

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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: 29.06.2022

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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
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	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
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: Angriffspunkt von Palbociclib im Zellzyklus.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
CDK	Zyclin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent kinase)
CycA/B/D/E	Zykline Typ-A/B/D/E
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E2F	Transkriptionsfaktor E2F
EG	Europäische Gemeinschaft
ER	Östrogenrezeptor (Estrogenreceptor)
EU	Europäische Union
G1-Phase	Gap 1 Phase (Phase des Zellzyklus zwischen Kernteilung und DNA-Synthese)
G2-Phase	Gap 2 Phase (Phase des Zellzyklus zwischen DNA-Synthese und Mitose)
GoR	Grade of Recommendation
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (Luteinizing Hormone-Releasing-Hormone)
LoE	Level of Evidence
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MYK	MYK-Gen, abgeleitet von Myelocytomatose, ein Protoonkogen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSAI	Nicht-steroidaler Aromataseinhibitor
P	Phosphatgruppe
p16 ^{INK4A}	Zyclin-abhängige Kinase Inhibitor 2A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)
p21 ^{CIP1}	Zyclin-abhängige Kinase Inhibitor 1A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
p27 ^{KIP1}	Zyclin-abhängige Kinase Inhibitor 1B (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B)
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat 3-kinase, katalytische Untereinheit alpha
PR	Progesteronrezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
RB	Retinoblastom
S-Phase	Synthese Phase (DNA-Synthese Phase des Zellkerns)
SERD	Selective Estrogen Receptor Degradier

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
11670086*	EU/1/16/1147/003	100 mg	21 Hartkapseln Blisterpackung
11670092*	EU/1/16/1147/005	125 mg	21 Hartkapseln Blisterpackung
16016204	EU/1/16/1147/010	75 mg	21 Filmtabletten Blisterpackung
16016173	EU/1/16/1147/012	100 mg	21 Filmtabletten Blisterpackung
16016196	EU/1/16/1147/014	125 mg	21 Filmtabletten Blisterpackung
<p>*Wird nicht mehr in Deutschland vermarktet</p> <p>Folgende Zulassungsnummern wurden niemals in Deutschland vermarktet: EU/1/16/1147/002, EU/1/16/1147/004 EU/1/16/1147/006, EU/1/16/1147/007, EU/1/16/1147/008 EU/1/16/1147/009, EU/1/16/1147/011, EU/1/16/1147/013 EU/1/16/1147/015, EU/1/16/1147/016, EU/1/16/1147/017 und EU/1/16/1147/018.</p> <p>EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer</p>			

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 (1-3). Der Übergang aus der G₁-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 (2, 4-7). 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 (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. Zyklin-abhängige Kinase Inhibitor 2A, p16^{INK4A}) streng reguliert (6). 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).

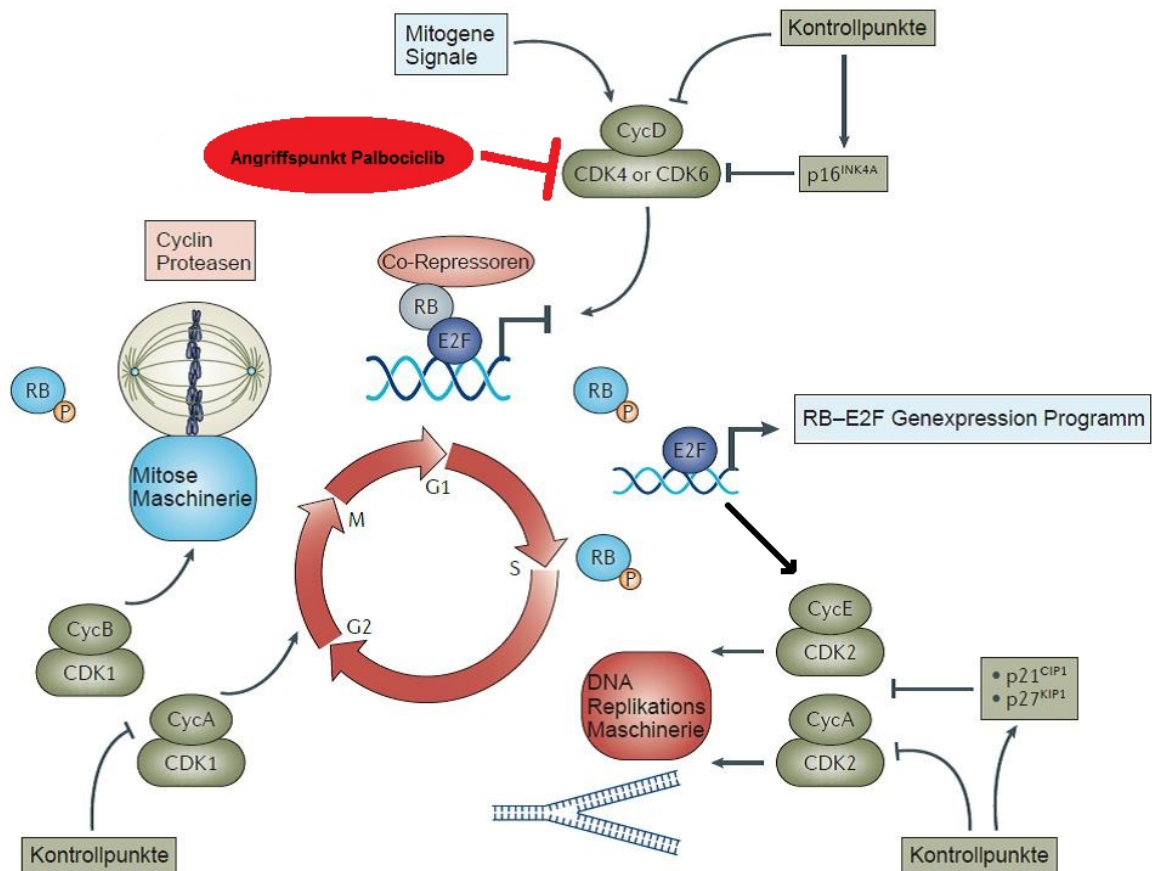


Abbildung 1: Angriffspunkt von Palbociclib im Zellzyklus.

Mitotische Signale stimulieren die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6 und leiten den Zellzyklus ein. Palbociclib entfaltet seine zellzyklushemmende Wirkung durch Inhibierung der CDK4 und CDK6 und, infolgedessen, der nachgeschalteten Schritte im Zellzyklus.

Abkürzungen: CDK: Zyklin-abhängige Kinase; CycA/B/D/E: A/B/D/E-Typ Zyklone; DNA: Desoxyribonukleinsäure; E2F: Transkriptionsfaktor E2F; G1: Gap 1-Phase; G2: Gap 2-Phase; M: Mitose-Phase; P: Phosphatgruppe; p16^{INK4A}: Zyklin-abhängige Kinase Inhibitor 2A; p21^{CIP1}: Zyklin-abhängige Kinase Inhibitor 1A; p27^{KIP1}: Zyklin-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 (Estrogenreceptor, ER), der einen Liganden-abhängigen Transkriptionsfaktor darstellt. Dadurch wird die Expression 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 RB-Proteins (13). Zyklin D1 und E1 sind beide direkte Transkriptionstargets von Östrogenen, werden durch diese aktiviert und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

bewirken so einen Östrogen-induzierten Eintritt in die S-Phase (14). Zusätzlich inhibiert Östradiol die Expression der CDK-Inhibitoren, des Zyklin-abhängige Kinase Inhibitors 1A (p21^{CIP1}) und des Zyklin-abhängigen Kinase Inhibitors 1B (p27^{KIP1}) (13).

CDK4/6-Inhibitoren zeigen die höchste Effektivität in Tumoren, die eine Genamplifizierung und Überexpression von Zyklin D1 aufweisen, wie beispielsweise ER-positiver Brustkrebs (15). Die 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 CDK4 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, humanen epidermalen 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 erhöht die Sensitivität gegenüber einer endokrinen Therapie in Tumoren mit einer erworbenen Resistenz der Östrogenblockade (16).

Das HR-positive, d. h. ER- und/ oder Progesteronrezeptor (PR)-positive Mammakarzinom ohne Überexpression von HER2 (HER2-negativ) ist der häufigste Brustkrebs-Subtyp. Etwa 80 % dieser Mammakarzinome weisen einen positiven ER- und/ oder PR-Status auf (19, 20). Das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom des Anwendungsgebietes, gekennzeichnet durch den HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus, ist durch seine Hormonrezeptorsensitivität einer endokrinen Therapie zugänglich. In den vergangenen Jahren hat die endokrine Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor die endokrine Monotherapie und Chemotherapie aus dem Erstlinienbehandlungsarm der postmenopausalen HR-positiven/HER2-negativen metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Mammakarzinompatientinnen abgelöst. Neben nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren (NSAI) kommen Kombinationen mit Fulvestrant oder Tamoxifen zum Einsatz. Eine endokrine Monotherapie bleibt dabei einer kleinen Patientinnengruppe mit Kontraindikationen vorbehalten. Ebenso wird die Chemotherapie der Erstlinie nur für bestimmte klinische Indikationen, z. B. einen hohen Remissionsdruck bei schwerer Erkrankung, empfohlen (21-27). Die Erstlinientherapie wird bei Verträglichkeit und Ansprechen bis zur Progression beibehalten. Sofern in der Erstlinientherapie keine CDK4/6-Inhibitoren zum Einsatz gekommen sind, sollten diese in endokrin-basierten Zweit- und Folgelinientherapien angewendet werden (26). Weitere Behandlungsschritte in der endokrinen Folgetherapie stellen der steroidale Aromatasehemmer Exemestan mit dem *Mechanistic Target of Rapamycin* (mTOR)-Inhibitor Everolimus, Alpelisib mit Fulvestrant bei Vorliegen einer Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat 3-kinase, katalytische Untereinheit alpha (PIK3CA)

Mutation, oder Poly(Adenosindiphosphat [ADP]-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren bei Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1/2-Mutation dar (23, 25, 27). Mit Ausnahme der oben genannten klinischen Indikationen wird eine zytostatische Therapie erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen empfohlen (23, 25, 27). Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen (27).

Bis zu 50 % der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom sprechen initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre Resistenz) oder entwickeln im Behandlungsverlauf eine sekundäre Resistenz (28-34). Es gibt eine Reihe von möglichen Mechanismen, welche zu einer endokrinen Resistenzentwicklung führen können (35): 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 (35). 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 präklinischer und klinischer Forschung an Brustkrebszelllinien und Mammakarzinompatientinnen belegt wurde (13).

Aufgrund ihrer überlegenen klinischen Wirksamkeit erhält die Kombinationstherapie aus einem CDK4/6-Inhibitor und einem NSAI oder dem Selective Estrogen Receptor Degradier (SERD) Fulvestrant in den aktuellen Empfehlungen der deutschen Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) einen höheren Empfehlungsgrad (++) zur Therapie des HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs als die endokrine Monotherapie mit einem Aromatasehemmer (+) (26). In der aktuellen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wird eine Kombinationsbehandlung von Letrozol oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor als Therapiealternative zur Monotherapie vorgeschlagen. Dies beruht auf der signifikanten und relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie (27).

Auch internationale Leitlinien bestätigen den hohen Stellenwert der endokrin-basierten Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs. Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) präferiert aufgrund der Verbesserung des PFS die Kombination aus einem Aromatasehemmer und einem CDK4/6-Inhibitor als Erstlinientherapie des HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs gegenüber der Monotherapie mit einem Aromatasehemmer (36). Auch auf der ABC 6 Konsensus Konferenz 2020 fand die endokrine Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor als Standardtherapie für die Erst- und Zweitlinie des HR-positiven/HER2-negativen metastasierten oder fortgeschrittenen Mammakarzinoms eine größere Zustimmung (Level of evidence [LoE]/ Grade of recommendation [GoR] 1/A, Konsensus 97 %) gegenüber der endokrinen Monotherapie (LoE/GoR 1/A, Konsensus 93 %) (37).

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
IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR) positivem, humanem epidermalen 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 (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.	Nein	09.11.2016	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. HR: Hormonrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</p>			

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

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation von Palbociclib zugrunde (38). Die Erteilung der Zulassung gemäß der Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates erfolgte am 09.11.2016 (39).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR) positivem, humanem epidermalen 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)^a.</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.</p>	09.11.2016
<p>a: 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> <p>HR: Hormonrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; LHRH: Luteinizing 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.

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die Fachinformation von Palbociclib zugrunde (38). Die Erteilung der Zulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates erfolgte am 09.11.2016 (39).

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.

Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Palbociclib und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation sowie ausgewählte Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4). Die in Tabelle 2-2 aufgeführten Pharmazentralnummern (PZN) wurden über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH beantragt.

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. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science*. 1996;274(5293):1672-7.
3. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
4. van den Heuvel S, Harlow E. Distinct roles for cyclin-dependent kinases in cell cycle control. *Science*. 1993;262(5142):2050-4.
5. Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*. 1995;81(3):323-30.
6. Sherr CJ, Beach D, Shapiro GI. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer Discov*. 2016;6(4):353–67.
7. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev*. 1999;13(12):1501-12.
8. 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.
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. *Mol Cancer Ther*. 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. *Nat Rev Drug Discov*. 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. *Endocr Relat 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 Opin Pharmacother*. 2014;15(3):407-20.
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. *J Biol Chem*. 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 Med Press)*. 2014;6:123-33.
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 Res*. 2009;11(5):R77.
17. Witkiewicz AK, Knudsen ES. Retinoblastoma tumor suppressor pathway in breast cancer: prognosis, precision medicine, and therapeutic interventions. *Breast Cancer Res*. 2014;16(3):207.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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. *Embo j.* 2018;37(10).
19. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild. Datenbankstand 07.09.2020. 2021. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20210923_krank.pdf. [Zugriff am: 07.04.2022]
20. Howlader N, Altekruse 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. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5).
21. 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. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3307-29.
22. Thomssen C, Lüftner D, Untch M, Haidinger R, Würstlein R, Harbeck N, et al. International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, Lisbon 2019: ABC5 Consensus–Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care.* 2020;15(1):82-95.
23. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology.* 2021;32(12):1475-95.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Last updated 16 August 2017. 2022. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181>. [Zugriff am: 07.04.2022]
25. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;JCO. 21.01392.
26. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf. [Zugriff am: 01.04.2022]
27. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernummer: 032-045OLk, Kurzversion 4.3 - Juni 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2021-07_1.pdf. [Zugriff am: 07.04.2022]
28. 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.
29. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30. Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer—are signal transduction inhibitors the answer? *Breast Cancer Res Treat.* 2008;108:307-17.
31. 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.
32. 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):333-45.
33. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:129-38.
34. 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.
35. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011;62:233-47.
36. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(4):452-78.
37. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
38. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021.
39. 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.