

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

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	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Zellzyklus der Krebszelle (ohne CDK4/6-Hemmung).....	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Abemaciclib: Hemmung des Zellzyklus durch einen CDK4/6-Inhibitor	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
CDK4/6-Inhibitor	Cyclin-abhängige Kinase 4/6-Inhibitor (Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor)
CTD	Common Technical Document
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
E2F	Transkriptionsfaktor E2F
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
EU	European Union
FI	Fachinformation
G1-Phase	Gap 1-Phase (Phase des Zellzyklus zwischen Kernteilung und DNA-Synthese)
G2-Phase	Gap 2-Phase (postsynthetisches bzw. prämitotisches Intervall)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hormonrezeptor
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon (Luteinising Hormone Releasing Hormone)
M	Mitose
Mg	Milligramm
NW	Nebenwirkungen
PZN	Pharmazentralnummer
RB	Retinoblastomprotein
S-Phase	Synthese-Phase (DNA-Synthese-Phase des Zellkerns)
Z. B.	Zum Beispiel

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

Wirkstoff:	Abemaciclib
Handelsname:	Verzenios®
ATC-Code:	L01EF03

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14219274	EU/1/18/1307/010	50 mg	28 Filmtabletten
14219334	EU/1/18/1307/011	50 mg	56 Filmtabletten
14375790	EU/1/18/1307/002	50 mg	168 Filmtabletten
14219297	EU/1/18/1307/012	100 mg	28 Filmtabletten
14219340	EU/1/18/1307/013	100 mg	56 Filmtabletten
14376097	EU/1/18/1307/005	100 mg	168 Filmtabletten
14219311	EU/1/18/1307/014	150 mg	28 Filmtabletten
14219357	EU/1/18/1307/015	150 mg	56 Filmtabletten
14376105	EU/1/18/1307/008	150 mg	168 Filmtabletten
EU: European Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer.			

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.

Abemaciclib 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 = Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden [1]. Darüber hinaus ist Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden [1].

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Neubewertung nach Fristablauf im Anwendungsgebiet des HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Wirkstoff und Zusammenfassung

Abemaciclib ist ein für die Indikation Brustkrebs zugelassener Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6) mit Eingriff in die Zellzyklusregulation, der sich von den anderen Wirkstoffen dieser Substanzklasse hinsichtlich des Wirkmechanismus unterscheidet.

Physiologie und Pathophysiologie CDK

Bei der Entstehung von Tumoren kommt es aufgrund fehlender oder dysfunktionaler Regulationsmechanismen zu einer unkontrollierten Zellteilung und folglich dem Wachstum der Tumoren. Verantwortlich für die unkontrollierte Zellteilung ist zum einen die Dysregulation von zellteilungsstimulierenden Signalen. Zahlreiche Therapieprinzipien beruhen daher auf der Hemmung dieser Zellteilungssignale (zum Beispiel [z. B.] Antikörper gegen Wachstumsfaktor-Rezeptoren, antihormonelle Therapien) oder deren intrazellulären Signaltransduktionskaskaden (z. B. Tyrosinkinase-Inhibitoren). Zum anderen müssen die Tumorzellen umfassende Kontrollmechanismen umgehen, die normalerweise den Prozess der Zellteilung streng regulieren [2].

Der Zellzyklus einer Krebszelle wird in der nachfolgenden Abbildung 1 beschrieben.

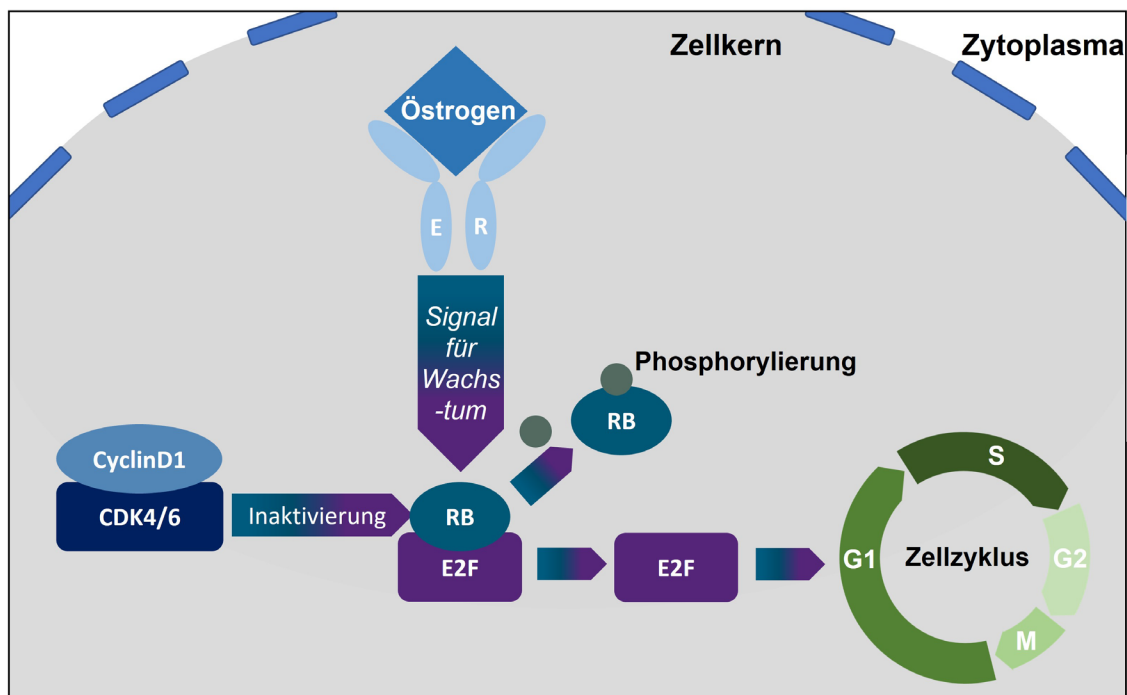


Abbildung 2-1: Zellzyklus der Krebszelle (ohne CDK4/6-Hemmung)

CDK: Cyclin-abhängige Kinase; E2F: Transkriptionsfaktor E2F; ER: Östrogenrezeptor; G1: Gap1-Phase; G2: Gap2-Phase; M: Mitose; RB: Retinoblastomprotein; S: Synthese-Phase
(eigene Darstellung Lilly)

Ein besonders wichtiger Schritt im Zellzyklus ist der Übergang zwischen der Gap 1-Phase (G1-Phase) und der Synthese-Phase (S-Phase): Durch eine Vielzahl intra- und extrazellulärer Signale wird bei diesem Schritt in der ruhenden Zelle (G1-Phase) die Synthese eines neuen Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Strangs mittels Replikation initiiert (S-Phase). Die beiden Enzyme CDK4 und CDK6 bilden mit den Cyclinen der D-Klasse einen Komplex, der diesen Schritt steuert. Die Cycline agieren dabei als regulatorische Untereinheiten der CDK-Holoenzyme [3]. CDK4 und CDK6 phosphorylieren und inaktivieren mit ihren Kinase-Domänen das Retinoblastomprotein (RB), welches ein Tumor-Suppressor-Protein ist

und im aktiven Zustand den Transkriptionsfaktor E2F (E2F) bindet. Der durch das inaktivierte RB freigesetzte E2F aktiviert seinerseits im Zellkern die Transkription von Genen, die im nächsten Schritt des Zellzyklus benötigt werden. Hieraus resultiert ein Fortschreiten des Zellzyklus [3-6]. Östrogen stimuliert die Expression von Cyclin D1 und somit die Aktivierung von CDK4/6 und folglich das Fortschreiten des Zellzyklus [7].

Komponenten des CDK4/6-Signalwegs werden bei Krebserkrankungen häufig durch genetische und epigenetische Mechanismen verändert, in der Folge entsteht eine gesteigerte Kinaseaktivität. Eine gesteigerte CDK4/6-Aktivität kann mit einer Hemmung der Seneszenz einhergehen. Da die Seneszenz eine irreversible Zellalterung mit Verlust der Teilungsfähigkeit der Zelle darstellt, kann dies direkt zum Eintreten und zur Erhaltung einer (Zell-)Transformation führen [5].

Veränderungen in diesem Signalweg treten häufig bei humanen Tumoren auf und können folgende Prozesse beinhalten:

- einen Verlust von CDK-Regulatoren durch Mutation oder eine epigenetische Stilllegung
- eine Mutation/Überexpression von entweder CDK4 und CDK6 oder Cyclin D
- eine Inaktivierung des RB [8]

Die beschriebenen Veränderungen machen Zellen hinsichtlich der Proliferation weniger abhängig von mitotischen Signalen. Mit der Ausnahme von Tumoren mit einer kompletten Inaktivierung des RB, welches nachgeschaltet dem CDK4/6–Cyclin D-Komplex wirkt, sind alle diese Tumore potenziell sensitiv gegenüber einer pharmakologischen Hemmung von CDK4/6. Das Ziel der Hemmung von CDK4 und CDK6 aus therapeutischem Gesichtspunkt ist die Verhinderung der Zellzyklus-Progression über den G1-Kontrollpunkt und infolgedessen das Aufhalten des Tumorwachstums [8].

Eine Reihe von Studien impliziert einen Zusammenhang von Cyclin D1 und CDK mit einer endokrinen Resistenz. In vitro-Studien konnten zeigen, dass HR-positive Brustkrebszellen mit einer Überexpression von Cyclin D1 in Anwesenheit von Tamoxifen weiterwachsen und Cyclin D1 essenziell für die Proliferation von Tamoxifen resistenten Zellen ist. Brustkrebszellen, die eine Resistenz gegen eine endokrine Therapie entwickeln, erhalten eine Aktivierung von Cyclin D1 und die nachfolgende Phosphorylierung des RB aufrecht [9].

Klinische Studien konnten zudem zeigen, dass Cyclin D bei mehr als 20% der Brustkrebsfälle amplifiziert und bei circa (ca.) 50% der Brusttumore überexprimiert ist, davon überwiegend bei Östrogenrezeptor (ER)-positiven Tumoren [3, 4, 10, 11]. Östrogene stimulieren die Zellproliferation durch Stimulation der Expression von Cyclin D1 [12, 13], was durch eine antiöstrogene Therapie verhindert wird und mit einer Hemmung des Zellwachstums von ER-positiven Brustkrebszellen assoziiert ist [14]. Deshalb ist es eine sinnvolle Rationale, mit der Senkung des Östrogenspiegels und der Inhibierung des Cyclin D-CDK4/6-Komplexes zwei

Zielmechanismen zu blockieren, um durch den Synergismus der Therapieprinzipien die Resistenzentstehung zu verzögern und den Tumor effektiver zu behandeln [3, 4].

Wirkmechanismus Abemaciclib

Der Wirkmechanismus von Abemaciclib wird nachfolgend in der Abbildung 2 (Hemmung des Zellzyklus durch einen CDK4/6-Inhibitor) beschrieben.

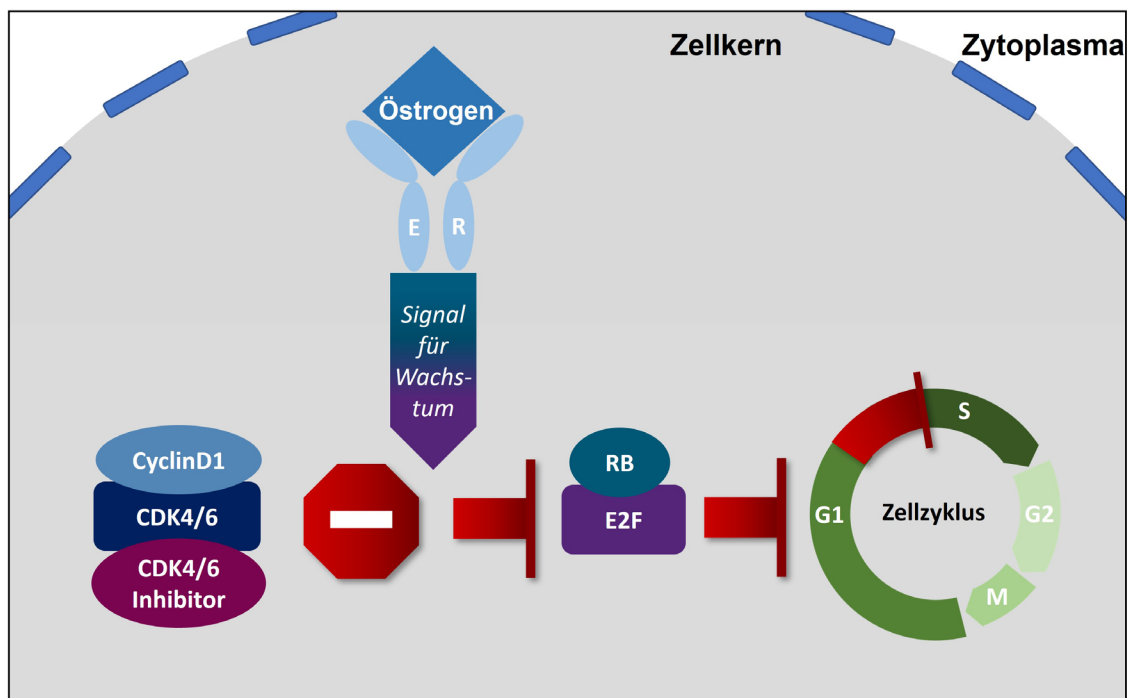


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Abemaciclib: Hemmung des Zellzyklus durch einen CDK4/6-Inhibitor

CDK: Cyclin-abhängige Kinase; E2F: Transkriptionsfaktor E2F; ER: Östrogenrezeptor; G1: Gap 1-Phase; G2: Gap 2-Phase; M: Mitose; RB: Retinoblastomprotein; S: Synthese-Phase
(eigene Darstellung Lilly)

Abemaciclib ist ein Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver, reversibler Kinase-Inhibitor. Die Behandlung von ER-positiven Brustkrebs-Zelllinien mit Abemaciclib führt zu einer Reduktion der Phosphorylierung des RB, einem Arrest der Zellen in der G1-Phase sowie einer Hemmung der Zellproliferation. In Enzymassays konnte gezeigt werden, dass Abemaciclib die Enzyme CDK4 und 6 inhibiert. Am stärksten wird der Komplex Cyclin D1/CDK4 mit einer ca. 14-fach größeren Selektivität für Cyclin D1/CDK4 im Vergleich zu Cyclin D3/CDK6 blockiert [15]. Der Komplex Cyclin D3/CDK6 ist relevant hinsichtlich der Kontrolle der Reifung der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark durch Förderung des Austrittes der Stammzellen aus der Ruhephase. Die Präferenz für CDK4 kann erklären, dass es bei Gabe von Abemaciclib nicht zu einer dosislimitierenden Toxizität durch Neutropenie kommt, wie es bei anderen CDK4/6-Inhibitoren der Fall ist. Diese Dosislimitierung aufgrund der Neutropenie hat dazu geführt, dass die anderen CDK4/6-Inhibitoren Ribociclib und Palbociclib nur in einem Behandlungszyklus von drei Wochen gegeben werden können und danach eine einwöchige

Pause eingehalten werden muss [16-19], während Abemaciclib kontinuierlich gegeben werden kann [1].

Eine kurzfristige Hemmung von CDK4 und CDK6 führt zur Arretierung des Zellzyklus in der G1-Phase. Diese Arretierung ist jedoch bei kurzzeitiger Gabe nach Absetzen reversibel. Es kann dann zu einer überschießenden Proliferation kommen [20]. Sowohl aus präklinischen Versuchen als auch aus der klinischen Anwendung [15, 21] gibt es Hinweise, dass eine kontinuierliche Gabe wichtig für eine anhaltende Blockade der Zellproliferation ist. Die anhaltende Blockade führt zu Seneszenz und Zelltod der Tumorzellen (Apoptose). In präklinischen Versuchen war dieser Effekt bei Abemaciclib stärker ausgeprägt als bei den beiden anderen CDK4/6-Inhibitoren [15].

Abemaciclib zeigte eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums in zahlreichen humanen Xenograft-Modellen, wie z. B. solchen für Brustkrebs, kolorektales Karzinom, Glioblastom, Mantelzelllymphom und für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. Jedes dieser humanen Xenograft-Modelle hatte ein intaktes, funktionsfähiges RB [8].

Innerhalb der Gruppe der CDK4/6-Inhibitoren stellt Abemaciclib den stärksten Inhibitor der CDK4 dar [15]. Weitere Studien konnten zudem für Abemaciclib in Abhängigkeit von der Dosis zusätzliche Targets in der CDK-Familie, wie auch weitere Kinasen identifizieren, die zum Antitumor-Effekt beitragen können [22].

Die Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren

Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind die derzeitig zugelassenen Vertreter der Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren. Abemaciclib und Ribociclib sind zugelassen zur Behandlung von Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie [1, 17]. Palbociclib ist indiziert in Kombination mit einem Aromatasehemmer bzw. in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten [16]. Des Weiteren ist Abemaciclib der einzige Vertreter der CDK4/6 Inhibitoren, der in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko zugelassen ist [1].

In der Klasse der CDK4/6-Inhibitoren unterscheiden sich die drei Vertreter in vitro sowie pharmakokinetisch [23]. Unterschiede bestehen hinsichtlich der Selektivität für CDK4 und CDK6 [23], wobei Abemaciclib, wie bereits beschrieben, Cyclin D1/CDK4 mit einer ca. 14-fach größeren Selektivität im Vergleich zu Cyclin D3/CDK6 blockiert [15]. Insgesamt haben diese Eigenschaften dazu beigetragen, dass Palbociclib und Ribociclib in einem Behandlungszyklus von drei Wochen gefolgt von einer Woche ohne Therapie verabreicht werden müssen [16, 17, 23], während Abemaciclib kontinuierlich gegeben werden kann. Die charakteristischen Haupt-Nebenwirkungen (NW) der Klasse sind Neutropenien und eine gastrointestinale Toxizität. Die Verträglichkeit der Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren ist

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

insgesamt besser als die einer Chemotherapie, und die NW sind in den meisten Fällen durch eine Dosisanpassung reversibel [23].

Abemaciclib ist der erste selektive CDK4/6-Inhibitor mit einem Nebenwirkungsprofil, das eine kontinuierliche Dosierung erlaubt. Die klinischen Daten bestätigen zudem als Besonderheit eine Aktivität in der Monotherapie, unter anderem bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs [5, 24] und eine Effektivität in der adjuvanten Brustkrebs-Therapiesituation bei Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv [25].

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 Dokuments 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
Verzenios 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 als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. ^b	nein	27.09.2018	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das vorliegende Dossier beschränkt sich auf die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen, die noch keine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben.</p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon.</p>			

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

Die Angaben sind der Fachinformation (FI) von Verzenios[®] entnommen [1].

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
<p><u>Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs</u></p> <p>Verzenios 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 Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.</p>	27.09.2018
<p><u>Brustkrebs im frühen Stadium</u></p> <p>Verzenios ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.</p>	01.04.2022
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen [1].</p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes Hormone Releasing Hormone.</p>	

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 sind der Fachinformation (FI) von Verzenios[®] entnommen [1].

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 Angaben zum Wirkmechanismus von Abemaciclib entstammen der Investigators Brochure, dem Clinical Overview des Common Technical Documents (CTD), den klinischen Studienberichten, der FI von Verzenios[®] sowie der zitierten Primär- und Sekundärliteratur.

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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Stand: April 2022.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
3. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):17.
4. Eli Lilly and Company. 2.5. Clinical Overview. Abemaciclib (LY2835219) Metastatic Breast Cancer. 2017.
5. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, Tolcher AW, Goldman JW, Gandhi L, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov*. 2016;6(7):740-53.
6. 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(6):859-69.
7. 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.
8. Eli Lilly and Company. Abemaciclib (LY2835219) Investigator's Brochure. 2018.
9. Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *Oncologist*. 2018;23(5):528-39.
10. Barnes DM, Gillett CE. Cyclin D1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52(1-3):1-15.
11. de Groot AF, Kuijpers CJ, Kroep JR. CDK4/6 inhibition in early and metastatic breast cancer: A review. *Cancer Treat Rev*. 2017;60:130-8.
12. 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. *Mol Cell Biol*. 2009;29(17):4623-39.
13. Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(4):C19-24.
14. Vidula N, Rugo HS. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Data. *Clin Breast Cancer*. 2016;16(1):8-17.
15. Torres-Guzman R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(41):69493-507.
16. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Ibrance® 75 mg / 100 mg / 125 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2022.
17. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2022.

18. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(2):130-46.
19. Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001;1(3):222-31.
20. Gelbert LM, Cai S, Lin X, Sanchez-Martinez C, Del Prado M, Lallena MJ, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs.* 2014;32(5):825-37.
21. Ma CX, Gao F, Luo J, Northfelt DW, Goetz M, Forero A, et al. NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4055-65.
22. Hendrychová D, Jorda R, Kryštof V. How selective are clinical CDK4/6 inhibitors? *Med Res Rev.* 2021;41(3):1578-98.
23. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets.* 2017;17(7):637-49.
24. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortes J, Dieras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(17):5218-24.
25. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987-98.