

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ribociclib (Kisqali®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zentrale Rolle von CDK4/6 im Zellzyklus und Ribociclib-vermittelte Inhibition des Zellzyklus	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Akt	Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
CAK	CDK-aktivierende Kinasen
CDK	Cyclin-abhängige Kinase/n
CDKi	CDK-Inhibitoren
CIP/KIP	<i>CDK-interacting protein/ kinase inhibitory protein</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> , dt.: Desoxyribonukleinsäure
E2F	Zellzyklus-regulierender Transkriptionsfaktor E2F
ER	<i>estrogen receptor</i> , dt.: Östrogenrezeptor
ERK	<i>extracellular signal-regulated kinase</i> , dt.: extrazelluläre signalregulierte Kinase
G	<i>Gap</i> -Phase im Zellzyklus
G0	Ruhezustand der Zellen
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2
HR	Hormonrezeptor
INK4	<i>Inhibitors of CDK4</i>
LHRH	<i>Luteinising Hormone-Releasing Hormone</i>
M	Mitose
MAPK	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
mTOR	<i>mechanistic target of rapamycin kinase</i>
P	Phosphorylgruppe
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	<i>RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase</i>
RAS	Ras-Protein
Rb	Retinoblastom
S	Synthese (Replikation der DNA)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 0)
- 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 0 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.

Aufgrund des Anwendungsgebiets, das vor allem Frauen umfasst, wird zur besseren Lesbarkeit der Texte bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in der Regel die weibliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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

Wirkstoff:	Ribociclib
Handelsname:	Kisqali®
ATC-Code:	L01EF02

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 ^a	Wirkstärke	Packungsgröße
12743344	EU/1/17/1221/001	200 mg	21 Filmtabletten
12673164	EU/1/17/1221/003	200 mg	42 Filmtabletten
12673170	EU/1/17/1221/005	200 mg	63 Filmtabletten
12673187	EU/1/17/1221/009	200 mg	126 (3x42) Filmtabletten
12673201	EU/1/17/1221/011	200 mg	189 (3x63) Filmtabletten

^a Es sind die Zulassungsnummern der in Deutschland vermarkteten Packungen angegeben.

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.

Das Mammakarzinom ist ein von der Brustdrüse ausgehender maligner Tumor und die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland [1]. Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine sehr heterogene Erkrankung mit verschiedenen morphologischen, biologischen und klinischen Phänotypen [2]. Ursächlich für die Tumorgenese sind häufig Mutationen, die zu Dysregulationen im Zellzyklus führen [3-5].

Ribociclib ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6 [6]. CDK gehören zur Familie der Serin/Threonin-Proteinkinasen, deren Kinaseaktivität durch Cycline kontrolliert wird. Heterodimere aus CDK und Cyclinen nehmen eine Schlüsselrolle bei der Regulation und Koordination des Zellzyklus ein und bieten dadurch ein attraktives Ziel für eine zielgerichtete Krebstherapie [7, 8].

Zentrale Rolle von CDK4/6 im physiologischen Ablauf des Zellzyklus

Die Mehrzahl der differenzierten Zellen in adulten Geweben befindet sich in einem Ruhezustand (G0) [8]. Dieser Ruhezustand kann entweder vorübergehend oder dauerhaft sein [9]. Durch Wachstumsfaktoren oder hormonelle Stimuli können ruhende Zellen wieder in den Zellzyklus eintreten [5, 10]. Diese wachstumsfördernden Stimuli führen hierbei zu einer Aktivierung verschiedener Signalwege, wie des Mitogen-aktivierte Protein-Kinase (MAPK)-Signalwegs, des Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)-Signalwegs und des Östrogenrezeptor (ER)-Signalwegs, die das Fortschreiten des Zellzyklus regulieren [5].

Der Zellzyklus ist ein streng regulierter Prozess, der aus den vier Phasen G0/Gap 1-Phase (G1), Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Synthese-Phase (S), Gap 2-Phase (G2) und Mitose-Phase (M) besteht [8]. Die Gap-Phasen G1 und G2 stellen hierbei wichtige Kontrollpunkte dar. Durch sie

wird verhindert, dass Zellen in die S-Phase bzw. in die M-Phase eintreten, wenn eine Schädigung festgestellt wird oder wenn die vorangegangene Phase nicht zufriedenstellend abgeschlossen wurde [5].

Wichtige Regulatoren dieser Kontrollpunkte sind CDK und deren regulatorische Untereinheiten, die Cycline [5]. Die frühe G1-Phase wird von CDK4 und 6 und von Cyclinen vom Typ D (D1, D2, D3) gesteuert. Die beiden Kinasen fungieren hierbei als zentrale Regulatoren des Übergangs von der G1- in die S-Phase (Abbildung 1) [5, 11].

In ruhenden Zellen werden die CDK durch endogene CDK-Inhibitoren (CDKi) gehemmt. Diese verhindern eine unkontrollierte Zellteilung, indem sie die Bindung von CDK4/6 an Cyclin D oder die Kinaseaktivität blockieren. Zu den endogenen CDKi der CDK4/6 gehören Vertreter der Proteinfamilien „Inhibitors of CDK4“ (INK4) und „CDK-interacting protein / kinase inhibitory protein“ (CIP/KIP), wie zum Beispiel p21^{CIP1} und p27^{Kip1} [5, 9, 12].

Durch Wachstumsfaktoren oder hormonelle Stimuli wird hingegen die Expression von Cyclin D über Aktivierung einer Vielzahl verschiedener Signalwege, wie unter anderem über den ER-Signalweg, angestoßen (Abbildung 1) [11, 13-16]. Der durch Bindung von Cyclin D an CDK4/6 entstandene Komplex wandert in den Zellkern, wo er durch CDK-aktivierende Kinasen (CAK) phosphoryliert wird. Die so aktivierten Cyclin D-CDK4/6-Komplexe phosphorylieren nachfolgend selektiv das Tumorsuppressorprotein Retinoblastom (Rb) sowie verwandte Proteine [10]. Bei Rb-Proteinen handelt es sich um transkriptionelle Repressoren. Sie binden an die Zellzyklus-regulierenden Transkriptionsfaktoren E2F und begrenzen dadurch die Expression vieler Zielgene, die an der Zellzyklusprogression beteiligt sind. Als Folge der Phosphorylierung von Rb durch den Cyclin D-CDK4/6-Komplex kommt es zur partiellen Dissoziation der phosphorylierten Rb-Proteine von den E2F-Transkriptionsfaktoren. Das freigewordene E2F bindet daraufhin die DNA, um die Transkription von S-Phase-Genen, wie Cyclin E und CDK2, zu fördern und so die weitere Progression durch den Zellzyklus voranzutreiben (Abbildung 1) [9, 10, 17-19].

Tumorgenese und CDK4/6 als attraktives Ziel für die Therapie des Mammakarzinoms

Dysregulationen im Cyclin/CDK/Rb-Signalweg sind häufige Charakteristika humaner Tumore, insbesondere auch beim Mammakarzinom [20-22]. Verschiedene Faktoren, darunter die Überexpression von Cyclin D, die Amplifikation von CDK4 und 6 sowie der Verlust von endogenen CDKi, führen zu unkontrollierter Zellteilung und -wachstum [3, 4, 9, 23-25]. Des Weiteren tragen Aberrationen in Signalwegen, wie dem MAPK-Signalweg oder dem PI3K-Signalweg, indirekt zur Überexpression von Cyclin D und der Hyperaktivierung von CDK4/6 bei [10, 26].

Das Hormonrezeptor (HR)-positive/ humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negative Mammakarzinom stellt mit etwa 60-75% den häufigsten Mammakarzinom-Subtyp dar [9]. Östrogen und die über den ER induzierte Aktivierung des Cyclin/CDK/Rb-Signalwegs nehmen somit einen zentralen Stellenwert bei der fehlregulierten Zellzyklusprogression und Tumorgenese des Mammakarzinoms ein. Durch Bindung von Östrogen an den nuklearen ER wird dieser aktiviert und fungiert als Transkriptionsfaktor. Der

aktivierte ER induziert direkt die Expression von Cyclin D1, das in der Folge durch Bindung an CDK4/6 das Fortschreiten des Zellzyklus steuert [15, 27, 28]. Zusätzlich wird die Expression der endogenen CDKi p21^{CIP1} und p27^{Kip1} durch Östrogen inhibiert [29, 30].

Um die östrogenbedingte Wachstumsstimulation zu unterbinden, wird eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom empfohlen [31]. Die Blockade der ER-Signalweiterleitung kann hierbei über zwei verschiedene Mechanismen erreicht werden: Zum einen über kompetitive Bindung des entsprechenden Wirkstoffs an den ER und daraus resultierender antagonistischer Hemmung (Tamoxifen) bzw. Degradation des ER (Fulvestrant), zum anderen über Reduktion des Östrogenspiegels durch Inhibition des Enzyms Aromatase (Aromatasehemmer) [32-35]. In der Folge kommt es zu einer verminderten Expression von ER-Zielgenen, wie Cyclin D1, und zu einem Stillstand des Zellzyklus in der G1-Phase [36].

Problematisch sind jedoch primäre und sekundäre Resistenzen gegenüber endokrinen Therapien, die das Ansprechen auf die Behandlung deutlich reduzieren [35-37]. Eine Vielzahl verschiedener Resistenzmechanismen konnte bereits identifiziert werden. In deren Zentrum stehen häufig die Struktur, Aktivierung und Funktion des ER und das Zusammenspiel des ER-Signalwegs mit anderen zellulären Signalwegen [38]. Einen möglichen Resistenzmechanismus stellt die Umgehung der Östrogen-ER-Interaktion dar [39, 40]. So kann das ER-Zielgen Cyclin D1 auch direkt an den ER binden und diesen östrogenunabhängig aktivieren. Dies führt zu einer positiven Rückkopplungsschleife und ermöglicht eine östrogenunabhängige Zellteilung [41, 42]. Weiterführende *in vitro*-Untersuchungen zeigten, dass CDK4 für das östrogenunabhängige Wachstum ER-positiver Brustkrebszellen unabdingbar ist [43]. Dies unterstreicht die zentrale Rolle von CDK4/6 nicht nur bei der kontrollierten Zellzyklusregulation, sondern auch bei der Tumorgenese des Mammakarzinoms und macht sie zu einem attraktiven Ziel für eine zielgerichtete Tumorthherapie (Abbildung 1).

Wirkweise von Ribociclib

Ribociclib ist ein oraler, selektiver Inhibitor der CDK4 und 6 und gehört zu den Typ1 CDKi, die an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindetasche von CDK4/6 binden [6, 44, 45]. Durch diese Bindung verhindert Ribociclib die CDK4/6-vermittelte Phosphorylierung des Rb-Proteins und die E2F-Transkriptionsfaktoren bleiben blockiert. Die dadurch hervorgerufene Inhibition der Transkription relevanter S-Phase-Gene führt zum Stillstand des Zellzyklus in der G1-Phase und zu einer Hemmung des Zellwachstums (Abbildung 1). Es handelt sich somit um einen zytostatischen Wirkmechanismus [45, 46].

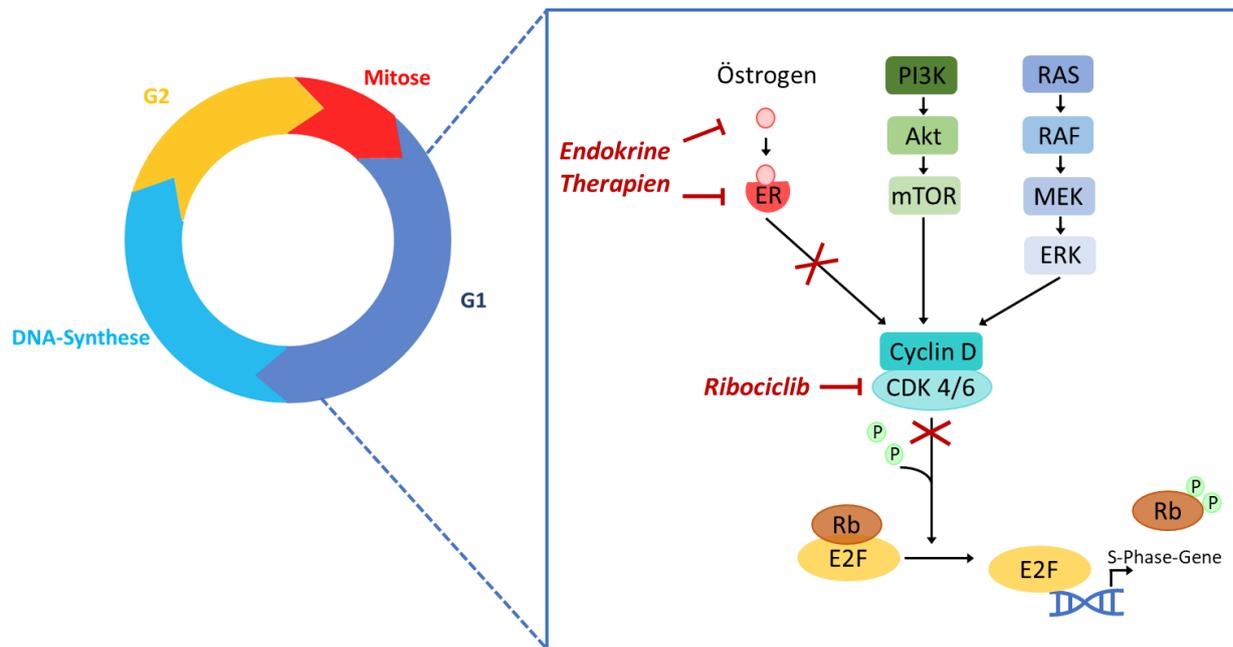


Abbildung 1: Zentrale Rolle von CDK4/6 im Zellzyklus und Ribociclib-vermittelte Inhibition des Zellzyklus

Zellwachstumsfördernde Stimuli führen zur Aktivierung verschiedener Signalwege, die die Expression von Cyclin D induzieren. Cyclin D bindet und aktiviert CDK4 bzw. 6. Der entstandene Komplex phosphoryliert das Tumorsuppressorprotein Retinoblastom (Rb). In der Folge kommt es zur partiellen Dissoziation der phosphorylierten Rb-Proteine von E2F-Transkriptionsfaktoren. Diese induzieren die Expression vieler Zielgene, die am Übergang von der G1- in die S-Phase, und somit an der Zellzyklusprogression, beteiligt sind.

Durch Bindung von Ribociclib an die ATP-Bindetasche von CDK4/6 wird die Phosphorylierung der Rb-Proteine gehemmt und es kommt zum Stillstand des Zellzyklus in der G1-Phase. Die Verabreichung von Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie führt zu einer synergistischen Wirkung, da durch die endokrine Therapie zusätzlich die Expression von Cyclin D reduziert wird. Abbildung adaptiert nach [5].

Akt= Proteinkinase B, ATP= Adenosintriphosphat, CDK= Cyclin-abhängige Kinase, E2F= Zellzyklus-regulierender Transkriptionsfaktor E2F, ER= Östrogenrezeptor, ERK= extrazelluläre signalregulierte Kinase, G= Gap-Phase im Zellzyklus, MEK= Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase, mTOR= mechanistic target of rapamycin kinase, P= Phosphorylgruppe, PI3K= Phosphatidylinositol-3-Kinase, RAF= RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase, RAS= Ras-Protein, Rb= Retinoblastom, S= Synthese

Zusätzlich deuten neuere experimentelle Untersuchungen darauf hin, dass Ribociclib indirekt zur Hemmung der CDK2-Aktivität über p21^{CIP1} beiträgt [47]. Diese Erkenntnisse bedürfen jedoch noch einer Bestätigung im klinischen Kontext. Neben dem zuvor beschriebenen primären Wirkmechanismus der selektiven CDK4/6-Inhibitoren sind zellzyklus- und Rb-Protein-unabhängige Effekte, wie z.B. der Einfluss auf den zellulären Metabolismus oder auf die Tumormikroumgebung, Gegenstand weiterführender Untersuchungen [5, 10, 48-50].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib konnte bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positiven/ HER2-negativen Mammakarzinom bereits bestätigt werden. So wurde für mit Ribociclib-behandelte Patientinnen in drei Phase-III-Studien konsistent ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt. Dieser war unabhängig vom Menopausenstatus und vom verabreichten Kombinationspartner

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(Aromatasehemmer oder Fulvestrant) [51-53]. Gleichzeitig konnte die Lebensqualität erhalten oder sogar verbessert werden [54-57].

Durch die Verabreichung von Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie kann gleichzeitig über zwei verschiedene Mechanismen die Aktivität der Cyclin D-CDK4/6-Komplexe – und damit das Fortschreiten des Zellzyklus – synergistisch gehemmt werden: Durch die endokrine Therapie wird die Expression von Cyclin D reduziert und durch Ribociclib wird die Phosphorylierung des Rb-Proteins unterbunden. Zusätzlich kann durch den dualen Therapieansatz auch die Bildung von Resistenzen und die Tumorprogression verzögert werden [44, 58-61].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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 ^a
<p>Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für die Kriterien zur Therapieeignung).</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.</p>	nein	25.11.2024	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Ribociclib und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission entnommen [6, 62].

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 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.	22. August 2017 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. April 2022

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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 Angaben wurden der Fachinformation von Ribociclib und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission entnommen [6, 62].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 0 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben und Informationen zum Zulassungsstatus von Ribociclib wurden der Fachinformation sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission entnommen [6, 62]. Die für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Ribociclib verwendete Literatur wurde mittels einer nicht systematischen Recherche 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. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Brustkrebs (Mammakarzinom) ICD-10 C50. [Zuletzt aktualisiert 30.09.2024; abgerufen am 24.10.2024]; Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Guo L, Kong D, Liu J, Zhan L, Luo L, Zheng W, et al. Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12(1):3. Epub 2023/01/10.
3. Helsten T, Kato S, Schwaederle M, Tomson BN, Buys TP, Elkin SK, et al. Cell-Cycle Gene Alterations in 4,864 Tumors Analyzed by Next-Generation Sequencing: Implications for Targeted Therapeutics. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(7):1682-1690. Epub 2016/05/20.
4. Kato S, Schwaederle M, Daniels GA, Piccioni D, Kesari S, Bazhenova L, et al. Cyclin-dependent kinase pathway aberrations in diverse malignancies: clinical and molecular characteristics. *Cell Cycle*. 2015;14(8):1252-1259. Epub 2015/02/20.
5. Qi J, Ouyang Z. Targeting CDK4/6 for Anticancer Therapy. *Biomedicines*. 2022;10(3). Epub 2022/03/26.
6. Novartis Europharm Limited. Fachinformation für Kisqali® Filmtabletten (Stand 11/2024). 2024.
7. Baldin V, Lukas J, Marcote MJ, Pagano M, Draetta G. Cyclin D1 is a nuclear protein required for cell cycle progression in G1. *Genes Dev*. 1993;7(5):812-821.
8. Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif*. 2003;36(3):131-149. Epub 2003/06/20.
9. Piezzo M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, Gioia GD, Lauro VD, et al. Targeting Cell Cycle in Breast Cancer: CDK4/6 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18). Epub 2020/09/10.
10. Goel S, DeCristo MJ, McAllister SS, Zhao JJ. CDK4/6 Inhibition in Cancer: Beyond Cell Cycle Arrest. *Trends Cell Biol*. 2018;28(11):911-925. Epub 2018/08/01.
11. Sherr CJ. G1 phase progression: Cycling on cue. *Cell*. 1994;79(4):551-555.
12. Jeffrey PD, Tong L, Pavletich NP. Structural basis of inhibition of CDK-cyclin complexes by INK4 inhibitors. *Genes Dev*. 2000;14(24):3115-3125. Epub 2000/12/22.
13. Martinez-Alonso D, Malumbres M. Mammalian cell cycle cyclins. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;107:28-35. Epub 2020/04/27.
14. Muise-Helmericks RC, Grimes HL, Bellacosa A, Malstrom SE, Tsichlis PN, Rosen N. Cyclin D expression is controlled post-transcriptionally via a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *J Biol Chem*. 1998;273(45):29864-29872. Epub 1998/10/29.
15. Sabbah M, Courilleau D, Mester J, Redeuilh G. Estrogen induction of the cyclin D1 promoter: involvement of a cAMP response-like element. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(20):11217-11222.
16. Gille H, Downward J. Multiple ras effector pathways contribute to G(1) cell cycle progression. *J Biol Chem*. 1999;274(31):22033-22040. Epub 1999/07/27.
17. Hiebert SW, Chellappan SP, Horowitz JM, Nevins JR. The interaction of RB with E2F coincides with an inhibition of the transcriptional activity of E2F. *Genes Dev*. 1992;6:177-185.
18. Weintraub SJ, Chow KN, Luo RX, Zhang SH, He S, Dean DC. Mechanism of active transcriptional repression by the retinoblastoma protein. *Nature*. 1995;375(6534):812-815.
19. Harbour JW, Luo RX, Dei Santi A, Postigo AA, Dean DC. Cdk Phosphorylation Triggers Sequential Intramolecular Interactions that Progressively Block Rb Functions as Cells Move through G1. *Cell*. 1999;98:859-869.
20. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science*. 1996;274(5293):1672-1677.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Goel S, Bergholz JS, Zhao JJ. Targeting CDK4 and CDK6 in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(6):356-372. Epub 2022/03/20.
22. Scott SC, Lee SS, Abraham J. Mechanisms of therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer. *Semin Oncol*. 2017;44(6):385-394. Epub 2018/06/25.
23. Sutherland RL, Hamilton JA, Sweeney KJ, Watts CK, Musgrove EA. Expression and regulation of cyclin genes in breast cancer. *Acta Oncol*. 1995;34(5):651-656. Epub 1995/01/01.
24. An H, Beckmann M, Reifenberger G, Bender H, Niederacher D. Gene amplification and overexpression of CDK4 in sporadic breast carcinomas is associated with high tumor cell proliferation. *Am J Pathol*. 1999;154(1):113-118.
25. Spirin K, Simpson J, Miller C, H K. Molecular analysis of INK4 genes in breast carcinomas. *Int J Oncol*. 1997;11(4):737-744.
26. Davis NM, Sokolosky M, Stadelman K, Abrams SL, Libra M, Candido S, et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget*. 2014;5(13):4603-4650.
27. 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. *J Biol Chem*. 1997;272(16):10882-10894. Epub 1997/04/18.
28. Balasenthil S, Barnes CJ, Rayala SK, Kumar R. Estrogen receptor activation at serine 305 is sufficient to upregulate cyclin D1 in breast cancer cells. *FEBS Lett*. 2004;567(2-3):243-247. Epub 2004/06/05.
29. Foster JS, Henley DC, Bukovsky A, Seth P, Wimalasena J. Multifaceted regulation of cell cycle progression by estrogen: regulation of Cdk inhibitors and Cdc25A independent of cyclin D1-Cdk4 function. *Mol Cell Biol*. 2001;21(3):794-810. Epub 2001/01/12.
30. Foster JS, Fernando RI, Ishida N, Nakayama KI, Wimalasena J. Estrogens down-regulate p27Kip1 in breast cancer cells through Skp2 and through nuclear export mediated by the ERK pathway. *J Biol Chem*. 2003;278(42):41355-41366. Epub 2003/08/09.
31. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 24.10.2024). 2021.
32. ratiopharm GmbH. Fachinformation für Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten (05/2024). 2021.
33. AstraZeneca AB. Fachinformation für Faslodex® 250 mg Injektionslösung (Stand 04/2020). 2020.
34. Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH. Fachinformation für Anablock 1 mg Filmtabletten (Stand 07/2021). 2021.
35. Belachew EB, Sewasew DT. Molecular Mechanisms of Endocrine Resistance in Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:599586. Epub 2021/04/13.
36. Thangavel C, Dean JL, Ertel A, Knudsen KE, Aldaz CM, Witkiewicz AK, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):333-345. Epub 2011/03/04.

37. Rasha F, Sharma M, Pruitt K. Mechanisms of endocrine therapy resistance in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;532:111322. Epub 2021/05/18.
38. Mills JN, Rutkovsky AC, Giordano A. Mechanisms of resistance in estrogen receptor positive breast cancer: overcoming resistance to tamoxifen/aromatase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;41:59-65. Epub 2018/05/03.
39. Stendahl M, Kronblad A, Ryden L, Emdin S, Bengtsson NO, Landberg G. Cyclin D1 overexpression is a negative predictive factor for tamoxifen response in postmenopausal breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2004;90(10):1942-1948. Epub 2004/05/13.
40. Hui R, Finney GL, Carroll JS, Lee CSL, Musgrove EA, Sutherland RL. Constitutive Overexpression of Cyclin D1 but not Cyclin E Confers Acute Resistance to Antiestrogens in T-47D Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 2002;62(23):6916–6923.
41. Zwijsen RML, Wientjens E, Klompmaaker R, van der Sman J, Bernards R, Michalides RJAM. CDK-Independent Activation of Estrogen Receptor by Cyclin D1. *Cell.* 1997;88(3):405-415.
42. Neuman E, Ladha MH, Lin N, Upton TM, Miller SJ, DiRenzo J, et al. Cyclin D1 stimulation of estrogen receptor transcriptional activity independent of cdk4. *Molecular and Cellular Biology.* 1997;17(9):5338-5347.
43. Miller TW, Balko JM, Fox EM, Ghazoui Z, Dunbier A, Anderson H, et al. ERalpha-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. *Cancer Discov.* 2011;1(4):338-351. Epub 2011/11/04.
44. Lukasik P, Baranowska-Bosiacka I, Kulczycka K, Gutowska I. Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases: Types and Their Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6). Epub 2021/04/04.
45. 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. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):3251-3262. Epub 2017/03/30.
46. George MA, Qureshi S, Omene C, Toppmeyer DL, Ganesan S. Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:693104. Epub 2021/07/31.
47. Pack LR, Daigh LH, Chung M, Meyer T. Clinical CDK4/6 inhibitors induce selective and immediate dissociation of p21 from cyclin D-CDK4 to inhibit CDK2. *Nat Commun.* 2021;12(1):3356. Epub 2021/06/09.
48. Dai M, Boudreault J, Wang N, Poulet S, Daliah G, Yan G, et al. Differential Regulation of Cancer Progression by CDK4/6 Plays a Central Role in DNA Replication and Repair Pathways. *Cancer Res.* 2021;81(5):1332-1346. Epub 2020/12/30.
49. Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, Tap WD, Koff A. CDK4/6 Inhibitors: The Mechanism of Action May Not Be as Simple as Once Thought. *Cancer Cell.* 2018;34(1):9-20. Epub 2018/05/08.
50. Peuker CA, Yaghobramzi S, Grunert C, Keilholz L, Gjerga E, Hennig S, et al. Treatment with ribociclib shows favourable immunomodulatory effects in patients with hormone receptor-positive breast cancer-findings from the RIBECCA trial. *Eur J Cancer.* 2022;162:45-55. Epub 2021/12/26.
51. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-950. Epub 2022/03/10.
52. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III

- randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1015-1024. Epub 2021/06/09.
53. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):851-859. Epub 2021/12/31.
 54. Lu YS, Bardia A, Vázquez RV, Colleoni MA, Wheatley-Price P, Im YH, et al. Updated overall survival (OS) and quality of life (QoL) in premenopausal patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) who received ribociclib (RIB) or placebo (PBO) plus goserelin and a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in the MONALEESA-7 (ML-7) trial. *Annals of Oncology.* 2019;30.
 55. Fasching PA, Beck JT, Chan A, De Laurentiis M, Esteva FJ, Jerusalem G, et al. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: Health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study. *Breast.* 2020;54:148-154. Epub 2020/10/17.
 56. Fasching PA, Bardia A, Nusch A, Jerusalem G, Chan A, El Saghir N, et al. 276O: Pooled analysis of patient (pt)-reported quality of life (QOL) in the MONALEESA (ML)-2, -3, and -7 trials of ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) to treat hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Annals of Oncology.* 2020;31:S350-S351.
 57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (D-518). 2020.
 58. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541-1547. Epub 2018/05/03.
 59. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-2472. Epub 2018/06/05.
 60. D'Souza A, Spicer D, Lu J. Overcoming endocrine resistance in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):80. Epub 2018/06/13.
 61. Nabieva N, Fasching PA. CDK4/6 Inhibitors—Overcoming Endocrine Resistance Is the Standard in Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancers.* 2023;15(6).
 62. Europäische Kommission. Commission Implementing Decision of 25.11.2024 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2017)5885(final) for “Kisqali - ribociclib”, a medicinal product for human use. 2024.