

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

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	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Zellzyklus der Krebszelle	8
Abbildung 2-2: Wirkungsmechanismus von Abemaciclib: Hemmung des Zellzyklus durch einen CDK4/6-Inhibitor	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
D. h.	Das heißt
DLT	Dosislimitierende Toxizität (Dose-Limiting Toxicity)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRFS	Fernmetastasenfreies Überleben (distant relapse-free survival)
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
IDFS	Invasives krankheitsfreies Überleben (invasive disease-free survival)
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
M	Mitose

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mg	Milligramm
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

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14219274	EU/1/18/1307/010	50 mg	28 Filmtabletten
14219334	EU/1/18/1307/011	50 mg	56 Filmtabletten
14375790	EU/1/18/1307/002	50 mg	168 Filmtabletten
14219297	EU/1/18/1307/012	100 mg	28 Filmtabletten
14219340	EU/1/18/1307/013	100 mg	56 Filmtabletten
14376097	EU/1/18/1307/005	100 mg	168 Filmtabletten
14219311	EU/1/18/1307/014	150 mg	28 Filmtabletten
14219357	EU/1/18/1307/015	150 mg	56 Filmtabletten
14376105	EU/1/18/1307/008	150 mg	168 Filmtabletten
Abkürzungen: Mg: Milligramm			
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht [1]			

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.

Abemaciclib ist zudem neu zugelassen in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohem Rezidivrisiko [1]. Dieses Anwendungsgebiet ist Gegenstand des vorliegenden Dossiers.

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.

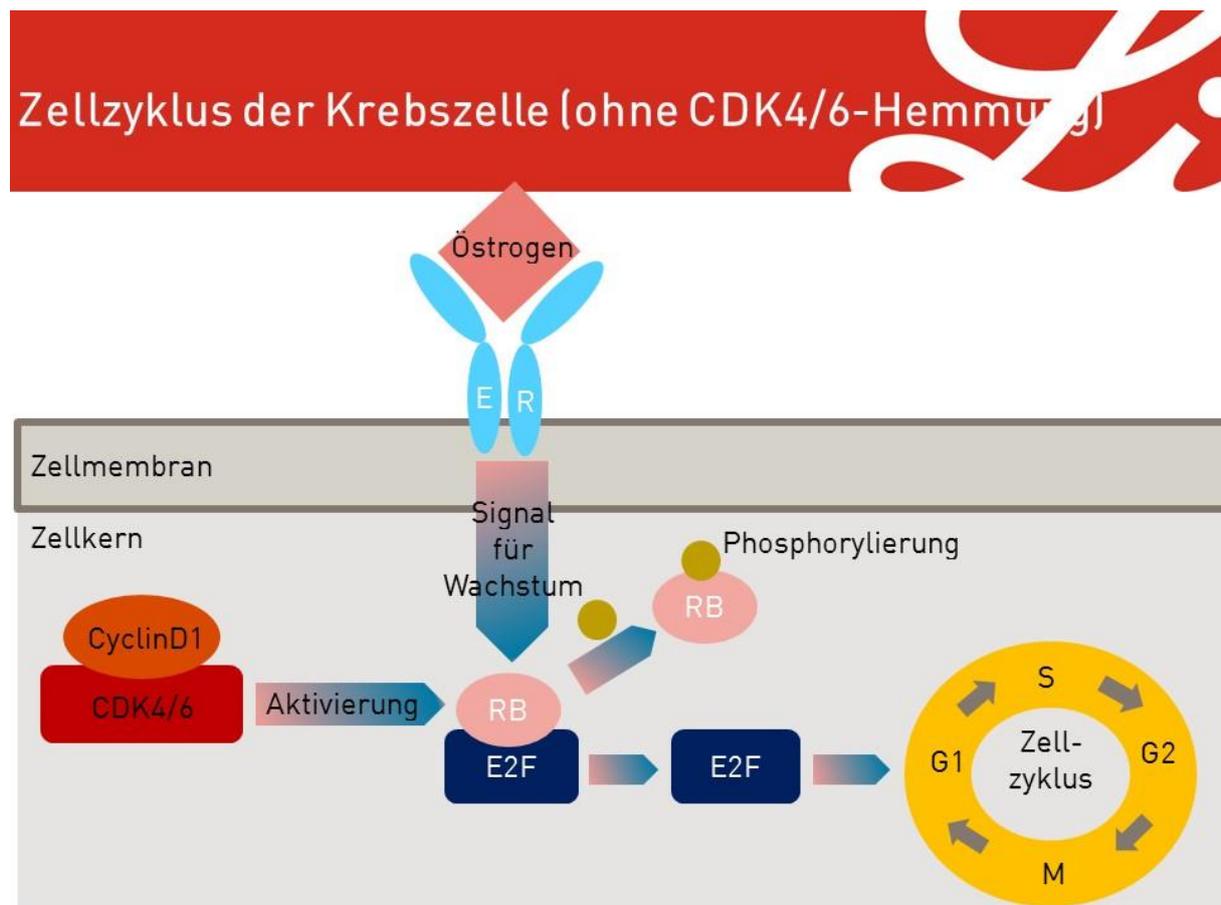


Abbildung 2-1: Zellzyklus der Krebszelle

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].

In den Empfehlungen zur adjuvanten Therapie bei Brustkrebs werden sowohl Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Menopausenstatus und Alter als wichtigste Faktoren zur Entscheidung über Notwendigkeit und Art der adjuvanten Therapie berücksichtigt. Patientinnen mit Östrogenrezeptor (ER)- und / oder Progesteronrezeptor-positiven invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. Dabei reduzieren adjuvante endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer signifikant die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% [9].

Auch für Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven (das heißt [d. h.] ER-positiven oder Progesteronrezeptor-positiven), HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs gilt die endokrine Therapie (wie z. B. mit ER-Antagonisten oder Aromatasehemmern) nach aktuellem Stand als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit [9-11]. Der Erfolg der alleinigen Behandlung wird allerdings durch eine beträchtliche Rate an primärer beziehungsweise (bzw.) sekundärer Resistenz nach einer endokrinen Therapie limitiert [12]. 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 [13-20]. 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 [21].

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 [22].

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 [3-4,23-24]. Östrogene stimulieren die Zellproliferation durch die Expression von Cyclin D1 [25-26], was durch eine antiöstrogene Therapie verhindert wird und mit einer Hemmung des Zellwachstums von ER-positiven Brustkrebszellen assoziiert ist [27]. 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.

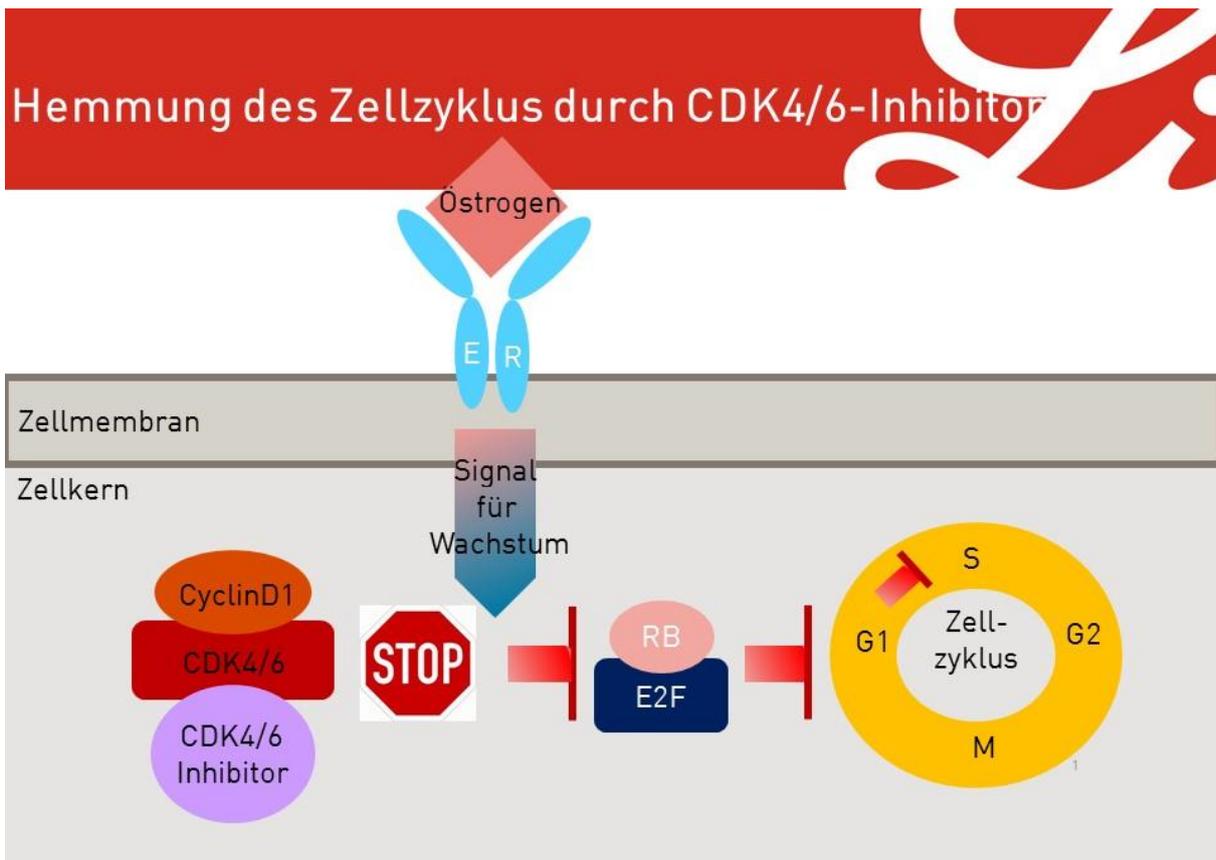


Abbildung 2-2: Wirkungsmechanismus von Abemaciclib: Hemmung des Zellzyklus durch einen CDK4/6-Inhibitor

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 [28] blockiert. Dadurch wird besonders die Proliferation von ER-positiven Brustkrebszellen verhindert [29-30].

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 jedoch lediglich für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren Ribociclib und Palbociclib nur in einem Behandlungszyklus von drei Wochen gegeben werden können und danach eine einwöchige Pause eingehalten werden muss [31-34], 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 [35]. Aus der klinischen Anwendung [36] 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 [28].

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].

Innerhalb der Gruppe der CDK4/6-Inhibitoren stellt Abemaciclib den stärksten Inhibitor der CDK4 dar. Weitere Studien konnten zudem für Abemaciclib in Abhängigkeit von der Dosis zusätzliche Targets in der CDK-Familie, als auch weitere Kinasen identifizieren, die zum Effekt beitragen können [37].

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 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 [5,40] und zudem als erstem CDK4/6-Inhibitor eine Effektivität in der adjuvanten Brustkrebs-Therapiesituation bei Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv [41].

Fortgeschrittenes / metastasiertes Stadium

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]. Der abschließende Datenschnitt im Jahr 2019 ergab einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben zugunsten des Abemaciclib+Fulvestrant-Arms mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um 9,4 Monate (HR: 0,76) [42].

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) [43-44] und der Gesamtansprechrate (61,0% versus 45,5% bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung) [45].

Hormonrezeptor-positiver / HER2-negativer Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

MONARCH-E-Studie: In der MONARCH-E-Studie, einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie, wird Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie versus einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie alleine bei Patienten mit reseziertem nodal-positivem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko eines Rezidivs untersucht.

Der primäre Endpunkt der Studie, invasives krankheitsfreies Überleben (invasive disease-free survival, IDFS), wurde in einer geplanten Interimsanalyse mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für ein Rezidiv oder Tod im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Standardtherapie erreicht (HR 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,75 [0,60;0,93], $p=0,01$) [41]. In der finalen Auswertung des Endpunktes gemäß Studienprotokoll (Datenschnitt vom 8.7.2020) zeigt sich eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des IDFS (HR 95%-KI: 0,713 [0,583;0,871]) wie auch des Fernmetastasenfreien Überleben (DRFS, HR 95%-KI: 0,687 [0,551;0,858]) im Vergleich zu einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie [46]. Im Rahmen einer weiteren Auswertung mit einem medianen Beobachtungszeitraum von 27 Monaten resultiert erneut eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des IDFS (HR 95%-KI: 0,70 [0,59-0,82], $p<0,0001$) und des DRFS (HR 95%-KI: 0,69; [0,57-0,83] $p<0,0001$) [47].

Verfügbare Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet / Unterscheidung Wirkmechanismus

Der Hormonrezeptor-positive Brustkrebs stellt mit ca. 60–80% der Brustkrebsfälle die häufigste Form in westlichen Ländern dar [48-49]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet des Hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium beziehen sich die Angaben nachfolgend auf diese Therapiesituation.

Für Patientinnen mit Östrogen- und / oder Progesteronrezeptor-positiven invasiven Tumoren wird eine endokrine Therapie empfohlen (Empfehlungsgrad 1A). Dabei reduzieren adjuvante endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer signifikant die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% [9].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifen-Therapie für mindestens fünf Jahre durchgeführt werden. Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig. Für Patientinnen mit erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer (mit Ovarialsuppression) eingesetzt werden. Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit ER-positiven Brustkrebs sollte einen Aromatasehemmer enthalten [9].

Entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) 2021 wird die adjuvante endokrine Therapie in die initiale Therapie (Jahre 1–5) und die erweiterte adjuvante Therapie (Jahre 6–10) unterschieden. Die Standard-Therapiedauer der adjuvanten Therapie beträgt fünf Jahre, die erweiterte adjuvante Therapie erfolgt nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung [10].

Die einzelnen Wirkmechanismen (für die adjuvante Situation der Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumore) verfügbarer endokriner Therapien werden im Folgenden exemplarisch dargestellt. Auf eine Darstellung der unspezifisch wirkenden und sich grundsätzlich von den CDK4/6-Inhibitoren unterscheidenden Chemotherapeutika / Zytostatika 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. Bei Frauen mit östrogenrezeptor-positiven Tumoren oder Tumoren mit unbekanntem Rezeptorstatus, wurden bei adjuvanter Tamoxifen-Therapie signifikant weniger Rezidive und eine erhöhte 10-Jahres-Überlebensrate nachgewiesen, wobei mit einer 5-jährigen Behandlung ein erheblich größerer Effekt erzielt wurde als mit einer Behandlungsdauer von ein oder zwei Jahren [50].

Aromatasehemmer

Als Aromatasehemmer stehen die NSAI Letrozol und Anastrozol sowie das steroidale Exemestan zur Verfügung [11].

Letrozol

Die Ausschaltung der östrogenbedingten Wachstumsstimulation ist eine Voraussetzung dafür, dass eine Tumorerkrankung, bei der das Tumorstadium 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 steroidal 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

Die CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib und Ribociclib sind lediglich zugelassen zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant [31-32] und besitzen keine Zulassung für die adjuvante Therapie.

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“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Verzenios ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)	nein	01.04.2022	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

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

Die Angaben sind der FI von Verzenios® [1] 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 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Verzenios 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	27.09.2018

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben sind der FI von Verzenios® entnommen.

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), den klinischen Studienberichten, 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. April 2022.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-674.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Discov.* 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. December 2020.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4 - Juni 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL 2021. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
10. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1 2021. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf.
11. 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: 28.02.2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
12. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011;62:233-247.
13. Dixon JM. Endocrine Resistance in Breast Cancer. *New Journal of Science.* 2014;2014:1-27.
14. 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.
15. Pink JJ, Bilimoria MM, Assikis J, Jordan VC. Irreversible loss of the oestrogen receptor in T47D breast cancer cells following prolonged oestrogen deprivation. *British journal of cancer.* 1996;74(8):1227-1236.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:129-138.
20. 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.
21. 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.
22. Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *The oncologist*. 2018;23(5):528-539.
23. Barnes DM, Gillett CE. Cyclin D1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52(1-3):1-15.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Torres-Guzman R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(41):69493-69507.
29. Caldon CE, Daly RJ, Sutherland RL, Musgrove EA. Cell cycle control in breast cancer cells. *J Cell Biochem*. 2006;97(2):261-274.
30. 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.
31. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Ibrance® 75 mg / 100 mg / 125 mg Filmtabletten. Juli 2021.
32. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Mai 2021.
33. 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.
34. Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(3):222-231.
35. 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.
36. 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.
37. Hendrychova D, Jorda R, Krystof V. How selective are clinical CDK4/6 inhibitors? *Med Res Rev*. 2021;41(3):1578-1598.
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. 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.
41. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-3998.
42. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2. *JAMA Oncology*. 2020;6(1):116-124.
43. 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.
44. 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.
45. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5.
46. Eli Lilly and Company. Clinical Study report addendum: monarchE: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal receptor 2 Negative, Breast Cancer. 15. December 2020.
47. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021;32(12):1571-1581.
48. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(6):304-320.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

49. 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.
50. ratiopharm GmbH. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten. April 2021.
51. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten. Januar 2021.
52. Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals. Fachinformation Arimidex® 1 mg Filmtabletten. Dezember 2020.
53. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Aromasin® 25 mg überzogene Tabletten. Mai 2021.
54. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone®-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Juni 2021.
55. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 3,6 mg. April 2015.