

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ribociclib (Kisqali®)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.08.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	20
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	21

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel.....	9
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der endokrinen Therapien im Anwendungsgebiet.....	11
Tabelle 2-5: Wirkmechanismen der zielgerichteten Therapien im Anwendungsgebiet .....	13
Tabelle 2-6: Wirkmechanismen der Chemotherapien mit Zulassung im Anwendungsgebiet .....	15
Tabelle 2-7: Aktivitäten auf molekularer Ebene (Vergleich Ribociclib und Palbociclib) [10] .....	18
Tabelle 2-8: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	19
Tabelle 2-9: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	20

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Regulierung des Zellzyklus und Angriffspunkt von Ribociclib .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintri-phosphat
CDK	Cyclin dependent kinase (Cyklin-abhängige Kinase )
CDKi	CDK-Inhibitor
DNS(A)	Desoxyribonukleinsäure (-acid)
EMA	European Medicines Agency
E2F	Transkriptionsfaktor E2F
ER	Estrogen receptor (Östrogenrezeptor)
EU	Europäische Union
FKBP	FK506 binding protein (FK506-bindendes Protein)
FTA	Filmtabletten
FdUMP	5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
FUTP	5-Fluoruridintri-phosphat
HER	Human Epidermal Growth Factor (humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
HR	Hormonrezeptor
LH	Luteineizing hormone (Luteinisierendes Hormon)
LHRH	Luteineizing hormone-releasing hormone
MPA	Medroxyprogesteronacetat
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
mTORC	mTOR-Komplex
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
PR	Progesteron-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
Rb	Retinoblastom-Protein
RNS(A)	Ribonukleinsäure (-acid)
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	VEGF-Rezeptor

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ribociclib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Kisqali®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE42</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer <sup>a</sup>	Wirkstärke	Packungsgröße
12743344	EU/1/17/1221/001	200 mg	21 FTA
12673164	EU/1/17/1221/003	200 mg	42 FTA
12673170	EU/1/17/1221/005	200 mg	63 FTA
12673187	EU/1/17/1221/009	200 mg	126 (3x42) FTA
12673201	EU/1/17/1221/011	200 mg	189 (3x63) FTA
Abkürzungen: FTA = Filmtablette			
<sup>a</sup> Es sind die Zulassungsnummern der Packungen angegeben, die in Deutschland in den Markt gebracht werden.			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Ribociclib (Kisqali<sup>®</sup>) ist in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Therapie von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem und humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie zugelassen [1].

Ribociclib ist ein selektiver Hemmer der Cyclin-abhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinases, CDK) 4 und 6 [2]. Diese beiden Kinasen sind maßgeblich an der Regulation der Zellteilung beteiligt [3, 4]. Der Zellzyklus teilt sich in 4 Phasen auf: G1-, S-, G2 und M-Phase. In der S-Phase (Synthese-Phase) findet die DNA-Synthese, in der M-Phase die Zellteilung (Mitose) statt. Die G1- (präsynthetische Phase) und G2-Phase (prämitotische Phase) kontrollieren den Abschluss der vorherigen Phase und regulieren den Eintritt in die folgende Phase. Sich nicht teilende Zellen, die den Großteil der Zellen eines Erwachsenen darstellen, befinden sich in einem Ruhestadium, der G0-Phase.

Der Übertritt von der G1- in die S-Phase wird durch die CDK 4/6 folgendermaßen reguliert: Als Reaktion auf mitogene Signale exprimiert eine ruhende Zelle die Cycline D1, D2 und D3, die an die CDK 4/6 binden und diese Kinasen dadurch in eine aktive Form versetzen. Der Cyclin/CDK4/6-Komplex phosphoryliert in der Folge das Retinoblastom-Protein (Rb), das in seiner phosphorylierten Form die Fähigkeit zur Assoziation mit den E2F-Transkriptionsfaktoren verliert (s. Abbildung 2-1) [5]. Letztere werden freigesetzt und vermitteln die Expression von Genen, die für den Übergang der Zelle in die S-Phase erforderlich sind (s. Abbildung 2-1) [6, 7].

CDK4/6 sind somit wesentliche Faktoren zur Regulation des Zellzyklus (G1-S-„Checkpoint“), deren Aktivität darüber entscheidet, ob eine S-Phase eingeleitet wird [8].

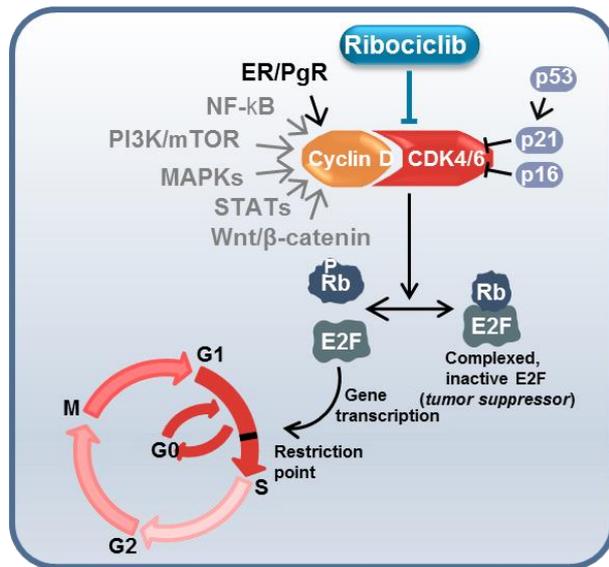


Abbildung 2-1: Regulierung des Zellzyklus und Angriffspunkt von Ribociclib

Bei vielen Tumoren weisen zentrale Komponenten des Zellzyklus Mutationen auf [8-11], die zu Fehlregulationen führen (nachgewiesen u. a. bei Osteosarkomen, kleinzelligem Lungenkarzinom und Brustkrebs) [6, 7, 10, 12]. Die Zellen werden dadurch unabhängig von extrazellulären Wachstumssignalen, was zu einer unkontrollierten Proliferation führt [13]. Zellen, bei denen eine Störung des Signalwegs die primäre Ursache für die erhöhte Proliferation ist, reagieren besonders sensitiv auf eine selektive Hemmung der CDK4/6.

Bei einem großen Teil der Brusttumoren (ca. 35 – 45 %) wird eine Überexpression des Gens *CCND1* und eine resultierende vermehrte Produktion von Cyclin D1 beobachtet [10, 14-16]. Verschiedene Untersuchungen an Zellen von Brustkrebspatientinnen zeigten darüber hinaus in über 50 % eine niedrige oder fehlende Expression von endogenen CDK-Inhibitoren. Dies korrelierte mit einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit [8, 17].

Studien mit Hormonrezeptor-positiven (HR+) Brustkrebszelllinien ergaben, dass Östrogene in der frühen bis zur mittleren G1-Phase in der Zellzykluskontrolle aktiv sind. Sie stimulieren die Zellproliferation über die Modulation von Zellzyklusproteinen (z.B. durch die Expression von Cyclin D1) [18, 19]. Eine Antiöstrogen-Therapie hingegen ist mit einer verminderten Expression von Cyclin D1, einer erhöhten Aktivität von endogenen CDK-Inhibitoren und damit der Hemmung des Zellwachstums von ER+ Brustkrebszellen assoziiert [20]. Als selektiver Hemmer von CDK4/6 greift Ribociclib in die in Brustkrebszellen deregulierte Zellzykluskontrolle ein. Dies wird durch präklinische Daten bestätigt: Ribociclib ist nur gegen Rb-positive Zelllinien aktiv und wies in einem Panel von 50 Brustkrebszelllinien die beste Aktivität bei Östrogenrezeptor-positiven Zellen auf [21].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Behandlung des Mammakarzinoms gibt es in Deutschland derzeit mehrere Therapieoptionen, deren Einsatz insbesondere vom Krankheitsstadium und Rezeptorstatus der Tumorzellen abhängt. Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist in der Regel eine systemische antineoplastische Therapie indiziert [22]. Die in Tabelle 2-3 gelisteten systemischen Therapien, die im Anwendungsgebiet von Ribociclib zugelassen sind, lassen sich in endokrine Therapie, zielgerichtete Therapie und Chemotherapie einteilen.

Tabelle 2-3: Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Wirkstoff	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.1 der Fachinformation <sup>1</sup> )
<b>Endokrine Therapie</b>	
Letrozol	<ul style="list-style-type: none"> <li>„First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.</li> <li>Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.“ [23]</li> </ul>
Anastrozol	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.“ [24]</li> </ul>
Exemestan	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Aromasin ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.“ [25]</li> </ul>
Tamoxifen	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Metastasierendes Mammakarzinom“ [26]</li> </ul>
Fulvestrant	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Faslodex ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor- positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen- Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen.“ [27]</li> </ul>
Toremifen	<ul style="list-style-type: none"> <li>„First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen.“ [28]</li> </ul>
Megestrol-acetat	<ul style="list-style-type: none"> <li>„MEGESTAT ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezidivierende Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern;“ [29]</li> </ul> </li> </ul>
Medroxyprogesteronacetat	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>metastasierendes Mammakarzinom“ [30]</li> </ul> </li> </ul>
<b>Zielgerichtete Therapie</b>	
Everolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-</li> </ul>

<sup>1</sup> Die hier zitierten Angaben sind beschränkt auf die Anwendungsgebiete, die sich mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ribociclib decken.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.“ [31]
Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet.“ [32]</li> </ul>
Palbociclib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor- 2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: <ul style="list-style-type: none"> <li>– in Kombination mit einem Aromatasehemmer</li> <li>– in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1)</li> </ul> </li> </ul> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH =Luteinizing Hormone-Releasing Hormone ) kombiniert werden.“ [33]</p>
<b>Chemotherapie</b>	
Cyclophosphamid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms“ [34]</li> </ul>
Ifosfamid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Mammakarzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.“ [35]</li> </ul> </li> </ul>
Methotrexat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Mammakarzinome <ul style="list-style-type: none"> <li>– in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.“ [36]</li> </ul> </li> </ul>
5-Fluoruracil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom“ [37]</li> </ul>
Vincristin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom“ [38]</li> </ul>
Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „BENDATAX ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt entweder in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-Therapie in Betracht kommt, oder in Kombination mit Trastuzumab, bei Patientinnen, die den humanen, epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Anthrazyklin-haltige Therapie nicht in Betracht kommt (siehe 4.4 und 5.1).“ [39]</li> <li>• „Als Monotherapie ist BENDATAX für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen erfolglos war oder nicht angezeigt ist.“ [39]</li> </ul>
Docetaxel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.“ [40]</li> <li>• „Die TAXOTERE-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.“ [40]</li> </ul>
Doxorubicin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>– [...]</li> </ul> </li> </ul>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	– Mammakarzinom“ [41]
Liposomales Doxorubicin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Caelyx ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.“ [42]</li> </ul> </li> </ul>
Epirubicin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Mammakarzinom“ [43]</li> </ul>
Mitoxantron	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom,“ [44]</li> </ul>
Mitomycin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden Tumoren wirksam: <ul style="list-style-type: none"> <li>– [...]</li> <li>– Mammakarzinom“ [45]</li> </ul> </li> </ul>

*Endokrine Therapien*

Bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom steht gemäß Leitlinienempfehlungen die endokrine Therapie an erster Stelle. Eine Ausnahme ist vitale Bedrohung oder Bedrohung von Organfunktionen durch die Metastasierung. Die Remissionsraten der endokrinen Therapie liegen bei 20 – 30 %. Im Vergleich zur Chemotherapie sind die Nebenwirkungen geringer, die Remissionsdauer ist länger [46].

Zu den endokrinen Therapien gehören folgende Wirkstoffgruppen [47]:

- Aromataseinhibitoren (steroidal oder nicht-steroidal)
- Antiöstrogene
- Gestagene

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der endokrinen Therapien im Anwendungsgebiet

Wirkstoff	Beispiel für ein Fertig-arzneimittel	Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation
<b>Nicht-steroidale Aromataseinhibitoren</b>		
Letrozol	Femara®	„Letrozol ist ein nicht steroidaler Aromatase-Inhibitor, der die Aromatase durch kompetitive Bindung an das Häm des Cytochrom-P450 der Aromatase hemmt und dadurch die Östrogenbiosynthese in all den Geweben reduziert, wo sie vorkommt.“ [23]
Anastrozol	Arimidex®	„Arimidex ist ein potenter, hoch selektiver, nichtsteroidaler Aromatase-Inhibitor. Bei postmenopausalen Frauen wird Östradiol hauptsächlich im peripheren Gewebe durch einen Aromatase-Enzymkomplex mit der Umwandlung von Androstendion zu Östron gebildet. Anschließend wird Östron in Östradiol umgewandelt. Bei Frauen mit Brustkrebs ist der Nutzen einer Verringerung von zirkulierendem Östradiol im Plasma erwiesen. [...] Arimidex besitzt keine gestagene, androgene oder östrogene

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		Wirkung.“ [24]
<b>Steroidale Aromataseinhibitoren</b>		
Exemestan	Aromasin®	„Exemestan ist ein irreversibler steroidaler Aromatasehemmer und gleicht in seiner Struktur dem natürlichen Substrat Androstendion. [...] Exemestan hat keinerlei gestagene oder östrogene Wirkung. Die bei hohen Dosen beobachtete leichte androgene Wirkung ist im Wesentlichen auf den 17-Hydroxy- Androstendion-Metaboliten zurückzuführen. Als weiteren Hinweis auf die Selektivität der Substanz im Hinblick auf andere an der Steroidsynthese beteiligte Enzyme zeigte Aromasin, bei täglicher Mehrfachdosierung, keine nachweisbare Wirkung auf die Biosynthese der Nebennierenrindenhormone Kortisol und Aldosteron, vor oder nach ACTH-Stimulation gemessen.“ [25]
<b>Antiöstrogene</b>		
Tamoxifen	Nolvadex®	„Tamoxifen hemmt kompetitiv die Bindung von Östrogenen an zytoplasmatische Hormonrezeptoren. Infolgedessen kommt es zu einer Abnahme der Zellteilung in östrogenabhängigen Geweben.“ [26]
Toremifen	Fareston®	„Toremifen ist ein nichtsteroidales Triphenyläthylen-Derivat und gehört zu der Gruppe der Antiöstrogene. Wie andere Vertreter seiner Klasse, z. B. Tamoxifen oder Clomifen, geht Toremifen mit den Östrogenrezeptoren eine Bindung ein und kann in Abhängigkeit von Behandlungsdauer, Versuchstierspezies, Geschlecht, Erfolgsorgan oder der Prüfparameter entweder östrogene oder antiöstrogene oder beide Wirkungen entfalten.“ [28]
Fulvestrant	Faslodex®	„Fulvestrant ist ein kompetitiver Östrogenrezeptor (ER)-Antagonist mit einer dem Östradiol vergleichbaren Affinität. Fulvestrant blockiert die trophischen Wirkungen der Östrogene, ohne partiell agonistische (östrogenartige) Aktivität. Der Wirkungsmechanismus ist mit einer Reduktion der Östrogenrezeptor-protein-Spiegel verknüpft.“ [27]
<b>Gestagene</b>		
Megestrolacetat	Megestat®	„Der Wirkmechanismus, durch den Megestrolacetat zu einer Rückbildung maligner Neoplasien führt, ist – ebenso wie derjenige anderer Gestagene – komplex und nicht vollständig geklärt. Folgende Wirkungen wurden beobachtet: – Megestrolacetat bindet sich an zytoplasmatische Progesteron-Rezeptoren. Nach Translokation des Megestrolacetat- Progesteron- Rezeptor-Komplexes in den Zellkern werden die RNA-Synthese und nachfolgend die Proteinsynthese gehemmt. Hierdurch kommt es u. a. zu einer Verarmung an zytoplasmatischen Östrogen-Rezeptoren, so dass Östrogene nicht mehr zu ihrem Zielmolekül, der DNA im Zellkern, gelangen und deshalb nicht mehr ihre DNA-abhängige Wirkung auf den Stoffwechsel und das Wachstum der Zelle entfalten können. – Direkter Östrogen- unabhängiger, wachstumshemmender Effekt von Megestrolacetat.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		<p>– Hohe Affinität von Megestrolacetat zu Progesteron-Rezeptoren und deutliche Affinität zu Androgen- und Glucocorticoid- Rezeptoren.</p> <p>– Megestrolacetat vermindert die hypophysäre FSH-Ausschüttung und damit die Östrogen-Synthese im Ovar [...].</p> <p>– Aufhebung des wachstumsstimulierenden Effektes von Östrogen bei Hormon- Rezeptor positiven Zelllinien durch Megestrolacetat.</p> <p>[...]“ [29]</p>
Medroxyprogesteronacetat	MPA Hexal®	<p>„Der spezifische Wirkmechanismus von Medroxyprogesteronacetat bei der Behandlung oben genannter hormonabhängiger Tumoren ist nicht bekannt. Zum therapeutischen Effekt wirken vermutlich mehrere Mechanismen zusammen:</p> <p>Medroxyprogesteronacetat bindet an den Progesteronrezeptor und bewirkt durch Blockade der DNS im Zellkern eine Reduktion der Proteinsynthese und dadurch unter anderem eine Verminderung der Bildung von Estrogenrezeptoren. Durch den verminderten Rezeptorgehalt im Karzinomgewebe wird der wachstumsfördernde Effekt der Estrogene mangels Angriffspunkt herabgesetzt. Medroxyprogesteronacetat reduziert die FSH- und die LH-Sekretion der Hypophyse und hemmt auch hierdurch die Estrogenproduktion“ [30]</p>

*Zielgerichtete Therapien*

Unter „zielgerichteten Therapien“ versteht man Wirkstoffe, die gezielt an molekularen Targets angreifen, die für das Überleben bzw. Proliferation der Krebszellen wesentlich sind [48]. Die Voraussetzung für die Entwicklung solcher Therapien ist ein grundsätzliches Verständnis zugrundeliegender Signalwege und beteiligter Mediatoren. Zielgerichtete Therapien im Anwendungsgebiet von Ribociclib sind Everolimus, Bevacizumab und Palbociclib (neben Ribociclib ein weiterer CDK4/6-Inhibitor)<sup>2</sup>.

Tabelle 2-5: Wirkmechanismen der zielgerichteten Therapien im Anwendungsgebiet

Wirkstoff	Beispiel für ein Fertig-arzneimittel	Wirkmechanismus (Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation)
<b>mTOR-Inhibitoren (Kinase-Inhibitoren)</b>		
Everolimus	Afinitor®	„Everolimus ist ein selektiver mTOR-(mammalian Target of Rapamycin)Inhibitor. mTOR besitzt eine Schlüsselfunktion als Serin-Threoninkinase, deren Aktivität bekannterweise bei etlichen humanen Tumoren hochreguliert ist. Everolimus bindet an das intrazelluläre Protein FKBP-12. Dabei wird ein Komplex gebildet, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Inhibierung des mTORC1- Signalweges interferiert mit der

<sup>2</sup> Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom können darüber hinaus von einer Therapie, die gezielt an HER2 angreift, profitieren. Die Behandlung von HER2-positiven Tumoren ist vom Anwendungsgebiet von Ribociclib jedoch nicht abgedeckt.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		Translation und Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind, durch Reduktion der Aktivität der S6-ribosomalen Proteinkinase (S6K1) und des eukaryotischen Elongationsfaktor- 4E-Bindungsproteins (4EBP-1). Man nimmt an, dass S6K1 die Aktivierungsfunktion der Domäne 1 des Östrogenrezeptors phosphoryliert, der für die ligandenunabhängige Rezeptor-aktivierung verantwortlich ist. Everolimus reduziert den Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), der die Prozesse der Tumorangio-genese fördert. Everolimus ist ein starker Wachstums- und Proliferations-inhibitor von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen. Es wurde gezeigt, dass es in vitro und in vivo die Glykolyse in soliden Tumoren vermindert.“ [31]
<b>CDK4/6-Inhibitoren (Kinase-Inhibitoren)</b>		
Palbociclib	Ibrance®	„Palbociclib ist ein hochselektiver, reversibler Inhibitor von Cyclin-abhängiger Kinase (CDK) 4 und 6. Cyclin D1 und CDK4/6 sind mehreren Signalwegen nachgeschaltet, die zu Zellproliferation führen.“[33]
<b>Monoklonale Antikörper</b>		
Bevacizumab	Avastin®	„Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorstadium gehemmt wird.“ [32]

*Chemotherapie*

Unspezifisch zytotoxische Chemotherapeutika, wie z. B. Anthrazykline oder Taxane, sind als Therapie des Hormonrezeptor-positiven metastasierten Brustkrebses dann empfohlen, wenn eine endokrine Therapie nicht oder nicht mehr in Frage kommt oder eine sehr schlechte Prognose (z. B. bei viszeraler Krise) besteht [22, 49]. Die Substanzen haben gemeinsam, dass sie unabhängig von spezifischen molekularen Besonderheiten einzelner Krebszelllinien einen zytotoxischen Effekt auf proliferierende Zellen entfalten [50]. Typische Wirkstoffgruppen nach primärem Wirkmechanismus sind z. B. DNA-Interkalantien, DNA-Alkylantien, Antimetabolite, die die DNA-Synthese hemmen, und Spindelgifte, die durch Angriff am Spindelapparat (Mikrotubuli), die Zellteilung verhindern [51].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Wirkmechanismen der Chemotherapeutika mit Zulassung im Anwendungsgebiet

Wirkstoff <sup>3</sup>		Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan®)	Alkylantien	„Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS Proteinvernetzungen („cross-links“). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert.“ [34]
Ifosfamid (z. B. Holoxan®)		„Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht Zellzyklusphasenspezifisch.“ [35]
Mitomycin Urocin®		„Mitomycin ist ein aus <i>Streptomyces caespitosus</i> isoliertes Antibiotikum mit antineoplastischer Wirkung. Es liegt in inaktiver Form vor. Die Aktivierung zu einem trifunktionellen Alkylans erfolgt rasch, entweder bei physiologischem pH in Anwesenheit von NADPH im Serum oder praktisch in allen Körperzellen intrazellulär mit Ausnahme des Cerebrums, da die Blut-Hirn-Schranke von Mitomycin nicht überwunden wird. Die 3 alkylierenden Radikale stammen je von einer Chinon-, einer Aziridin- und einer Urethangruppe. Der Wirkungsmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNS (weniger der RNS) mit entsprechender Hemmung der DNS-Synthese. Der Grad der DNS-Schädigung korreliert mit dem klinischen Effekt und ist in resistenten Zellen geringer als in sensiblen. Wie bei anderen Alkylantien werden proliferierende Zellen stärker geschädigt als solche, die sich in der Ruhephase (G0) des Zellzyklus befinden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, die zu DNS-Brüchen führen. Die Freisetzung von Peroxidradikalen wird mit dem organspezifischen Muster an Nebenwirkungen in Verbindung gebracht.“ [45]
Methotrexat (z. B. Methotrexat-GRY®)	Antimetabolite	„Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase. Dihydrofolat muss durch dieses Enzym zu Tetrahydrofolat reduziert werden, bevor dieses als Carrier für C1-Gruppen bei der Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten verwendet werden kann. Daher bewirkt Methotrexat eine Akkumulation zellulärer Folate und hemmt die DNA-Synthese, die DNA-Reparatur und Zellnachbildung. Die Thymidylatsynthese wird durch extrazelluläre Konzentrationen an freiem Methotrexat ab $10^{-8}$ mol/l und die Purinsynthese ab $10^{-7}$ mol/l gehemmt.“ [36]

<sup>3</sup> Es gibt verschiedene Kriterien, nach denen Chemotherapeutika eingeteilt werden können. Eine Möglichkeit ist der Fokus – wie hier vorgenommen – auf einen wesentlichen Wirkmechanismus, eine andere Möglichkeit besteht z. B. darin, wesentliche Strukturmerkmale („Platinverbindungen“) oder die Herkunft aus Mikroorganismen („Antibiotika“) zugrunde zu legen. Je nach Einteilung können einzelne Wirkstoffe wie das Antibiotikum Mitomycin unterschiedlichen Gruppen zugeordnet werden [51].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5-Fluorouracil (z. B. Fluorouracil-GRY®)		<p>„5-Fluorouracil ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames, synthetisches, fluoriertes Pyrimidinderivat. Die Hemmung der Zellteilung erfolgt nach Metabolisierung durch die aktiven Metaboliten 5-Fluoruridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP).</p> <p><b>Bekannte Wirkmechanismen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blockade der DNS-Synthese (Hemmung der Thymidilat-Synthetase durch FdUMP)</li> <li>– Hemmung der RNS-Synthese (Bildung fehlerhaft strukturierter RNS durch Einbau von FUTP)</li> <li>–DNS-Strangbrüche nach Einbau von Fluorodesoxy-uridintriphosphat (phosphoryliertem FdUMP) in die DNS</li> </ul> <p>Die Hemmeffekte zeigen sich vor allem in Zellen, die schnell wachsen und so in höherem Umfang 5-Fluorouracil aufnehmen.“ [37]</p>
Vincristin (z. B. Vincristinsulfat Teva®)	Mitosehemstoffe	<p>„Vinca-Alkaloide sind klassische „Spindelgifte“. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren. Vinca-Alkaloide greifen mehrfach in diesen Prozess ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– durch Bindung an eine bestimmten Bindungsstelle des Tubulins und Bildung eines Tubulin-Alkaloid-Komplexes</li> <li>– durch Bindung an eine hochaffine Bindungsstelle des Tubulins, das bereits in einen Mikrotubulus inkorporiert ist, und Hemmung der weiteren Anlagerung von Tubulin an den existierenden Mikrotubulus</li> <li>–durch Bindung an eine schwach affine Bindungsstelle der Mikrotubuluswand, wodurch eine Trennung der Protofilamente verursacht wird.</li> </ul> <p>Vincristin kann auch auf andere zelluläre Systeme einwirken, z. B. die RNA- und DNASynthese, zyklische AMP, Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Ca<sup>2+</sup>-Transport- ATPase.“ [38]</p>
Paclitaxel Bendatax®		<p>„Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Astren während der Mitose.“ [39]</p>
Docetaxel Taxotere®		<p>„Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente.“ [40]</p>
Doxorubicin Adrimedac®	Interkalantien	<p>„Doxorubicin ist ein Anthrazyklin-Antibiotikum. Es entfaltet seine antineoplastische Wirkung über zytotoxische Wirkmechanismen, insbesondere die DNA-Interkalation, die Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Diese wirken sich alle schädlich auf die DNA-Synthese aus: Die Interkalation des Doxorubicinmoleküls führt zur Hemmung von RNA- und DNA-Polymerasen durch Störung der Basenerkennung und</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		Sequenzspezifität. Durch die Hemmung der Topoisomerase II kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA-Helix. Die DNA-Spaltung ist ebenfalls auf die chemische Reaktion mit hochreaktiven Sauerstoffspezies wie dem Hydroxyl-Radikal OH zurückzuführen. Mutagenese und Chromosomenaberrationen sind die Folge.“ [41]
Liposomales Doxorubicin Caelyx®		„Der wirksame Bestandteil von Caelyx ist Doxorubicin-HCl, ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum, das aus <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> gewonnen wird. Der genaue antitumorale Wirkungsmechanismus von Doxorubicin ist nicht bekannt. Es wird allgemein angenommen, dass die Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Das ist wahrscheinlich die Folge der Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNS-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird.“ [42]
Epirubicin Riboepti®		„Epirubicinhydrochlorid ist ein 4'-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin. Die pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen anderer Anthrazykline. Epirubicinhydrochlorid ist in allen Phasen des Zellzyklus aktiv und zeigt maximale zytotoxische Effekte in der S- und G2-Phase des Zellzyklus. Der exakte antineoplastische Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt, beruht jedoch höchstwahrscheinlich auf der Fähigkeit durch Interkalation zwischen DNA-Basenpaaren Komplexe mit der DNA zu bilden. Dies führt zu einer sterischen Behinderung der DNA- und RNASynthese. Die Interkalation scheint ferner mit dem Topoisomerase-DNA-„cleavable complex“ zu interferieren. Weitere Wirkmechanismen, die diskutiert werden, sind die Bildung freier Radikale, eine direkte Membranwirkung sowie die Chelatbildung mit Metall-Ionen.“ [43]
Mitoxantron Onkotrone®		„Der genaue Mechanismus des tumorzerstörenden Effektes von Mitoxantron ist noch nicht vollständig geklärt. Mitoxantron interkaliert, ähnlich den Anthrazyklinen, in die DNS, woraus eine Schädigung der DNS resultiert, die letztlich zu einer Hemmung der Nukleinsäuresynthese mit nachfolgendem Zelltod führt. Mitoxantron hemmt die DNS- und RNS-Synthese, hat einen clusterbildenden Effekt und induziert Zellkernaberrationen mit Chromosomen-„Scattering“. Mitoxantron erzeugt darüber hinaus DNS-Proteinquervernetzungen und proteinassoziierte Einzelstrangbrüche mit ca. einer Bruchstelle pro Quervernetzung. Als ein weiterer Wirkungsmechanismus wurde neben der Interkalation eine zusätzliche elektrostatische Bindung von Mitoxantron an die DNS beschrieben, die zu zahlreichen DNS-Brüchen führt. Mitoxantron wirkt sowohl gegen proliferierende als auch nichtproliferierende Zellen. Es ist eine Zellzyklus-(Phasen-)unspezifische Substanz. Mitoxantron blockiert im Zellzyklus besonders die G2-Phase, verursacht damit einen Anstieg an zellulärer RNS und führt zur Polyploidie.“ [44]

Aufgrund der unspezifischen Wirkung ist allen in Tabelle 2-6 gelisteten Chemotherapeutika gemeinsam, dass sie nicht nur Tumorzellen, sondern alle proliferierenden Zellen angreifen, was auch zu den vielfältigen Nebenwirkungen einer Chemotherapie führt [50, 51].

Abgrenzung von Ribociclib

Ribociclib ist neben Palbociclib der zweite CDK4/6-Inhibitor, der zur Therapie des Mammakarzinoms zugelassen worden ist. Die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 stellen neue therapeutische Zielmoleküle in der onkologischen Therapie dar. Die CDK4/6-Inhibitoren unterscheiden sich damit im Wirkmechanismus von allen anderen für die Indikation zugelassenen Wirkstoffen. Ribociclib ist den zielgerichteten Therapien zuzuordnen. In der Kombination mit einem Aromatasehemmer basiert die Therapie mit Ribociclib auf einem dualen Therapieansatz, in welchem zwei Wachstumssignalwege in der Zelle gleichzeitig blockiert werden. Sowohl Ribociclib als auch Palbociclib inhibieren CDK4/6 im niedrigen nanomolaren Bereich [8]. Die IC<sub>50</sub>-Werte für andere CDK-Cyclin-Komplexe sind um ein Vielfaches höher (s. Tabelle 2-7), die Hemmung ist somit spezifisch – im Gegensatz z. B. zu den ersten CDK-Inhibitoren wie Flavopiridol, das u. a. auch CDK 1 und 2 im nanomolaren Bereich hemmt [4]. Diese Spezifität begründet die klinische Eignung zur Therapie von Tumoren, die eine erhöhte Aktivität des CDK4/6-Retinoblastom-Signalwegs aufweisen.

Tabelle 2-7: Aktivitäten auf molekularer Ebene (Vergleich Ribociclib und Palbociclib) [10]

Target	IC <sub>50</sub>	
	Ribociclib	Palbociclib
CDK4-Cyclin D1	8 nM	11 nM
CDK6-Cyclin D1/2/3	39 nM <sup>4</sup>	15 nM
CDK1-Cyclin B	113.000 nM	> 10.000 nM
CDK2-Cyclin A/E	76.000 nM	> 10.000 nM

Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer eingesetzt. Die antiproliferative Wirksamkeit der CDK4/6-Inhibitoren und der endokrinen Therapie verstärken sich gegenseitig durch den gleichzeitigen Angriff an zwei unterschiedlichen Zielmolekülen. Sowohl eine endokrine Therapie als auch eine CDK4/6-Inhibition beeinflusst die Aktivität des Cyclin-D-CDK4/6-Komplexes und somit die Regulation des Zellzyklus. Die Hemmung der Östrogensynthese durch Aromatasehemmer senkt die Östrogenkonzentration und damit die resultierende Expression von Cyclin D1 (Abbildung 2-1), welches neben CDK4/6 Bestandteil des Cyclin-D-CDK4/6-Komplexes ist. Dadurch entstehen synergistische Effekte der beiden Therapieprinzipien. Zusätzlich zum besseren Ansprechen auf die Therapie können damit Resistenz und Progression deutlich hinausgezögert werden (s. Modul 4).

Fazit

Mit Ausnahme von Palbociclib unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Ribociclib von allen anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Diese wirken entweder über eine Hemmung der Östrogensynthese (Aromatasehemmer), als

<sup>4</sup> IC<sub>50</sub> für die Inhibierung von CDK6-Cyclin D3

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Östrogenrezeptorantagonist (z. B. Fulvestrant) oder Östrogenrezeptormodulator (z. B. Tamoxifen), als Angiogenesehemmer (Bevacizumab) oder wirken als mTOR-Inhibitor der Resistenzbildung durch Überaktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs entgegen (Everolimus). Der Wirkmechanismus von Ribociclib unterscheidet sich auch grundsätzlich von dem der Chemotherapeutika, welche unspezifisch alle proliferierenden Zellen angreifen.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-8 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-8: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
„Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR) positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2(HER2) negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin basierte Therapie angewendet.“	nein	22.08.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-8 liegen die Angaben in der Fachinformation zu Ribociclib (Kisqali<sup>®</sup>) zugrunde.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-9 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

Tabelle 2-9: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-9 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die administrativen Angaben und die Information zum Zulassungsstatus von Ribociclib und anderer Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die weitere verwendete Literatur wurde mittels einer Recherche (nicht systematisch) in der Datenbank Medline (über „PubMed“) und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH (2017): KISQALI; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).
2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. (2016): Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*; 375(18):1738-48.
3. VanArsdale T, Boshoff C, Arndt KT, Abraham RT (2015): Molecular Pathways: Targeting the Cyclin D-CDK4/6 Axis for Cancer Treatment. *Clinical Cancer Research*; 21(13):2905-10.
4. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES (2015): The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*; 14(2):130-46.
5. Prall OW, Sarcevic B, Musgrove EA, Watts CK, Sutherland RL (1997): Estrogen-induced activation of Cdk4 and Cdk2 during G1-S phase progression is accompanied by increased cyclin D1 expression and decreased cyclin-dependent kinase inhibitor association with cyclin E-Cdk2. *The Journal of Biological Chemistry*; 272(16):10882-94.
6. Weinberg RA (1995): The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*; 81(3):323-30.
7. Nevins JR (2001): The Rb/E2F pathway and cancer. *Human Molecular Genetics*; 10(7):699-703.
8. Roskoski R, Jr. (2016): Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs. *Pharmacological Research*; 107:249-75.
9. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, Witteveen PO, Chugh R, Ribrag V, et al. (2016): A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clinical Cancer Research*; 22(23):5696-705.
10. Hamilton E, Infante JR (2016): Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*; 45:129-38.
11. Murphy CG, Dickler MN (2015): The Role of CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer. *The Oncologist*; 20(5):483-90.
12. Hanahan D, Weinberg RA (2011): Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*; 144(5):646-74.
13. Sherr CJ, Roberts JM (1999): CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & Development*; 13(12):1501-12.
14. Li Z, Cui J, Yu Q, Wu X, Pan A, Li L (2016): Evaluation of CCND1 amplification and CyclinD1 expression: diffuse and strong staining of CyclinD1 could have same predictive roles as CCND1 amplification in ER positive breast cancers. *American Journal of Translational Research*; 8(1):142-53.
15. Lundgren K, Brown M, Pineda S, Cuzick J, Salter J, Zabaglo L, et al. (2012): Effects of cyclin D1 gene amplification and protein expression on time to recurrence in postmenopausal breast cancer patients treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *Breast Cancer Research*; 14(2):R57.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Butt AJ, McNeil CM, Musgrove EA, Sutherland RL (2005): Downstream targets of growth factor and oestrogen signalling and endocrine resistance: the potential roles of c-Myc, cyclin D1 and cyclin E. *Endocrine Related Cancer*; 12 Suppl 1:S47-59.
17. Somlo G, Chu P, Frankel P, Ye W, Groshen S, Doroshow JH, et al. (2008): Molecular profiling including epidermal growth factor receptor and p21 expression in high-risk breast cancer patients as indicators of outcome. *Annals of Oncology*; 19(11):1853-9.
18. Caldon CE, Sergio CM, Schutte J, Boersma MN, Sutherland RL, Carroll JS, et al. (2009): Estrogen regulation of cyclin E2 requires cyclin D1 but not c-Myc. *Molecular and Cellular Biology*; 29(17):4623-39.
19. Lange CA, Yee D (2011): Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocrine-related cancer*; 18(4):C19-24.
20. Vidula N, Rugo HS (2016): Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Data. *Clinical Breast Cancer*; 16(1):8-17.
21. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR (2017): Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors. *Clinical Cancer Research*; 23(13):3251-62.
22. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2012): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. [Zugriff: 18.07.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL1S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL1S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07-abgelaufen.pdf).
23. Novartis Pharma GmbH (1997): Femara® 2,5 mg; Fachinformation. Stand: August 2016 [Zugriff: 31.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. AstraZeneca GmbH (1996): Arimidex® 1 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2014 [Zugriff: 09.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Pfizer (1999): Aromasin; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. AstraZeneca (1984): Nolvadex® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 31.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. AstraZeneca (2004): Faslodex® 250 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 31.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Baxter Oncology (1996): Fareston 60 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2009 [Zugriff: 19.04.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi) (2002): MEGESTAT 160 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Hexal AG (1986 (Stand Juli 2015)): MPA 250 mg HEXAL®, Tabletten. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: <http://portal.dimdi.de/amispb/doc/2015/09/12/2107956/Oe4485653226c466cbb7fcc00b604e430.pdf>.
31. Novartis Pharma GmbH (2009): Afinitor®; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Roche (2005): Avastin®; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Pfizer (2016): IBRANCE 75/100/125 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. Baxter Oncology (1965): Endoxan; Fachinformation. Stand: Januar 2015 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Baxter Oncology (1994): Holoxan; Fachinformation. Stand: Januar 2015 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. TEVA (1985): Methotrexat-GRY 5mg/2 ml / 50 mg/2 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: März 2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. TEVA (1994): Fluorouracil-GRY 50 mg/ml; Fachinformation. Stand: Februar 2014 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. TEVA (2009): Vincristinsulfat-TEVA 1 mg / ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: März 2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Bendalis (2010): Bendatax 6 mg/ml; Fachinformation. Stand: Februar 2013 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Sanofi (1995): TAXOTERE 20mg/1ml, TAXOTERE 80mg/4ml, TAXOTERE 160mg/8ml, ; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. medac (2010): Adrimedac 2 mg/ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2013 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Janssen (1996): Caelyx 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. Ribosepharm (2004): Riboepi; Fachinformation. Stand: Februar 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Baxter Oncology (2003): Onkotrone; Fachinformation. Stand: Januar 2015 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Apogepha (2000): Urocin 20 mg; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2017): Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. [Zugriff: 08.08.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
47. Kümler I, Knoop AS, Jessing CA, Ejlersen B, Nielsen DL (2016): Review of hormone-based treatments in postmenopausal patients with advanced breast cancer focusing on aromatase inhibitors and fulvestrant. ESMO Open; 1(4):e000062.
48. Toss A, Venturelli M, Peterle C, Piacentini F, Cascinu S, Cortesi L (2017): Molecular Biomarkers for Prediction of Targeted Therapy Response in Metastatic Breast Cancer: Trick or Treat? International Journal of Molecular Sciences; 18(1):1-24.
49. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma (2016): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. [Zugriff: 07.11.2016]. URL: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2016.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2016.pdf).
50. Aktories K, Unger C (2009): Mittel zur Behandlung von Tumoren - Tumorchemotherapie. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Elsevier GmbH; 930-84.

51. American Cancer Society (ACS) (2015): How Chemotherapy Drugs Work. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>.