

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

28.02.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>2</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.....	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	21
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	22

**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: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms .....	11
Tabelle 2-4: Aktivitäten auf molekularer Ebene; IC <sub>50</sub> Werte (nmol/L) für CDK-Cyclin-Komplexe .....	17
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	19
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	20

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Regulierung des Zellzyklus und Angriffspunkt von Ribociclib.....	9

**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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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®) ist zugelassen zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden [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 ruhenden Zelle (G1-Phase) in die Teilungsphase (S-Phase) wird maßgeblich durch die beiden Cyclin-abhängigen Kinasen CDK4 und CDK6 reguliert [3, 5]: Als Reaktion auf extrazelluläre oder mitogene Wachstumssignale werden die Cycline D1, D2 und D3 exprimiert, welche mit CDK4 und CDK6 einen Komplex bilden und dadurch in eine aktive Form versetzt werden. Der Cyclin-CDK4/6-Komplex phosphoryliert in der Folge das Tumor-Suppressor-Protein Retinoblastom (Rb), welches dadurch die Fähigkeit zur Assoziation mit den E2F-Transkriptionsfaktoren verliert (Abbildung 2-1) [5]. Das durch das



phosphorylierte Rb freigesetzte E2F aktiviert im Zellkern wiederum die Transkription von Genen, die für die Zellteilung benötigt werden [6, 7].

CDK4 und CDK6 sind somit wesentliche Faktoren zur Regulation des Zellzyklus (G1/S-Kontrollpunkt), deren Aktivität darüber entscheidet, ob die S-Phase eingeleitet wird [8].

Der Entstehung von Tumoren liegt vielfach eine Mutation in Genen zugrunde, die für an der Zellteilung beteiligte Proteine codieren und deren regulierende Funktion im Zellzyklus beeinträchtigen [9-12]. Diese Mutationen führen zu einer Störung der intrazellulären Signaltransduktion und damit zu einer von extrazellulären Wachstumssignalen unabhängigen Zellteilung. Es kommt zur unkontrollierten Zellteilung und Proliferation des Tumors. 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 [3].

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, 13, 14]. 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 [7, 8].

Ribociclib ist ein oraler, selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. [15]. Die Bindung von Ribociclib an CDK4/6 verhindert die Bildung eines aktiven Komplexes mit Cyclin D1 und damit die Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (Rb). Unphosphoryliertes Rb bindet an den Transkriptionsfaktor E2F, wodurch dieser nicht an die DNA binden kann [15]. Die Verhinderung der Transkription von S-Phase- Genen bewirkt, dass die Zelle am G1/S-Kontrollpunkt des Zellzyklus arretiert. Dies führt schließlich zu einer Hemmung der Zellproliferation (Abbildung 2-1).

Ribociclib greift somit zielgerichtet in die in den Brustkrebszellen deregulierte Zellzykluskontrolle ein. Dies wird durch präklinische Daten bestätigt: Ribociclib ist nur gegen Retinoblastom-Protein-positive (Rb+) Zelllinien aktiv und wies in einem Panel von 50 Brustkrebszelllinien die beste Aktivität bei Östrogenrezeptor-positiven (ER+) Zellen auf [16].

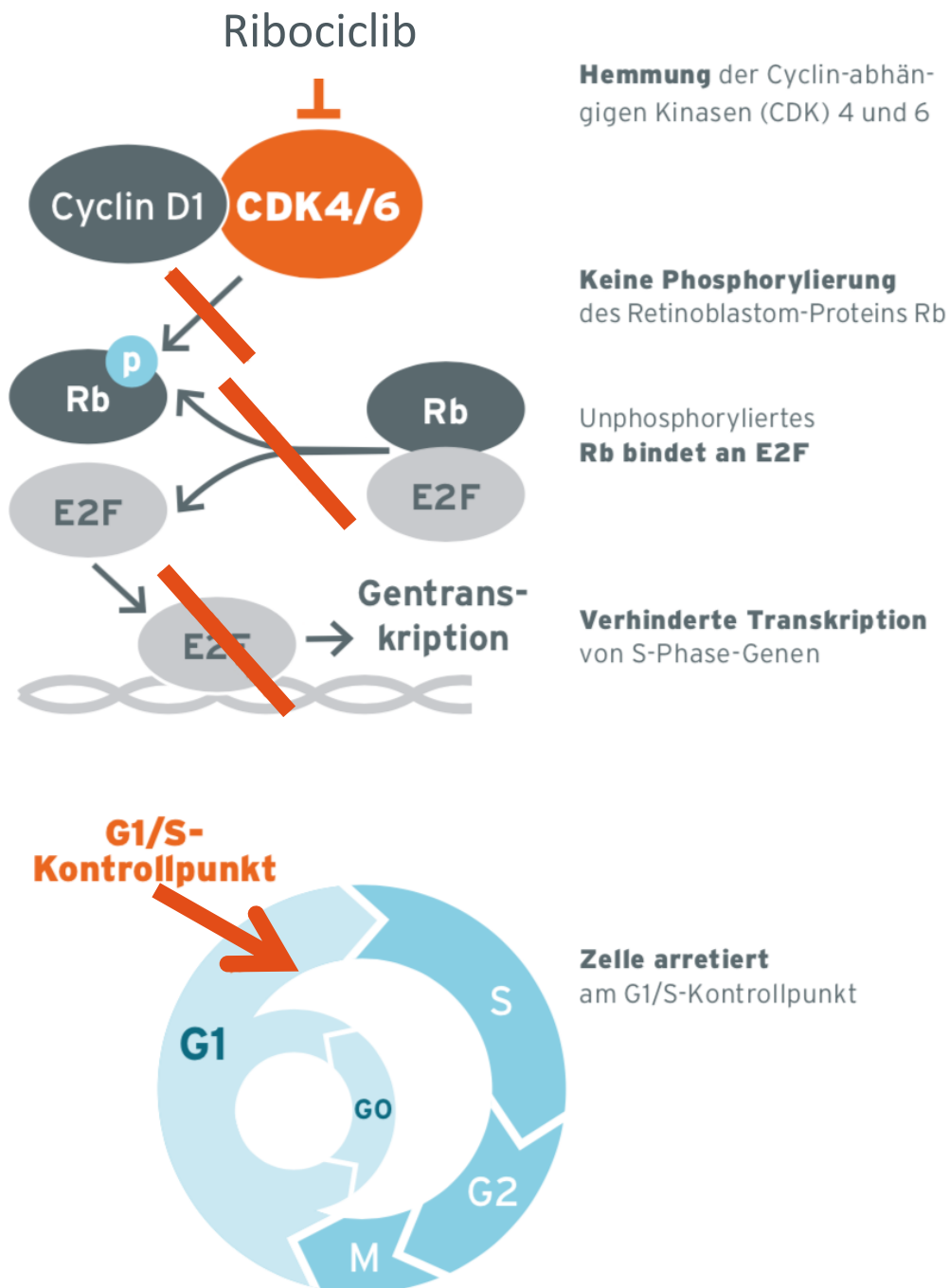


Abbildung 2-1: Regulierung des Zellzyklus und Angriffspunkt von Ribociclib

Auslöser für die Zellteilung sind unter anderem Wachstumssignale wie Östrogene, die durch Bindung an den Östrogenrezeptor das Signal zur Zellteilung geben. Östrogen stimuliert die Expression von Cyclin D1 und somit die Aktivierung von CDK4/6 und folglich das Fortschreiten des Zellzyklus [17]. Studien mit HR-positiven Brustkrebszelllinien zeigten, 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].

Aus diesem Grund galt bisher die endokrine Behandlung mit Östrogenrezeptor (ER)-Antagonisten oder Aromatasehemmern bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als Therapie der Wahl. Antiöstrogene hemmen kompetitiv die Bindung von Östrogenen an zytoplasmatische Hormonrezeptoren. Infolgedessen wird die Expression von Cyclin D1 vermindert und die Aktivität von endogenen CDK-Inhibitoren erhöht, was die Hemmung des Zellwachstums in östrogenabhängigen Geweben, wie bspw. ER-positiven Brustkrebszellen zur Folge hat [20].

Allerdings sprechen bis zu 50 % der Patientinnen nicht auf die endokrine Therapie an (primäre Resistenz) oder entwickeln im Laufe der Therapie eine sekundäre Resistenz gegenüber der endokrinen Monotherapie [21-23]. Ursache dafür ist die Entwicklung von sog. Escape-Signalwegen, wodurch der Tumor die Regulierung durch Östrogen-vermittelte Signaltransduktionswege umgeht [24, 25]. *In vitro* Studien konnten zeigen, dass HR-positive Brustkrebszellen mit einer Überexpression von Cyclin D1 in Anwesenheit von Tamoxifen weiterwachsen und Cyclin D1 essentiell für die Proliferation von Tamoxifen-resistenten Zellen ist. Bei Brustkrebszellen, die eine Resistenz gegen eine endokrine Therapie entwickeln, bleibt die Aktivierung von Cyclin D1 und die nachfolgende Phosphorylierung von Rb erhalten [24]. Damit ist die Anwendung endokriner Wirkstoffe sowohl durch primäre als auch durch erworbene Resistenz limitiert [21, 26].

Die Kombination von Ribociclib mit einer endokrinen Therapie (Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer) zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms basiert auf einem dualen Therapieansatz, durch den zwei Wachstumssignalwege in der Zelle gleichzeitig blockiert werden. Die antiproliferative Wirkung der CDK4/6-Inhibitoren und der endokrinen Therapie verstärken sich gegenseitig durch den gleichzeitigen Angriff an zwei unterschiedlichen Mechanismen. Sowohl eine endokrine Therapie als auch die 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, welches neben CDK4/6 Bestandteil des Cyclin-D-CDK4/6-Komplexes ist. Dadurch entstehen synergistische Effekte der beiden Therapieprinzipien. Neben einem besseren Ansprechen auf die Therapie kann dadurch die Bildung von Resistenzen und die Tumorprogression hinausgezögert und das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden (siehe Modul 4).

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Anwendungsgebiet von Ribociclib, der Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms, gibt es in Deutschland derzeit mehrere zugelassene Therapieoptionen. Diese lassen sich in endokrine Therapie, zielgerichtete Therapie und Chemotherapie einteilen und sind in Tabelle 2-3 zusammengefasst.

Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms

Wirkstoff	Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation
<b>Endokrine Therapie</b>	
<i>Nicht-steroidale Aromataseinhibitoren</i>	
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.</li> <li>– Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.“ [20]</li> </ul>
Anastrozol	„Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.“ [27]
<i>Steroidale Aromataseinhibitoren</i>	
Exemestan	„Aromasin ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung.“ [28]
<i>Östrogenrezeptor (ER)-Antagonisten</i>	
Tamoxifen	„Metastasierendes Mammakarzinom“ [29]
Fulvestrant	<p>„Faslodex ist angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder</li> <li>○ mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie.</li> </ul> </li> <li>– in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven, humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die Kombinationstherapie mit Palbociclib mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon-(LHRH)-Agonisten kombiniert werden.“ [30]</li> </ul>
<i>Gestagene</i>	
Megestrolacetat	„MEGESTAT ist angezeigt:

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation
	<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“ [31]</li> </ul>
Medroxyprogesteronacetat	<p>„Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metastasierendes Mammakarzinom“ [32]</li> </ul>
<b>Gonadotropin-Releasing-Hormone Agonisten</b>	
Leuprorelin	„Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.“ [33]
Goserelin	„Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.“ [34]
<b>Zielgerichtete Therapie</b>	
<b>mTOR-Inhibitoren (Kinase-Inhibitoren)</b>	
Everolimus	„Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-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.“ [35]
<b>CDK4/6-Inhibitoren (Kinase-Inhibitoren)</b>	
Palbociclib	<p>„IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:</p> <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> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH =Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.“ [36]</p>
Abemaciclib	„Verzenio ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.“ [37]
<b>Monoklonale Antikörper</b>	
Bevacizumab	„Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet.“ [38]
<b>Chemotherapie</b>	
Cyclophosphamid	„Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms“ [39]
Ifosfamid	<p>„Mammakarzinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.“ [40]</li> </ul>
Methotrexat	<p>„Mammakarzinome:</p> <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</li> </ul>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation
	Therapie im fortgeschrittenen Stadium.“ [41]
5-Fluorouracil	„fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom“ [42]
Vincristin	„soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom“ [43]
Paclitaxel	„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).“ „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.“ [44]
Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung	„Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclinenthaltende Therapie nicht angezeigt ist.“ [45]
Docetaxel	„TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.“ „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.“ [46]
Doxorubicin	„Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] Mammakarzinom“ [47]
Liposomales Doxorubicin	„Caelyx ist indiziert: Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.“ [48]
Epirubicin	„Mammakarzinom“ [49]
Mitoxantron	„Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom,“ [50]
Mitomycin	„Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden Tumoren wirksam: [...] Mammakarzinom“ [51]
Capecitabin	„in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. „als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.“ [52]
Gemcitabin	„Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben,

Wirkstoff	Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation
	sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.“ [53]
Vinblastin	„Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: [...] –rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)“ [54]
Vinorelbin	„als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (Stadium 4), wenn eine Behandlung mit einer Anthracyclin- und Taxan-haltigen Chemotherapie keinen Erfolg hatte oder nicht geeignet ist.“ [55]

### Wirkmechanismus der endokrinen Therapien

Für die Behandlung von Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom steht gemäß Leitlinienempfehlungen die endokrine Therapie als Monotherapie oder in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie an erster Stelle [56-60]. Die Remissionsraten der endokrinen Therapie liegen bei 20 – 30 %. Im Vergleich zur Chemotherapie sind die Nebenwirkungen geringer, die Remissionsdauer ist länger [58].

Zu den endokrinen Therapien gehören folgende Wirkstoffgruppen [16, 61]:

- Aromataseinhibitoren (steroidal oder nicht-steroidal)

In der Wirkstoffgruppe der Aromataseinhibitoren stehen die nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren (NSAI) Letrozol und Anastrozol sowie das steroidale Exemestan zur Verfügung. Bei postmenopausalen Frauen wird Östrogen hauptsächlich durch das Enzym Aromatase gebildet. Die Hemmung der Östrogenbiosynthese in peripheren Geweben und im Tumorgewebe selbst kann daher durch selektive Aromataseinhibitoren erreicht werden [20, 27, 28].

- Antiöstrogene (ER-Antagonisten)

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 Östrogenrezeptor-positiven (ER+) Brustkrebszellen assoziiert [57].

Antiöstrogene hemmen kompetitiv die Bindung von Östrogenen an zytoplasmatische Hormonrezeptoren. Infolgedessen kommt es zu einer Abnahme der Zellteilung in östrogenabhängigen Geweben.

- Gestagene

Der Wirkmechanismus der Gestagene, der zur Rückbildung maligner Neoplasien führt, ist komplex und nicht vollständig geklärt. Zum therapeutischen Effekt wirken vermutlich mehrere Mechanismen zusammen:

Zum einen binden Gestagene an zytoplasmatische Progesteron-Rezeptoren. Durch die anschließende Translokation dieses 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. Zum anderen reduzieren Gestagene die hypophysäre Sekretion des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) und des luteinisierenden Hormons (LH) und hemmen dadurch die Östrogensynthese [33, 34].

### **Wirkmechanismus der Chemotherapie**

Chemotherapeutika, wie z. B. Anthrazykline oder Taxane, sind als Therapie des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms nur dann empfohlen, wenn eine endokrine Therapie nicht oder nicht mehr in Frage kommt oder eine sehr schlechte Prognose (z. B. bei viszeraler Krise) besteht [56-60]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Behandlung postmenopausaler Frauen als initiale endokrinbasierte Therapie besteht „keine Indikation für eine Chemotherapie, Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung“[62].

Die Substanzen haben gemeinsam, dass sie unabhängig von spezifischen molekularen Besonderheiten einzelner Krebszelllinien einen unspezifischen zytotoxischen Effekt auf proliferierende Zellen entfalten [63]. 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 [63]. Aufgrund der unspezifischen Wirkung ist allen Chemotherapeutika gemeinsam, dass sie nicht nur Tumorzellen, sondern alle proliferierenden Zellen angreifen, was auch zu den vielfältigen Nebenwirkungen einer Chemotherapie führt [64, 65].

### **Wirkmechanismus der zielgerichteten Therapien**

Unter „zielgerichteten Therapien“ versteht man Wirkstoffe, die gezielt an molekularen Targets angreifen, die für das Überleben bzw. Proliferation der Krebszellen wesentlich sind [35]. Der Wirkmechanismus beruht im Wesentlichen auf der gezielten Regulation der zellulären Signaltransduktion, um den durch Mutationen verursachten Störungen in der



Signaltransduktion spezifisch entgegenzuwirken. Die Voraussetzung für die Entwicklung solcher Therapien ist ein grundsätzliches Verständnis zugrundeliegender Signalwege und beteiligter Mediatoren. Zu den zielgerichteten Therapien im Anwendungsgebiet von Ribociclib gehören:

- mTOR-Inhibitoren

Es wurde gezeigt, dass es *in vitro* und *in vivo* die Glykolyse in soliden Tumoren vermindert [35].

- Monoklonale Antikörper

Der im Anwendungsgebiet zugelassene monoklonale Antikörper 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 [38].

- CDK4/6-Inhibitoren

Die Cyclin-abhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinase, CDK) 4 und 6 sind Teil der zellulären Signalkaskade, die durch die Bindung von Östrogen an seinen Rezeptor in der Zelle ausgelöst wird und im Zusammenspiel mit Cyclin D1 die Zellteilung aktiviert (siehe Abschnitt 2.1.2). Bei HR-positiven Tumoren ist eine erhöhte CDK4/6-Aktivität im Tumorgewebe nachweisbar, die für das unkontrollierte Wachsen des Tumors verantwortlich ist. CDK4/6-Inhibitoren binden gezielt an die ATP-Bindungsstelle der Proteinkinasen und blockieren somit die Phosphorylierung des Rb-Proteins. Durch die CDK4/6-Blockade wird das Wachstum und die Proliferation der Krebszellen gehemmt [26].

### **Abgrenzung von Ribociclib**

Ribociclib gehört zur Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren und ist damit den zielgerichteten Therapien zuzuordnen.

CDK4 und CDK 6 spielen eine entscheidende Rolle im Zellzyklus und sind verantwortlich für die Zellteilung. Insbesondere bei HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ist CDK4 ein kritischer Treiber für die Tumorgenese und das Zellwachstum [66, 67]. CDK4 stellt somit ein Zielmolekül für die onkologische Therapie dar. Die CDK6-Inhibition dagegen hemmt die Hämatopoese und bestimmt somit die Toxizität im Zusammenhang mit Neutropenien [66, 68-70]. Die CDK4/6-Inhibitoren unterscheiden sich damit im Wirkmechanismus von allen anderen für die Indikation zugelassenen Wirkstoffen [26].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren Ribociclib, Palbociclib und Abemaciclib hemmen den Cyclin-D-CDK4/6 Komplex in ähnlicher Weise, unterscheiden sich aber hinsichtlich der Selektivität für CDK4 und CDK6 (Tabelle 2-4) [3, 26]. Dadurch lassen sich die Unterschiede in der Wirksamkeit und bei den Nebenwirkungen erklären.

Tabelle 2-4: Aktivitäten auf molekularer Ebene; IC<sub>50</sub> Werte (nmol/L) für CDK-Cyclin-Komplexe

Target	IC <sub>50</sub>		
	Ribociclib	Palbociclib	Abemaciclib
CDK4-Cyclin D1	10 nM	11 nM	2 nM
CDK6-Cyclin D1/2/3	39 nM <sup>1</sup>	15 nM	10 nM
CDK1-Cyclin B	113.000 nM	> 10.000 nM	1627
CDK2-Cyclin A/E	76.000 nM	> 10.000 nM	504

Ribociclib inhibiert CDK4/6 im niedrigen nanomolaren Bereich mit einer 4-fach stärkeren Hemmung von CDK4 als von CDK6 (Tabelle 2-4). Damit ergibt sich ein breites Wirkfenster der IC<sub>50</sub>-Kurven zwischen dem gewünschten Effekt auf die Hemmung der Tumorphilierung (CDK4-Hemmung) und der Dosis-limitierenden Toxizität (CDK6-Hemmung). Bei Ribociclib bleibt die Wirkung bei notwendigen Dosisreduktionen erhalten [71].

Die IC<sub>50</sub>-Werte für andere CDK-Cyclin-Komplexe sind um ein Vielfaches höher. Die Hemmung von CDK4/6 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 [3, 26]. Diese Spezifität begründet die klinische Eignung zur Therapie von Tumoren, die eine erhöhte Aktivität des CDK4/6-Retinoblastom-Signalwegs aufweisen.

In Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer basiert die Therapie mit Ribociclib auf einem dualen Therapieansatz, in welchem zwei Wachstumssignalwege in der Zelle gleichzeitig blockiert werden. 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. Fulvestrant oder Aromatasehemmer reduzieren auf unterschiedliche Weise die Östrogen-vermittelte Expression von Cyclin D1, (Tabelle 2-4), welches neben CDK4/6 ebenfalls Bestandteil des Cyclin-D-CDK4/6-Komplexes ist. Dadurch entstehen synergistische Effekte der beiden Therapieprinzipien. Neben einem besseren Ansprechen auf die Therapie können dadurch die Bildung von Resistenzen und die Tumorprogression deutlich hinausgezögert werden.

<sup>1</sup> IC<sub>50</sub> für die Inhibierung von CDK6-Cyclin D3

Diese Wirkung wurde in der klinischen Anwendung (Phase-III-Studie MONALEESA-2 und MONALEESA-3) bestätigt: Die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer führte bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Vergleich zur Behandlung mit Fulvestrant oder Letrozol allein nicht nur zu einer Verzögerung der Krankheitsprogression und Erhöhung der Remissionsraten unter Beibehaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sondern auch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (siehe Modul 4A und Modul 4B) [72].

Die Vorteile der zusätzlichen Behandlung mit Ribociclib zeigten sich sowohl bei initial behandelten Patientinnen als auch bei Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie. Im Rahmen einer endokrinbasierten Therapie liefert Ribociclib damit einen entscheidenden therapeutischen Vorteil in der Erstlinien- und Zweitlinienbehandlung.

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.	Erstzulassung: 22.08.2017  Zulassungserweiterung: 17.12.2018	A und B <sup>b</sup>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Kodierung „A“ bezieht sich auf die Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie. Kodierung „B“ bezieht sich auf die Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.</p>		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-5 liegen die Angaben in der Fachinformation zu Ribociclib (Kisqali<sup>®</sup>) zugrunde.

Die in Tabelle 2-5 genannten Anwendungsgebiete A und B, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, umfassen jeweils eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes von Ribociclib, welches laut Fachinformation zugelassen ist zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Die Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, lauten wie folgt:

Kodierung A: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kodierung B: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Die Bewertung von Ribociclib zur Behandlung von prä- oder perimenopausalen Frauen sowie die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer von postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie ist nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers.

### 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 2-6 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 2-6: 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 2-6 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.*

Die Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer sowie einem LHRH-Agonisten zur Behandlung von prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie ist Teil des in Tabelle 2-5 dargestellten Anwendungsgebiets, aber nicht Gegenstand dieses Dossiers.

**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. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021677>. Aufgerufen am: 09.01.2020.
2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(18):1738-48.
3. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature Reviews: Drug Discovery*. 2015;14(2):130-46.
4. VanArsdale T, Boshoff C, Arndt KT, Abraham RT. Molecular Pathways: Targeting the Cyclin D-CDK4/6 Axis for Cancer Treatment. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(13):2905-10.
5. Prall OW, Sarcevic B, Musgrove EA, Watts CK, Sutherland RL. 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. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(16):10882-94.
6. Nevins JR. The Rb/E2F pathway and cancer. *Human Molecular Genetics*. 2001;10(7):699-703.
7. Roskoski R, Jr. Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs. *Pharmacological Research*. 2016;107:249-75.
8. Somlo G, Chu P, Frankel P, Ye W, Groshen S, Doroshow JH, et al. Molecular profiling including epidermal growth factor receptor and p21 expression in high-risk breast cancer patients as indicators of outcome. *Annals of Oncology*. 2008;19(11):1853-9.
9. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, Witteveen PO, Chugh R, Ribrag V, et al. 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*. 2016;22(23):5696-705.
10. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2016;45:129-38.
11. Murphy CG, Dickler MN. The Role of CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer. *Oncologist*. 2015;20(5):483-90.
12. Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*. 1995;81(3):323-30.

13. Li Z, Cui J, Yu Q, Wu X, Pan A, Li L. 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*. 2016;8(1):142-53.
14. Butt AJ, McNeil CM, Musgrove EA, Sutherland RL. 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*. 2005;12 Suppl 1:S47-59.
15. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(13):3251-62.
16. Caldon CE, Sergio CM, Schutte J, Boersma MN, Sutherland RL, Carroll JS, et al. Estrogen regulation of cyclin E2 requires cyclin D1 but not c-Myc. *Molecular and Cellular Biology*. 2009;29(17):4623-39.
17. Altucci L, Addeo R, Cicatiello L, Dauvois S, Parker MG, Truss M, et al. 17beta-Estradiol induces cyclin D1 gene transcription, p36D1-p34cdk4 complex activation and p105Rb phosphorylation during mitogenic stimulation of G(1)-arrested human breast cancer cells. *Oncogene*. 1996;12(11):2315-24.
18. Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2011;18(4):C19-24.
19. Vidula N, Rugo HS. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Data. *Clinical Breast Cancer*. 2015;16(1):8-17.
20. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg. Stand der Information: Oktober 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/000898>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
21. Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer: are signal transduction inhibitors the answer? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;108(3):307-17.
22. Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2005;12(4):721-47.
23. Pink JJ, Bilimoria MM, Assikis J, Jordan VC. Irreversible loss of the oestrogen receptor in T47D breast cancer cells following prolonged oestrogen deprivation. *British Journal of Cancer*. 1996;74(8):1227-36.
24. Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *Oncologist*. 2018;23(5):528-39.
25. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annual Review of Medicine*. 2011;62:233-47.
26. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Current Cancer Drug Targets*. 2017;17(7):637-49.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Arimidex® 1 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004706>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
28. Pfizer GmbH. Fachinformation Aromasin®, 25 mg überzogene Tablette. Stand der Information: August 2018. 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/001100>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
29. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Nolvadex® 20 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2015. 2015. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001493>. Aufgerufen am: 15.11.2019.
30. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Faslodex® 250 mg Injektionslösung. Stand der Information: September 2018. 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008300>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
31. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). Fachinformation MEGESTAT 160 mg Tabletten. Stand der Information: November 2014. 2014. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020124>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
32. Hexal AG. Fachinformation MPA 250 mg HEXAL®, Tabletten. Stand der Information: Juli 2015. 2015. Adresse: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/MPA-250-mg-HEXAL-Tbl\\_8627/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/MPA-250-mg-HEXAL-Tbl_8627/fachinformation). Aufgerufen am: 15.11.2019.
33. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone®-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand der Information: August 2018. 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/004243>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
34. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 3,6 mg. Stand der Information: April 2015. 2015. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/002382>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
35. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Afinitor®. Stand der Information: April 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011942>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
36. Pfizer Pharma. Fachinformation IBRANCE® 75/100/125 mg Hartkapseln. Stand der Information: Juli 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/016007>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
37. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Verzenios® 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Oktober 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022221>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
38. Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin®. Stand der Information: September 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008726>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
39. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan. Stand der Information: Januar 2015. 2015. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
40. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan. Stand der Information: September 2018. 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001044>. Aufgerufen am: 14.11.2019.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

41. TEVA GmbH. Fachinformation Methotrexat-GRY® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/001516>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
42. TEVA GmbH. Fachinformation Fluorouracil-GRY 50 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: Mai 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/005896>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
43. TEVA GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: März 2016. 2016. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012352>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
44. Bendalis GmbH. Fachinformation BENDATAX 6 mg/ml. Stand der Information: Februar 2013. 2013. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012442>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
45. Celgene GmbH. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml, Stand der Information: Juli 2018. 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012534>. Aufgerufen am: 15.11.2019.
46. Sanofi Genzyme. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml. Stand der Information: November 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020118>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
47. medac Gesellschaft für klinischeSpezialpräparate mbH. Fachinformation Adrimedac 2 mg/ml Infusionslösung. Stand der Information: September 2013. 2013. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012718>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
48. Janssen Cilag. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Mai 2018. 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/000068>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
49. Ribosepharm division Hikma Pharma. Fachinformation Riboepi®. Stand der Information: Februar 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008658>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
50. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Onkotrone. Stand der Information: Oktober 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/003037>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
51. Apogepha Arzneimittel GmbH. Fachinformation Urocin® 20 mg. Stand der Information: September 2018. 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011558>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
52. TEVA GmbH. Fachinformation Capecitabin Teva 150 mg/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014979>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
53. TEVA GmbH. Fachinformation Gemcitabin-GRY® 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juni 2014. 2014. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011784>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
54. TEVA GmbH. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: September 2015. 2015. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012357>. Aufgerufen am: 14.11.2019.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

55. HAEMATO PHARM AG. Fachinformation Vinorelbin-HAEMATO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: April 2012. 2012. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014289>. Aufgerufen am: 15.11.2019.
56. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.2, 2019). 2019. Adresse: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.2/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf). Aufgerufen am: 09.10.2019.
57. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO); Kommission Mamma (Hrsg.). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2019. Adresse: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/2019/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2019.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/2019/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf). Aufgerufen am: 24.02.2020.
58. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. 2018. Adresse: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@pdf-latest?filename=mammakarzinom-der-frau.pdf>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
59. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 2.2020. 2020. Adresse: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Aufgerufen am: 24.02.2020.
60. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(25):3069-103.
61. Kümler I, Knoop AS, Jessing CA, Ejlersen B, Nielsen DL. Review of hormone-based treatments in postmenopausal patients with advanced breast cancer focusing on aromatase inhibitors and fulvestrant. *ESMO Open*. 2016;1(4):e000062.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-120 [VERTRAULICH]. 2018.
63. American Cancer Society (ACS). How Chemotherapy Drugs Work. 2019. Adresse: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>. Aufgerufen am: 15.01.2020.
64. Aktories K, Unger C. Mittel zur Behandlung von Tumoren - Tumorchemotherapie. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Elsevier GmbH; 2009. S. 930-84.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

65. Toss A, Venturelli M, Peterle C, Piacentini F, Cascinu S, Cortesi L. Molecular Biomarkers for Prediction of Targeted Therapy Response in Metastatic Breast Cancer: Trick or Treat? *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(1):1-24.
66. Yu Q, Sicinska E, Geng Y, Ahnstrom M, Zagozdzon A, Kong Y, et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. *Cancer Cell*. 2006;9(1):23-32.
67. An HX, Beckmann MW, Reifenberger G, Bender HG, Niederacher D. Gene amplification and overexpression of CDK4 in sporadic breast carcinomas is associated with high tumor cell proliferation. *American Journal of Pathology*. 1999;154(1):113-8.
68. Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nature Reviews: Cancer*. 2009;9(3):153-66.
69. Baker SJ, Reddy EP. CDK4: A Key Player in the Cell Cycle, Development, and Cancer. *Genes & Cancer*. 2012;3(11-12):658-69.
70. Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H, et al. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2016;15(10):2273-81.
71. Beck JT, Neven P, Sohn J, Chan A, Sonke G, Bachelot T, et al. Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer with  $\geq 1$  dose reduction: Data from the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. SABCS18-P6-18-06. 2018.
72. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(6):514-24.