laboruntersuchungen
2. Elektrokardiogramm (EKG)
3. Abklärung der Begleitmedikation

	vor Therapiebeginn	1. Zyklus		2. Zyklus		3.-6. Zyklus	ab 7. Zyklus
		Tag 1	Tag 14	Tag 1	Tag 14	Tag 1	
Leberfunktionstest (insbesondere ALT, AST, Gesamt-Bilirubin)	✓		✓	✓	✓	✓	wie klinisch erforderlich
großes Blutbild	✓		✓	✓	✓	✓	wie klinisch erforderlich
Elektrolyte Ca, K, Mg, P	✓	✓		✓		✓	wie klinisch erforderlich
EKG	✓		✓	✓		wie klinisch erforderlich, häufigere Kontrollen bei QTcF-Verlängerung	

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

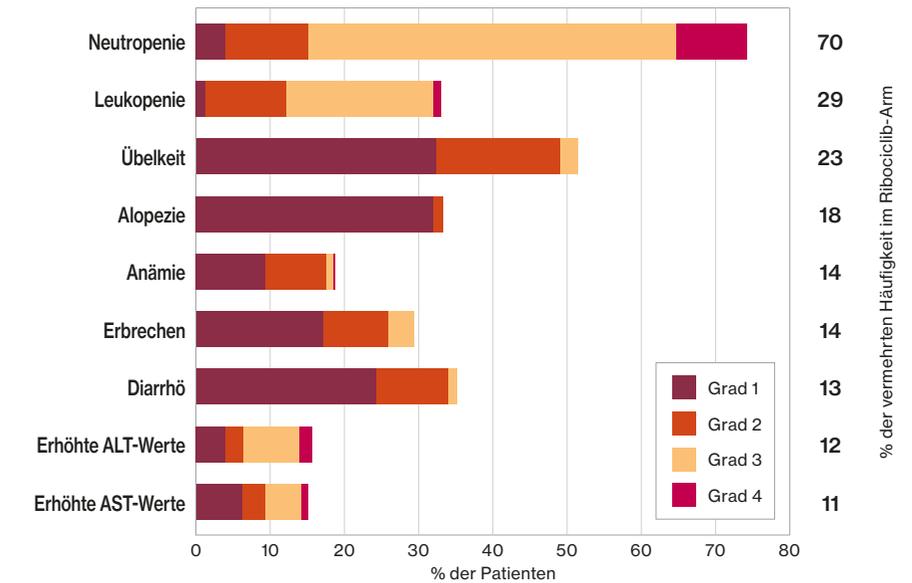
Tab. 2: Unerwünschte Ereignisse einer Therapie mit Ribociclib (+ endokrine Therapie), die in den MONALEESA-2, -3- und -7-Studien bei mindestens 15% der Patientinnen auftraten (mod. nach 15)

Unerwünschtes Ereignis, n (%)	Ribociclib + endokrine Therapie n=1.065			Placebo + endokrine Therapie n=818		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Alle	1052 (99)	699 (66)	158 (15)	782 (96)	245 (30)	26 (3)
Hämatologische unerwünschte Ereignisse						
Neutropenie*	788 (74)	536 (50)	91 (9)	43 (5)	12 (1)	1 (<1)
Leukopenie**	330 (31)	174 (16)	13 (1)	36 (4)	7 (1)	0
Anämie***	200 (19)	28 (3)	2 (<1)	51 (6)	12 (1)	0
Nicht-hämatologische unerwünschte Ereignisse						
Übelkeit	475 (45)	15 (1)	0	219 (27)	4 (<1)	0
Fatigue	348 (33)	19 (2)	1 (<1)	249 (30)	4 (<1)	0
Diarrhö	317 (30)	16 (2)	0	176 (22)	5 (1)	0
Arthralgie	310 (29)	7 (1)	1 (<1)	243 (30)	8 (1)	0
Erbrechen	284 (27)	21 (2)	0	128 (16)	3 (<1)	0
Alopezie	256 (24)	0	0	97 (12)	0	0
Obstipation	253 (24)	8 (1)	0	129 (16)	0	0
Kopfschmerzen	252 (24)	5 (1)	0	177 (22)	4 (<1)	0
Hitzewallungen	232 (22)	2 (<1)	0	200 (24)	0	0
Husten	218 (21)	0	0	132 (16)	0	0
Rückenschmerzen	211 (20)	20 (2)	0	153 (19)	7 (<1)	0
Hautausschlag (Rash)	187 (18)	6 (1)	0	63 (8)	0	0
Juckreiz	169 (16)	3 (<1)	0	47 (6)	0	0
verminderter Appetit	163 (15)	6 (1)	0	101 (12)	1 (<1)	0
ALT-Erhöhung	161 (15)	71 (7)	15 (1)	48 (6)	8 (1)	0

*Neutropenie schließt Neutropenie, verringerte Neutrophilenzahl, febrile Neutropenie, Granulozytopenie und neutropenische Sepsis ein; **Leukopenie schließt Leukopenie, verringerte Zahl weißer Blutzellen, Lymphopenie und verringerte Lymphozytenzahl ein; ***Anämie schließt Anämie, erniedrigtes Hämoglobin, makrozytäre Anämie und verringerte Zahl roter Blutzellen ein

- Auftreten mindestens einer QTcF-Verlängerung bei 7 % der Patientinnen im Ribociclib-Arm der MONALEESA-2, -3 und -7-Studien (gepoolte Daten)¹⁵
- febrile Neutropenie bei 1 % der Patientinnen im Ribociclib-Arm der MONALEESA-2, -3 und -7-Studien (gepoolte Daten)¹⁵
- Dosisreduktion bei 44 % der Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe vs. 7 % in der Placebo-Gruppe der MONALEESA-2, -3 und -7-Studien (gepoolte Daten) notwendig, v.a. aufgrund von unerwünschten Ereignissen¹⁵
- Therapiepausen bei 77 % der Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe vs. 42% in der Placebo-Gruppe der MONALEESA-2, -3 und -7-Studien (gepoolte Daten) notwendig, v.a. aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Medikationsfehlern¹⁵
- unerwünschte Ereignisse prognostizierbar, kontrollierbar und reversibel¹⁵
- ähnliche Wirksamkeit bei Patientinnen mit Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu Patientinnen ohne Dosisanpassungen^{15a}

Abb. 20: Unerwünschte Ereignisse aufgeteilt nach Grad 1–4 mit mehr als 10%iger Differenz zwischen dem Ribociclib- und dem Placebo-Arm in der MONALEESA-2-Studie (mod. nach 15b)



➔ bei Therapiebeginn engmaschige Kontrollen auf Nebenwirkungen gemäß Monitoringschema (s.S. 35)

Das Aufklärungsgespräch mit der Patientin



- Eine umfassende Aufklärung zu möglichen Nebenwirkungen kann u.a. folgende Aspekte berücksichtigen:
 - Welche Nebenwirkungen können auftreten?
 - Wann können sie auftreten?
 - Wie lange können sie andauern?
 - Was kann die Patientin tun?
 - Wann ist eine Ärztin/ein Arzt aufzusuchen?
 - Hat die Patientin eine Kontaktnummer für Notfälle am Abend/in der Nacht bzw. am Wochenende?

- Eine gute und strukturierte Aufklärung/Patientencoaching beugt höhergradigen Nebenwirkungen vor, erhöht die Compliance und reduziert die Abbruchrate.

- Unter den Nebenwirkungen sind besonders hervorzuheben:
 - Neutropenie: erfordert regelmäßige Laborkontrollen, häufig Besserung während der einwöchigen Therapiepause.
 - gastrointestinale Toxizitäten: Patientin darauf hinweisen, dass sie sich frühzeitig melden soll.
 - Haarausfall: verläuft in der Regel moderat und selten anders als unter einer endokrinen Monotherapie.
 - Leberwerte: regelmäßige Kontrolle wird empfohlen, um Leberwertveränderungen früh erkennen zu können.

- Die klinische Relevanz der QTcF-Verlängerung ist unklar bzw. es liegen keine Daten dazu vor. Die Bestimmung der QTcF-Zeit dient vor allem der Sicherheit der Patientinnen.

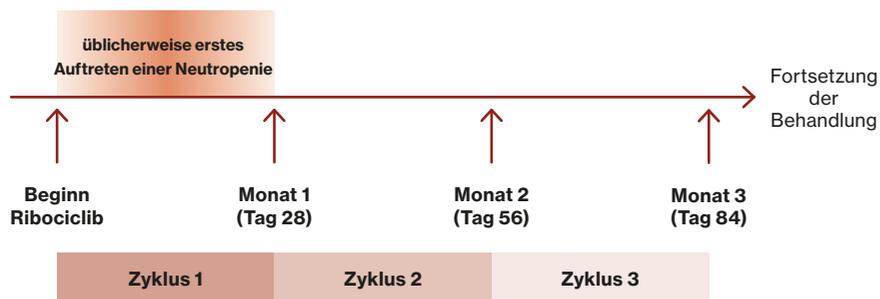
- Eine dezidierte Medikamentenanamnese ist notwendig, um mögliche Interaktionen zu erkennen, die u.a. QTcF-Verlängerungen oder Leberwertveränderungen (z.B. Nahrungsergänzungsmittel) begünstigen können.

Neutropenie

Hintergrund

- häufigste Nebenwirkung¹
 - etwa drei Viertel (73,7 %) der Patientinnen unter Ribociclib betroffen
 - 58,6 % mit Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie
 - febrile Neutropenie nur bei 1,4 % der Patientinnen unter Ribociclib

Abb. 21: Neutropenien traten hauptsächlich in den ersten 4 Therapiewochen auf.⁵



- mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Neutropenie Grad 2 oder 3: 2,3 bzw. 4,1 Wochen (gepoolte Daten MONALEESA-2, -3 und -7)¹⁵
- mediane Dauer der erstmaligen Neutropenie \geq Grad 2 oder 3 bis zur Besserung auf \leq Grad 2 oder 3: 4,3 bzw. 1,7 Wochen (gepoolte Daten MONALEESA-2, -3 und -7)¹⁵
- Neutropenie Ursache für Therapiepause bei 49,7 % der Patientinnen und für Dosisreduktionen bei 31,1 % der Patientinnen in der MONALEESA-2-Studie¹⁷
- Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Neutropenie: 0,8 %¹

Erkennen und Management

Erkennen ¹ – Labor:	Zyklus				
	vor Therapiebeginn	1.	2.	3.–6.	ab 7.
	Tag 14	Tag 1	Tag 14	Tag 1	
	✓	✓	✓	✓	wie klinisch erforderlich

- Patientinnen sollten sich bei Fieber sofort an ihre Ärztin/ihren Arzt wenden.

Neutropenie

Definition der Schweregrade nach CTCAE ¹⁶	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
	ANC <LLN-1.500/mm ³	ANC <1.500-1.000/mm ³	ANC <1.000-500/mm ³	ANC <500/mm ³

Management ¹	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
	WEITER	WEITER	PAUSE bis Besserung auf \leq Grad 2, dann: WEITER erneutes Auftreten Grad 3 PAUSE bis Besserung auf \leq Grad 2, dann: -200 mg	PAUSE bis Besserung auf \leq Grad 2, dann: -200 mg

Febrile Neutropenie

Definition der Schweregrade nach CTCAE ¹⁶	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
	nicht definiert	nicht definiert	ANC <1.000/mm ³ mit einmaliger Messung einer Temperatur >38,3°C oder >38,0°C für mehr als 1 Stunde	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich

Management ¹	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
	–	–	PAUSE bis ANC-Anstieg auf \geq 1.000/mm ³ , dann: -200 mg	



- ➔ Die Neutropenie unter Ribociclib unterscheidet sich deutlich von einer Neutropenie unter einer Chemotherapie: Während bei einer Chemotherapie Leukozyten und Progenitorzellen abgetötet werden, werden sie durch Ribociclib nur in einen reversiblen Ruhezustand versetzt. Die voll funktionsfähigen Zellen können während der Therapiepause wieder aktiviert werden, wodurch sich die Blutwerte in der Regel in diesem Zeitraum bessern.
- ➔ Auch bei Auftreten von Neutropenien Grad 4 ist die Gabe von Wachstumsfaktoren nicht routinemäßig indiziert; spontane Erholung nach Therapiepause abwarten.
- ➔ Mitbehandelnde Ärztinnen und Ärzte (z.B. Hausärztin/-arzt) sind darüber aufzuklären, dass Neutropenien erwartet werden und entsprechende Maßnahmen durch die behandelnden Gynäkologinnen/-onkologen oder Onkologinnen/Onkologen eingeleitet werden sollen.

Weitere hämatologische Toxizitäten

Hintergrund

- weitere hämatologische Toxizitäten: Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie
- Leukozytopenie eine der häufigsten Toxizitäten aller Grade (≥ 20 %) und der Grade 3 und 4 (≥ 2 %)¹

Erkennen und Management

Erkennen ¹ - Labor:	Zyklus				
	vor Therapiebeginn	1.	2.	3.-6.	ab 7.
		Tag 14	Tag 1	Tag 14	Tag 1
	✓	✓	✓	✓	wie klinisch erforderlich

Definition der Schweregrade nach CTCAE ¹⁶	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Anämie	Hämoglobin < LLN-10 g/dl	Hämoglobin < 10-8 g/dl	Hämoglobin < 8 g/dl, Transfusion erforderlich	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
Leukopenie (Leukozytenzahl)	< LLN-3.000/mm ³	< 3.000-2.000/mm ³	< 2.000-1.000/mm ³	< 1.000/mm ³
Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl)	< LLN-75.000/mm ³	< 75.000-50.000/mm ³	< 50.000-25.000/mm ³	< 25.000/mm ³

Management¹



ggf. geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich



bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:



erneutes Auftreten von Grad 3



bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:



Erhöhte Leberwerte

Hintergrund

Erhöhte Leberwerte schließen Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST) und von Bilirubin ein.

- hepatobiliäre Toxizitäten unter Ribociclib häufiger als unter Placebo (jeweils in allen Kombinationen):¹
 - alle Grade: 23,2 % versus 16,5 %
 - Grade 3 und 4: 11,4 % versus 5,4 %
 - ALT- und AST-Erhöhungen der Grade 3 und 4: 9,7 % bzw. 6,7 % versus 1,5 % bzw. 2,1 %
- mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer ALT- oder AST-Erhöhung: 11,7 Wochen (gepoolte Daten MONALEESA-2, -3 und -7)¹⁵
- mediane Dauer der erstmaligen ALT- oder AST-Erhöhung ≥ Grad 2: 4,1 Wochen (gepoolte Daten MONALEESA-2, -3 und -7)¹⁵
- Kriterien für Hy's Law erfüllt: 4 Patientinnen (1,2 %) in der MONALEESA-2-Studie und 2 Patientinnen (0,4 %) in der MONALEESA-3-Studie, keine Patientin in der MONALEESA-7-Studie betroffen^{1,5,9,12}
 - keine Todesfälle und Normalisierung der Aminotransferase- und Bilirubinwerte nach Absetzen von Ribociclib^{1,5,9}
 - Kriterien für Hy's Law: Erhöhungen von ALT oder AST über mehr als das Dreifache des oberen Normwerts (ULN) gleichzeitig mit einer Erhöhung des Gesamtbilirubins über mehr als das Doppelte des ULN, dabei normale alkalische Phosphatase und keine Cholestase^{1,5,9}
- Therapiepausen bzw. Dosisreduktionen von Ribociclib aufgrund von ALT-Erhöhung und/oder AST-Erhöhung bei 6,9 % bzw. 6,1 % der Patientinnen¹
- Abbruch der Ribociclib-Therapie bei 4 % bzw. 2 % der Patientinnen aufgrund einer ALT- bzw. AST-Erhöhung (gepoolte Daten MONALEESA-2, -3 und -7)¹⁵

Erkennen und Management

Erkennen¹
- Labor:

vor Therapiebeginn	Zyklus				
	1.	2.		3.-6.	ab 7.
	Tag 14	Tag 1	Tag 14	Tag 1	
✓	✓	✓	✓	✓	wie klinisch erforderlich

- häufigere Kontrollen bei Abweichungen ≥ Grad 2
- Patientinnen über Symptome aufklären, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen können

Definition der Schweregrade nach CTCAE ¹⁶	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ALT/AST ↑	>ULN-3x ULN bei normalem Ausgangswert; 1,5-3,0x Baseline bei anomal Ausgangswert	>3-5x ULN bei normalem Ausgangswert; >3-5x Baseline bei anomal Ausgangswert	>5-20x ULN bei normalem Ausgangswert; >5-20x Baseline bei anomal Ausgangswert	>20x ULN bei normalem Ausgangswert; >20x Baseline bei anomal Ausgangswert
Gesamt-Bilirubin im Blut ↑	>ULN-1,5x ULN bei normalem Ausgangswert; 1,0-1,5x Baseline bei anomal Ausgangswert	>1,5-3x ULN bei normalem Ausgangswert; 1,5-3x Baseline bei anomal Ausgangswert	>3-10x ULN bei normalem Ausgangswert; 3-10x Baseline bei anomal Ausgangswert	>10x ULN bei normalem Ausgangswert; >10x Baseline bei anomal Ausgangswert

Management¹

ALT- und/oder AST-Anstieg ohne Zunahme des Gesamt-Bilirubins auf mehr als 2x ULN



Ausgangswert = Grad 2



Ausgangswert < Grad 2



bis Besserung auf ≤ Ausgangsgrad dann:



erneutes Auftreten von Grad 2



bis Besserung auf ≤ Ausgangsgrad dann:



erneutes Auftreten von Grad 3



Management¹

ALT- und/oder AST-Anstieg mit Zunahme des Gesamt-Bilirubins ohne Bestehen einer Cholestase



wenn ALT und/oder AST >3x ULN und Gesamt-Bilirubin >2x ULN



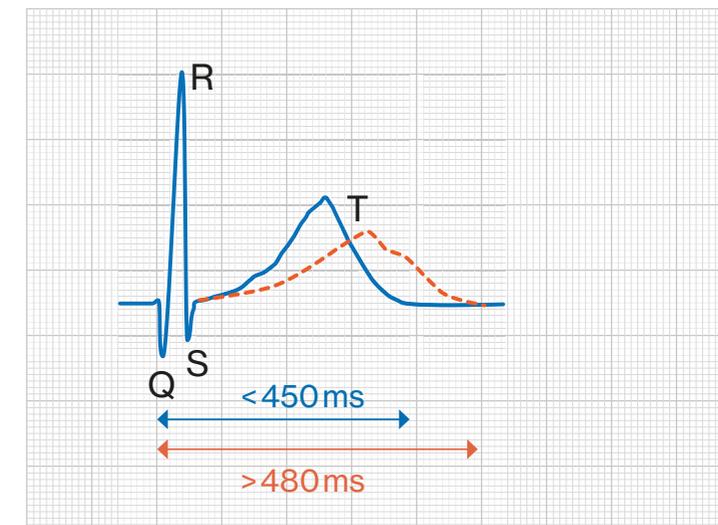
- ➔ mögliche Einflussfaktoren untersuchen, z.B. Begleitmedikation, Tumorerkrankung selbst (Metastasen), pflanzliche Mittel (z.B. Schöllkraut), Infektionen, hepatobiliäre Obstruktion, Alkoholkonsum, infektiöse Hepatitis, Autoimmunhepatitis
- ➔ ggf. Hepatitis-B-Screening (Bestimmung von HBsAG, anti-HBc)
- ➔ bei Anstieg der Leberwerte engmaschige Kontrollen empfohlen:
 - anfangs 2–3x/Woche
 - nachfolgend längere Intervalle
- ➔ bei unzureichender Besserung Vorstellung in der Gastroenterologie erwägen

Verlängerung des QTcF-Intervalls

Definition

- Das QTcF-Intervall charakterisiert die elektrische De- und Repolarisation des Herzventrikels.¹⁶
- Es ist die Zeitspanne vom Beginn der Q-Welle bis zum Ende der T-Welle, wenn sie auf den Baseline-Wert zurückgeht.¹⁸
- Eine Verlängerung des QTcF-Intervalls kann zu Arrhythmien führen:¹⁹
 - QTcF normalerweise < 450 ms
 - QTcF-Verlängerungen > 480 ms können behandlungsbedürftig sein
- Eine Verlängerung des QTcF-Intervalls ist von verschiedenen Substanzklassen bekannt, daher ist ein Abgleich der Begleitmedikation unbedingt erforderlich.²⁰

Abb. 22: Bestimmung des QT-Intervalls im EKG bei einer Frequenz von 60 Schlägen/Minute. Blau: normales QT-Intervall, rot: verlängertes QT-Intervall (mod. nach 18)



- QTcF-Intervall = Bestimmung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) nach Fridericia, Berechnung z.B. unter <https://www.clinigate.com/clinicalc/corrected-qt-interval-qtc.php> möglich

Hintergrund

- Verlängerung des QTcF-Intervalls auf > 480 ms bei 4,9 % der Patientinnen, die Ribociclib in Kombination mit einem NSAI oder Fulvestrant erhielten¹
- Rückbildung aller QTcF-Ereignisse durch eine angemessene Dosismodifikation (gepoolte Daten MONALEESA-2, -3 und -7)¹⁵
- Verlängerung des QTcF-Intervalls um > 60 ms bei 7 % der Patientinnen unter Tamoxifen alleine versus 16,1 % der Patientinnen unter Ribociclib in Kombination mit Tamoxifen
→ **daher keine Empfehlung für die Kombination von Ribociclib mit Tamoxifen**^{1,21}
- mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer QTcF-Verlängerung ≥ Grad 2: 2,1 Wochen (gepoolte Daten MONALEESA-2, -3 und -7)¹⁵
- mediane Dauer der erstmaligen QTcF-Verlängerung ≥ Grad 2: 2,1 Wochen (gepoolte Daten MONALEESA-2, -3 und -7)¹⁵
- Abbruch der Therapie aufgrund einer QTcF-Verlängerung aller Grade bei < 1 % der Patientinnen (gepoolte Daten MONALEESA-2, -3 und -7)¹⁵
- keine klinischen Symptome oder Arrhythmien und keine Torsades de pointes bei Patientinnen mit QTcF-Verlängerung (gepoolte Daten MONALEESA-2, -3 und -7)¹⁵

Erkennen und Management

**Erkennen¹
– EKG:**

	vor Therapiebeginn		1. Zyklus		2. Zyklus		ab 3. Zyklus
	Tag 1	Tag 14	Tag 1	Tag 14	Tag 1	Tag 14	
	✓	✓	✓				wie klinisch erforderlich, häufigere Kontrollen bei QTcF-Verlängerung

- **vor Therapiebeginn und auch während der Behandlung Begleitmedikation überprüfen!**
- Therapie mit Medikamenten und Substanzen, die das QTcF-Intervall verlängern können, vermeiden
- häufigere Kontrollen bei QTcF-Verlängerung
 - gemeinsame Betreuung mit einer Kardiologin/einem Kardiologen
- Überwachung der Elektrolyte (s. S. 35)

QTcF-Intervall	450–480 ms	> 480–500 ms	> 500 ms	> 500 ms oder Veränderung > 60 ms gegenüber Ausgangswert und Torsade de pointes, polymorphe ventrikuläre Tachykardie oder Zeichen/Symptome einer schweren Arrhythmie
----------------	------------	--------------	----------	--

Management ¹	 WEITER	 PAUSE bis Besserung auf < 481 ms dann:  ~200mg	 PAUSE bis Besserung auf < 481 ms dann:  ~200mg	 STOP
-------------------------	--	---	---	--



- ➡ Begleitmedikation und ggf. deren Notwendigkeit überprüfen
- ➡ Patientinnen mit vermeintlich kardiologischem Risiko ggf. beim Kardiologen vorstellen und eine interdisziplinäre Betreuung im weiteren Verlauf in Betracht ziehen
- ➡ im Fall von Patientinnen, die schon vor Beginn der Ribociclib-Therapie in kardiologischer Behandlung waren, zuständigen Kardiologen informieren
- ➡ Patientinnen über Medikamente mit entsprechendem Risiko aufklären und darauf hinweisen, weitere Medikamente nur in Absprache mit der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt einzunehmen
- ➡ weiterbehandelnde Ärztin bzw. den weiterbehandelnden Arzt aufklären und Hausärztin bzw. Hausarzt einbinden, im Arztbrief auf Abklärung der Begleitmedikation hinweisen
- ➡ Die klinische Relevanz der QTcF-Verlängerung ist unklar bzw. es liegen keine Daten dazu vor. Die Bestimmung der QTcF-Zeit dient vor allem der Sicherheit der Patientinnen.

Gastrointestinale Toxizitäten

Hintergrund

- Gastrointestinale Toxizitäten schließen Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen ein.¹
 - alle Grade bei $\geq 20\%$ der Patientinnen
 - Grade 3 und 4 bei $\geq 2\%$ der Patientinnen
- Unterbrechungen bzw. Reduktionen der Ribociclibdosis aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen bei 9,6 % der Patientinnen (MONALEESA-2)¹⁷
- Abbruch der Ribociclib-Therapie aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen bei 2,7 % der Patientinnen (MONALEESA-2)¹⁷

Erkennen und Management

Erkennen¹

- Patientinnen über häufige gastrointestinale Ereignisse wie Diarrhö (flüssiger Stuhl/ erhöhte Stuhlfrequenz), Übelkeit und Erbrechen aufklären
- Patientinnen regelmäßig befragen und ggf. eine entsprechende Therapie einleiten

Definition der Schweregrade nach CTCAE ¹⁶	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Übelkeit	Appetitverlust ohne Veränderung der Essgewohnheiten	sinkende Nahrungsaufnahme ohne relevante/n Gewichtsverlust, Dehydrierung oder Malnutrition	Aufnahme zu weniger Kalorien in Form fester Speisen und Flüssigkeiten, Sondenernährung und stationäre Aufnahme notwendig	nicht definiert
Diarrhö	Zunahme um < 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Baseline	Zunahme um 4–6 Stuhlgänge/Tag gegenüber Baseline	Zunahme um ≥ 7 Stuhlgänge/Tag; stationäre Behandlung notwendig	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
Erbrechen	keine Intervention erforderlich	ambulante intravenöse Behandlung, medizinische Intervention erforderlich	Sondenernährung, komplette parenterale Ernährung oder stationäre Aufnahme notwendig	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich

Management¹



ggf. geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich



bis Besserung auf \leq Grad 1, dann:



erneutes Auftreten von Grad 3



bis Besserung auf \leq Grad 1, dann:



- 200 mg





- ➔ im Zusammenhang mit Diarrhö auf Stuhlkonsistenz (flüssig) und/oder erhöhte Stuhlfrequenz achten
- ➔ gute und individuelle Prophylaxe/Therapie von Diarrhö, z.B. mit Loperamid (s. auch S3-Leitlinie Supportivtherapie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-054OL.html>)
- ➔ gute und individuelle Prophylaxe/Therapie von Übelkeit, z.B. mit Dimenhydrinat und Metoclopramid (s. auch S3-Leitlinie Supportivtherapie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-054OL.html>)
- ➔ gute und individuelle Prophylaxe/Therapie von Erbrechen mit Tinctura Opii (s. auch S3-Leitlinie Supportivtherapie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-054OL.html>)
- ➔ bei Risikofaktoren Magenschutz erwägen (Antazida, Protonenpumpenhemmer)

Komplementäre Maßnahmen bei Übelkeit:

- ➔ Akupunktur, Akupunkturpunkte: z.B. Pc 6, Ma 36, KG 12; Akupressur z.B. Seaband, Ohrakupressur
- ➔ Progressive Muskelentspannung nach Jacobson
- ➔ Aromatherapie mit Zitrusdüften (Zitronenöl, Bergamotte, Mandarine etc.)

Komplementäre Maßnahmen bei Diarrhö:

- ➔ Heidelbeermuttersaft 3x 1 Esslöffel/Tag
- ➔ gut verträgliche Quellmittel, z.B. indische Flohsamenschalen oder lösliches Pulver aus Samen der Guarpflanze, auf Trinkmenge > 1,5 l achten! CAVE bei drohendem Ileus
- ➔ Colibiofen oder Synerga 1x täglich morgens, bei schweren Fällen bis zu 3x täglich 5 ml (= 1 Teelöffel) ½ Stunde vor den Mahlzeiten einnehmen
- ➔ Kümmelleibauflage bei abdominalen Krämpfen
- ➔ morosche Karottensuppe

Fatigue

Hintergrund

- Fatigue bei ≥ 20 % der Patientinnen möglich¹
 - zwischen 1 % und 3 % der Patientinnen von einer Fatigue Grad 3 betroffen (MONALEESA-2, -3 und -7)^{7,9,12}

Erkennen und Management

Erkennen¹

- Patientinnen über mögliche Zeichen einer Fatigue aufklären
- auch Aufklärung über multifaktorielle Genese (Tumorerkrankung selbst kann auch ursächlich sein)
- bei jedem Kontakt erfragen
- Blutbild kontrollieren (Anämie)

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Definition der Schweregrade nach CTCAE¹⁶	Verbesserung durch Ruhe	keine Verbesserung durch Ruhe, limitiert instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. Haushalt, Wäsche waschen, Kochen etc.)	keine Verbesserung durch Ruhe, limitiert selbstversorgende Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. persönliche Hygiene, Anziehen etc.)	nicht definiert

Management¹

<p>ggf. geeignete medizinische Therapie (s. Expertentipp unten) einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich</p>	<p>bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:</p> <p>erneutes Auftreten Grad 3</p> <p>bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:</p>
--	---



- ➔ Therapie der Fatigue auch gemäß der S3-Leitlinie Supportivtherapie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-054OL.html>)
- ➔ Patientinnen über Hintergründe der Fatigue aufklären; auch die Tumorerkrankung selbst kann sie bedingen
- ➔ Anleitung zu entsprechenden Maßnahmen
- ➔ ggf. psychoonkologische Mitbetreuung erwägen, Achtsamkeitstraining

Komplementäre Maßnahmen:

- ➔ Akupunktur, folgende Akupunkturpunkte haben sich bewährt: Ma 36, MP 6, Di 4
- ➔ Akupressur: Yin Tang, Anmian, He 7, MP 6, Le 3; je Punkt jeweils 3 Minuten stimulieren = 27 Minuten 1 x tgl., zwischendurch nicht aufhören, von Kopf bis Fuß, erst rechts, dann links
- ➔ angepasste körperliche Aktivität:
Das Training sollte unter Beachtung der Kontraindikationen langsam aufgebaut werden, um Überforderung zu vermeiden (evt. Intervalltraining). Je schwerer die Fatigue ausgeprägt ist, desto geringer sollten zunächst die Intensitäten sowohl beim Krafttraining als auch beim Ausdauertraining gewählt werden. Auf ausreichende Regeneration achten. Normale Alltagsaktivitäten können wie gewohnt ausgeführt werden.
- ➔ Anleitung zur Entspannungstherapie
- ➔ Hypnose, Mindfulness-Based Stress Reduction
- ➔ Yoga, QiGong

Alopezie

Hintergrund

- Alopezie bei $\geq 20\%$ der Patientinnen unter Ribociclib möglich, hauptsächlich als Grad 1 (= Ausdünnung der Haare, s. folgende Tabelle und Abb. 23)¹

Erkennen und Management

Erkennen¹

- Patientinnen über Alopezie aufklären und nach Haarausfall fragen

Abb. 23: Haarausfall Grad 1 bei einer Patientin



	Grad 1	Grad 2	Grad 3 und 4
Definition der Schweregrade nach CTCAE¹⁶	Haarausfall von <50 % dessen, was bei der Betroffenen als normal betrachtet wird, er ist aus der Ferne nicht zu erkennen, nur bei näherer Betrachtung; eine andere Frisur könnte den Haarverlust verbergen, eine Perücke oder ein Haarteil sind nicht notwendig	Haarausfall von ≥50 % dessen, was bei der Betroffenen als normal betrachtet wird, er fällt sofort auf; eine Perücke oder ein Haarteil sind auf Wunsch der Betroffenen notwendig	nicht definiert
Management¹	 bei Bedarf Perücke oder Haarteil verordnen		-



- ➡ Skalp cooling ist nicht indiziert.
- ➡ Die Patientin sollte darüber aufgeklärt werden, dass der Haarausfall in der Regel moderat ist.
- ➡ Streuhaare können angewendet werden.
- ➡ Bei belastendem Haarausfall an Rezept für Haarersatz denken
- ➡ Die Patientin sollte darüber aufgeklärt werden, dass der Haarausfall auch durch die endokrine Therapie mitbegünstigt sein kann.

Weitere wichtige Sicherheitsinformationen¹

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren

- möglichst vermeiden
- ggf. anderes Arzneimittel mit geringerem Potenzial der CYP3A-Inhibition erwägen
- Patientinnen auf mögliche Nebenwirkungen hin überwachen
- wenn gemeinsame Gabe nicht zu vermeiden ist:
 - Verringerung der Ribociclib-Dosierung um 200 mg pro Tag
- nach Absetzen des starken CYP3A-Inhibitors:
 - nach einer Dauer von mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A-Inhibitors Erhöhung der Ribociclib-Dosis auf die ursprüngliche Dosis vor Einsatz des CYP3A-Inhibitors
- bei Auftreten von Ribociclib-bedingten Toxizitäten:
 - Pausieren der Ribociclib-Therapie oder Reduktion der Ribociclib-Dosis bis Symptombesserung (s. S. 40-56)

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren

- möglichst vermeiden
- ggf. anderes Arzneimittel ohne oder mit geringerem Potenzial der CYP3A-Induktion erwägen

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Substraten mit enger therapeutischer Breite

- Vorsicht bei gemeinsamer Gabe von Ribociclib und sensitiven CYP3A-Substraten mit geringer therapeutischer Breite
- ggf. geringere Dosierung von CYP3A-Substraten wie Alfentanil, Ciclosporin, Everolimus, Fentanyl, Sirolimus und Tacrolimus
- Vermeiden der gemeinsamen Gabe von Ribociclib in einer Dosierung von 600 mg mit den CYP3A-Substraten Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Cisaprid, Dihydroergotamin, Ergotamin, Lovastatin, Midazolam, Pimozid, Quetiapin, Sildenafil, Simvastatin, Triazolam

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

- bei leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung:
 - keine Dosisanpassung
- bei schwerer Nierenfunktionsstörung:
 - wird eine Startdosis von 400 mg empfohlen
 - Vorsicht bei der Anwendung und engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Toxizitäten

Leberfunktionsstörung

- bei leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A: 5–6 Punkte s. Tabelle unten^{22, 23}):
 - keine Dosisanpassung
- bei mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C: 7–9 und 10–15 Punkte s. Tabelle unten^{22, 23}):
 - empfohlene Anfangsdosis 400 mg einmal täglich, da die Exposition gegenüber Ribociclib erhöht sein kann

Child-Pugh-Klassifikation – Kriterien^{22, 23}

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serum-Bilirubin (gesamt)	< 2,0 mg/dl < 34 µmol/l	2,0–3,0 mg/dl 34–51 µmol/l	> 3,0 mg/dl > 51 µmol/l
Serum-Albumin	> 3,5 g/dl	2,8–3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
Quick-Wert	> 70 %	40–70 %	< 40 %
Prothrombinzeit	0–3,9 s	4–6 s	> 6 s
INR	< 1,7	1,71–2,20	> 2,20
Aszites im Ultraschall	keiner	leicht	mittelgradig
Hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I–II	Stadium III–IV

Ältere Patientinnen

- Bei Patientinnen über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patientinnen mit Allergie gegen Erdnuss oder Soja

- Ribociclib-Filmtabletten enthalten Sojalecithin. Patientinnen, die allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind, dürfen Ribociclib-Filmtabletten nicht einnehmen.

Überdosierung

- nur begrenzte Erfahrung in Einzelfällen
- mögliche Symptome: Übelkeit, Erbrechen, zusätzlich eventuell hämatologische Toxizitäten (wie Neutropenie oder Thrombozytopenie) und QTcF-Verlängerung
- allgemeine Maßnahmen in allen Fällen einer Überdosierung wie erforderlich einleiten

Operative Eingriffe und Strahlentherapie



Operative Eingriffe

- ➔ unter Einnahme von Ribociclib möglicherweise Beeinträchtigung der Wundheilung
- ➔ bei elektiven Eingriffen Ribociclib kurzfristig pausieren
- ➔ Wiederaufnahme der Ribociclib-Therapie in Abhängigkeit vom Verlauf der Wundheilung
- ➔ Notoperationen sind jederzeit möglich.

Strahlentherapie

- ➔ Falls die Therapie mit Ribociclib noch nicht begonnen wurde, sollte die Strahlentherapie in Kombination mit einer endokrinen Therapie vor Start der Ribociclib-Therapie durchgeführt werden.
- ➔ Falls Ribociclib und die endokrine Therapie bereits begonnen wurden, kann eine Strahlentherapie unter Kontrolle des Blutbilds zusätzlich erfolgen.

Wechselwirkungen¹

- Erhöhung der Plasmakonzentration von Ribociclib möglich bei gleichzeitiger Anwendung mit:
 - starken CYP3A4-Inhibitoren (s. S. 58)
 - moderaten CYP3A4-Inhibitoren, allerdings keine Dosisanpassung erforderlich
 - Grapefruit bzw. Grapefruitsaft (CYP3A4-Inhibitoren), Verzehr daher meiden
- Reduktion der Plasmakonzentration von Ribociclib möglich bei gleichzeitiger Anwendung mit:
 - starken (s. S. 58) und moderaten CYP3A4-Induktoren
- mögliche Veränderungen der Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel bei gemeinsamer Einnahme mit Ribociclib:
 - Ribociclib ist ein moderater bis starker CYP3A4-Inhibitor
 - Erhöhung der Plasmakonzentration von CYP3A4-Substraten wie Midazolam:
 - » Angaben in den entsprechenden Fachinformationen zur gemeinsamen Gabe mit CYP3A4-Inhibitoren beachten
- Ribociclib in klinisch relevanten Konzentrationen mit Potenzial für eine Hemmung der Aktivität der Arzneimitteltransporter P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 und BSEP
 - Vorsicht und Monitoring der Toxizität während der gleichzeitigen Gabe sensitiver Substrate dieser Transporter mit geringer therapeutischer Breite, z.B. Digoxin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Metformin empfohlen
- Verlängerung des QTcF-Intervalls möglich:
 - gemeinsame Gabe von Arzneimitteln, die das QTcF-Intervall verlängern können, vermeiden

Bei Unklarheiten zu möglichen Wechselwirkungen lesen Sie bitte die entsprechende Fachinformation. Sie können sich auch gerne an den medizinischen Informationsservice von Novartis wenden:

Per Telefon: 0911-273 12100, Mo.–Fr. 8:00-18:00 Uhr
(kostenfrei aus dem deutschen Festnetz und dem deutschen Mobilfunknetz)

Per Fax: 0911-273 12160

Per Mail an: infoservice.novartis@novartis.com

Per WhatsApp: <http://www.chat.novartis.de>

Referenzen

- 1 Fachinformation Kisqali®
- 2 Tripathy D *et al.* A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled Evaluation of Ribociclib (LEE011) in Combination With Either Tamoxifen and Goserelin or a Non-steroidal Aromatase Inhibitor and Goserelin in Premenopausal Women With Hormone Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-7. Miami Breast Cancer Conference 2016, abstr. 343
- 3 Fachinformation Faslodex®
- 4 ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer (MONALEESA-2) – NCT01958021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01958021> (abgerufen am 24.10.2018)
- 5 Hortobagyi GN *et al.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738–48 (+ Supplementary Material – Protocol)
- 6 André F *et al.* Ribociclib + Letrozole for First-line Treatment of Hormone Receptor-positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (ABC): Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics. EORTC-NCI-AACR 2016; abstr. LBA12
- 7 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(7):1541-1547
- 8 ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer (MONALEESA-3) – NCT02422615. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422615> (abgerufen am 24.10.2018)
- 9 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
- 10 Slamon DJ *et al.* Ribociclib + fulvestrant in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from MONALEESA-3. Oral presentation at ASCO 2018; abstr. 1000
- 11 ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy and Safety in Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer (MONALEESA-7) – NCT02278120. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02278120> (abgerufen am 24.10.2018)
- 12 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
- 13 Tripathy D *et al.* First-line ribociclib or placebo combined with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized Phase III MONALEESA-7 trial. Oral presentation at SABCS 2017, abstr. GS2-05
- 14 Tripathy D *et al.* First-line Ribociclib + Endocrine Therapy in Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: A Pooled Efficacy Analysis. Poster presented at SABCS 2018; abstr. P6-18-05
- 15 Burris HA *et al.* Ribociclib + Endocrine Therapy in Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: A Pooled Safety Analysis. Poster presented at SABCS 2018; abstr. P6-18-15
- 15a Beck JT *et al.* Ribociclib Treatment Benefit in Patients With Advanced Breast Cancer With ≥ 1 Dose Reduction: Data From the MONALEESA-2, -3, and -7 Trials. Poster presented at SABCS 2018; abstr. P6-18-06
- 15b Hortobagyi GN. Ribociclib for Breast Cancer. Pre-Annual Meeting Seminar: New Drugs in Oncology and Their Incorporation into the Clinic, ASCO 2017
- 16 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, veröffentlicht am 27.11.2017
- 17 Janni W *et al.* First-line Ribociclib + Letrozole for Postmenopausal Women With HR+, HER2-ABC: MONALEESA-2 Safety Results. Poster presented at ASCO 2017; abstr. 1047
- 18 Klinge R. Das Elektrokardiogramm. Leitfaden für Ausbildung und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 10. Auflage 2015: S. 47
- 19 Delacrétaz E. Medikamente und verlängertes QT-Intervall. *Schweiz Med Forum* 2007;7:814–819
- 20 www.qtdrugs.org (abgerufen am 24.10.2018)
- 21 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. Poster presented at ESMO 2018; abstr. 330P
- 22 Child CG *et al.* Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85
- 23 Pugh RN *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-649
- 24 Slamon DJ *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). Oral presentation at ESMO 2019; abstr. LBA7_PR
- 25 Hurvitz S *et al.* Phase III MONALEESA-7 Trial of Premenopausal Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Treated With Endocrine Therapy ± Ribociclib: Overall Survival Results. Oral presentation at ASCO 2019; abstr. LBA1008

Abkürzungen

AI:	Aromataseinhibitor	LKP:	Leiter der klinischen Prüfung
ALT:	Alanin-Aminotransferase	MATE:	<i>Multi-antimicrobial Extrusion Protein</i>
AKT:	Proteinkinase B	MEK:	<i>mitogen-activated protein kinase kinase</i>
ANC:	absolute Neutrophilenzahl	Mg:	Magnesium
AP-1:	<i>activator protein 1</i>	mTOR:	mammalian target of rapamycin
AST:	Aspartat-Aminotransferase	NA:	nicht zutreffend
BCRP:	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>	NR:	nicht erreicht
BSEP:	<i>Bile Salt Export Pump</i>	NSAI:	nicht-steroidaler Aromataseinhibitor
Ca:	Kalzium	OATP:	<i>Organic Anion Transporting Polypeptide</i>
CBR:	klinische Benefitrate	OCT:	<i>Organic Cation Transporter</i>
CDK:	Cyclin-abhängige Kinase	ORR:	Gesamtansprechrate
CI:	Konfidenzintervall	OS:	Gesamtüberleben
CoA:	Co-Aktivator	P:	Phosphat
CR:	komplettes Ansprechen	PFS:	progressionsfreies Überleben
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	P-gp:	P-Glykoprotein
CYP:	Cytochrom-P450	PgR:	Progesteronrezeptor
E2F:	E2-Transkriptionsfaktor	PI3K:	Phosphatidylinositol-3-Kinase
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	PR:	partielles Ansprechen
EKG:	Elektrokardiogramm	PS:	Performancestatus
ER:	Östrogenrezeptor	Rb:	Retinoblastom
EREs:	Östrogen-empfindlicher Bereich	REs:	<i>response elements</i>
ERK:	<i>extracellular signal-regulated kinase</i>	RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
ET:	endokrine Therapie	S:	Synthesephase
G1:	Gap-1-Phase	S6K:	S6-Kinase
G2:	Gap-2-Phase	SD:	stabile Erkrankung
GRB2:	<i>growth factor receptor-bound protein 2</i>	Shc:	<i>Src homology 2 domain-containing protein</i>
HER2-:	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativ	SOS:	<i>Son of sevenless</i>
HR+:	Hormonrezeptor-positiv	SP-1:	<i>specificity protein 1</i>
INK4:	CDK4-Inhibitor	TFs:	Transkriptionsfaktoren
K:	Kalium	ULN:	oberer Normwert
LHRH:	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon		
LLN:	unterer Normwert		

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25, 90429 Nürnberg