

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Abemaciclib (Verzenios®)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.10.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	24
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	24
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	25
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	26
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	26

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs .....	15
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	25
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	26

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Zellzyklus der Krebszelle .....	8
Abbildung 2-2: Wirkungsmechanismus von Abemaciclib: Hemmung des Zellzyklus durch einen CDK4/6-Inhibitor .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AC	Anthrazyklin und Cyclophosphamid
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CDK4/6-Inhibitor	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor
CTD	Common Technical Document
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
D. h.	Das heißt
DLT	Dosislimitierende Toxizität (Dose-Limiting Toxicity)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
E2F	Transkriptionsfaktor E2F
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ER-positiv	Östrogenrezeptor-positiv
FI	Fachinformation
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G1/G1-Phase	Gap 1-Phase (Phase des Zellzyklus zwischen Kernteilung und DNA-Synthese)
G2-Phase	Gap 2-Phase (postsynthetisches bzw. prämitotisches Intervall)
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor-positiv
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
M	Mitose

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Mg	Milligramm
ML	Milliliter
NSAI	Nicht-steroidaler Aromatasehemmer
NW	Nebenwirkungen
PZN	Pharmazentralnummer
RB	Retinoblastom
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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Abemaciclib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Verzenios®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE50</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

## 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
14219280	EU/1/18/1307/010	50 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
14219334	EU/1/18/1307/011	50 mg	56 Filmtabletten
14219297	EU/1/18/1307/012	100 mg	28 Filmtabletten
14219305	EU/1/18/1307/012	100 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
14219340	EU/1/18/1307/013	100 mg	56 Filmtabletten
14219311	EU/1/18/1307/014	150 mg	28 Filmtabletten
14219328	EU/1/18/1307/014	150 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
14219357	EU/1/18/1307/015	150 mg	56 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht [1].  
Abkürzungen: Mg: Milligramm

**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-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 [1].

***Wirkstoff und Zusammenfassung***

Abemaciclib ist ein für die Indikation Brustkrebs zugelassener Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor (CDK4/6-Inhibitor) mit Eingriff in die Zellzyklusregulation, der sich von den anderen Wirkstoffen dieser Substanzklasse sowohl hinsichtlich des Wirkmechanismus als auch des Anwendungsgebietes unterscheidet.

***Physiologie und Pathophysiologie CDK***

Bei der Entstehung von Tumoren spielt es eine wesentliche Rolle, dass sich die Tumorzellen den Regulationsmechanismen der Zellteilung entziehen. Dies führt zu der zu beobachtenden unkontrollierten Teilung und dem Wachstum der Tumoren. Zum einen führt die Dysregulation von zellteilungsstimulierenden Signalen zur unkontrollierten Zellteilung. Zahlreiche Therapieprinzipien beruhen 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 2-1 beschrieben.

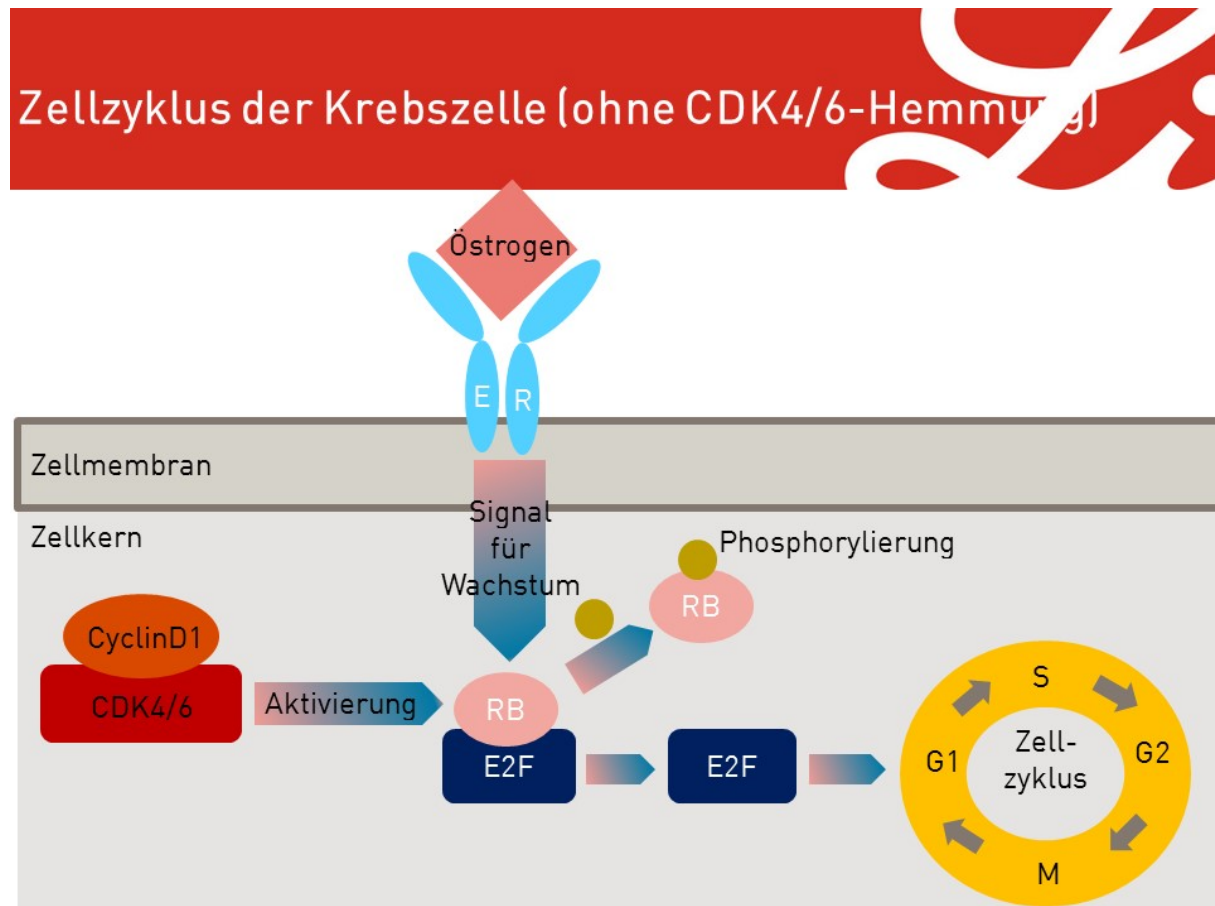


Abbildung 2-1: Zellzyklus der Krebszelle

Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; E2F: Transkriptionsfaktor E2F; ER: Östrogenrezeptor; G1: Gap1-Phase; G2: Gap2-Phase; M: Mitose; RB: Retinoblastom; 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 in diesem Schritt in der ruhenden Zelle (G1-Phase) die Entscheidung getroffen, die Synthese eines neuen Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Strangs durch die Replikation zu initiieren (S-Phase). Die beiden 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 Tumor-Suppressor-Protein Retinoblastom (RB), das im aktiven Zustand den Transkriptionsfaktor E2F (E2F) bindet. Das durch RB freigesetzte E2F aktiviert im Zellkern wiederum die Transkription von Genen, die im nächsten Schritt des

Zellzyklus benötigt werden. Als Konsequenz 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 gestört mit der Folge einer gesteigerten Kinaseaktivität. Eine gesteigerte CDK4/6-Aktivität kann durch Seneszenzhemmung direkt zum Eintreten und zur Erhaltung einer (Zell-)Transformation führen [5].

Veränderungen in diesem Signalweg treten häufig bei humanen Tumoren auf und können 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 von RB [8]

Die beschriebenen Veränderungen machen Zellen hinsichtlich der Proliferation weniger abhängig von mitotischen Signalen. Mit der möglichen Ausnahme von Tumoren mit einer kompletten Inaktivierung von RB, welches nachgeschaltet dem CDK4/6–Cyclin D-Komplex wirkt, sind alle diese Tumore potentiell 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].

Die endokrine Therapie (wie z. B. mit Östrogenrezeptor (ER)-Antagonisten oder Aromatasehemmern) gilt nach aktuellem Stand als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven (das heißt [d. h.] ER-positiven oder Progesteronrezeptor-positiven), HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs [9-12]. Der Erfolg der alleinigen Behandlung wird allerdings durch eine beträchtliche Rate an primärer beziehungsweise (bzw.) sekundärer Resistenz nach einer endokrinen Therapie limitiert [13]. Insgesamt sprechen bis zu 50% der genannten Patientinnen initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre oder de novo Resistenz) oder entwickeln während der Therapie eine sekundäre Resistenz [14-21]. Der Grund liegt darin, dass es Escape-Signalwege in den Tumoren gibt, die sich der normalen Kontrolle des Östrogenhaushaltes entziehen. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass der Dysregulation von CDK4/6 und dem RB-Weg eine besondere Rolle zukommt, das Tumorwachstum anzutreiben [22].

Eine Reihe von Studien implizieren einen Zusammenhang von Cyclin D1 und CDK mit einer endokrinen Resistenz. In vitro-Studien konnten zeigen, dass Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen mit einer Überexpression von Cyclin D1 in Anwesenheit von Tamoxifen weiterwachsen und Cyclin D1 essentiell für die Proliferation von Tamoxifen resistenten Zellen ist. Brustkrebszellen, die eine Resistenz gegen eine endokrine Therapie entwickeln,

behalten die Aktivierung von Cyclin D1 und die nachfolgende Phosphorylierung von RB [23].

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 ER-positiven Tumoren [3-4,24-25]. Östrogene stimulieren die Zellproliferation durch die Expression von Cyclin D1 [26-27], was durch eine antiöstrogene Therapie verhindert wird und mit einer Hemmung des Zellwachstums von ER-positiven Brustkrebszellen assoziiert ist [28]. Deshalb ist es eine sinnvolle Rationale, mit dem ER und dem Cyclin D-CDK4/6-Komplex zwei Zielmoleküle zu blockieren, um durch den Synergismus der Therapieprinzipien die Resistenzentstehung zu verzögern und den Tumor effektiver zu behandeln [3-4].

### **Wirkungsmechanismus Abemaciclib**

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

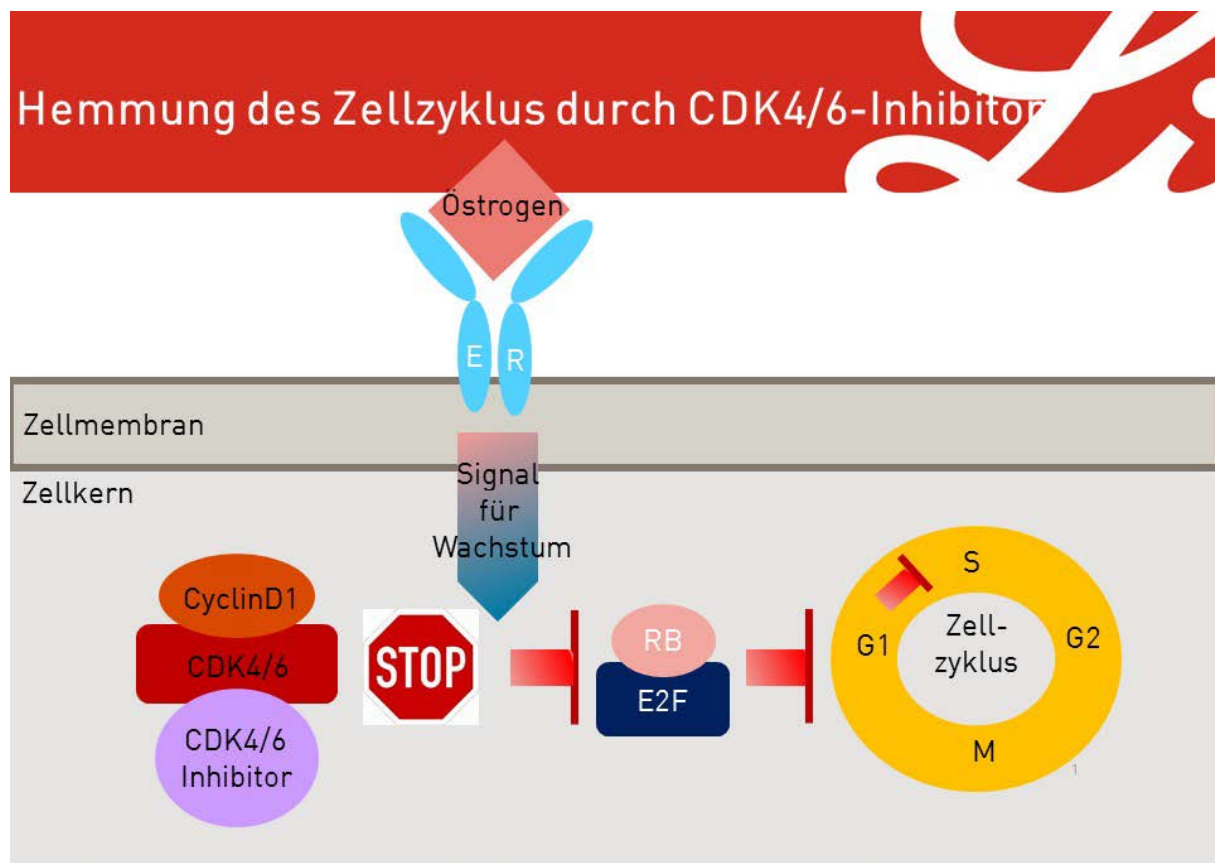


Abbildung 2-2: Wirkungsmechanismus von Abemaciclib: Hemmung des Zellzyklus durch einen CDK4/6-Inhibitor

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

Abemaciclib ist ein Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver, reversibler Kinase-Inhibitor. Die Behandlung mit Abemaciclib von ER-positiven Brustkrebs-Zelllinien führt zu einer Reduktion der Phosphorylierung des RB-Proteins, einem Arrest der Zellen in der G1-Phase sowie einer Reduktion der Zellproliferation. Abemaciclib hemmt die CDK4/6 in Enzymassays. Am stärksten wird der Komplex Cyclin D1/CDK4 mit einer ca. 14-fach größeren Selektivität für D1/CDK4 im Vergleich zu Cyclin D3/CDK6 [29] blockiert. Dadurch wird besonders die Proliferation von ER-positiven Brustkrebszellen verhindert [30-31].

Der Komplex Cyclin D3/CDK6 ist zudem 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 für Abemaciclib nicht die Neutropenie die dosislimitierende Toxizität (DLT) ist wie bei anderen CDK4/6-Inhibitoren. Diese Dosislimitierung aufgrund der Neutropenie hat dazu geführt, dass die CDK4/6-Inhibitoren Ribociclib und Palbociclib nur in einem Behandlungszyklus von drei Wochen gegeben werden können und danach eine einwöchige Pause eingehalten werden muss [32-35], 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 sogar zu einer überschießenden Proliferation kommen [36]. Aus der klinischen Anwendung [37] gibt es Hinweise, dass eine kontinuierliche Gabe wichtig für eine Blockade der Zellproliferation ist. Die anhaltende Blockade führt zu Seneszenz und Zelltod der Tumorzellen (Apoptose). Dieser Effekt scheint bei Abemaciclib präklinisch stärker ausgeprägt zu sein als bei anderen CDK4/6-Inhibitoren [29].

Abemaciclib zeigt 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-Protein [8].

### ***Klinisches Wirkprofil von Abemaciclib***

In einer Phase-I-Dosisfindungsstudie wurde bei oraler Medikation von 200 Milligramm (mg) zweimal täglich Fatigue als DLT festgestellt [5]. Weitere häufige Nebenwirkungen (NW) waren Neutropenie und Diarrhö. Die unterschiedliche Toxizität von Abemaciclib im Vergleich zu anderen CDK4/6-Inhibitoren kann durch die höhere relative Wirksamkeit von Abemaciclib auf Cyclin D1/CDK4 im Vergleich zu Cyclin D3/CDK6, die in Enzymassays beobachtet wurde, begründet sein [38-39].

Abemaciclib überwindet effektiv die Blut-Hirn-Schranke und ist damit potentiell geeignet, primäre Hirntumore oder Hirnmetastasen zu behandeln [8,40].

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 [5,41].

MONARCH-2-Studie: In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden Hormonrezeptor-positive, HER2-negative prä-/perimenopausale oder postmenopausale Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit Progression unter der endokrinen Vorbehandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant bzw. Placebo+Fulvestrant behandelt. Abemaciclib bewirkte in Kombination mit Fulvestrant eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (16,4 versus 9,3 Monate; Hazard Ratio [HR]: 0,55) und war bei kontinuierlicher Anwendung im Allgemeinen gut verträglich [38].

MONARCH-3-Studie: Die doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie untersuchte Abemaciclib in Kombination mit einem der beiden nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) Anastrozol oder Letrozol (Anastrozol/Letrozol) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Anastrozol/Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs. Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI bewirkte als Initialtherapie in dieser Indikation eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Median: 28,18 Monate im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm versus 14,76 Monate im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm, HR 0,54) [42] und der Gesamtansprechrates (59,2% versus 43,8% bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung) [43].

*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.*

Der Hormonrezeptor-positive Brustkrebs stellt mit ca. 60–80% der Brustkrebsfälle die häufigste Form in westlichen Ländern dar [44-45].

Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist trotz zurzeit verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung unwahrscheinlich oder nur in Einzelfällen zu erreichen. Die medianen Überlebenszeiten in diesem Stadium betragen ca. zwei bis drei Jahre [46]. Eine endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium international als Behandlungsstandard [9,11,46-47].

Eine Überwindung einer Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie sowie eine Verzögerung einer Chemotherapie stellen damit einen wesentlichen therapeutischen Schritt für Patientinnen in diesem Stadium dar [46].

Gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) ist die endokrinbasierte Therapie (durch Reduzierung der Östrogenspiegel oder durch Verhinderung der Östrogenbindung an seinen Rezeptor) die erste Therapieoption in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Hormonrezeptor-positiven (oder -

unbekannten) Brustkrebs [11-12]. Sie ist ebenfalls die bevorzugte Option bei viszeraler Erkrankung/Metastasierung, sofern keine viszerale Krise oder die Bestätigung einer endokrinen Resistenz vorliegen [46].

Die endokrine Therapie der prä-/perimenopausalen Patientin mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs erfolgt durch Suppression der Ovarialfunktion (Gonadotropin Releasing Hormon [GnRH]-Analoga<sup>1</sup>, Ovariectomie oder selten einer Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen, als Alternative mit Fulvestrant, wobei zusätzlich mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden kann [12].

Bei postmenopausalen Patientinnen ist die Therapie der Wahl ein steroidaler Aromatasehemmer oder NSAI, Alternativen sind Tamoxifen oder Fulvestrant oder eine Kombination von CDK4/6-Inhibitoren mit Letrozol oder Fulvestrant [9,11-12,48].

Die einzelnen Wirkmechanismen (endokriner Therapien) werden im Folgenden anhand ausgewählter Beispiele exemplarisch dargestellt. Auf eine Darstellung der unspezifisch wirkenden und sich grundsätzlich von den CDK4/6-Inhibitoren unterscheidenden Chemotherapeutika/Zytostatika oder auch von Antikörpern wie Bevacizumab wird hierbei verzichtet.

### ***ER-Antagonisten (Antiöstrogene)***

#### *Tamoxifen*

Tamoxifen hemmt kompetitiv die Bindung von Östrogenen an zytoplasmatische Hormonrezeptoren. Infolgedessen kommt es zu einer Abnahme der Zellteilung in östrogenabhängigen Geweben. Beim metastasierenden Brustkrebs tritt in ca. 50-60% der Fälle eine vollständige oder teilweise Remission vor allem von Weichteil- und Knochenmetastasen ein, wenn das Vorhandensein von ER im Tumorgewebe nachgewiesen wurde. Bei negativem Hormonrezeptorstatus, insbesondere der Metastasen, werden nur in ca. 10% der Fälle objektive Remissionen beobachtet [49].

#### *Fulvestrant*

Fulvestrant ist ein kompetitiver ER-Antagonist mit einer dem Östradiol vergleichbaren Affinität. Fulvestrant blockiert die trophischen Wirkungen der Östrogene, ohne partiell agonistische (östrogenartige) Aktivität. Der Wirkungsmechanismus ist mit einer Reduktion der ER-Proteinspiegel verknüpft [50].

### ***Aromatasehemmer***

Als Aromatasehemmer stehen die NSAI Letrozol und Anastrozol sowie das steroidale Exemestan zur Verfügung [12].

---

<sup>1</sup> Die Begriffe Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH) und Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) werden im Folgenden wie im gesamten Dossier synonym verwendet.

### *Letrozol*

Die Ausschaltung der östrogenbedingten Wachstumsstimulation ist eine Voraussetzung dafür, dass eine Tumorerkrankung, bei der das Tumorwachstum östrogenabhängig ist und bei der eine endokrine Therapie verwandt wird, auf die Behandlung anspricht. Bei Frauen nach der Menopause wird Östrogen hauptsächlich durch das Enzym Aromatase gebildet, das Androgene aus der Nebenniere, vor allem Androstendion und Testosteron, in Östron und Östradiol umwandelt. Die Unterdrückung der Östrogenbiosynthese in peripheren Geweben und im Tumorgewebe selbst kann daher durch die spezifische Hemmung des Enzyms Aromatase erreicht werden. Letrozol ist ein NSAI, der die Aromatase durch kompetitive Bindung an das Häm des Cytochrom-P450 der Aromatase hemmt und dadurch die Östrogenbiosynthese in all den Geweben reduziert, wo sie vorkommt [51].

### *Anastrozol*

Anastrozol ist ein potenter, hoch selektiver NSAI. Es wurde nachgewiesen, dass die tägliche Gabe von 1 mg Anastrozol den Östradiol-Spiegel bei postmenopausalen Frauen um mehr als 80% senkt. Anastrozol besitzt keine gestagene, androgene oder östrogene Wirkung [52].

### *Exemestan*

Exemestan ist ein irreversibler steroidaler Aromatasehemmer und gleicht in seiner Struktur dem natürlichen Substrat Androstendion [53].

### ***GnRH-Analoga***

Als GnRH-Analoga stehen Leuprorelin [54] und Goserelin [55] zur Verfügung. Der Wirkmechanismus wird nachfolgend am Beispiel von Goserelin erläutert.

Die Biosynthese und Sekretion der Geschlechtshormone (Testosteron bzw. Östradiol) wird über Hypothalamus und Hypophyse durch das Luteinisierende Hormon Releasing Hormon (LHRH) und die gonadotropen Hormone LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) gesteuert. Die pulsierende Freisetzung des natürlichen LHRH aus dem Hypothalamus löst dabei im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH aus. Goserelinacetat ist ein LHRH-Analagon mit höherer Aktivität und längerer Halbwertszeit als das natürliche LHRH. Bei längerfristiger, andauernder Stimulation mit Goserelin kommt es zu einer Desensibilisierung der Hypophyse. Die Anzahl der hypophysären LHRH-Rezeptoren nimmt ab, wodurch die LH- und FSH-Sekretion supprimiert und damit die gonadale Biosynthese von Testosteron bzw. Östradiol blockiert wird [55].

### ***CDK4/6-Inhibitoren***

Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind die derzeitigen Vertreter der Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren. Palbociclib und Ribociclib sind in der Erstlinie der Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebs zugelassen in Kombination mit einem NSAI. Palbociclib ist zudem in Kombination mit Fulvestrant für die Zweitlinien-Therapie zugelassen [32-33].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In der Klasse der CDK4/6–Inhibitoren unterscheiden sich die drei Vertreter in vitro sowie pharmakokinetisch [56]. Unterschiede bestehen hinsichtlich der Selektivität für CDK4 und CDK6 [56], wobei Abemaciclib wie bereits beschrieben Cyclin D1/CDK4 mit einer ca. 14-fach größeren Selektivität für D1/CDK4 im Vergleich zu Cyclin D3/CDK6 blockiert [29]. 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 [32-33,56], während Abemaciclib kontinuierlich gegeben werden kann. Die charakteristischen Haupt-NW der Klasse sind Neutropenien und eine gastrointestinale Toxizität. Die NW, die unter der Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren auftreten, sind weniger schwer als solche, die unter einer Chemotherapie auftreten, und sind in den meisten Fällen durch eine Dosisanpassung reversibel [56].

***Derzeit im Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoptionen in Deutschland***

Die derzeit in Deutschland prinzipiell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs werden im Folgenden anhand des Zulassungstatus in Tabelle 2-3 dargestellt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet als initiale Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie ist für die Patientinnen eine endokrine Therapie angezeigt und es besteht keine Indikation für eine Chemotherapie, Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung [57]. Die – teilweise in einem breiten und unspezifischen Indikationswortlaut - zugelassenen Chemotherapeutika werden in der folgenden Tabelle 2-3 jedoch mit dargestellt.

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

<b>Wirkstoff</b>	<b>Zulassung im Anwendungsgebiet/Indikationstexte</b>
<b>Alkylierende Mittel</b>	
Stickstofflost-Analoga	
Cyclophosphamid	Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms [58]
Ifosfamid	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen [59]



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b>	<b>Zulassung im Anwendungsgebiet/Indikationstexte</b>
<b>Antimetabolite</b>	
Folsäure-Analoga	
Methotrexat	Mammakarzinome: In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium [60]
Pyrimidin-Analoga	
Capecitabin	Capecitabin wird angewendet: In Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthrazyklin enthalten haben. Als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist [61]
5-Fluorouracil	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom: Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms [62]
Gemcitabin	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war [63]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet/Indikationstexte
<b>Vinca-Alkaloide und Analoga</b>	
Vinblastin	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthrazyklinen nicht erfolgreich war) [64]
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 [65]
Vinorelbin	Behandlung als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist [66]
<b>Taxane</b>	
Paclitaxel	<p>Mammakarzinom: Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach Behandlung mit Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel sollte als Alternative zur verlängerten AC-Therapie gesehen werden.</p> <p>Paclitaxel ist angezeigt zur First-line-Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie geeignet ist oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Überexpression des HER-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2) (3+ mittels immunhistochemischer Untersuchung) und für die eine Therapie mit</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b>	<b>Zulassung im Anwendungsgebiet/Indikationstexte</b>
	<p>Anthrazyklin nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Als Monotherapie ist Paclitaxel angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen [67].</p>
Docetaxel	<p>Taxotere ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: operablem, nodal positivem Brustkrebs, operablem, nodal negativem Brustkrebs.</p> <p>Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Taxotere ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Die Taxotere-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben.</p> <p>Taxotere ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p> <p>Taxotere ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b>	<b>Zulassung im Anwendungsgebiet/Indikationstexte</b>
	fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthrazyklin enthalten haben [68].
Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung	Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige anthrazyklinenthaltende Therapie nicht angezeigt ist [69]
<b>Anthrazykline und verwandte Substanzen</b>	
Doxorubicin	Mammakarzinom: Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet [70]
Liposomenverkapselter Doxorubicin-Citrat-Komplex	Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen [71]
Doxorubicin-Hydrochlorid in einer polyethylenglykolisierten, liposomalen Formulierung	Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko [72]
Epirubicin	Mammakarzinom [73]
Mitoxantron	Metastasierendes Mammakarzinom [74]
<b>Andere zytostatische Antibiotika</b>	
Mitomycin	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. 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 [75]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b>	<b>Zulassung im Anwendungsgebiet/Indikationstexte</b>
<b>Andere Alkaloide</b>	
Eribulin	Halaven ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten [76]
<b>Monoklonale Antikörper</b>	
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 Anthrazyklinen, als nicht geeignet angesehen wird.</p> <p>Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate taxan- und anthrazyklinhaltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden [77]</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet/Indikationstexte
<b>Proteinkinase-Inhibitoren</b>	
Everolimus	Hormonrezeptor-positives (HR+), 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 [78]
Palbociclib	Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von HR+, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: In Kombination mit einem Aromatasehemmer. In Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden [32]
Ribociclib	Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR+, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Therapie angewendet [33]
<b>Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga</b>	
Leuprorelin	Enantone-Gyn Monats-Depot wird bei weiblichen Erwachsenen in folgenden Indikationen angewendet: Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist [54]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b>	<b>Zulassung im Anwendungsgebiet/Indikationstexte</b>
Goserelin	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist [55]
<b>Gestagene</b>	
Megestrolacetat	Zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezurrenente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern [79]
Medroxyprogesteronacetat	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: Metastasierendes Mammakarzinom [80]
<b>Östrogenrezeptor (ER)-Antagonisten</b>	
Tamoxifen	Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. Metastasierendes Mammakarzinom [49]
Toremifen	First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit ER-negativen Tumoren nicht empfohlen werden [81]
Fulvestrant	Faslodex ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von ER-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. In Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des HR+, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b>	<b>Zulassung im Anwendungsgebiet/Indikationstexte</b>
	sollte die Kombinationstherapie mit Palbociclib mit einem Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Agonisten kombiniert werden [50]
<b>Aromatasehemmer</b>	
Anastrozol	<p>Behandlung des HR+ fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.</p> <p>Adjuvante Behandlung des HR+ frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.</p> <p>Adjuvante Behandlung des HR+ frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits zwei bis drei Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben [52]</p>
Exemestan	<p>Aromasin ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines ER-positiven, invasiven frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach zwei bis drei Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen.</p> <p>Aromasin ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung.</p> <p>Bei Patientinnen mit negativem ER-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt [53]</p>
Letrozol	<p>Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit HR+ primärem Mammakarzinom.</p> <p>Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über fünf Jahre.</p> <p>First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.</p> <p>Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder</p>



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet/Indikationstexte
	<p>Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.</p> <p>Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR+, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.</p> <p>Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt [51]</p>
<p>Abkürzungen: AC: Anthrazyklin und Cyclophosphamid; ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR+: Hormonrezeptor-positiv; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon; Mg: Milligramm; ML: Milliliter</p>	

## 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 <sup>a</sup>
Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Nein	27.09.2018	A
Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Nein	27.09.2018	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2			

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

Die Angaben sind der Fachinformation (FI) von Verzenios<sup>®</sup> entnommen.

### 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

*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.*

Nicht zutreffend.

### 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 zu den Wirkmechanismen entstammen für Abemaciclib der Investigator Brochure, dem Clinical Overview des Common Technical Documents (CTD), dem klinischen Studienbericht, sowie für alle Wirkstoffe den verschiedenen FI 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. Oktober 2018.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-674.
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. July 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 discovery*. 2016;6(7):740-753.

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):859-869.

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):2315-2324.

8. Eli Lilly and Company. Abemaciclib (LY2835219) Investigator's Brochure. July 2018.

9. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL 2017. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.

10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2018 - Mar 20. 2018. Aufgerufen am: 25.07.2018.

11. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Brust-Komitee. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. vs 1 2018. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt\\_deutsch/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2018.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf).

12. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar 2018: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.

13. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:233-247.

14. Dixon JM. Endocrine Resistance in Breast Cancer. *New Journal of Science*. 2014;2014:27.

15. 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. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(4):721-747.

16. Pink JJ, Bilimoria MM, Assikis J, Jordan VC. Irreversible loss of the oestrogen receptor in T47D breast cancer cells following prolonged oestrogen deprivation. *Br J Cancer*. 1996;74(8):1227-1236.

17. 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(3):307-317.

18. 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):4018-4032.

19. Thangavel C, Dean JL, Ertel A, Knudsen KE, Aldaz CM, Witkiewicz AK, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):333-345.

20. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:129-138.
21. Ziauddin MF, Hua D, Tang SC. Emerging strategies to overcome resistance to endocrine therapy for breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(2-3):791-807.
22. Lukas J, Bartkova J, Bartek J. Convergence of mitogenic signalling cascades from diverse classes of receptors at the cyclin D-cyclin-dependent kinase-pRb-controlled G1 checkpoint. *Mol Cell Biol.* 1996;16(12):6917-6925.
23. Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *The Oncologist.* 2018;23(5):528-539.
24. Barnes DM, Gillett CE. Cyclin D1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;52(1-3):1-15.
25. de Groot AF, Kuijpers CJ, Kroep JR. CDK4/6 inhibition in early and metastatic breast cancer: A review. *Cancer Treat Rev.* 2017;60:130-138.
26. 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):4623-4639.
27. 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.
28. Vidula N, Rugo HS. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Data. *Clinical breast cancer.* 2016;16(1):8-17.
29. 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.
30. Caldon CE, Daly RJ, Sutherland RL, Musgrove EA. Cell cycle control in breast cancer cells. *J Cell Biochem.* 2006;97(2):261-274.
31. 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.
32. Pfizer Limited. Fachinformation Ibrance® 75 mg / 100 mg / 125 mg Hartkapseln. Februar 2018.
33. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. April 2018.
34. 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):130-146.
35. Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001;1(3):222-231.
36. 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):825-837.
37. 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. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2017;23(15):4055-4065.

38. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-2884.
39. Lallena MJ, Boehnke K, Torres R, Hermoso A, Amat J, Calsina B, et al. In-vitro characterization of Abemaciclib pharmacology in ER+ breast cancer cell lines. *Cancer Research Conference: 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR*. 2015;75(15 SUPPL. 1).
40. Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P, Staton BA, Ajamie RT, Sawada GA, et al. Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(9):1360-1371.
41. 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. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(17):5218-5224.
42. Eli Lilly and Company. JPBM Clinical Study Report Addendum for the Final Progression-Free Survival Analysis. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting. 2018.
43. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-3646.
44. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(6):304-320.
45. Huang HJ, Neven P, Drijkoningen M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, et al. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol*. 2005;58(6):611-616.
46. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*. 2017;28(1):16-33.
47. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii11-19.
48. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10063):2997-3005.
49. ratiopharm GmbH. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten. Juni 2017.
50. AstraZeneca AB. Fachinformation Faslodex® 250 mg Injektionslösung. März 2018.
51. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten. Oktober 2017.
52. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Arimidex® 1 mg Filmtabletten. November 2017.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

53. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Aromasin® 25 mg überzogene Tabletten. Dezember 2017.
54. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone®-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. März 2016.
55. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 3,6 mg. April 2015.
56. 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):637-649.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-166. Abemaciclib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 20. Dezember 2017.
58. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan. Januar 2015.
59. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan. Januar 2015.
60. Teva GmbH. Fachinformation Methotrexat-GRY® 5 mg/2 ml / 50 mg/2 ml Injektionslösung. März 2016.
61. Roche Registration GmbH. Fachinformation Xeloda® 150 mg / 500 mg Filmtabletten. März 2018.
62. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribofluor® 50 mg/ml Injektionslösung. Februar 2017.
63. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Gemzar® 200 mg / 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. September 2017.
64. Teva GmbH. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung. September 2016.
65. Teva GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung. März 2016.
66. Pierre Fabre Pharma GmbH. Fachinformation Navelbine® 10 mg/1 ml / 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2013.
67. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2016.
68. Aventis Pharma S.A. Fachinformation Taxotere® 20 mg/1 ml / 80 mg/4 ml / 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Februar 2018.
69. Celgene Europe Limited. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Januar 2018.
70. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mai 2016.
71. TEVA B.V. Fachinformation Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Januar 2015.
72. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2017.
73. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Mai 2014.
74. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Novantron® 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder zur Herstellung einer Lösung zur intrapleuralem oder intraperitonealen Anwendung. August 2013.
75. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin medac 1 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder einer Lösung zur intravesikalen Anwendung. Mai 2016.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

76. Eisai Europe Ltd. Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung. August 2017.
77. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juni 2017.
78. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Afinitor® 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Tabletten. Juni 2017.
79. PharmaSwiss Česká republika s.r.o. Fachinformation Megestat 160 mg Tabletten. November 2014.
80. Hexal AG. Fachinformation MPA 250 mg / 500 mg HEXAL® Tabletten. Juli 2015.
81. Orion Corporation. Fachinformation Fareston 60 mg Tabletten. März 2009.