

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 08.07.2019

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	22
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	22
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	23
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	24
2.4 Referenzliste für Modul 2	24

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	22
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen	9
Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib.	10
Abbildung 3: Therapieverlauf bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Krise oder endokriner Resistenz.....	12
Abbildung 4: Therapieverlauf bei Patienten mit metastasiertem triple-negativem Brustkrebs.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
aBC	Fortgeschrittener Brustkrebs (Advanced Breast Cancer)
ADP	Adenosindiphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
aTNBC	Fortgeschrittener triple-negativer Brustkrebs (Advanced Triple-negative Breast Cancer)
BER	Basenexzisionsreparatur
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
BRCAm	BRCA-Mutation
BRCAwt	BRCA-Wildtyp (BRCA Wild-Type)
BRIP1	BRCA-Interaktions-Protein 1 (BRCA1-Interacting Protein 1)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHT	Chemotherapie
CMF	Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluorouracil
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogenrezeptor
ESB	DNA-Einzelstrangbruch (DNA Single-Strand Break)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
FAC	5-Fluorouracil/Doxorubicin/Cyclophosphamid
FEC	5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HER2-	HER2-negativ
HR	Homologe Rekombination
HR+	Hormonrezeptor positive
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
Nab	Nanoparticle albumin bound
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PARPi	PARP-Inhibitor
PgR	Progesteronrezeptor
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PZN	Pharmazentralnummer
RAD51B	RAD51 Paralog B
SGB	Sozialgesetzbuch
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-negative Breast Cancer)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation (Tumour Node Metastasis)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR1/2	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 oder 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

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:	Olaparib
Handelsname:	Lynparza® 100 mg bzw. 150 mg Filmtabletten
ATC-Code:	L01XX46
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
..a	EU/1/14/959/002	100 mg	Packung mit 56 Filmtabletten (7 Blister)
..a	EU/1/14/959/004	150 mg	Packung mit 56 Filmtabletten (7 Blister)
13704300	EU/1/14/959/003	100 mg	Bündelpackung mit 112 Filmtabletten (2 Packungen mit 56 Filmtabletten)
13704317	EU/1/14/959/005	150 mg	Bündelpackung mit 112 Filmtabletten (2 Packungen mit 56 Filmtabletten)
a: In Deutschland nicht vermarktet			

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.

Olaparib war der erste zugelassene Vertreter einer neuartigen Wirkstoffklasse, der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren, und war bisher für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit rezidiviertem high-grade epithelialen Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine platinhaltige Therapie zugelassen. Als oraler Wirkstoff mit einer zielgerichteten Wirkweise ist Olaparib-Monotherapie jetzt auch

- für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben
- zur Behandlung von erwachsenen, vortherafierten Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben

zugelassen und stellt eine zusätzliche individualisierte Therapieoption, die zur Verlängerung der Krankheitskontrolle beiträgt.

Die Entstehung von Krebs ist ein multifaktorieller Prozess. Hanahan und Weinberg identifizierten zehn Schlüsseleränderungen, die eine Tumorentstehung auslösen und fördern können [1]. Dazu gehören unter anderem die Aufrechterhaltung der Proliferationssignale, die Fähigkeit Wachstumssuppressoren auszuweichen, das Standhalten gegenüber den Zelltodsignalen (Apoptose), die Fähigkeit zur unbegrenzten Replikation, die Induktion der

Angiogenese, die Aktivierung der Invasion bzw. Metastasierung und die Vermeidung von immunmediierter Zerstörung von Tumorzellen. Diesen Veränderungen liegt, neben vielfältigen Entzündungsprozessen, eine Instabilität des Genoms zugrunde, durch die sich genetische Abweichungen (z. B. Mutationen) herausbilden, welche für die Entstehung der Schlüsselveränderungen verantwortlich sind [1]. Im Verlauf des Zellzyklus oder der Replikation des Erbmateri­als treten an Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Molekülen immer wieder Schäden bzw. Fehler auf. Ein erheblicher Anteil an DNA-Schäden ergibt sich aus intrazellulären Prozessen wie Fehlern bei der DNA-Replikation, Desaminierung von Nukleotiden oder der Bildung reaktiver chemischer Verbindungen wie Sauerstoffradikale, die im Rahmen der Energiebereitstellung entstehen und die Erbinformation im Zellkern und in den Mitochondrien schädigen. Exogene Faktoren wie Strahlen, chemische Noxen oder Viren verursachen ebenfalls Störungen im Erbmaterial [2].

In gesunden Zellen wird die genomische Integrität durch eine Vielzahl von DNA-Reparaturmechanismen gewährleistet, ohne die eine fehlerfreie Replikation der DNA nicht möglich wäre. Je nach Art des Schadens können menschliche Zellen die Fehler in der DNA durch folgende Reparaturmechanismen wieder beheben [2]:

- **Reparatur eines DNA-Einzelstrangschadens:**
 - Korrekturlesen durch DNA-Polymerase (Basenfehlpaarungsreparatur, Mismatch-Reparatur),
 - Basenexzisionsreparatur,
 - Nukleotidexzisionsreparatur.

- **Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen:**
 - Homologe Rekombination,
 - Nicht-homologe Reparatur (Nicht-homologe Endverknüpfung).

- **Reparatur von Quervernetzungen**

Gelingt die Reparatur des Schadens nicht, wird in der Regel der Zelltod eingeleitet (Apoptose). Allerdings entwickeln Tumorzellen Mechanismen, diesen zu umgehen.

Die Tumorsuppressorgene Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA) 1 und BRCA2 spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Stabilität des Genoms durch Reparatur von doppelsträngigen DNA-Brüchen über die homologe Rekombination. Die Inaktivierung eines dieser Gene beeinflusst das Krebsrisiko und die Krebsentwicklung wesentlich. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen Keimbahnmutationen in BRCA1 und BRCA2 und der Entstehung von Brust- oder Eierstockkrebs [3-5].

PARP-Enzyme bilden eine große Proteinfamilie, welche an der Basenexzisionsreparatur der DNA beteiligt sind [3]. Wird ein DNA-Einzelstrangbruch durch PARP-Proteine erkannt und lokalisiert, erfolgt die Bindung der PARP-Proteine an den DNA-Bruch und durch seine

enzymatische Aktivität die Rekrutierung von DNA-Reparaturproteinen. Nach der daraus resultierenden Chromatinmodifikation automodifiziert sich das PARP-Protein und dissoziiert von der DNA, um den Zugang für die Basenexzisionsreparatur-Enzyme zu erleichtern. Im Verlauf wird eine neue korrekte Base im DNA-Strang verknüpft, womit der Einzelstrangschaden wieder behoben ist (Abbildung 1) [6].

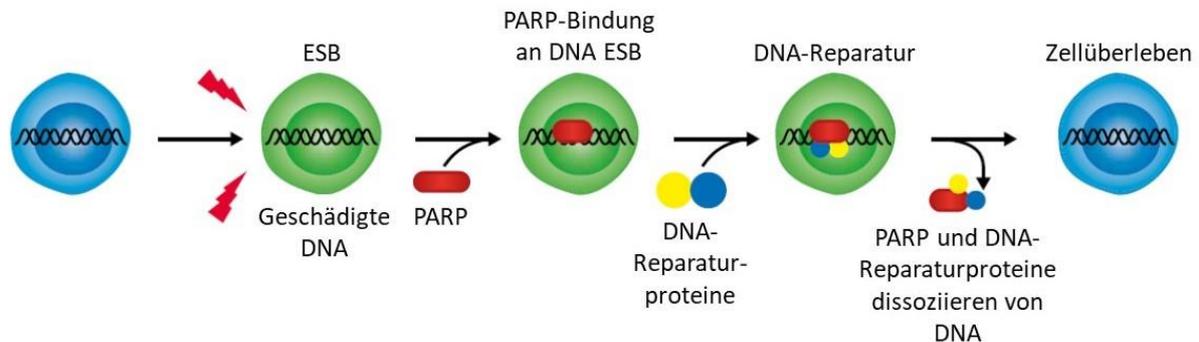


Abbildung 1: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen

Die PARP-Enzyme binden an DNA-Einzelstrangbrüche und rekrutieren weitere Komponenten des Einzelstrangreparaturkomplexes. Danach dissoziieren die PARP-Enzyme wieder von der DNA.

Quelle: Modifiziert nach [3].

DNA: Desoxyribonukleinsäure, ESB: DNA-Einzelstrangbruch, PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase.

Olaparib ist ein potenter Inhibitor der humanen PARP-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3). Wenn Olaparib an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP bindet, verhindert es die Dissoziation des PARP-Enzymkomplexes von der DNA, wodurch letztendlich die Reparatur blockiert wird. Treffen bei sich replizierenden Zellen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies zu Doppelstrangbrüchen [7].

Bei normalen Zellen werden solche DNA-Doppelstrangbrüche durch homologe Rekombination repariert. Bei Krebszellen, denen funktionelle Komponenten der homologen Rekombination wie z. B. BRCA, BRCA-Interaktions-Protein 1 (BRIP1), RAD51B fehlen, können DNA-Doppelstrangbrüche nicht exakt bzw. nicht wirksam repariert werden [8, 9]. Kommt es zum Verlust der Fähigkeit zur homologen Rekombination (homologe Rekombinationsdefizienz, HRD), werden alternative, fehleranfällige Mechanismen der nicht-homologen Reparatur aktiviert, was zu erhöhter genomischer Instabilität führt. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle abstirbt, da Krebszellen im Verhältnis zu normalen Zellen ein höheres Vorkommen an DNA-Schäden aufweisen (Prinzip der synthetischen Letalität, siehe Abbildung 2) [8, 9].

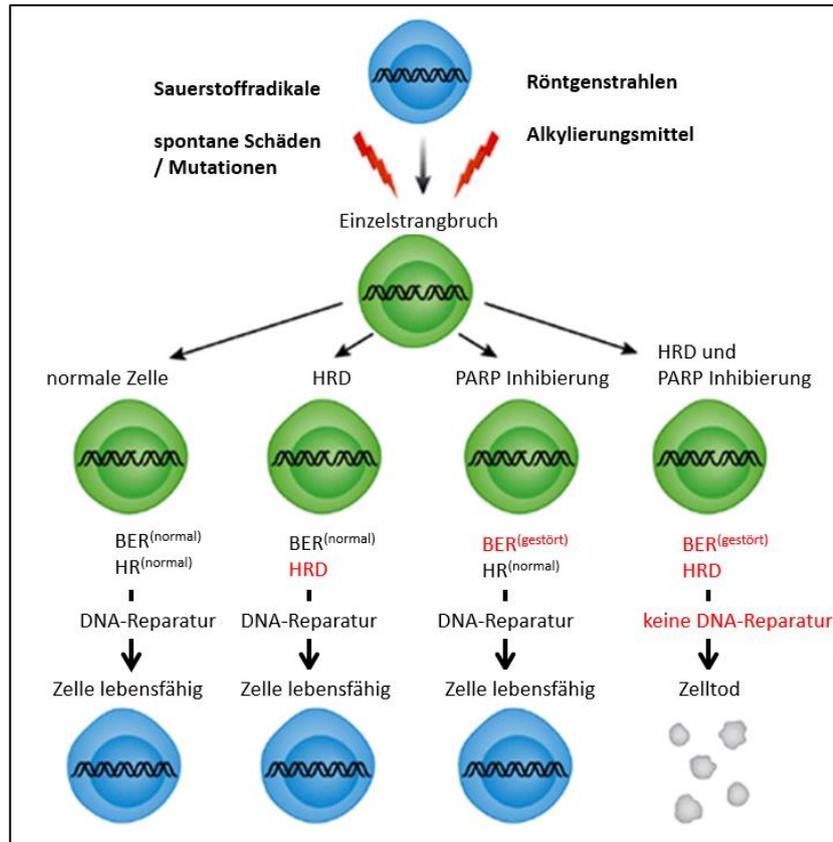


Abbildung 2: Prinzip der synthetischen Letalität bei Behandlung mit Olaparib.

Sowohl Beeinträchtigungen der Basenexzisionsreparatur als auch ein Ausfall der homologen Rekombination im Fall eines DNA-Einzelstrangbruchs können durch den jeweils anderen, funktionsfähigen Mechanismus kompensiert werden. Ein Ausfall beider Mechanismen führt jedoch zu erhöhter genetischer Instabilität und zum Tod der Zelle.

Quelle: Modifiziert nach [9].

BER: Basenexzisionsreparatur, DNA: Desoxyribonukleinsäure, HR: Homologe Rekombination, HRD: Homologe Rekombinationsdefizienz, PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase

Familiäre bzw. individuelle Faktoren wie Mutationen in den BRCA1/2-Genen erhöhen das Risiko, an einem Brustkrebs zu erkranken [10]. Systematische Analysen deuten darauf hin, dass Personen mit BRCA1-Mutationen ein Lebenszeitrisko von ca. 57-65% haben, die Krankheit zu entwickeln, während Mutationen in BRCA2 ein Lebenszeitrisko von 45-49% darstellen [5]. Keimbahnmutationen in BRCA1/2 sind häufig mit triple-negativem Brustkrebs (TNBC: Estrogen-/Progesteron-Rezeptoren (ER/PgR) und humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativ) assoziiert, der eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Rezidivrisiko aufweist und schwer therapierbar ist [11]. Mutationen in BRCA2 finden sich häufiger bei ER/PgR-positivem Brustkrebs [12]. Metastasierter Brustkrebs ist unheilbar, die Therapiemöglichkeiten sind unter anderem von Progression und Hormonrezeptorstatus abhängig. Entwickelt ein Patient mit einer Mutation in den BRCA-Genen einen triple-negativen metastasierten Brustkrebs, ist die Chemotherapie der Standardtherapieansatz. Gleiches gilt für Patienten mit einem HER2-negativen und ER/PgR-positiven metastasierten Brustkrebs mit einer BRCA-Mutation nach Ausschöpfung der endokrinen Therapien [13].

Nur wenige Studien haben bisher die unterschiedlichen chemotherapeutischen Optionen bei Patientinnen mit einem hereditären Brustkrebs untersucht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass BRCA-assoziierte Tumore unterschiedliche Sensitivitäten in Bezug auf die einzelnen Chemotherapieregime haben, und somit die BRCA-Mutation einen prädiktiven Faktor darstellen kann. In-vitro-Analysen präsentierten eine reduzierte Effektivität von Taxanen und Doxorubicin, während das Ansprechen auf Cisplatin erhöht war [14]. Obwohl Anthrazykline und Taxane häufig eingesetzt werden, könnte ihre Effektivität beim hereditären Karzinom reduziert sein, so dass weitere Untersuchungen erforderlich sind. Weitere präklinische und retrospektive Studien deuten jedoch auf eine verminderte Sensitivität BRCA-mutierter Zellen auf Spindelgifte wie Vinca-Alkaloide und Taxane hin [10].

PARP-Inhibitoren können aufgrund ihres Wirkmechanismus für diese Patienten eine wirksame, weniger belastende und oral einzunehmende Therapie im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie darstellen.

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.

Olaparib ist bei erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn zugelassen, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben. Nach den deutschen S3- bzw. den internationalen ESO-ESMO-Leitlinien hat sich die Chemotherapie bei HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs sowie bei TNBC, als effektiv erwiesen [10, 13]. Der Chemotherapie-Einsatz ist abhängig von der Erkrankungssituation (Stadium bei der Primärdiagnose), der Biologie des Tumors, vom Therapieziel und von Komorbiditäten. Wenn keine besonderen Gründe vorliegen, sind Anthrazykline (auch in liposomaler Form) oder Taxane als Erstlinienmonotherapie die wirksamsten zugelassenen Wirkstoffe. Sie können die Überlebenszeit sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie verlängern [10, 15]. Allerdings werden diese meist schon in der (neo)adjuvanten Situation gegeben und stehen somit in der palliativen Therapiesituation nicht mehr zur Verfügung. Eine Reinduktion mit Anthrazyklin, z. B. liposomalem Doxorubicin, oder Taxan, z. B. nab-Paclitaxel, ist möglich, allerdings mit kurzen progressionsfreien Zeiten assoziiert. Hat der Patient in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline/Taxane erhalten, sollen diese primär eingesetzt werden. Besteht eine Anthrazyklin- oder Taxan-Vortherapie oder haben die Patienten eine maximale kumulative Dosis oder Toxizität erreicht, werden Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin angewandt (Abbildung 3) [13]. Dennoch stellen diese Therapiemöglichkeiten keine spezifischen Behandlungen für den BRCA-mutierten Brustkrebs dar. Olaparib ist für Patienten mit dieser Genmutation die erste spezifisch zugelassene Therapieoption.

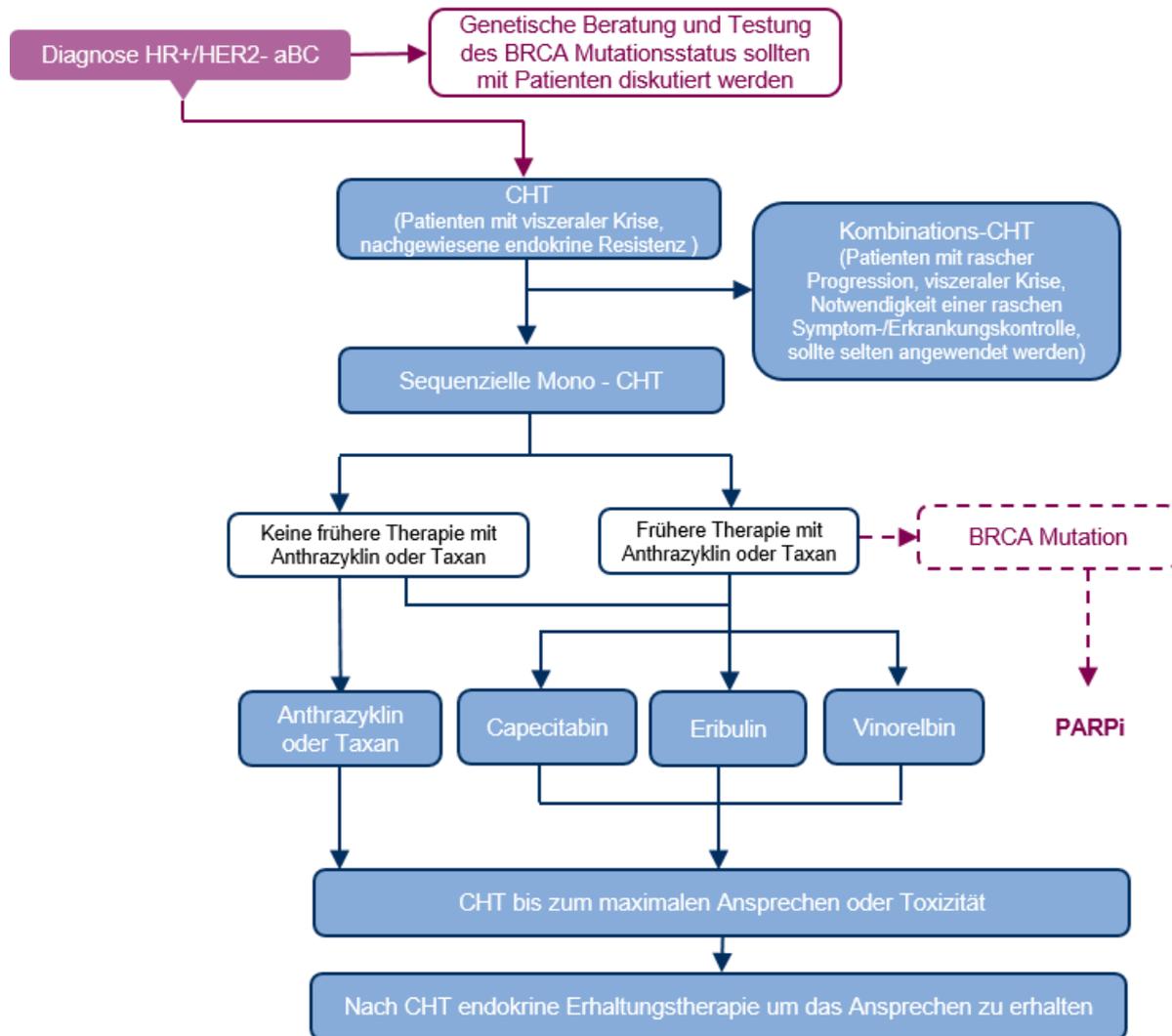


Abbildung 3: Therapieverlauf bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Krise oder endokriner Resistenz

Quelle: modifiziert nach [13]

aBC: Fortgeschrittener Brustkrebs; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CHT: Chemotherapie, HER2-: Humaner epithelialer Wachstumsfaktorrezeptor 2 negativ, HR+: Hormonrezeptor positiv.

Besteht bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in den TNM-Stadien IIIC und IV gemäß UICC-Klassifikation ein hoher Remissionsdruck ist eine Kombinationstherapie empfohlen (Abbildung 3). Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie (z. B. Paclitaxel, Capecitabin) und Bevacizumab oder einer anderen Taxan-haltigen Therapie kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Darüber hinaus können auch Kombinationen von Cyclophosphamid, Docetaxel, Gemcitabin, Doxorubicin, Epirubicin, Nab-Paclitaxel und Vinorelbine indiziert sein [10].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei Patienten mit metastasiertem TNBC (unabhängig vom BRCA-Status), die mit Anthrazyklin und/oder Taxan in der (neo)adjuvanten bzw. metastasierten Situation vorbehandelt wurden, kommen Capecitabin, Carboplatin, Eribulin oder Vinorelbin sowie (bei Patientinnen mit einer BRCA-Mutation in der Keimbahn) PARP-Inhibitoren zum Einsatz (Abbildung 4). Für diese Patienten haben Platinsalze, wie z. B. Carboplatin, gegenüber Taxanen eine vergleichbare Wirksamkeit und ein günstigeres Toxizitätsprofil gezeigt [10, 13]. Für Carboplatin liegt jedoch in der Indikation Brustkrebs keine Zulassung vor [16].

PARP-Inhibitoren stellen auch eine vielversprechende Therapie für Patienten mit BRCA-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC dar. Bei Patienten unter PARP-Inhibitor-Therapie wurde eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in klinischen Studien festgestellt [13].

Besteht bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC ein hoher Remissionsdruck ist eine Kombinationstherapie empfohlen (Abbildung 4) [13].

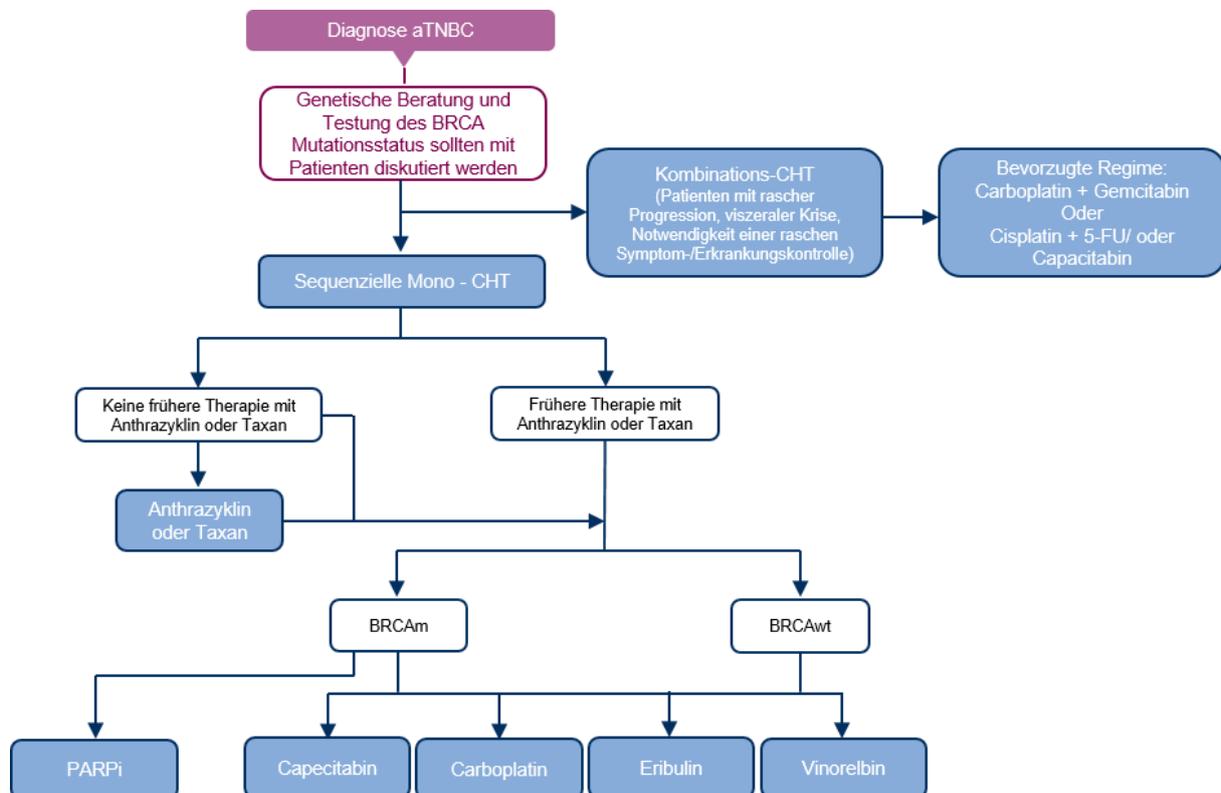


Abbildung 4: Therapieverlauf bei Patienten mit metastasiertem triple-negativem Brustkrebs.

Quelle: modifiziert nach [13]

aTNBC: Fortgeschrittener triple-negativer Brustkrebs; 5-FU: 5-Fluorouracil, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: BRCA-Mutation, BRCAwt: BRCA-Wildtyp-Allel, CHT: Chemotherapie, PARPi: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor.

Im Folgenden werden die in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses zugelassenen Wirkstoffe unter Bezugnahme auf ihre Substanzklasse und ihren Wirkmechanismen aufgeführt.

Zytostatika: Interkalantien (Anthrazykline und verwandte Substanzen)

Interkalantien haben die Fähigkeit, durch Einlagerung zwischen DNA-Basenpaaren, Quervernetzungen innerhalb und zwischen den DNA-Strängen zu bilden, was schließlich zum Zelltod durch Apoptose führt. Zu dieser Gruppe zählen die Anthrazykline (Antibiotika) Doxorubicin, liposomales Doxorubicin und Epirubicin sowie das synthetische Anthracendionderivat Mitoxantron [17-20]. Anthrazykline hemmen auch das Tumorstadium mittels Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA-Helix und gehören zu den wirksamsten Zytostatika beim metastasierten Brustkrebs [17-19]. Sie sind indiziert bei Patientinnen ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung oder als Zweitlinientherapie nach einem Intervall von mindestens 12 Monaten [10]. In Bezug auf die kardiale Toxizität muss allerdings die lebenslange Kumulativdosis beachtet werden.

Doxorubicin

Doxorubicin ist in der Monotherapie sowie als Bestandteil einer Kombinationstherapie (mit Cyclophosphamid oder Docetaxel) zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs zugelassen [10, 17]. Die Behandlung mit Doxorubicin führt oftmals zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, was eine engmaschige Überwachung des Patienten erfordert. Häufige Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, Leukopenie, Sepsis/Septikämie, Kardiotoxizität, hämorrhagische Zystitis, Anorexie und Diarrhö. Übelkeit, Erbrechen und Alopezie treten bei fast allen Patienten auf [17].

Liposomales Doxorubicin

Es existieren bisher zwei zugelassene Doxorubicin-Hydrochlorid Liposomenformulierungen: Liposomenverkapseltes Doxorubicin (Myocet[®]) und pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD, Caelyx[®]). Myocet[®] enthält einen liposomenverkapselten Doxorubicin-Citrat-Komplex und wird in Kombination mit Cyclophosphamid als Erstlinientherapie von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen angewendet [21]. PLD enthält Doxorubicin-Hydrochlorid, das in Liposomen eingeschlossen ist und an deren Oberfläche Methoxypolyethylenglykol gebunden ist. PLD ist als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs mit erhöhtem kardialen Risiko zugelassen [18].

Die Therapie mit liposomalem Doxorubicin ruft eine Myelosuppression hervor. Sehr häufig treten ebenfalls febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Infektionen, Übelkeit/Erbrechen, Stomatitis/Mukositis und Alopezie auf [21]. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zum Brustkrebs mit PLD berichtet wurden, waren das Hand-Fuß-Syndrom, Stomatitis/Mukositis, Übelkeit und Alopezie [18].

Epirubicin

Epirubicin ist ein 4'-Epimer des Doxorubicin, das als Monotherapie bzw. Kombinationstherapie zur Behandlung von Brustkrebs zugelassen ist. Epirubicin wird in der

adjuvanten Therapie des Frühstadiums des Brustkrebses mit positiven Lymphknoten sowie als Erstlinientherapie bei der Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses in Kombination mit Cyclophosphamid, 5-Fluoruracil, Docetaxel oder Paclitaxel angewendet [10, 19]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie), Infektionen, Appetitlosigkeit, Dehydratation, Hitzewallungen, Stomatitis/Mukositis und Alopezie. Insbesondere die dosisintensivierte Behandlung erfordert eine engmaschige Überwachung der Patienten wegen möglicher Komplikationen aufgrund der starken Knochenmarkdepression. Sowohl bei der adjuvanten Therapie als auch bei der Therapie des metastasierten Brustkrebses sollten verstärkt die hämatologischen und kardiologischen Parameter sowie auch die wichtigen Organfunktionen überwacht werden [19].

Mitoxantron

Mitoxantron ist zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses zugelassen. Mitoxantron ist sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Zytostatika (Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil oder Methotrexat und Mitomycin) wirksam, auch bei Patienten, bei denen die adjuvante Therapie mit einem Anthrazyklin-haltigen Regime versagt hat [20]. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen einer Mitoxantron-Therapie sind myokardiale Toxizität und Myelosuppression. Die myokardiale Toxizität, die sich in ihrer schwersten Form als potenziell irreversible und tödlich verlaufende kongestive Herzinsuffizienz manifestiert, kann entweder während der Therapie mit Mitoxantron oder erst Monate bis Jahre nach Behandlungsende auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Infektionen, Amenorrhö, Alopezie, Übelkeit und Erbrechen [20]. Im klinischen Alltag findet Mitoxantron kaum noch Anwendung, wie es z. B. die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. widerspiegeln.

Zytostatika: Taxane

Taxane sind antineoplastisch wirksame Substanzen, deren Wirkung das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen stört, welches für die Mitose essenziell ist. Taxane steigern die Polymerisation von Tubulin und hemmen die Depolymerisation, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Dadurch kommt es zu einer Stabilisierung der Mikrotubuli. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Bei intaktem Skelett können sich die Zellen nicht teilen und sterben schließlich ab [22-24].

Zu der Gruppe der Taxane gehören Docetaxel, Paclitaxel und Albumin-gebundenes Paclitaxel (Nab-Paclitaxel). Die mittleren Remissionsraten der Monotherapie bei nicht-vorbehandelten Patientinnen liegen zwischen 30-35%. In Kombination mit Anthrazyklinen werden höhere Remissionsraten von 55-60% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt [15].

Docetaxel

Docetaxel ist als Monotherapie oder in Kombination als Adjuvant-, Erstlinien- und Zweitlinientherapie zugelassen. Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit operablem, nodal-positivem oder -negativem Brustkrebs angezeigt. Docetaxel ist als Monotherapie oder in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie mit Anthrazyklin oder Alkylanzien anzuwenden. Die häufigsten Nebenwirkungen von Docetaxel in Einzelanwendung sind Neuropathie, Infektionen, Neutropenie, Anämie, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Diarrhö und Asthenie. Für die Kombinationen war ein Anstieg bezüglich des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Schweregrade 3/4) zu verzeichnen [22].

Paclitaxel

Paclitaxel ist zur Erstlinien- und Zweitlinien-Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert. Paclitaxel ist sowohl als Monotherapie bei Patientinnen, die auf eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen nicht ausreichend angesprochen haben, oder für die eine Therapie mit Anthrazykline nicht geeignet waren, als auch in Kombination mit Anthrazyklin indiziert. Paclitaxel ist auch in der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs im Anschluss an eine Anthrazyklin/Cyclophosphamid-Therapie angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten Anthrazyklin/Cyclophosphamid-Therapie betrachtet werden. Bei allen Patienten ist eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und Histaminrezeptor Typ 2-Antagonisten zu erfolgen. Die häufigsten signifikanten Nebenwirkungen einer Erstlinien-Chemotherapie des metastasierenden Brustkrebses mit Paclitaxel sind Myelosuppression, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Neurotoxizität, Überempfindlichkeitsreaktionen, Infektionen, Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen und Alopezie. In Kombinationsbehandlungen wurde eine Verminderung der kardialen Kontraktilität sowie kongestive Herzinsuffizienz beobachtet [23].

Nab-Paclitaxel

Nab-Paclitaxel (nanoparticle albumin bound paclitaxel) ist eine Nanopartikel-Formulierung von Albumin, an welches Paclitaxel gebunden ist. Paclitaxel selbst ist hydrophob. Zur Herstellung von therapeutischen Lösungen sind Lösungsvermittler erforderlich, die schwere Toxizitäten und Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen können. Nab-Paclitaxel wurde daher entwickelt, um die Toxizität der Lösungsvermittler zu vermeiden. Nab-Paclitaxel ermöglicht die sichere Infusion von signifikant höheren Dosen von Paclitaxel im Vergleich zur Standardtherapie mit Paclitaxel [24]. Nab-Paclitaxel-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Brustkrebses bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-haltige Therapie nicht angezeigt ist. Bei der Anwendung von Nab-Paclitaxel als Monotherapie treten sehr häufig Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Knochenmarksuppression, Neuropathie, Parästhesie, Arthralgie/Myalgie, Fatigue, Asthenie, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Alopezie und Ausschlag auf [24].

Zytostatika: Halichondrine

Halichondrine wirken grundsätzlich wie Taxane und hemmen die Wachstumsphase der Mikrotubuli, ohne dabei jedoch eine Depolymerisation bestehender Tubuli zu bewirken. Zu dieser Gruppe gehört Eribulin, das ein strukturell vereinfachtes, synthetisches Analogon von Halichondrin B (natürliches Produkt aus dem Meeresschwamm *Halichondria okadai*) ist [25].

Eribulin

Eribulin ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen, bei denen es nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung zu einer Progression gekommen ist. Die adjuvant oder bei einer Metastasierung angewendeten Vortherapien sollten ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, dass diese Behandlungen für die Patienten nicht geeignet waren. Die am häufigsten in Zusammenhang mit Eribulin gemeldete Nebenwirkung ist die Knochenmarksuppression, die sich als Neutropenie, Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie mit begleitenden Infektionen manifestiert. Ferner wurde über eine neu auftretende oder die Verschlimmerung einer bestehenden peripheren Neuropathie berichtet. Des Weiteren zählen zu den gemeldeten Nebenwirkungen gastrointestinale Toxizitäten wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, und Verstopfung. Weitere Nebenwirkungen sind muskuloskelettales Schmerzsyndrom, Fatigue/Asthenie, Alopezie, Erhöhung der Transaminasen, Pyrexie und Gewichtsabnahme [25].

Zytostatika: Alkylanzien

Alkylanzien greifen chemisch die DNA sowie einige Eiweiße an und vernetzen sie eng miteinander oder brechen die Stränge der DNA auseinander, so dass sich die Zelle nicht mehr teilt, was letztendlich zum Absterben der Zelle führt. Zu der Wirkstoffgruppe der Alkylanzien gehören Cyclophosphamid und Ifosfamid [26, 27].

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist unter anderem als palliative Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebses zugelassen. Nebenwirkungen einer Cyclophosphamid-Therapie sind Infektionen, Myelosuppression mit Leukozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, Immunsuppression, Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen und Übelkeit. Aufgrund des alkylierenden Wirkprinzips können zum Teil irreversible Störungen der Gametogenese auftreten, mit resultierender Ovarialinsuffizienz mit Sterilität, Amenorrhoe und erniedrigtem Spiegel weiblicher Sexualhormone. Bei der Gabe von Cyclophosphamid besteht auch das Risiko, dass als Spätfolge der Therapie Zweitumoren oder ihre Vorstufen auftreten können [26].

Ifosfamid

Ifosfamid ist ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Ifosfamid ist zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenem, therapierefraktärem bzw. rezidivierendem Brustkrebs zugelassen. Eine Behandlung mit Ifosfamid kann zu einer Myelosuppression und einer signifikanten Unterdrückung der Immunreaktion führen, in deren Folge es zu schweren Infektionen, Leukozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie (in Verbindung mit einem erhöhten Blutungsrisiko) und Anämie kommen kann. Weitere Nebenwirkungen einer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ifosfamid-Therapie sind Zentralnervensystem-Toxizität, Enzephalopathie, Schläfrigkeit, Übelkeit und Erbrechen, hämorrhagische Zystitis (Mikro- und Makro-hämaturie), Alopezie und Fieber. Bei Ifosfamid-Gabe besteht auch das Risiko, dass als Spätfolge der Therapie Zweitumoren oder ihre Vorstufen auftreten können [27].

Zytostatika: Antibiotika***Mitomycin***

Mitomycin ist ein aus *Streptomyces caespitosus* isoliertes Antibiotikum, das die DNA Synthese hemmt. Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt und ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Die häufigsten Nebenwirkungen von systemisch gegebenem Mitomycin sind Knochenmarksuppression, Leukopenie, Thrombozytopenie, interstitielle Pneumonie, Atemnot, Husten, Kurzatmigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, lokale Exantheme, allergischer Hautausschlag, Kontaktdermatitis, Hand-Fuß-Syndrom, Nierenfunktionsstörung, ein Anstieg des Serumkreatinins und Glomerulopathie [28].

Zytostatika: Antimetabolite (Folsäureanaloga und Pyrimidinanaloga)

Folsäureanaloga (Methotrexat) hemmen das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und damit die DNA-Synthese und -Reparatur, was folglich ein Absterben der Zelle bewirkt. Gesunde, aktiv proliferierende Gewebe reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf diese Wirkung von Methotrexat [29]. Pyrimidinanaloga (5-Fluorouracil, Capecitabin, Gemcitabin) sind chemische Verbindungen, die aufgrund der Strukturähnlichkeit mit DNA-Bausteinen anstatt dieser in die DNA bzw. Ribonukleinsäure eingebaut werden, welches schließlich die DNA-Synthese unterdrückt und zur Hemmung des Zellwachstums führt [30].

Folsäureanaloga: Methotrexat

Methotrexat ist chemisch mit dem Vitamin Folsäure verwandt und ist unter anderem in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid oder Fluorouracil) zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium des Brustkrebses zugelassen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Lungenkomplikationen, Stomatitis, Anorexie, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Anstieg der Leberenzyme und des Bilirubins, Exantheme, Juckreiz, und erniedrigte Kreatinin-Clearance. Im Anschluss an eine Therapie mit höher dosiertem Methotrexat ist eine Calciumfolinat-Therapie (Rescue) zum Schutz des normalen Wechselgewebes (Gewebe mit laufender Erneuerung, z. B. Darmschleimhaut, Haut, Blutzellen) vor schweren toxischen Nebenwirkungen erforderlich [29].

Pyrimidinanaloga: 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil ist in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Bei einer Polychemotherapie ist 5-Fluorouracil mit Doxorubicin/Cyclophosphamid (FAC-Protokoll), Epirubicin/Cyclophosphamid (FEC-Protokoll) oder Cyclophosphamid/Methotrexat (CMF-Protokoll) anzuwenden. Die

auftretenden Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Fluorouracil können zum Teil lebensbedrohlich sein. 5-Fluorouracil wirkt bevorzugt auf proliferierende Zellen, daher kommt es vor allem zu Knochenmarkdepression und Schaden an der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes. Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen von 5-Fluorouracil zählen außerdem Immunsuppressionen mit erhöhten Infektionsraten, Müdigkeit und Antriebslosigkeit, Erkrankungen des Herzmuskels, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Stomatitis, Hand-Fuß-Syndrom, und Haarausfall bis zur vollständigen Alopezie [31].

Pyrimidinanaloga: Capecitabin

Capecitabin ist als Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Capecitabin wird als Monotherapie bei Patienten angewendet, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklin versagt hat oder eine weitere Behandlung mit Anthrazyklinen nicht angezeigt ist. Capecitabin wird auch in Kombination mit Docetaxel (nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie mit Anthrazyklinen) angewendet. Die häufigsten klinisch relevanten Nebenwirkungen, die mit der Behandlung mit Capecitabin zusammenhängen, waren gastrointestinale Störungen (insbesondere Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Stomatitis) und Hand-Fuß-Syndrom. Bei Anwendung von Capecitabin in Kombination mit anderen Arzneimitteln wurden bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) eine Zunahme der behandlungsbedingten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 beobachtet [32].

Pyrimidinanaloga: Gemcitabin

Gemcitabin ist in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit inoperablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen, bei denen es nach einer (neo)adjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin enthalten haben, sofern dies nicht klinisch kontraindiziert war. Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Behandlung gehören: Leukopenie, Thrombozytopenie, Anorexie, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, erhöhte Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase) und alkalische Phosphatase, und allergische Hautausschläge. In der Kombinationstherapie (Gemcitabin + Paclitaxel) bei Brustkrebs nimmt die Häufigkeit hämatologischer Toxizitäten 3./4. Grades, insbesondere Neutropenie, zu. Ebenfalls treten Müdigkeit und febrile Neutropenie häufiger auf [33].

Zytostatika: Mitosehemmer

Zu den Mitosehemmern gehören die sogenannten Vinca-Alkaloide, die aus dem Immergrünewächs *Catharanthus roseus* (synonym *Vinca rosea*) gewonnen werden. Vinca-Alkaloide sind klassische „Spindelgifte“. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung [34]. Unter dieser Gruppe befinden sich Vinblastin und Vincristin, sowie das halbsynthetische Vinorelbin [34-36].

Vinblastin

Vinblastin kann in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierten

Brustkrebses (wenn eine Behandlung mit Anthrazyklin nicht erfolgreich war) angewendet werden, wird aber aktuell beim metastasierten Brustkrebs im klinischen Alltag nicht mehr eingesetzt. Nebenwirkungen einer Vinblastin-Therapie sind Leukopenie, Parästhesien, Übelkeit, Erbrechen und Haarausfall [35].

Vincristin

Vincristin kann entweder allein oder in der Kombinationstherapie bei metastasiertem Brustkrebs angewendet werden. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Vincristin sind neurologische Toxizität und Alopezie. Weitere häufig auftretende Nebenwirkungen sind temporäre Thrombozytose, akutes Auftreten von Atemnot und Bronchospasmen (die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können), periphere Neuropathie (sensomotorisch gemischt), Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen und irreversible Unfruchtbarkeit [34].

Vinorelbin

Vinorelbin ist unter anderem angezeigt als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist [36]. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression mit Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, neurologische Störungen, gastrointestinale Toxizität mit Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und Obstipation, Infektionen, vorübergehende Anstiege der Transaminasen, Alopezie und lokale Phlebitis [36].

Monoklonale Antikörper: Angiogeneschemmer

Bevacizumab

Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren (VEGFR-1 und VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorstadium gehemmt wird [37].

Bevacizumab ist als Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Bevacizumab wird in Kombination entweder mit Paclitaxel oder mit Capecitabin (bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapieoptionen, einschließlich Taxanen oder Anthrazyklinen, als nicht geeignet angesehen wird) angewendet. Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgesetzt werden [37]. Die schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen einer Behandlung mit Bevacizumab sind Hypertonie, Proteinurie, gastrointestinale Perforationen und Wundheilungsstörungen, febrile Neutropenie, Leukopenie, periphere sensorische Neuropathie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, und Fatigue oder Asthenie. Bei Patienten mit metastasierendem Brustkrebs wurden überwiegend kongestive Herzinsuffizienz, schwere Neutropenie, Infektionen und Wundheilungsstörungen beobachtet. In randomisierten

klinischen Prüfungen war ein Alter von >65 Jahren mit einem höheren Risiko für die Entwicklung arterieller thromboembolischer Ereignisse verbunden [37].

Monoklonale Antikörper: PD-L1-Inhibitoren

Atezolizumab

Atezolizumab ist ein IgG1-Antikörper, der an PD-L1 bindet und zu einer Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben und die antitumorale Immunantwort reaktiviert, ohne dass eine Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird [38]. Atezolizumab erhielt am 27.06.2019 die Zulassungsempfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) [39]. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die noch keine vorherige Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben [39]. Zu den in Zusammenhang mit einer Atezolizumab/Paclitaxel-Kombination am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gehören: Alopezie, periphere Neuropathien, Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Anämie, Verstopfung, Husten, Kopfschmerzen, Neutropenie, Erbrechen und verminderter Appetit [40].

PARP-Inhibitoren

Talazoparib

Talazoparib gehört, wie Olaparib, zu der Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren (einschließlich PARP1 und PARP2) und hat somit einen vergleichbaren Wirkmechanismus. Durch die Bindung an diese Enzyme führt Talazoparib zur Bildung von Komplexen aus PARP und DNA, welche schließlich in DNA-Schäden, vermindertem Zellwachstum und Apoptose resultieren [41]. Für Talazoparib wurde am 20.06.2019 die Zulassung durch die Europäische Kommission als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebs haben, erteilt [42]. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan in der (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit HR-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein [42]. Zu den am häufigsten in Zusammenhang mit einer Talazoparib-Behandlung berichteten Nebenwirkungen gehören: Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Neutropenie, Kopfschmerzen, Alopezie, Diarrhö, Thrombozytopenie, Abdominalschmerz und Appetitlosigkeit [41].

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
<p>Lynparza[®] (Filmtabletten) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten <i>Setting</i> behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet.</p> <p>Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.</p>	nein	08.04.2019	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation zu Lynparza[®] (Olaparib) mit Stand April 2019 entnommen [43].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Lynparza® in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten. Diese, sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der EMA veröffentlicht.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). ^a	08.05.2018
Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	12.06.2019
<p>a: Darüber hinaus gibt es als weitere Darreichungsform Lynparza® 50 mg Hartkapseln mit folgendem Anwendungsgebiet: Olaparib wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen in Tabelle 2-4 zum weiteren Anwendungsgebiet von Lynparza® entsprechen den Angaben der deutschen Fachinformation von Olaparib mit Stand April 2019 [43].

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.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus stammen aus Zulassungsunterlagen der AstraZeneca GmbH sowie der Internetseite der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen der AstraZeneca GmbH und aus während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen.

Informationen zum Wirkmechanismus anderer Arzneimittel stammen aus den entsprechenden Fachinformationen, der Internetseite der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) bzw. der Europäischen Kommission (http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm) und aus während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen.

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 R. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
2. Bartram CR. 4.8 DNA-Reparatur. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram CR, (Hrsg.). Die Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
3. Dziadkowiec KN, Gąsiorowska E, Nowak-Markwitz E, Jankowska A. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. Menopause Review/Przegląd Menopauzalny. 2016;15(4):215-9.
4. Winter C, Nilsson MP, Olsson E, George AM, Chen Y, Kvist A, et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. Ann Oncol. 2016;27(8):1532-8.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. Mylavaram S, Das A, Roy M. Role of BRCA Mutations in the Modulation of Response to Platinum Therapy. *Front Oncol.* 2018;8(16).
6. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. PARP inhibitors: the race is on. *Br J Cancer.* 2016;114:713.
7. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 50 mg, Hartkapseln. Stand: April 2019.
8. Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: Clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol.* 2011;5(4):387-93.
9. Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol.* 2011;29:373.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.1/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.1.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
11. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nature reviews Clinical oncology.* 2016;13(11):674-90.
12. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, Hanna WM, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Estrogen Receptor Status in BRCA1- and BRCA2-Related Breast Cancer. The Influence of Age, Grade, and Histological Type. *Clin Cancer Res.* 2004;10(6):2029-34.
13. 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). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
14. Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, Blotta S, Quaresima B, Martelli ML, et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer.* 2003;88:1285-91.
15. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau. 2018. ICD-10: C50.0 - 50.9. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 02.05.2019]
16. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation. Ribocarbo®-L. Stand: Februar 2017.
17. Hikma Farmacêutica (Portugal). Fachinformation. Ribodoxo® 2 mg/ml. Stand: August 2018.
18. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2018.
19. STADAPharm GmbH. Fachinformation. EPI-cell® 10 mg/20 mg/200 mg. Stand: Juli 2017.
20. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation. Onkotrone. Stand: Oktober 2017.
21. TEVA B.V. Fachinformation. Liposomenverkapselter Doxorubicin-Citrat-Komplex, Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand: Januar 2015.
22. Aventis Pharma S.A. Fachinformation. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml. Stand: Februar 2019.
23. Stragen Nordic A/S. Fachinformation. Paclitaxel Stragen 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2017.
24. Celgene Europe B.V. Fachinformation. Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Stand: Juli 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Eisai GmbH. Fachinformation. Halaven[®] 0,44 mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2019.
26. Baxter Oncology. Fachinformation. Endoxan. Stand: Januar 2015.
27. STADApHarm GmbH. Fachinformation. IFO-cell[®] N 1000 Infusionslösung / IFO-cell[®] N 2000 Infusionslösung. Stand: Juli 2017.
28. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation. Mitomycin medac. Stand: Mai 2016.
29. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation. Methotrexat 15 Injektionslösung medac. Stand: Mai 2018.
30. Kuhn JG. Fluorouracil and the New Oral Fluorinated Pyrimidines. Ann Pharmacother. 2001;35(2):217-27.
31. STADApHarm GmbH. Fachinformation. 5 FU-cell[®] 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: März 2019.
32. Onkovis GmbH. Fachinformation. Capecitabin onkovis 150 mg/500 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2018.
33. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation. Gemcitabin Hospira 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2016.
34. TEVA GmbH. Fachinformation. Vincristinsulfat-TEVA[®] 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: März 2016.
35. TEVA GmbH. Fachinformation. Vinblastinsulfat Teva[®] 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: September 2016.
36. Ratiopharm GmbH. Fachinformation. Vinorelbin-ratiopharm[®] 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2017.
37. Roche Registration GmbH. Fachinformation. Avastin[®]. Stand: März 2018.
38. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Tecentriq: EPAR-Produktinformation. 2019.
39. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation) – Tecentriq (Atezolizumab). 2019.
40. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Prescribing information TECENTRIQ[®] (Atezolizumab). Stand März 2019.
41. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Talzena: EPAR-Produktinformation. 2019.
42. European Commission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 20.6.2019 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Talzena - Talazoparib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2019.
43. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza[®] 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: April 2019.