

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palbociclib (*IBRANCE*[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter
des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
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	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	22
2.4 Referenzliste für Modul 2	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
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 HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	13
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Angriffspunkt von Palbociclib im Zellzyklus.	8
Abbildung 2: Ansatzpunkte der antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms.	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AI	Aromatase-Inhibitor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDK	Zyclin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent kinase)
CycA/B/C/D/E	A/B/C/D/E-Typ Zyklone
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E2F	Transkriptionsfaktor E2F
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
EU	Europäische Union
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G1-Phase	Gap 1-Phase (Phase des Zellzyklus zwischen Kernteilung und DNA-Synthese)
G2-Phase	Gap 2-Phase (Phase des Zellzyklus zwischen Kernteilung und DNA-Synthese)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HDPE	Hochdichtes Polyethylen (High Density Polyethylen)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hormonrezeptor
KOF	Körperoberfläche
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
M-Phase	Mitose-Phase
MYK	MYK-Gen, abgeleitet von Myelocytomatose, ein Protoonkogen
p16 ^{INK4A}	Zyclin-abhängige Kinase Inhibitor 2A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)
p21 ^{CIP1}	Zyclin-abhängige Kinase Inhibitor 1A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A)
p27 ^{KIP1}	Zyclin-abhängige Kinase Inhibitor 1B (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B)
PR	Progesteronrezeptor

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RB	Retinoblastom-Protein
S-Phase	Synthese-Phase (DNA-Synthese Phase des Zellkerns)

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:	Palbociclib
Handelsname:	IBRANCE®
ATC-Code:	L01XE33

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	Wirkstärke	Packungsgröße
11670057	EU/1/16/1147/001	75 mg	21 Hartkapseln Blisterpackung
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/16/1147/002	75 mg	21 Hartkapseln HDPE-Flasche
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/16/1147/007	75 mg	63 Hartkapseln Blisterpackung
11670086	EU/1/16/1147/003	100 mg	21 Hartkapseln Blisterpackung
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/16/1147/004	100 mg	21 Hartkapseln HDPE-Flasche
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/16/1147/008	100 mg	63 Hartkapseln Blisterpackung
11670092	EU/1/16/1147/005	125 mg	21 Hartkapseln Blisterpackung
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/16/1147/006	125 mg	21 Hartkapseln HDPE-Flasche
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/16/1147/009	125 mg	63 Hartkapseln Blisterpackung
EU: Europäische Union; HDPE: Hochdichtes Polyethylen			

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.

Die Dysregulation des Zellzyklus ist eines der Schlüsselcharakteristika von Krebserkrankungen. Störungen der Zellzyklusregulation wurden für mehrere Krebsarten, u. a. für Brustkrebs, beschrieben (1, 2). Der Übergang aus der Gap 1-Phase (G1-Phase) in die Synthese-Phase (S-Phase) des Zellzyklus wird von phasenspezifischen Zyklin-abhängigen Kinasen (Cyclin-dependent kinase, CDK) kontrolliert, die durch Komplexbildung mit regulatorischen Proteinen, den Zyklinen, aktiviert werden. Die frühe G1-Phase wird durch CDK4 und CDK6 kontrolliert, die durch Bindung an die D-Typ Zyklone D1, D2 und D3 aktiviert werden (3-7). Der entstandene Zyklin D1-CDK4/6 Komplex phosphoryliert und inaktiviert das Retinoblastom (RB)-Protein (das Produkt des RB-Tumorsuppressor-Gens), das im aktiven Zustand an den Transkriptionsfaktor E2F bindet (8). Das phosphorylierte und damit inaktivierte RB gibt den Transkriptionsfaktor E2F frei, der die Expression von notwendigen Genen für den Eintritt in die S-Phase, wie Zyklin E, fördert. Die Bindung von Zyklin E an CDK2 leitet den Übergang von der G1- zur S-Phase des Zellzyklus ein (9). In gesunden Zellen wird die Aktivität von CDK4/6 durch die Verfügbarkeit der D-Zyklone und durch spezifische Inhibitoren (z. B. p16^{INK4A}) streng reguliert (7). Bei über 90% der menschlichen Tumoren

finden sich Merkmale von dysregulierten Kontrollmechanismen für den Übergang von der G1- zur S-Phase (10). Gestörte Mechanismen der Proliferationskontrolle können zu einer vermehrten Zellproliferation und somit zur Tumorentstehung beitragen (Abbildung 1).

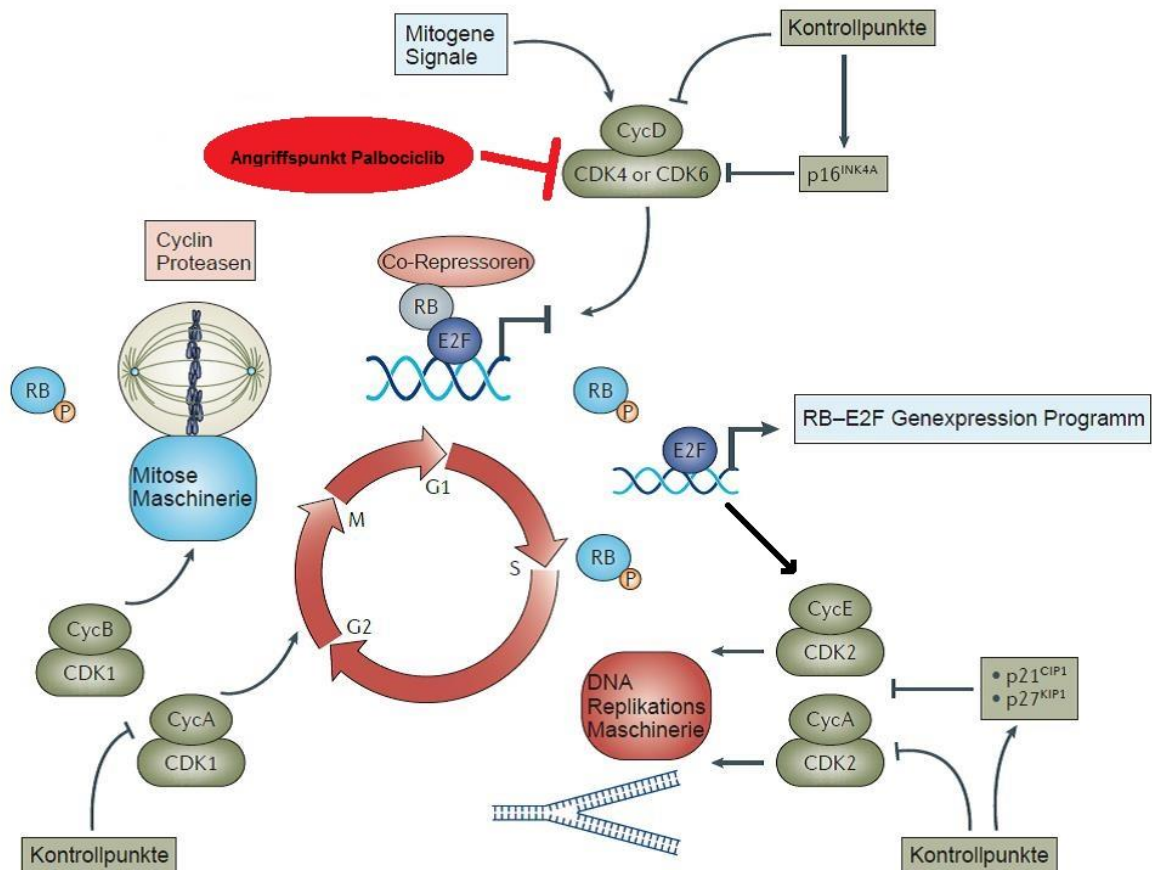


Abbildung 1: Angriffspunkt von Palbociclib im Zellzyklus.

Mitotische Signale stimulieren die Zykin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6 und leiten den Zellzyklus ein. Palbociclib entfaltet seine zellzyklushemmende Wirkung durch Inhibition der CDK4 und CDK6 und, in Folge dessen, der nachgeschalteten Schritte im Zellzyklus.

Abkürzungen: CDK: Zykin-abhängige Kinase; CycA/B/C/D/E: A/B/C/D/E-Typ Zyklone; DNA: Desoxyribonukleinsäure; E2F: Transkriptionsfaktor E2F; G1: Gap 1-Phase; G2: Gap 2-Phase; M: Mitose-Phase; p16^{INK4A}: Zykin-abhängige Kinase Inhibitor 2A; p21^{CIP1}: Zykin-abhängige Kinase Inhibitor 1A; p27^{KIP1}: Zykin-abhängige Kinase Inhibitor 1B; RB: Retinoblastom-Protein; S: Synthese-Phase

Quelle: adaptiert nach (11)

Es besteht eine enge Verbindung zwischen Östrogenwirkungen und der Regulation des G1/S-Übergangs (12). 17-beta-Östradiol bindet an den Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor, ER), der einen Liganden-abhängigen Transkriptionsfaktor darstellt. Dadurch wird die Expression

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

von mehreren Genen induziert, u. a. von CCND1, das für Zyklin D1 codiert, und es folgen die Aktivierung von CDK4/6 mit der Inaktivierung des Retinoblastom-Proteins (13). Zyklin D1 und E1 sind beides direkte Transkriptionstargets von Östrogenen, werden durch diese aktiviert und bewirken so einen Östrogen-induzierten S-Phase Eintritt (14). Zusätzlich inhibiert Östradiol die Expression der CDK-Inhibitoren, p21^{CIP1} und p27^{KIP1} (13).

CDK4/6 Inhibitoren zeigen die höchste Effektivität in Tumoren die eine Genamplifizierung und Überexpression von Zyklin D1 aufweisen, wie beispielsweise ER-positivem Brustkrebs. Antiöstrogentherapie vermindert die CDK- und Zyklin-Komplexierung und reduziert so die Zellproliferation (15).

IBRANCE® (Palbociclib, PD-0332991) ist ein zielgerichtetes *small molecule* (447,534 Dalton) und ein reversibler, oral applizierbarer, hoch selektiver Inhibitor der beiden CDK 4 und 6. Als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der CDK4/6-Inhibitoren verhindert Palbociclib die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Synthese und Hyperproliferation der Tumorzellen durch eine Hemmung des Zellzyklus am Übergang von der G1- zur S-Phase in RB-positiven Zellen, besonders in luminalen Brustkrebszellen (8, 10, 13, 16). Die Mehrheit der Hormonrezeptor (HR)-positiven, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen Mammakarzinome sind RB-positiv (17). Präklinische Daten zeigen, dass Palbociclib neben dem durch CDK4/6-Inhibierung vermittelten Wachstumsstillstand auch eine Proteasom-Aktivierung bewirkt, die zu einem Zustand zellulärer Seneszenz führt (18). Palbociclib ist auch in Zellen mit Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie wirksam und wirkt synergistisch mit einer antiöstrogenen Therapie (16).

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.

HR-positiver, d. h. Östrogenrezeptor (ER)- und/oder Progesteronrezeptor (PR)-positiver, Brustkrebs ohne Überexpression von HER2 (HER2-negativ) ist der häufigste Brustkrebs-Subtyp. Etwa 80% weisen einen positiven ER- und/oder PR-Status auf (19, 20). Das lokal fortgeschrittene/metastasierte Mammakarzinom des Anwendungsgebietes, gekennzeichnet durch den HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus, ist durch seine Hormonrezeptorsensitivität für eine endokrine Therapie zugänglich.

Die endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium international als Therapie der Wahl und als Behandlungsstandard (21-31).

Bis zu 50% der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom sprechen jedoch initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre oder de novo Resistenz) oder

entwickeln im Behandlungsverlauf eine sekundäre Resistenz (32-38). Es gibt eine Reihe von möglichen Mechanismen, welche zu einer endokrinen Resistenzentwicklung führen können (39): die Mutationen des Östrogenrezeptors, Veränderungen des Östrogenrezeptor-Transkriptionskomplexes, Interaktionen zwischen Rezeptor-Tyrosinkinase-Signalwegen und dem Östrogenrezeptor-Signalweg, Veränderungen von Zellzyklusregulatoren oder Veränderungen der Tumormikroumgebung. Auch die Aktivierung von Wachstumssignalen, die zu einer Liganden-unabhängigen Stimulation des HR führen, sind Promotoren der Entwicklung einer Resistenz gegen eine endokrine Therapie (39). Die HR-Signaltransduktion ist sehr komplex und es gibt viele potenzielle Alternativpfade, die momentan erst identifiziert werden. Beispielsweise inhibiert die Überexpression von MYK die Expression des CDK-Inhibitors p21 und fördert damit die Bildung von Zyklin E1-CDK2-Komplexen. Dies kann eine Ursache für eine Tamoxifen-Resistenz sein, wie in Brustkrebszelllinien und bei Patientinnen mit Brustkrebs gezeigt werden konnte (13).

Bei prä- und perimenopausalen Frauen wird eine Suppression der ovariellen Funktion und eine gleichzeitige endokrine Therapie in Anlehnung an postmenopausale Behandlungsrichtlinien empfohlen (22, 31). Therapie der Wahl ist demnach bei der prämenopausalen Patientin die Ausschaltung der Ovarialfunktion durch Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-Analoga, Ovariectomie oder in seltenen Fällen die Radiomenolyse, in Kombination mit Tamoxifen. Im Falle einer Progression oder bei Kontraindikation von Tamoxifen kann ein Aromatase-Inhibitor der dritten Generation oder Fulvestrant eingesetzt werden. Nach ovarialer Suppression wird eine endokrine Therapie entsprechend der Therapie postmenopausaler Patientinnen empfohlen (23, 31, 40). Bei der postmenopausalen Patientin sind steroidale oder nicht-steroidale Aromatase-Inhibitoren (AI) die Therapie der Wahl alternativ auch Tamoxifen oder Fulvestrant. Bei Ansprechen auf eine endokrine Therapie wird diese bis zur Progression beibehalten. Bei Progression sollten zunächst alle alternativen endokrinen Substanzen eingesetzt werden und eine Umstellung auf eine zytostatische Therapie erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen erfolgen (23, 29). Fulvestrant (ATC-Code L02BA) wird neben dem Einsatz in der Erstlinie auch als Zweit- bzw. Drittlinienbehandlung empfohlen (23). Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen (23). Die Remissionsraten bei Patientinnen, die mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden, liegen bei etwa 20-30% (30). Die mediane Überlebenszeit von Patientinnen im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium liegt bei 3-5 Jahren und die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 25% (41). Die Dauer der Krankheitskontrolle unter einer endokrinen Erstlinienmonotherapie beträgt ca. 9-15 Monate und verkürzt sich in folgenden Therapielinien weiter (42-50).

Für die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Mammakarzinom ist eine Reihe von Substanzen zugelassen. Im Folgenden werden die verschiedenen Substanzklassen strukturiert nach ihrem ATC-Code präsentiert. Alle für die Therapie von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs bei Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten zugelassenen Substanzen sind in Tabelle 2-3 zusammengefasst.

Medikamente und Wirkmechanismen der endokrinen Therapie**Östrogenrezeptor-Antagonisten (ATC-Code L02BA) und Aromatase-Inhibitoren (ATC-Code L02BG)**

Zur Anwendung einer endokrinen Therapie mit Östrogenrezeptor-Antagonisten bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium stehen derzeit Tamoxifen und Fulvestrant zur Verfügung (siehe Tabelle 2-3). Für Toremifen wurde im April 2014 der Vertrieb eingestellt, das Arzneimittel ist deswegen nicht mehr verfügbar.

Die folgende Abbildung gibt einen vereinfachten Überblick über die Ansatzpunkte der antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms.

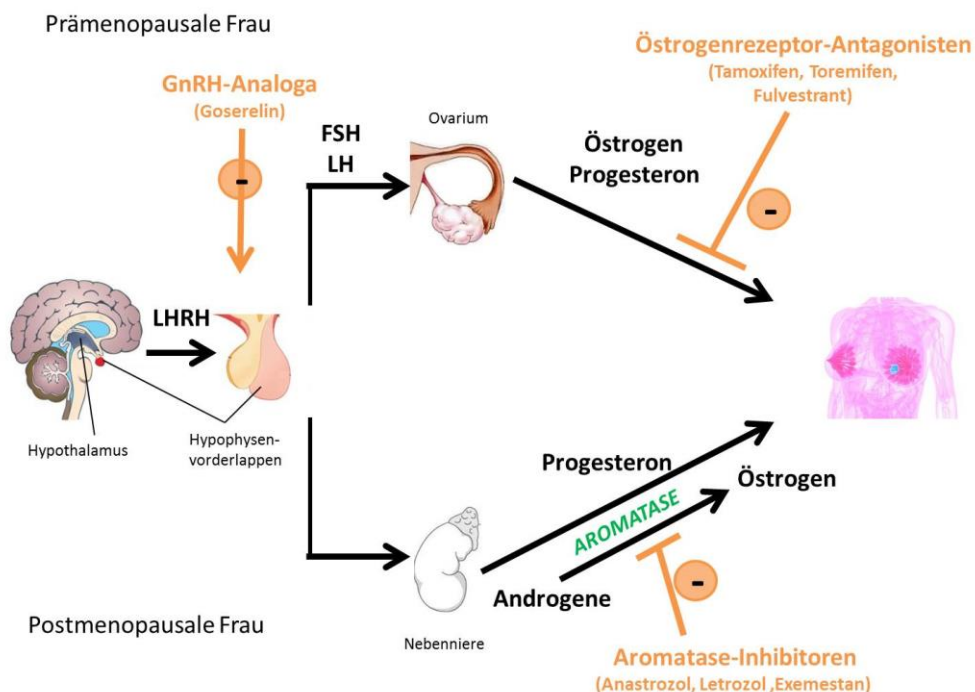


Abbildung 2: Ansatzpunkte der antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms.

Die Nebennieren tragen in der Prämenopause ungefähr 35% und in der Postmenopause fast 50% zur Produktion der weiblichen Hormone bei.

Abkürzungen: FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; LH: Luteinisierendes Hormon; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator, der eine kompetitive Hemmung von Östrogenrezeptoren sowie eine Stimulation von Progesteronrezeptoren bewirkt. Östrogen-regulierte Gene (z. B. Wachstumsfaktoren und Promotoren der Angiogenese) werden gehemmt

und zudem gibt es Hinweise auf eine direkte Wirkung auf die Induktion der Apoptose (49, 51). Auf molekularer Ebene werden Zellzyklus-Arrest in der G1-Phase und Apoptose auf die reduzierte Expression der Zykline D und B, sowie eine erhöhte Expression des CDK-Inhibitors p21^{CIP1} zurückgeführt (13). Tamoxifen ist für die adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms und zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms zugelassen (52). Bei 10-15% der Patientinnen kann die Standardbehandlung mit Tamoxifen aufgrund der geringen Aktivität des Enzyms CYP2D6 nicht ihre Wirkung entfalten. Toremifen ist strukturell mit Tamoxifen eng verwandt und kann in diesen Fällen zum Einsatz kommen, da anders als Tamoxifen Toremifen nicht über CYP2D6, sondern über CYP3A4 metabolisiert wird (53). Bei vergleichbarer antiöstrogener Wirkung zeigen Studien eine mindestens gleich hohe Effektivität der beiden Substanzen (54). Für Toremifen wurde im April 2014 der Vertrieb eingestellt, das Arzneimittel ist aktuell in der Lauer-Taxe nicht mehr gelistet.

Jüngerer Entwicklung ist der Östrogenrezeptor-Antagonist Fulvestrant (55), welcher eine noch höhere Rezeptor-Affinität als Tamoxifen aufweist (51). Auch er besetzt die Östrogenrezeptoren der Krebszelle, schaltet sie aber durch die starke Bindung vollständig aus, während bei Tamoxifen eine Restaktivität bestehen bleibt. Durch den beschleunigten Abbau des Rezeptor-Antagonist-Komplexes kommt es zu einer Downregulation des Rezeptors (51). Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Östrogenrezeptor-Antagonisten sind verhältnismäßig gering und vergleichsweise selten und umfassen u. a. Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Wasserretention, Hitzewallungen, Pruritus vulvae, Vaginalblutungen und Thrombozytopenien (51).

Zur Anwendung einer antihormonellen Therapie mit AI im HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium stehen derzeit Anastrozol und Letrozol (nicht-steroidale AIs) sowie Exemestan (steroidaler AI) zur Verfügung (56-58) (Tabelle 2-3).

Aromatase-Inhibitoren hemmen die Aktivität des Enzyms Aromatase und blockieren damit die Bildung von Östrogenen im extragonadalen Gewebe, z. B. Fettgewebe (59). Das Tumorwachstum wird dadurch gehemmt (60). Die Östrogenbildung in den Eierstöcken wird jedoch durch die Aromatase-Inhibitoren nicht unterbunden, welche daher nur für die Therapie postmenopausaler Frauen geeignet sind. Im Gegensatz zur reversiblen Aromatase-Hemmung durch die nicht-steroidalen AIs führen die steroidalen AIs zu einer irreversiblen Hemmung (49). Eine Therapie mit AI geht aufgrund des Hormonentzugs mit einer Erhöhung der Nebenwirkungen einher. Unter anderem ist im Vergleich zu Tamoxifen die Rate an Arthralgien und Myalgien erhöht, ebenso ist mit einem höheren Knochendichteverlust zu rechnen (23).

GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Analoga (ATC-Code L02AE)

Zur Anwendung einer endokrinen Therapie mit GnRH-Analoga im HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium stehen derzeit Leuprorelin und Goserelin zur Verfügung (61, 62) (Tabelle 2-3).

Das vom Hypothalamus produzierte, körpereigene Hormon GnRH hat wichtige Aufgaben bei der Steuerung des weiblichen Zyklus indem es die Ausschüttung des luteinisierenden Hormons

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(LH) und follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus der Hypophyse anregt, welche dann wiederum die Produktion von Östrogen in den Eierstöcken bewirken (63). Die GnRH-Analoga belegen die Rezeptoren an der Hypophyse, lösen aber keine Östrogenausschüttung aus (64). Durch die Dauerstimulation werden zudem die Rezeptoren an der Hypophyse abgebaut. Als Folge kommt die körpereigene Östrogenproduktion zum Erliegen. GnRH-Analoga sind für prämenopausale Patientinnen zugelassen und werden in der adjuvanten und der palliativen Therapie eingesetzt, meist in Kombination mit Tamoxifen (65). Durch die Unterbrechung der Östrogenproduktion in den Eierstöcken wird eine künstliche Menopause hervorgerufen. Typische Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, trockene Scheidenschleimhaut gehören demnach zu den häufigsten Nebenwirkungen. Dauerhafte Behandlungen können sich auch ungünstig auf die Knochendichte auswirken (63, 64).

Medikamente und Wirkmechanismen der Chemotherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt und es besteht keine Indikation für eine Chemotherapie, (sekundäre) Resektion, Strahlentherapie oder Ovariectomie (66). Aus Gründen der Vollständigkeit werden jedoch die derzeit zugelassenen Chemotherapeutika im Folgenden mit dargestellt.

Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet des HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Quelle
L	ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE MITTEL		
L01	Antineoplastische Mittel		
<i>L01A</i>	<i>Alkylierende Mittel</i>		
<u>L01AA</u>	<u>Stickstofflost-Analoga</u>		
L01AA01	Cyclophosphamid	„Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: – Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms.“ (Stand: Januar 2015)	(67)
L01AA06	Ifosfamid	„Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.“ (Stand: Januar 2015)	(68)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Quelle
<i>L01B</i>	<i>Antimetabolite</i>		
<u>L01BA</u>	<u>Folsäure-Analoga</u>		
L01BA01	Methotrexat	„Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m ² Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100 – 1.000 mg/m ² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen: <u>Mammakarzinome</u> – in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.“ (Stand: März 2018)	(69)
<u>L01BC</u>	<u>Pyrimidin-Analoga</u>		
L01BC02	5-Fluorouracil	„Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom“ (Stand: Mai 2017)	(70)
<i>L01C</i>	<i>Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel</i>		
<u>L01CA</u>	<u>Vinka-Alkaloide und Analoga</u>		
L01CA02	Vincristin	„Vincristinsulfat-TEVA [®] 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom“ (Stand: März 2016)	(71)
<u>L01CD</u>	<u>Taxane</u>		
L01CD01	Paclitaxel	„Ribotax 6 mg/ml ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab indiziert, wenn HER-2 gemäß	(72)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Quelle
		<p>immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthracyclinhaltige Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>Als Monotherapie ist Ribotax 6 mg/ml für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.“</p> <p>(Stand: Februar 2017)</p>	
L01CD02	Docetaxel	<p>„Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Die Docetaxel-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.</p> <p>Docetaxel ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.“</p> <p>(Stand: März 2018)</p>	(73)
<i>L01D</i>	<i>Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen</i>		
<u>L01DB</u>	<u>Anthracycline und verwandte Substanzen</u>		
L01DB01	Doxorubicin	<p>„– metastasierendes Mammakarzinom“</p> <p>(Stand: Februar 2017)</p>	(74)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Quelle
	Pegliposomales Doxorubicin	„Caelyx [®] ist indiziert: – Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.“ (Stand: Januar 2017)	(75)
	Liposomales Doxorubicin	„Myocet [®] : in Kombination mit Cyclophosphamid für die First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.“ (Stand: Januar 2015)	(76)
L01DB03	Epirubicin	„Mammakarzinom“ (Stand: Dezember 2017)	(77)
L01DB07	Mitoxantron	„– Onkotrone ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms“ (Stand: Oktober 2017)	(78)
<u>L01DC</u>	<u>Andere zytotoxische Antibiotika</u>		
L01DC03	Mitomycin	„Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: • fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom.“ (Stand: Mai 2016)	(79)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Quelle
<i>L01X</i>	<i>Andere Antineoplastische Mittel</i>		
<u>L01XC</u>	<u>Monoklonale Antikörper</u>		
L01XC07	Bevacizumab	<p>„Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet.</p> <p>Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden.“</p> <p>(Stand: Juni 2016)</p>	(80)
<u>L01XE</u>	<u>Proteinkinase-Inhibitoren</u>		
L01XE10	Everolimus	<p>„Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom – 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.“</p> <p>(Stand: Juni 2016)</p>	(81)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Quelle
L02	Endokrine Therapie		
<i>L02A</i>	<i>Hormone und verwandte Mittel</i>		
<u>L02AE</u>	<u>Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga</u>		
L02AE02	Leuprorelin	„Enantone-Gyn Monats-Depot wird bei weiblichen Erwachsenen in folgenden Indikationen angewendet: [...] – Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.“ (Stand: März 2016)	(62)
L02AE03	Goserelin	„Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.“ (Stand: April 2015)	(61)
<u>L02AB</u>	<u>Gestagene</u>		
L02AB01	Megesterolacetat	„MEGESTAT ist angezeigt: – zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezidivierende Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern.“ (Stand: November 2014)	(82)
L02AB02	Medroxyprogesteronacetat	„Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: - metastasierendes Mammakarzinom“ (Stand: Juli 2015)	(83)
<i>L02B</i>	<i>Hormonantagonisten und verwandte Mittel</i>		
<u>L02BA</u>	<u>Östrogenrezeptor-Antagonisten</u>		
L02BA01	Tamoxifen	„– Metastasierendes Mammakarzinom.“ (Stand: Februar 2018)	(52)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Quelle
L02BA02	Toremifen	„First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.“ (Stand: März 2009)	(84)
L02BA03	Fulvestrant	„Faslodex ist angezeigt: - als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: • mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen- Therapie. - in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven, humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasieren Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben. (Stand: März 2018)	(55)
<u>L02BG</u>	<u>Aromatase-Inhibitoren</u>		
L02BG03	Anastrozol	„Anastrozol ist angezeigt für die: • Behandlung postmenopausaler Frauen mit fortgeschrittenem, hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom.“ (Stand: Januar 2018)	(58)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Quelle
L02BG06	Exemestan	„Exemestan Pfizer ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.“ (Stand: Dezember 2017)	(57)
L02BG04	Letrozol	„– First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. – 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. – 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. Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.“ (Stand: September 2017)	(56)
Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; KOF: Körperoberfläche			

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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
IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, human epidermal Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1) ^b . Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (<i>LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>) kombiniert werden.	nein	09.11.2016	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation: „(...) Die Wirksamkeit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant plus Placebo wurde in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Parallelgruppen-Studie bei Frauen mit HR positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, der nicht für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung geeignet ist, oder metastasiertem Brustkrebs unabhängig von ihrem Menopausenstatus untersucht, deren Erkrankung nach einer vorausgehenden endokrinen Therapie im Rahmen der (neo-) adjuvanten oder metastasierten Behandlung fortschritt. (...)“</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die Fachinformation von Palbociclib zugrunde (85). Die Erteilung der Zulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates erfolgte am 09.11.2016 (86).

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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, human epidermal Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (<i>LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>) kombiniert werden.	09.11.2016

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

Den Angaben in Tabelle 2-5 liegt die Fachinformation von Palbociclib zugrunde (85). Die Erteilung der Zulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates erfolgte am 09.11.2016 (86).

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 Quellen, die für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der Pfizer Pharma GmbH.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Palbociclib wurde auf die Fachinformation sowie auf Sekundärliteratur zurückgegriffen.

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. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
2. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
3. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science*. 1996;274(5293):1672-7.
4. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & development*. 1999;13(12):1501-12.
5. van den Heuvel S, Harlow E. Distinct roles for cyclin-dependent kinases in cell cycle control. *Science*. 1993;262(5142):2050-4.
6. Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*. 1995;81(3):323-30.
7. Sherr CJ, Beach D, Shapiro GI. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer discovery*. 2016;6(4):353–67. Epub 2015/12/15.
8. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast cancer research : BCR*. 2016;18(1):17. Epub 2016/02/10.
9. Massagué J. G1 cell-cycle control and cancer. *Nature*. 2004;432(7015):298-306.
10. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Molecular cancer therapeutics*. 2004;3(11):1427-38.
11. 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.
12. 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.
13. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. Palbociclib (PD 0332991): targeting the cell cycle machinery in breast cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2014;15(3):407-20. Epub 2013/12/27.
14. 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. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(16):10882-94.
15. Cadoo KA, Gucalp A, Traina TA. Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2014;6:123-33. Epub 2014/09/02.
16. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast cancer research : BCR*. 2009;11(5):R77.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Witkiewicz AK, Knudsen ES. Retinoblastoma tumor suppressor pathway in breast cancer: prognosis, precision medicine, and therapeutic interventions. *Breast cancer research : BCR*. 2014;16(3):207. Epub 2014/09/17.
18. Miettinen TP, Peltier J, Hartlova A, Gierlinski M, Jansen VM, Trost M, et al. Thermal proteome profiling of breast cancer cells reveals proteasomal activation by CDK4/6 inhibitor palbociclib. *The EMBO journal*. 2018;37(10). Epub 2018/04/20.
19. Howlander N, Altekruze SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(5). Epub 2014/04/30.
20. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen Mammkarzinom (C50): Metastasierte Patientinnen. 2017.
21. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8-16. Epub 2014/07/22.
22. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2018.
23. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 4.0. 2017.
24. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up – Synthesis. 2013.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. 2011.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abschlussbericht Nr. 224 - Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Auftrag: V12-02. Version: 1.0. Stand: 20. Mai 2014.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Update: Advanced breast cancer (update). Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. 2014.
28. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(29):3307-29. Epub 2014/09/04.
29. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. *SpringerPlus*. 2014;3:535. Epub 2014/10/04.
30. Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N, et al. Mammakarzinom der Frau. 2018.
31. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Annals of Oncology*. 2018:mdy192-mdy.
32. 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;12:721–47.

33. 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;74:1227-36.
34. 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;108:307-17.
35. Dean JL, Thangavel C, McClendon AK, Reed CA, Knudsen ES. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. *Oncogene*. 2010;29(28):4018-32. Epub 2010/05/18.
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. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(3):333-45. Epub 2011/03/04.
37. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:129-38. Epub 2016/03/28.
38. 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. Epub 2011/05/27.
39. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annual review of medicine*. 2011;62:233-47. Epub 2010/10/05.
40. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 1.2018)*. 2018.
41. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinome (Frauen) - Survival. Stand: 04.Januar 2018.
42. Bergh J, Jönsson P-E, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, et al. FACT: An Open-Label Randomized Phase III Study of Fulvestrant and Anastrozole in Combination Compared With Anastrozole Alone As First-Line Therapy for Patients With Receptor-Positive Postmenopausal Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1919-25.
43. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3748-57.
44. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):457-65. Epub 2012/07/31.
45. Johnston S, Pippin J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5538-46. Epub 2009/09/30.
46. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(5):435-44.
47. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Pe´rez-Carri´on R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy

- From the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(11):2101-9.
48. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3758-67.
 49. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:4883-90.
 50. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(7):1399-411. Epub 2000/03/29.
 51. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Hormone und Hormonantagonisten. In: *Arzneimittelwirkungen Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie* 10. Auflage Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2012.
 52. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Tamoxifen 20 Heumann. Stand: Februar. 2018.
 53. Watanabe M, Watanabe N, Maruyama S, Kawashiro T. Comparative metabolic study between two selective estrogen receptor modulators, toremifene and tamoxifen, in human liver microsomes. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2015;30(5):325-33. Epub 2015/10/02.
 54. Mustonen MV, Pyrhonen S, Kellokumpu-Lehtinen PL. Toremifene in the treatment of breast cancer. *World journal of clinical oncology*. 2014;5(3):393-405. Epub 2014/08/13.
 55. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Faslodex® 250 mg Injektionslösung. Stand: März 2018.
 56. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Letrozol Heumann 2,5 mg Filmtabletten. Stand: September 2017.
 57. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Exemestan Pfizer®. Stand: Dezember 2017.
 58. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Anastrozol-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten. Stand: Januar. 2018.
 59. Brodie A. Aromatase inhibitors in breast cancer. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2002;13(2):61-5. Epub 2002/02/21.
 60. Chumsri S. Clinical utilities of aromatase inhibitors in breast cancer. *International journal of women's health*. 2015;7:493-9. Epub 2015/05/26.
 61. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Zoladex®- GYN (Goserelin). Stand: April 2015.
 62. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone®-Gyn (Leuprorelin) Monats-Depot 3,75 mg - Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand: März 2016.
 63. Rody A, Loibl S, von Minckwitz G, Kaufmann M. Use of goserelin in the treatment of breast cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2005;5(4):591-604. Epub 2005/08/23.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

64. Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. Journal of human reproductive sciences. 2014;7(3):170-4. Epub 2014/11/15.
65. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(2):343-53. Epub 2001/02/24.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-072. Palbociclib zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinoms nach endokriner Vortherapie. 20.07.2018.
67. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan® (Cyclophosphamid). Stand: Januar 2015.
68. Baxter Oncology. Fachinformation Holoxan® (Ifosfamid). Stand: Januar 2015.
69. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Lösung 25 mg/ 50 mg. Stand: März 2018.
70. Teva GmbH. Fachinformation Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: Mai 2017.
71. Teva GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung. Stand: März 2016.
72. ribosepharm. Fachinformation Ribotax® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
73. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2018.
74. ribosepharm. Fachinformation Ribodoxo® 2 mg/ml Injektionslösung, Stand: Februar. 2017.
75. Janssen-Cilag International. Fachinformation Caelyx® (Doxorubicin) 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Januar. 2017.
76. Teva GmbH. Fachinformation Myocet® (Doxorubicin) 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion, Stand: Januar 2015.
77. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation FARMORUBICIN® 50 mg HL (Epirubicin), Stand: Dezember. 2017.
78. Baxter Oncology. Fachinformation Onkotrone® (Mitoxantron). Stand: Oktober. 2017.
79. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin medac. Stand: Mai 2016.
80. Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin® (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2018.
81. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Afinitor® (Everolimus). Stand: Juni 2017.
82. PharmaSwiss C'eska republika s.r.o. Fachinformation Megestat® (Megestrol) 160 mg Tabletten. Stand: November 2014.
83. Hexal AG. Fachinformation MPA Hexal® (Medroxyprogesteron) Tabletten. Stand: Juli 2015.
84. Baxter Oncology. Fachinformation Fareston® (Toremifen) 60 mg Tabletten. Stand: März 2009.
85. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/100/125 mg Hartkapseln. Stand: Juli. 2018.

86. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 9.11.2016 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "IBRANCE - Palbociclib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2016.