

Aktionsplan Individualisierte Medizin

Forschungsvorhaben: TAMENDOX (FKZ 01EK1509)

Verbesserte endokrine Therapie beim Mammakarzinom:
Machbarkeitsnachweis der Supplementierung einer Standard-
TAMoxifentherapie mit dem aktiven Metaboliten ENDOXifen

Projekt-Partner

- **Robert Bosch Gesellschaft für medizinische Forschung mbH,
Stuttgart (IKP)**
 - **Bayer AG, Leverkusen (Bayer)**
 - **Universität Tübingen, Institut für Klinische Epidemiologie und
angewandte Biometrie, Tübingen (IKEAB)**
-

Gemeinsamer Schlussbericht

Zuwendungsempfänger:	Förderkennzeichen:
Robert Bosch Gesellschaft für medizinische Forschung mbH Auerbachstr. 112 70376 Stuttgart	01EK1509A
Eberhard Karls Universität Tübingen Geschwister-Scholl-Platz 72074 Tübingen	01EK1509B
Bayer AG 51368 Leverkusen	01EK1509C
Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt: TAMENDOX – Verbesserte endokrine Therapie beim Mammakarzinom: Machbarkeitsnachweis der Supplementation einer Standard-TAMoxifen-Therapie mit dem aktiven Metaboliten ENDOXifen	
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 – 31.03.2022 (Bayer: 01.01.2016 – 31.10.2022)	

I. Kurzdarstellung

1. Aufgabenstellung

Brustkrebs ist mit 2,26 Mio. Neuerkrankungen im Jahr 2020 weltweit die häufigste maligne Erkrankung. Bei ca. 70% aller Brusttumoren hängt das Zellwachstum vom Östrogenrezeptor ab. Häufig wird zur Behandlung dieser Tumoren das Antiöstrogen Tamoxifen eingesetzt. Jedoch erleiden ca. 1/3 der Patientinnen trotz Tamoxifen einen Rückfall. Ein Grund dafür kann sein, dass diese Patientinnen aufgrund ihrer genetischen Disposition Tamoxifen nicht oder nur eingeschränkt zum eigentlich aktiven Stoffwechselprodukt Endoxifen aktivieren können. Im Rahmen der TAMENDOX-Studie sollte untersucht werden, ob bei diesen Brustkrebs-Patientinnen mit eingeschränkter Bioaktivierung durch Gabe niedrig dosierten Endoxifens zusätzlich zu ihrer Standard-Tamoxifentherapie therapeutisch ausreichende Blutkonzentrationen an Endoxifen erreicht werden können.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Tamoxifen ist seit 45 Jahren zur Therapie bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs zugelassen. Die Therapie hat sich als sicher und effizient erwiesen. Jedoch zeigten eigene und Daten internationaler Arbeitsgruppen einen Zusammenhang zwischen der Genetik des Enzyms CYP2D6 und der Endoxifen-Blutkonzentrationen sowie dem Therapieverlauf. Erste pharmakokinetische und toxikologische Daten zum Einsatz von Endoxifen am Menschen lagen vor. Die beschriebenen Nebenwirkungen entsprachen den von der Tamoxifentherapie bekannten. Basierend auf diesen Daten wurden Computermodelle erstellt, mit denen die bei unterschiedlich stark eingeschränkter Bioaktivierung von Tamoxifen notwendigen zusätzlichen Endoxifen-Dosen abgeschätzt werden konnten.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die Planung des Projektes entsprach der klassischen Entwicklung einer klinischen Studie mit einem neuen niedermolekularen Arzneistoff beginnend mit der Synthese des Wirkstoffs und der Entwicklung und Herstellung der Prüfmedikation. Ausgehend von einer Fallzahlabschätzung wurde das Studienprotokoll für die multizentrische Studie erstellt und gemeinsam mit den Unterlagen zur Herstellung der Prüfmedikation der Bundesoberbehörde zur Genehmigung vorgelegt. Nachdem die Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie die positiven Voten der zuständigen Ethikkommissionen vorlagen, konnten die einzelnen Studienzentren aktiviert werden und die Rekrutierung der Patientinnen beginnen. Die Studie musste aufgrund der COVID-19-Pandemie von 03/2020 bis 08/2020 unterbrochen werden. Um trotz der, durch die Unterbrechung bedingten, geringeren Anzahl eingeschlossener Patientinnen die Studie erfolgreich abschließen zu können, wurde das Studienprotokoll geändert und nach entsprechender Genehmigung durch das BfArM und die Ethikkommissionen eine Zwischenauswertung durchgeführt. Nach positivem Ergebnis der Zwischenauswertung konnte die Rekrutierung der Patientinnen gestoppt und die Studie abgeschlossen werden. Letztendlich konnten insgesamt 356 Patientinnen zur Voruntersuchung eingeladen werden, von denen 235 die Studie abschlossen und in die Endauswertung eingingen. Die statistische Auswertung zeigte eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Tamoxifen plus Endoxifen gegenüber einer Standard-Tamoxifentherapie. Unabhängig davon, ob die Studienmedikation aufgrund des CYP2D6-Genotyps oder der basalen Endoxifen-Plasmakonzentration ausgewählt wurde, erreichten von den mit Kombinationstherapie behandelten Patientinnen signifikant mehr therapeutisch ausreichende Plasmakonzentrationen an Endoxifen als in der Kontrollgruppe mit Standard-Tamoxifentherapie.

4. wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Das in pharmazeutischer Qualität von der Firma Alchem Laboratories (USA) hergestellte Endoxifen Hydrochlorid wurde bereits in einer US-amerikanischen klinischen Studie eingesetzt. Erste Daten zur Sicherheit bzw. Toxizität aus dieser Studie mit hohen Dosen Endoxifen Hydrochlorid (Goetz et al. Cancer Res. 2013) sowie einer Studie mit niedriger Dosierung an Endoxifen Citrat (Ahmad et al. Clin. Pharmacol. Therap. 2010) zeigten eine gute Verträglichkeit.

Mit dem vom Konsortialpartner Bayer entwickelten Physiologie-basierenden Pharmakokinetik-Modell wurde die Endoxifen-Dosierung in Abhängigkeit vom individuellen CYP2D6-Genotyp berechnet. Die Bayer AG hatte das Patent zur gleichzeitigen Gabe von Tamoxifen und Endoxifen beantragt (Willmann et al. EP 2 854 789 B1 eingereicht 2013, erteilt 2019).

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

- Die Synthese des Wirkstoffes Endoxifen erfolgte durch die Firma **Alchem Laboratories Corp.** (USA) nach einem bereits etablierten Verfahren unter Einhaltung der Vorschriften zur Herstellung von Arzneimitteln (GMP-Standard).
- Die Entwicklung und Herstellung der Tabletten erfolgte durch die Firma **Cordenpharma GmbH** in Plankstadt, die über die notwendige Expertise sowie die entsprechenden Produktionsstätten zur Verarbeitung hochpotenter Wirkstoffe verfügt.

- Die Arzneimittelrechtliche Freigabe der Prüfmedikation sowie die Logistik wurde von der **Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg** übernommen.
- Die **German Breast Group Forschungs GmbH** (GBG) führte die Studie in 38 deutschen Studienzentren durch.
- Die externe Qualitätssicherung erfolgte durch die **SocraTec R&D Concepts in Drug Research and Development GmbH**.

II. Eingehende Darstellung

1. Verwendung der Zuwendung

- **Personalmittel**

Die Koordination und Überwachung des Gesamtprojektes inkl. Wirkstoffsynthese, Herstellung der Prüfmedikation, Durchführung der klinischen Studie, sowie die Erstellung aller notwendigen Dokumente zur Genehmigung der klinischen Studie durch das BfArM und die einzelnen Ethikkommissionen erfolgte durch eine erfahrene Fachärztin für Klinische Pharmakologie am IKP.

Die Fallzahlberechnung, der statistische Analyseplan und die entsprechenden Teile des Prüfprotokolls inkl. einer Interimsauswertung im Rahmen des durch die COVID19-Pandemie notwendig gewordenen Amendments wurden von einer erfahrenen Biostatistikerin am IKEAB erstellt. Die elektronische Datenbank zur Erfassung der erhobenen Daten erfolgte durch die GBG, die nach Datenprüfung (Plausibilitätschecks) die finalen Daten für die Auswertung zur Verfügung stellte.

Die quantitative Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Tamoxifen und Endoxifen inkl. der Methodvalidierung sowie die genetischen Analysen wurden IKP durch qualifizierte Labormitarbeiter durchgeführt.

Die Auswertung und Erstellung der beiden statistischen Analyseberichte oblag wiederum der Biostatistikerin des IKEAB.

Mit Hilfe eines Physiologie-basierten Pharmakokinetik-Modells (PBPK) wurden bei Bayer Prädiktionen der erwarteten Erhöhung der Endoxifen Konzentrationen bei verschiedenen applizierten Dosen durchgeführt und die nötige Dosierung bestimmt.

- **Sachmittel**

Die Sachmittel wurden für die quantitative Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Tamoxifen und Endoxifen inkl. der Methodvalidierung sowie die Genotypisierung der Patientinnen für CYP2D6 benötigt.

- **Erstellung der Studiendokumente**

Der Prüfplan wurde gemeinsam durch die Konsortialpartner in Abstimmung mit der German Breast Group Forschungs GmbH (GBG), der die Durchführung der klinischen Studie übertragen wurde, erstellt. Basierend auf den Physiologie-basierenden Pharmakokinetik-Modell-Berechnungen des Konsortialpartners Bayer und der Empfehlung des BfArM im Zuge eines wissenschaftlichen Beratungsgespräches wurden die täglichen Endoxifendosen festgelegt.

Die Fallzahlaberschätzung und Erstellung des statistischen Analyseplans erfolgte durch den Konsortialpartner IKEAB. Ursprünglich sollten 504 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund der Pandemie-bedingten Unterbrechung der Rekrutierung von Studienpatientinnen musste die statistische Auswertung der geringeren Patientenrekrutierung angepasst werden. Daher wurde von der Biometrie ein adaptives Design nach Bauer und

Köhne entwickelt, für das vorab im Prüfplan Regeln für die Beendigung oder Weiterführung der Studie nach einer Zwischenauswertung festgelegt wurden. Der primäre Endpunkt der Studie war der Vergleich des Anteils der Patientinnen mit steady state (Z)-Endoxifen Plasmakonzentration über 32 nM nach einer 6-wöchigen Therapie mit Tamoxifen plus (Z)-Endoxifen bzw. Placebo zwischen der Genotyp-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Analyse erfolgte mit einem stratifizierten einseitigen Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

Die Prüferinformation (IB, Investigator's Brochure), welche die Studienrationale sowie alle präklinischen und klinischen Daten zu (Z)-Endoxifen umfasste, wurde vom Konsortialpartner IKP entworfen.

Das IKP war auch für die Erstellung des Dossiers über das Prüfpräparat (IMPD: Investigational Medicinal Product Dossier) aus den von Alchem Laboratories Corp. und Corden Pharma GmbH zur Verfügung gestellten Daten verantwortlich.

Nach Studienabschluss koordinierte das IKP die Zusammenstellung des Trial Master Files und erstellte den Studienreport.

- **Wirkstoffsynthese**

Die Wirkstoffsynthese erfolgte durch die US-amerikanische Firma Alchem Laboratories Corp. Es wurden insgesamt 2 technische Chargen und eine unter GMP-Bedingungen hergestellte Charge (Z)-Endoxifen Hydrochlorid geliefert. Für die GMP-Charge erfolgte die vollständige Testung und Freigabe zur Arzneimittelherstellung durch Alchem Laboratories.

Zusätzlich wurden (Z)- und (E)-Endoxifen Hydrochlorid als Referenzsubstanz mit entsprechender Zertifizierung geliefert.

Die Freigabe des Wirkstoffes sollte ursprünglich auf Grundlage der für die US-amerikanischen Studien erstellte Dokumentation erfolgen. Unser Antrag auf Einsicht in diese Dokumente wurde von Seiten des National Cancer Instituts (NCI) der USA jedoch abgelehnt. Daher mussten diese für die Genehmigung der klinischen Studie notwendigen Dokumente kostenpflichtig durch Alchem Laboratories erstellt werden. Dies führte zu einer zeitlichen Verzögerung sowie zusätzlichen Kosten.

- **Herstellung der Prüfmedikation**

Durch die Cordenpharma GmbH wurden 3 unterschiedliche klinische Prüfpräparate hergestellt und während der Studie fortlaufend auf ihre Stabilität getestet: Placebo, 1,5 mg Endoxifen und 3 mg Endoxifen.

Aufgrund seiner chemischen Eigenschaften muss (Z)-Endoxifen Hydrochlorid vor Feuchtigkeit aber auch vor dem sauren pH-Wert im Magen geschützt werden, um eine mit einem Verlust seiner Wirksamkeit einhergehenden Isomerisierung zu (E)-Endoxifen zu vermeiden. Daher wurden magensaftresistente Tabletten hergestellt. Die Stabilitätsprobleme führten zu einem größeren Entwicklungsaufwand und es mussten mehr technische Chargen hergestellt werden als ursprünglich geplant. Dadurch konnte der Zeitplan nicht eingehalten werden. Um die Verwendbarkeit der Studienmedikation über den gesamten geplanten Studienzeitraum sicherzustellen, musste die Lagerung und der Transport gekühlt erfolgen, was ebenfalls zu zusätzlichen Kosten führte.

- **Freigabe der Prüfmedikation und Logistik**

Die arzneimittelrechtliche Freigabe der Prüfmedikation erfolgte durch die Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg, die auch die gesamte Logistik wie die Lagerhaltung, den temperaturkontrollierten Versand und die Entsorgung verantwortete. Da die Studie aufgrund der pandemiebedingten Unterbrechung länger dauerte als geplant, erfolgte nach entsprechenden Stabilitätsprüfungen eine Neuetikettierung und erneuter Versand der Prüfmedikation an die Studienzentren. Dies führte zu zusätzlichen Kosten.

- **Durchführung der klinischen Studie**

Die klinische Studie wurde durch die (GBG in 38 Brustkrebszentren in Kliniken in Deutschland durchgeführt. Im gesamten Studienzeitraum wurden 338 Patientinnen im Hinblick auf eine mögliche Studienteilnahme untersucht. Da die Studie aufgrund der COVID19-Pandemie unterbrochen werden musste, mussten 18 Patientinnen nach Wiederaufnahme der Studie erneut voruntersucht werden.

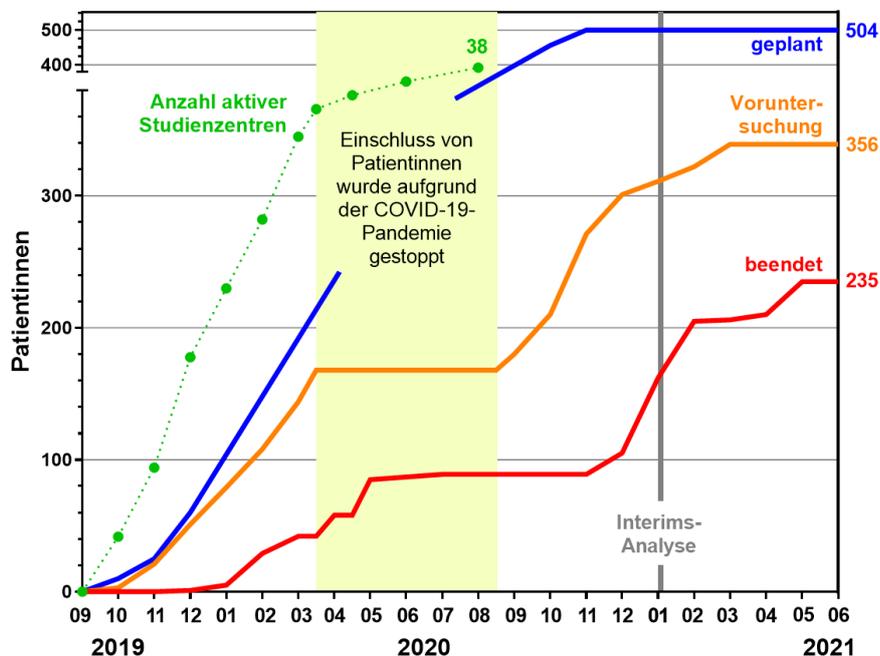


Abbildung 1: Verlauf der Patientenrekrutierung. Aufgrund der COVID19-Pandemie konnten zwischen Mitte März und Mitte August 2020 keine Voruntersuchungen stattfinden oder Patientinnen eingeschlossen werden.

Neben der Administration und Koordination oblag der GBG die Kommunikation mit den Studienzentren, die komplette Dokumentation in einer proprietären Datenbank (electronic Case Report Files) und die Probenlogistik. Durch die pandemiebedingte Unterbrechung der Studie verlängerte sich nicht nur die Gesamtdauer der Studie, die GBG musste auch zusätzliche regulatorische und dokumentarische Aufgaben übernehmen, so dass der Zeit- und Kostenplan nicht eingehalten werden konnte.

- **Auswertung der Studie**

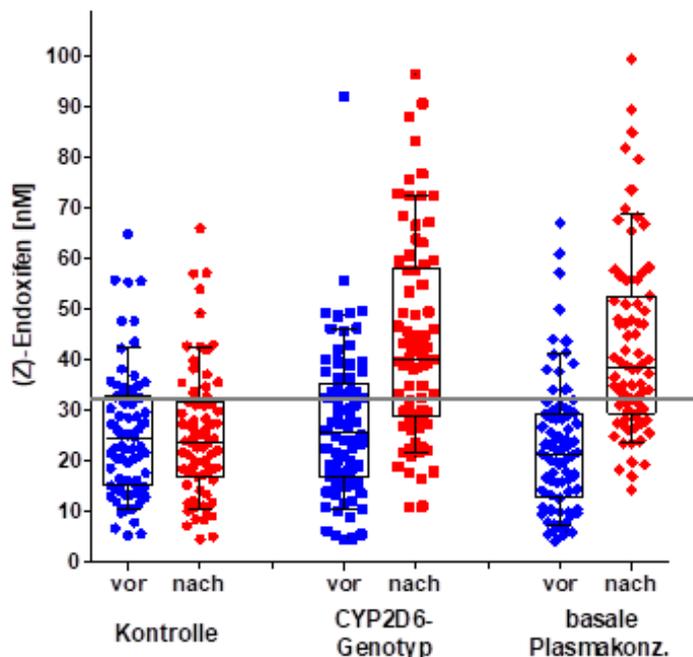
Die Interim- und finale Auswertung der Studie erfolgte am IKEAB.

Insgesamt wurden 338 Patientinnen für die Teilnahme an der TAMENDOX-Studie gescreent. Achtzehn Patientinnen konnten aufgrund der Pandemie-bedingten Unterbrechung nach der ersten Voruntersuchung nicht eingeschlossen werden und waren nach Neustart der Studie

noch zur Teilnahme bereit, so dass insgesamt 356 Voruntersuchungen stattgefunden haben. Zweiundneunzig Patientinnen (27,2 %) konnten aus verschiedenen Gründen nicht randomisiert werden. Von den übrigen 246 Patientinnen wurden 4,5 % (n = 11) wegen Covid-19-Infektion, auf Patientenwunsch oder wegen eines ärztlich begründeten Ausschlusses aus der Intention-to-treat (ITT)-Analysenpopulation (n = 235) ausgeschlossen. Zur Bildung der Per-Protokoll-Population (PP) wurden von diesen Patientinnen wegen schwerwiegender Verstöße gegen den Prüfplan weitere 7,2 % (n = 17) Patientinnen ausgeschlossen.

Die Endauswertung wurde mit den Patientinnen der ITT-Population (n = 235) durchgeführt. In der Gruppe von Patientinnen, die eine anhand ihres CYP2D6-Genotyps bestimmte Endoxifendosis erhielten (n = 78, Genotyp-Gruppe), war der Anteil an Patientinnen mit einer (Z)-Endoxifen Plasmakonzentration über 32 nM 2,9-fach höher (95%-KI 1,82 – 4,58, p < 0,0001) als in der Kontrollgruppe. Auch die explorative Auswertung der Gruppe an Patientinnen, deren Endoxifendosis über die basalen Plasmakonzentrationen an Endoxifen festgelegt wurden (Phänotyp-Gruppe), ergab einen auffällig höheren Anteil an Patientinnen mit <32 nM (Z)-Endoxifen (3,3-fach, 95%-KI 1,84 – 4,92, p < 0,0001) als in der Kontrollgruppe.

Sowohl für die Patientinnen der Genotyp-Gruppe als auch der Phänotyp-Gruppe stieg die (Z)-Endoxifen Plasmakonzentration innerhalb der 6-wöchigen Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant an (p < 0,001, Abb. 2). Die Unterschiede waren auf Patientinnen mit



eingeschränkter CYP2D6-Aktivität bzw. initial niedrigen Endoxifen Plasmakonzentrationen zurückzuführen. Die Konzentrationen von Tamoxifen und seinen Metaboliten N-Desmethyldamoxifen und 4-Hydroxytamoxifen nach sechs-wöchiger Therapie mit (Z)-Endoxifen bzw. Placebo unterschieden sich nicht zwischen den 3 Gruppen.

Abbildung 2: (Z)-Endoxifen Plasmakonzentrationen in den 3 Studiengruppen vor und nach TAMENDOX-Therapie. (Einzelwerte und 10-90-Perzentil)

- **Vergleich der Prädiktion des PBPK-Modells mit den beobachteten Konzentrationen**

Eine Analyse der beobachteten Endoxifen-Konzentrationen und ein Vergleich der Beobachtungen mit den Prädiktionen des PBPK-Modells sowohl für die Genotyp-Gruppe als auch für die Phänotyp-Gruppe wurde durch den Konsortialpartner Bayer durchgeführt. Dazu

wurden Populationssimulationen für alle Dosierungen (0/1,5/3 mg) durchgeführt und mit den beobachteten (Z)-Endoxifen Plasma-Konzentrationen der Studie verglichen.

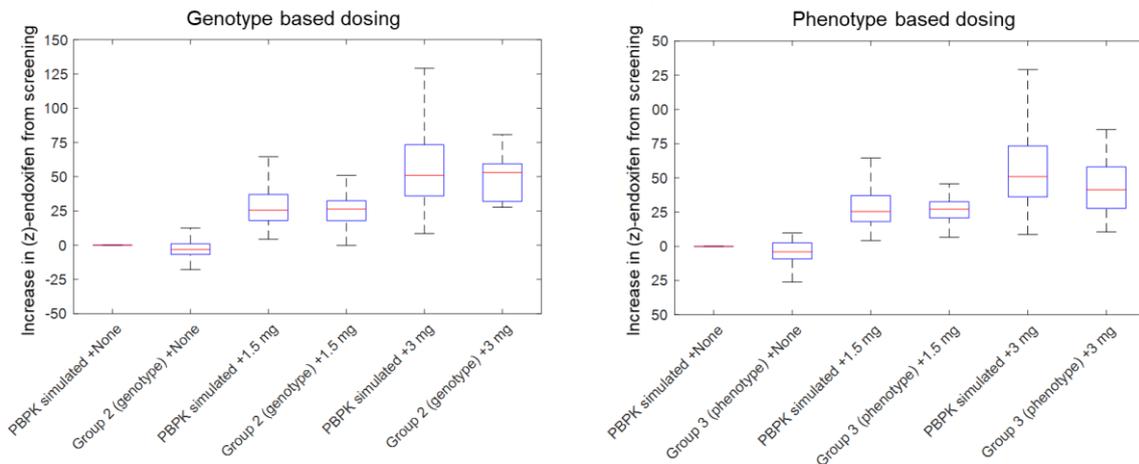


Abbildung 3: Vergleich der klinisch gemessenen (Z)-Endoxifen Plasmakonzentrationen mit den Vorhersagen des PBPK Modells (Populationssimulationen) für genotyp-basierte bzw. phänotyp-basierte Dosierung in den 3 Studiengruppen vor und nach TAMENDOX-Therapie.

Sowohl für die Genotyp- als auch für die Phänotyp-Gruppe stimmen die Prädiktionen in allen Gruppen sehr gut überein, so dass das PBPK Modell durch die klinischen Daten vollständig validiert wurde (Abb. 3).

2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

- **Empfänger Alchem Laboratories Corp.**

Entwicklung und Lieferung Z-Endoxifen HCl:

Es erfolgte die Synthese von 2 technischen und einer klinischen Charge (Z)-Endoxifen Hydrochlorid.

Stabilitätsprüfung (Z)-Endoxifen HCl:

Die Erhebung regulatorisch geforderter Stabilitätsdaten für den aktiven Wirkstoff (Z)-Endoxifen Hydrochlorid wurde notwendig, da die Daten aus der US-amerikanischen Studie nicht verfügbar waren und die Herstellung der Prüfmediaktion länger dauerte.

IMPD / API Freigabe:

Die Untersuchungen und deren Dokumentation wurden notwendig, da die Daten aus der US-amerikanischen Studie nicht verfügbar waren.

- **Empfänger Cordenpharma GmbH**

Entwicklung und Lieferung Studienmedikation:

Es wurde für Endoxifen Hydrochlorid eine magensaftresistente Tablette entwickelt und 3 verschiedenen dosierte Prüfpräparate mit 0 mg (Placebo), 1.5 mg und 3 mg (Z)-Endoxifen je Tablette hergestellt.

Zusätzlicher Entwicklungsaufwand ergab sich aus Stabilitätsproblemen für magensaft-resistente Tabletten.

- **Empfänger Universitätsklinikum Heidelberg**

Die arzneimittelrechtliche Freigabe und entsprechende Etikettierung wurde durch die Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg durchgeführt. Da die Studienmedikation entgegen der Planung gekühlt gelagert und versandt werden musste, entstanden zusätzliche Kosten. Eine Verlängerung der Verwendbarkeit auf Grundlage weiterer von Cordenpharma erhobener Stabilitätsdaten wurde durch die pandemiebedingte Unterbrechung der Patientinnenrekrutierung notwendig und trug ebenfalls zur Kostensteigerung bei.

- **Empfänger GBG**

Durchführung der Tamendox Studie:

Durch die Beauftragung der GBG zur Durchführung der Studie konnte auf deren Expertise sowie die bereits an die GBG gebundenen Studienzentren in deutschen Brustzentren zurückgegriffen werden. Somit war der Zugang zu der in der Fallzahlberechnung kalkulierten Anzahl an Studienpatientinnen gewährleistet.

Die Kosten für die Durchführung der klinischen Studie erhöhten sich u.a. durch die deutlich längere Studiendauer, die hauptsächlich durch die pandemiebedingte Unterbrechung der Rekrutierung verursacht wurde.

- **Empfänger Socratec R&D GmbH**

Qualitätsmanagement TAMENDOX-Studie:

Die Socratec R&D GmbH führte Qualitätsaudits bei den an der Studie beteiligten Auftragnehmern Cordenpharma, Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg und der GBG durch und sicherte so den für eine AMG-Studie geforderten Qualitätsstandard.

Da pandemiebedingt die Studienzentren nicht für externe Auditoren zugänglich waren, musste auf eine Vor-Ort-Auditierung verzichtet werden.

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die in den einzelnen Projektabschnitten (chemische Synthese des Wirkstoffes, Herstellung der Prüfmedikation, Freigabe der Prüfmedikation, Durchführung der klinischen Studie) durchgeführten Arbeiten entsprachen den gesetzlichen Vorschriften und den Vorgaben der Bundesoberbehörde (BfArM) zur Durchführung einer AMG-Studie mit einem neuen, noch nicht zugelassenen Wirkstoff.

Folgende zusätzliche Arbeiten wurden notwendig:

- Erstellung der Dokumentation zum Wirkstoff, da diese nicht wie geplant durch das NCI zur Verfügung gestellt wurde.

- Erweiterte Arbeiten zur Entwicklung der Prüfmedikation, da Stabilitätsprobleme mit dem Wirkstoff bzw. der magensaftresistenten Tabletten auftraten.
- Verlängerte Rekrutierungsphase der klinischen Studie und damit Verlängerung der Verwendbarkeit der Studienmedikation und erneute Freigabe und Etikettierung, da Rekrutierung aufgrund der COVID-19-Pandemie unterbrochen werden musste.

4. Voraussichtlicher Nutzen

Die positiven Ergebnisse dieser Proof-of-Concept-Studie zeigen, dass es möglich ist, Brustkrebspatientinnen, die aufgrund eines eingeschränkten Metabolismus nicht von einer Tamoxifentherapie profitieren, zusätzlich niedrig dosiertes Endoxifen zu verabreichen. Damit erreichen diese Patientinnen therapeutisch ausreichende Blutkonzentrationen des aktiven Tamoxifenmetaboliten Endoxifen. Dies ermöglicht den ca. 15% der Brustkrebspatientinnen, die über keine oder nur sehr geringe CYP2D6-Aktivität verfügen, den einzigen Zugang zu einer der bisher erfolgreichsten Krebstherapien.

Die Studienergebnisse sind die Grundlage zur Entwicklung einer zulassungs- und marktfähigen TAMENDOX-Therapie. Die im Rahmen dieser Studie gesammelten Erkenntnisse können Teil eines Zulassungsdossiers sein. Es finden bereits Sondierungsgespräche der Konsortialpartner mit interessierten Arzneimittelherstellern statt.

5. Während der Durchführung des Vorhabens publizierte neue Erkenntnisse

Die aktuelle „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ beschreibt explizit die Möglichkeiten einer verlängerten adjuvanten endokrinen Therapie mit Tamoxifen für bis zu 10 Jahren. Damit erhöht sich die Anzahl der für eine TAMENDOX-Therapie in Frage kommenden Patientinnen deutlich.

Die indische Arzneimittelbehörde (Drugs Controller General of India, DCGI) hat im Dezember 2019 Endoxifen (ZONALTA 8 mg täglich) für die Behandlung bipolarer Störungen zugelassen (Gupta & Singh. J Clin Pharmacol 2022). Es wurden mehrere Fallbeschreibungen von Patienten veröffentlicht, die Endoxifen über einen längeren Zeitraum bis über 1 Jahr erfolgreich und ohne unerwartete Nebenwirkungen eingenommen haben (Dubey. Int J Adv Med. 2022; Thanvi. Case Rep Psychiatry 2022; Ahmad et al. Bipolar Disord 2021).

6. Veröffentlichungen

Mürdter TE, Schroth W, Tremmel R, Schaeffeler E, Igel S, Fischer I, Brauch H, Meisner C, Block M, Schwab M. Overcoming compromised CYP2D6 enzyme activity by supplementation of standard tamoxifen therapy with low dose endoxifen: Results of TAMENDOX trial. In preparation.

Mueller-Schoell A, Michelet R, Klopp-Schulze L, van Dyk M, Mürdter TE, Schwab M, Joerger M, Huisinga W, Mikus G, Kloft C. Computational Treatment Simulations to Assess the Need for Personalized Tamoxifen Dosing in Breast Cancer Patients of Different Biogeographical Groups. Cancers (Basel). 2021 May 18;13(10):2432. doi: 10.3390/cancers13102432.

- Mueller-Schoell A, Klopp-Schulze L, Michelet R, van Dyk M, Mürdter TE, Schwab M, Joerger M, Huisinga W, Mikus G, Kloft C. Simulation-Based Assessment of the Impact of Non-Adherence on Endoxifen Target Attainment in Different Tamoxifen Dosing Strategies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Feb 3;14(2):115. doi: 10.3390/ph14020115.
- Mueller-Schoell A, Klopp-Schulze L, Schroth W, Mürdter T, Michelet R, Brauch H, Huisinga W, Joerger M, Neven P, Koolen SLW, Mathijssen RHJ, Copson E, Eccles D, Chen S, Chowbay B, Tfayli A, Zgheib NK, Schwab M, Kloft C. Obesity Alters Endoxifen Plasma Levels in Young Breast Cancer Patients: A Pharmacometric Simulation Approach. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Sep;108(3):661-670. doi: 10.1002/cpt.1960.
- Dickschen KJ, Willmann S, Hempel G, Block M. Addressing Adherence Using Genotype-Specific PBPK Modeling-Impact of Drug Holidays on Tamoxifen and Endoxifen Plasma Levels. *Front Pharmacol*. 2017 Mar 14;8:67. doi: 10.3389/fphar.2017.00067. PMID: 28382001; PMCID: PMC5361661.

7. Literatur

- Goetz MP, Suman VA, Reid JR, Northfelt DW, Mahr MA, Dockter T, Haluska PJ, Kuffel M, Burhow S, Safgren S, McGovern R, Collins J, Streicher H, Hawse JR, Erlichman C, Ingle JN, Ames MM. A first-in-human phase I study of the tamoxifen (TAM) metabolite, Z-endoxifen hydrochloride (Z-Endx) in women with aromatase inhibitor (AI) refractory metastatic breast cancer (MBC) (NCT01327781). *Cancer Res* 2013;73(24 Suppl): Abstract PD3-4
- Ahmad A, Ali SM, Ahmad MU, Sheikh S, Ahmad I. Orally administered endoxifen is a new therapeutic agent for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jul;122(2):579-84.
- Willmann S, Eißing T, Dickschen K. GENOTYPE AND PHENOTYPE-BASED MEDICINAL FORMULATIONS. EP 2 854 789 B1. Submission: 2013-05-27.
- Gupta R, Singh S. Endoxifen Approval for Bipolar Disorder in India: A Premature or a pragmatic Decision? *J Clin Psychopharmacol*: 2022 Nov: online ahead of print. doi: 10.1097/JCP.0000000000001643
- Dubey V. Case Report: Long-term effectiveness and safety of endoxifen in the treatment of bipolar mania: a case report. *Int J Adv Med*. 2022 Feb;9(2):169-172
- Thanvi V. Real-World Long-Term Experience on Endoxifen in Bipolar Disorder with Psychotic Symptoms. *Case Rep Psychiatry*. 2022 Jul 2;2022:3684181.
- Ahmad A, Sheikh S, Khan MA, Chaturvedi A, Patel P, Patel R, Buch BC, Anand RS, Shah TC, Vora VN, Ramasubramanian V, Rao S, Kumar N, Prasad BSV, Sathianathan R, Verma KK, Jhanwar VG, Kumar N, Shah S, Dalal PK, Sindhu B, Talukdar P, Ahmad I. Endoxifen: A new, protein kinase C inhibitor to treat acute and mixed mania associated with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2021 Sep;23(6):595-603.