

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla[®])

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.11.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	23
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	23
2.4 Referenzliste für Modul 2	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XC: Monoklonale Antikörper [50]	14
Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XE: Proteinkinase-Inhibitoren [63]	16
Tabelle 2-5: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane [72]	17
Tabelle 2-6: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BC: Pyrimidinanaloga [44]	18
Tabelle 2-7: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CA Vinca-Alkaloide und Analoga [46].....	19
Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BA Folsäure-Analoga [48]	19
Tabelle 2-9: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01DB Anthrazykline und verwandte Wirkstoffe [45]	20
Tabelle 2-10: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XX Weitere antineoplastisch wirkende Substanzen [47]	20
Tabelle 2-11: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01AA Stickstoff-Senfgas-Verbindungen [49]	21
Tabelle 2-12: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	22
Tabelle 2-13: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Der HER2-Rezeptor modifiziert nach Burstein et al. [7]	7
Abbildung 2-2: T-DM1 – Struktur und Wirkmechanismus nach LoRusso et al. [4].....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ADC	Antibody-Drug-Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ADCC	Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity / Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical-Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code)
d.h.	das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DM1	Derivat von Maytansin
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
Fc	Fragment crystallisable
HER (1, 2, 3, 4)	Human Epidermal Growth Factor Receptor (1, 2, 3, 4)
IgG	Immunglobulin G
Lys	Lysin
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MCC	4-[N-Maleimidomethyl] Cyclohexan-1-Carboxylat
mg	Milligramm
ml	Milliliter
PI3K	Phosphoinositide-3-kinase / Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
USA	United States of America
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

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:	Trastuzumab Emtansin
Handelsname:	Kadcyla [®] 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats Kadcyla [®] 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
ATC-Code:	L01XC14*
*Die Vergabe eines neuen ATC Codes wurde beantragt.	

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
02589385	EU/1/13/885/001	100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (ergibt 5 ml Trastuzumab Emtansin in einer Konzentration von 20 mg / ml)	1 Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch
02589439	EU/1/13/885/002	160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (ergibt 8 ml Trastuzumab Emtansin in einer Konzentration von 20 mg / ml)	1 Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch

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.

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate, ADC) und der erste Vertreter dieser Klasse zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren.

Bei T-DM1 sind der gegen HER2-gerichtete, humanisierte, monoklonale Antikörper Trastuzumab Roche und die potente zytotoxische Substanz DM1 über ein Thioether-Molekül, den sogenannten Linker, stabil zu einem Gesamtmolekül verbunden. [1;2] Zwei eigenständige Therapieprinzipien werden so kombiniert und resultieren in einer völlig neuen zielgerichteten Therapiestrategie für die Behandlung HER2-positiver Mammakarzinome. [1;2]

Aufgrund seiner Antikörperkomponente bindet T-DM1 selektiv am HER2-Rezeptor und entfaltet die von Trastuzumab Roche bekannte Antitumorwirkung über eine Markierung der HER2-positiven Zelle für den Angriff und die Zerstörung durch das körpereigene Immunsystem sowie über eine Hemmung intrazellulärer Signalwege, die für die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen verantwortlich sind. Zusätzlich entfaltet T-DM1 eine selektive zytotoxische Wirkung in der HER2-positiven Zielzelle. [1;3;4]

Nach der Aufnahme des an den HER2-Rezeptor gebundenen T-DM1 in die Zelle wird dort der potente zytotoxische Wirkstoff freigesetzt. [1;3;4] In der HER2-positiven Zielzelle stört DM1 über eine Hemmung der Polymerisation der Mikrotubuli den Aufbau und die Dynamik des für die Zellteilung notwendigen Spindel Apparates und führt so zum Tod dieser Zelle. [5] Eine mögliche Abspaltung von DM1 außerhalb der HER2-positiven Zelle und damit eine systemische zytotoxische Wirkung wird durch den hochstabilen Linker verhindert. [1]

Im Folgenden wird das vollkommen neue, zielgerichtete Wirkprinzip von T-DM1 bei HER2-positiven Tumoren ausführlicher dargestellt. Zum besseren Verständnis wird eine kurze Beschreibung der Zielstruktur HER2 vorangestellt.

Zelluläre Zielstruktur HER2

Der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (HER) 2 ist ein Mitglied der HER-Rezeptorfamilie (HER1; HER2; HER3; HER4), über die wichtige zelluläre Signalketten ausgelöst werden. Grundsätzlich bestehen die HER-Rezeptoren aus einer extrazellulären Domäne, einer transmembranären Region und einer zytoplasmatischen intrazellulären Domäne. [6]

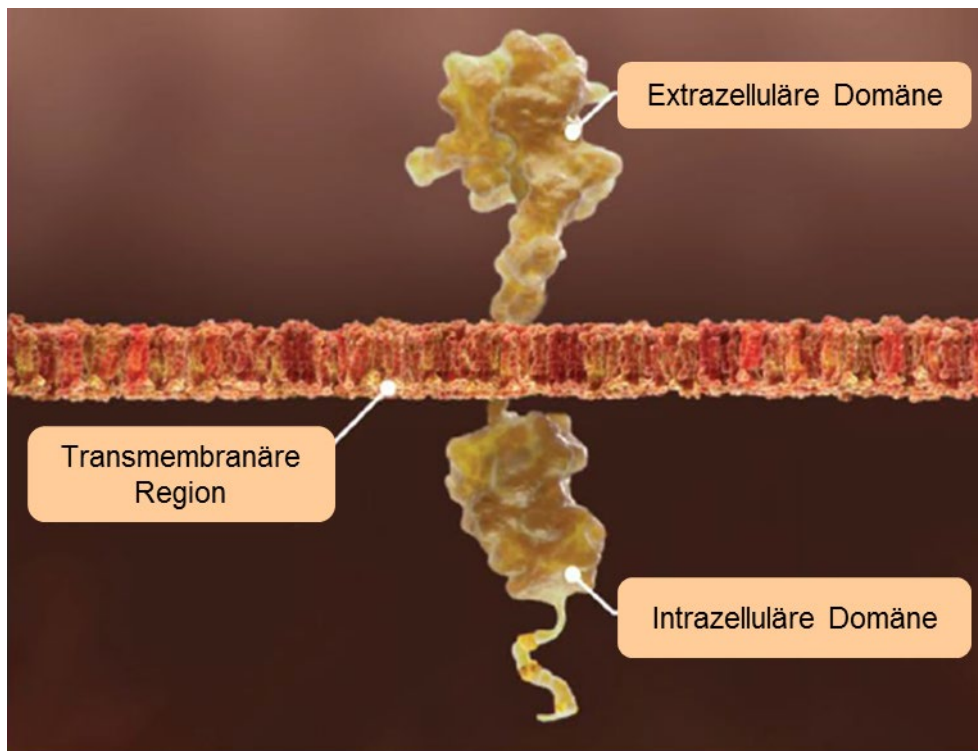


Abbildung 2-1: Der HER2-Rezeptor modifiziert nach Burstein et al. [7]

Das Andocken bestimmter Moleküle, sogenannter Liganden, an eine spezifische Bindungsstelle der extrazellulären Domäne verursacht Veränderungen der Rezeptorstruktur und fördert die Bildung von Rezeptordimeren, die dann von der Zelle internalisiert werden. Diese Dimerbildung kann grundsätzlich zwischen allen Rezeptoren der HER-Familie stattfinden. Es bilden sich jedoch bevorzugt Dimere mit dem HER2-Rezeptor (Abbildung 2-1). Durch die Dimerbildung wird die intrazelluläre Rezeptorstruktur aktiviert und kann ihrerseits Proteine phosphorylieren bzw. aktivieren und damit wichtige Signalübertragungsketten, wie den Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)- und den HER3/Phosphoinositid3-kinase (PI3K)-Signalweg, auslösen. [6;8] Diesen kommt in Tumorzellen eine besondere Bedeutung für die Regulation zellulärer Prozesse wie Zellwachstum, -differenzierung und -überleben zu. [6;8-11] Der HER2-Rezeptor kann auch ohne den Zwischenschritt der Ligandenbindung Dimere

bilden und damit intrazelluläre Signalwege anstoßen. [8;12] Normalerweise besitzen Zellen nur eine relativ geringe Anzahl an HER2-Rezeptoren. Die Überexpression von HER2 auf malignen Zellen ist mit aggressiven Tumortypen assoziiert. [13-15] Sie resultiert in einer übermäßigen Signalübertragung, führt zu unkontrollierter Zellvermehrung und einer Hemmung des programmierten Zelltods, der sogenannten Apoptose. [8;9;11]

Diese intrazelluläre Signalübertragung kann auch über ein aktives Rezeptorfragment des HER2-Rezeptors ausgelöst werden, das durch die Abspaltung der extrazellulären Domäne von HER2, dem sogenannten Shedding, entsteht. [8;16]

Wirkmechanismus des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats T-DM1

Bei Trastuzumab Emtansin (T-DM1) werden in einem Molekül die zielgerichtete Antikörpertherapie gegen HER2 und die selektive zytotoxische Therapie der HER2-positiven Zielzelle zu einem neuen Wirkmechanismus verbunden.

T-DM1 bindet mit ähnlicher Affinität an die gleiche extrazelluläre HER2-Domäne wie Trastuzumab Roche und zeigt die Antitumorwirkungen von Trastuzumab Roche. [3] T-DM1 löst über die Fc-Struktur seiner humanisierten IgG-Antikörper-Komponente die von Trastuzumab Roche bekannte Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) aus. [3;8;17-19] Auf verschiedenen Wegen hemmt T-DM1 die HER2-vermittelte intrazelluläre Signaltransduktion. T-DM1 blockiert die Aktivierung wichtiger HER2-nachgeschalteter zellulärer Signalübertragungsketten. [3] Außerdem verhindert T-DM1 im gleichen Ausmaß wie Trastuzumab Roche das sogenannte HER2-Shedding, die proteolytische Abspaltung der extrazellulären HER2-Domäne, und damit die Entstehung eines aktiven Rezeptorfragments. [3;16]

Nachdem T-DM1 an den HER2-Rezeptor gebunden hat, gelangt der HER2-Rezeptor/T-DM1-Komplex mittels Endozytose in die Tumorzelle. Der Komplex unterliegt einem proteolytischen Abbau in den Lysosomen. Dadurch wird der aktive zytotoxische Metabolit, Lysin-gebundenes Emtansin, bestehend aus Lysin, dem Thioether-Linker und dem Zytotoxin DM1, freigesetzt. [1;3;4]

Das Akronym DM1 steht für „Derivat von Maytansin“. DM1 wird aus Maytansinol, einem Struktur analogon des Toxins Maytansin hergestellt. [1;5] Maytansinoide sind hochpotente Mitosehemmstoffe, die ähnlich wie Vincaalkaloide die Polymerisation von Mikrotubuli verhindern und diese dadurch destabilisieren. [5;20] Für das Maytansinoid DM1 wurde z.B. durch *in vitro*-Versuche eine 24- bis 270- fache höhere Zytotoxizität im Vergleich zu Paclitaxel nachgewiesen. [3] Sein hohes zytotoxisches Potential macht DM-1 zur idealen Wirkstoffkomponente von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten. Mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten unter Verwendung konventioneller und in der onkologischen Therapie üblicherweise systemisch verabreichter Zytostatika war es zuvor nicht möglich, in den Zielzellen therapeutische Konzentrationen des Zytotoxins zu erreichen. Dies gelingt mit der Gabe von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten mit Maytansinoiden. [5]

Bei Anwendung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats T-DM1 beschränkt sich die höhere zytotoxische Wirkung weitgehend auf die HER2-positive Zielzelle und führt nicht zu einer ausgeprägten systemischen Toxizität. [1] Aufgrund seiner chemischen Struktur kann der aktive Metabolit Lysin-gebundenes Emtansin die Plasmamembranen der Nachbarzellen nicht einfach durchdringen und entfaltet seine Wirkung überwiegend in der HER2-positiven Tumorzelle. Es bindet an Tubulin und verhindert die Polymerisation von Mikrotubuli. Dies führt zu einem Stopp des Zellzyklus und letztlich zum Zelltod (Abbildung 2-2). [1;3;4]

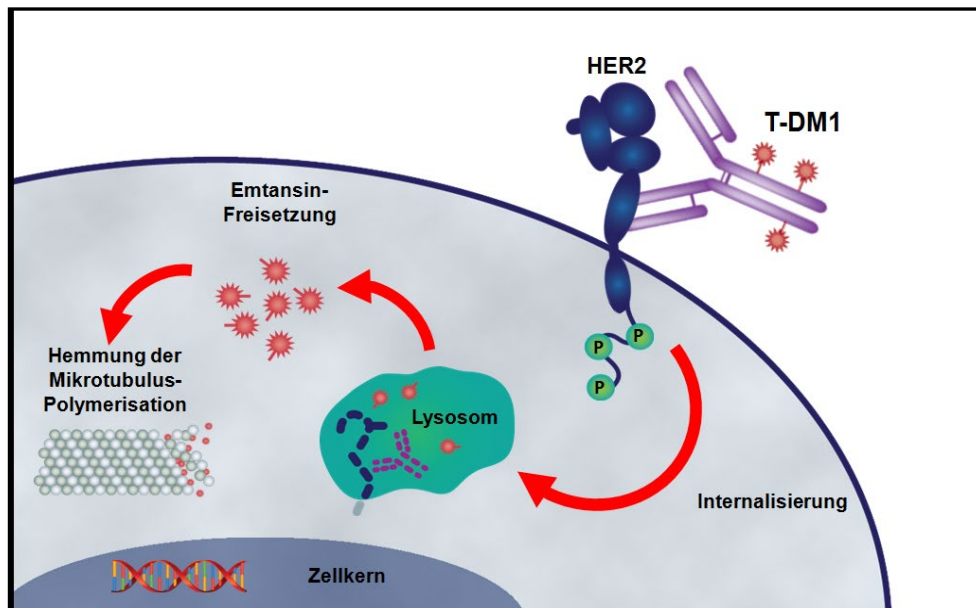


Abbildung 2-2: T-DM1 – Struktur und Wirkmechanismus nach LoRusso et al. [4]

Aufgrund seines zielgerichteten zytotoxischen Wirkmechanismus schließt T-DM1 zudem eine wichtige Lücke der bisher verfügbaren Anti-HER2-Therapien. Eine Insensitivität gegenüber einer Anti-HER2-Therapie kann bereits zu Beginn einer Behandlung bestehen oder sich in deren Verlauf entwickeln und macht neue Therapieansätze erforderlich. [21-24] Dabei spricht eine solche Insensitivität per se allerdings nicht gegen die Wirksamkeit einer weiteren Anti-HER2-Therapie. Beispielsweise konnte die Effektivität einer Therapie mit Lapatinib, einer weiteren Anti-HER2-Therapie, bei Trastuzumab-Insensitivität sowohl *in vitro* als auch in klinischen Studien gezeigt werden. [21] Es gibt zudem Hinweise darauf, dass die Anwendung von Trastuzumab Roche sogar bei primär Trastuzumab-insensitiven, zu einer Sensibilisierung des Tumors für andere Anti-HER2-gerichtete Wirkstoffe führen kann. [23;25] Für die Insensitivität gegenüber Anti-HER2-gerichteten Medikamenten werden verschiedene Mechanismen diskutiert. [21-24] Bestimmte Mutationen und Deletionen können zu einer alternativen bzw. aberranten Aktivierung des PI3K-Signalwegs führen. Sie wurden eindeutig als Ursachen für eine Insensitivität gegenüber Trastuzumab und dem Tyrosinkinasehemmer Lapatinib identifiziert. [26;27] T-DM1 wirkt auch bei HER2-positiven Zellen, die diese Veränderungen zeigen. [3;28]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

T-DM1 stellt damit eine vollkommen neue, zielgerichtete Therapieoption für HER2-positive Tumore dar: Die effektive zielgerichtete Antikörper-basierte Therapie gegen HER2 wird durch einen selektiven zytotoxischen Angriff auf die HER2-positiven Zielzellen ergänzt. Aufgrund der zielgerichteten Verabreichung von T-DM1 in die HER2-überexprimierende Zelle, der Freisetzung des aktiven zytotoxischen Metaboliten durch lysosomalen Abbau in der Zielzelle und dessen chemischer Struktur, wird eine systemische Belastung der Patienten durch das potente Zytotoxin DM1 weitestgehend ausgeschlossen.

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.

Ca. 18 - 20 % aller Mammakarzinome sind HER2-positiv, d.h. sie zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. [7;29-32] Diese ist assoziiert mit einer ungünstigen Prognose im Sinne eines erhöhten Rezidivrisikos, eines verringerten progressionsfreien Überlebens und geringeren Gesamtüberlebens. [13;32-43] Die Überexpression von HER2 bietet aber auch die Möglichkeit einer zielgerichteten, HER2-spezifischen Therapie.

Das Anwendungsgebiet für Trastuzumab Emtansin (T-DM1) als Einzelsubstanz umfasst die Behandlung erwachsener Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. [2]

Für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom sind grundsätzlich eine Reihe von Substanzen zugelassen. Diese werden im Folgenden beschrieben, wobei die Darstellung Chemotherapien und zielgerichtete Therapien umfasst.

Bei Vertretern der für die Therapie des Mammakarzinoms zugelassenen ATC-Klassen L01DB (Anthrazykline), L01CA (Vinca-Alkaloide und Analoga), L01BC (Pyrimidin-Analoga), L01AA (Stickstoff-Senfgas-Verbindungen), L01BA (Folsäure-Analoga) und L01XX (Weitere antineoplastisch wirkende Substanzen), handelt es sich um Zytostatika, die im Gegensatz zu T-DM1 unspezifisch auf proliferierende bösartige und gutartige Zellen gleichermaßen wirken. [44-49] Eine explizite Zulassung für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs besteht für diese Zytostatika nicht. Ihre Zulassungen differenzieren nicht zwischen der Behandlung von Patienten mit HER2-negativem und der von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs und beruhen auf Daten, die in gemischten Patientenkollektiven erhoben wurden.

Drei Vertreter der ATC-Klasse L01XC Monoklonale Antikörper sind für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs zugelassen. [50] Der gegen VEGF gerichtete, die Angiogenese hemmende Antikörper Bevacizumab ist in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom zugelassen. [51] Die Populationen der Zulassungsstudien bestanden überwiegend aus Patienten mit HER2-negativem Brustkrebs. Tatsächlich wurden nur in der Zulassungsstudie für die Kombination von Bevacizumab mit Paclitaxel HER2-positivem Patienten eingeschlossen. Ihr Anteil lag bei nur 2 %. [51] In der klinischen Praxis wird Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit HER2-negativem Mammakarzinom eingesetzt und für diese Patienten von den deutschen Leitlinien empfohlen. [52;53]

Zwei monoklonale Antikörper sind für die Therapie von HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs zugelassen: Trastuzumab Roche ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der wie T-DM1 hochspezifisch an eine extrazelluläre Domäne des HER2-Rezeptors bindet. [54] Wie T-DM1 hemmt Trastuzumab Roche die intrazelluläre Signaltransduktion über HER2 und vermittelt eine Aktivierung der Antikörper-abhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC). [2;54;55] Eine zusätzliche zytotoxische Wirkung, wie sie T-DM1 über die Hemmung der Polymerisation von Mikrotubuli entfaltet, besitzt Trastuzumab Roche als monoklonaler Antikörper nicht. Es ist in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs zugelassen, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Der Anwendungsbereich von Trastuzumab Roche umfasst in der Monotherapie auch Patienten nach Anthrazyklin- und Taxanvorbehandlung, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. [54] Für die Retherapie von Patienten mit Trastuzumab Roche bei einem frühen Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Roche liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor.

Bei Pertuzumab handelt es sich um einen gegen HER2-gerichteten Antikörper, der an einer anderen Domäne des HER2-Rezeptors als Trastuzumab Roche bindet und die Bildung von HER2-Dimeren mit den anderen Mitgliedern der HER-Rezeptorfamilie und damit auch die Bildung des biologisch wirksamsten HER2 / HER3-Dimers verhindert. [29;56] Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zugelassen. Die Zulassung umfasst explizit erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. [57] Zwischen der Diagnose der metastasierten Erkrankung und dem Abschluss einer vorangegangenen (neo)adjuvanten Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab musste ein Intervall von mindestens 12 Monaten bestanden haben. [58]

Zwei Zytostatika aus der ATC-Klasse L01CD Taxane haben in Kombination mit Trastuzumab eine explizite Zulassung für die Therapie von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom. Taxane setzen auch an den Mikrotubuli der Zelle an. Im

Gegensatz zu T-DM1 stören sie die Mitose, indem sie Mikrotubuli stabilisieren und deren Polymerisation steigern. [59] Sie wirken im Gegensatz zu T-DM1 systemisch und unspezifisch auf bösartige und gutartige proliferierende Zellen. Sie sind in Kombination mit Trastuzumab für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs zugelassen, die noch keine Chemotherapie erhalten haben. Für eine Reexposition nach (neo)adjuvanter Vortherapie mit Taxanen wird ein krankheitsfreies Intervall von mindestens 1 Jahr gefordert. [60] Eine explizite Zulassung nach Versagen einer anti-HER2-gerichteten Therapie liegt nicht vor. [61;62]

Lediglich für den Tyrosinkinasehemmer Lapatinib, einem Vertreter der ATC-Klasse L01XE Proteinkinase Inhibitoren, besteht bei Gabe mit dem Zytostatikum Capecitabin (ATC-Klasse L01BC) ein mit dem von T-DM1 vergleichbares Anwendungsgebiet. [44;63] Lapatinib ist in Kombination mit Capecitabin zugelassen für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft. [64] Seit Juli 2013 liegt eine Zulassung für Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativem metastasiertem Mammakarzinom vor, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft. [64] Die Patienten hatten in der Zulassungsstudie im Median drei vorangegangene Trastuzumab-Therapien für ihre metastasierte Erkrankung und bereits vier Chemotherapien (Median) erhalten. [64-66]

Lapatinib ist kein monoklonaler Antikörper, sondern ein „small molecule“ und wirkt als reversibler Inhibitor der intrazellulären Tyrosinkinase-Domänen sowohl des HER1 (EGFR)- als auch des HER2-Rezeptors. Wachstumsfaktoren können sich dann zwar noch an die extrazellulären Bindungsstellen anlagern, aber es erfolgt keine Signaltransduktion. [64;67;68]

Capecitabin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Fluoropyrimidine und gehört zu den Antimetaboliten. Erst im Körper wird Capecitabin in die zytostatisch wirksame Form 5-Fluorouracil (5-FU) überführt. Seine Metabolisierung zum aktiven Zytostatikum erfolgt in höherem Maße im Tumorgewebe, aber auch in relevantem Umfang in gesundem Gewebe. [69] 5-FU wird anstelle von Pyrimidin metabolisiert und stört so die Synthese neuer DNS. [69] Capecitabin wirkt nicht spezifisch bei HER2-überexprimierenden Tumoren.

Bei der Vergleichstherapie Lapatinib und Capecitabin aus der Zulassungsstudie für T-DM1 handelt es sich um eine Kombination aus zwei einzelnen Medikamenten: Einem „small molecule“, das zielgerichtet an einer intrazellulären Domäne des HER2-Rezeptors bindet, und einem systemisch wirkenden Zytostatikum. [64;69] Dagegen sind bei T-DM1 eine antikörperbasierte Anti-HER2-Komponente und ein Zytostatikum über einen stabilen Linker zu einem Molekül verbunden. Der Linker verhindert eine systemische Freisetzung der zytotoxischen Substanz und gewährleistet eine zielgerichtete zytotoxische Therapie der HER2-positiven Zielzellen. [1;2;4]

T-DM1 inhibiert zwar wie das „small molecule“ Lapatinib die Phosphorylierung des HER2-Rezeptors, darüber hinaus hemmt T-DM1 aber auch die intrazelluläre Signalgebung über die

Abspaltung der extrazellulären HER2-Domäne, das HER2-Shedding. Über die Fc-Struktur der Trastuzumab-Komponente löst T-DM1 zusätzlich eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität aus. [3] Der zytotoxische Metabolit von T-DM1, Lysin-gebundenes Emtansin, wird erst in der Zielzelle über lysosomalen Proteinabbau freigesetzt. Dadurch und aufgrund der chemischen Struktur des aktiven Metaboliten wird die systemische Belastung durch die zytotoxische Therapie minimiert.

Aufgrund seines zielgerichteten zytotoxischen Wirkmechanismus schließt T-DM1 eine wichtige Lücke der bisher verfügbaren Anti-HER2-Therapien. Präklinische Untersuchungen konnten zeigen, dass T-DM1 sowohl in Trastuzumab-insensitiven Brustkrebszellen als auch in Lapatinib-resistenten Zelllinien wirksam war. [3] Bestimmte Mutationen und Deletionen, die zu einer alternativen bzw. aberranten Aktivierung des PI3K-Signalwegs führen, wurden als Ursachen für eine primäre oder sekundäre Insensitivität gegenüber Trastuzumab und dem Tyrosinkinasehemmer Lapatinib identifiziert. [21-24;26;27;55] T-DM1 wirkt auch bei HER2-positiven Zellen, die diese Veränderungen zeigen. [3;28]

In den nachfolgenden Tabellen werden, strukturiert nach ihrer ATC-Klasse, Substanzklassen präsentiert, welche für die Therapie von fortgeschrittenem und metastasiertem Brustkrebs zugelassen sind. Die Tabellen berücksichtigen Chemotherapien und zielgerichtete Therapien.

Tabelle 2-3: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XC: Monoklonale Antikörper [50]

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Fachinformation Quelle
L01XC03	Trastuzumab Roche	<p>„Herceptin ist zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. – in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist. – in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. – in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. <p>...</p> <p>Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“</p>	[54;70]
L01XC07	Bevacizumab	<p>„Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur <i>First-Line</i>-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-Status siehe Abschnitt 5.1.</p> <p>Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur <i>First-Line</i>-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie- Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe Abschnitt 5.1. „</p>	[51]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Fachinformation Quelle
L01XC13	Pertuzumab	„Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.“	[57]
<p>Es werden in obiger Tabelle pro Wirkstoff nur die für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs relevanten Zulassungstexte dargestellt.</p> <p>Stand der Tabelle (Zugriffsdatum): September 2013.</p>			

Die ATC-Klasse der monoklonalen Antikörper umfasst noch weitere Wirkstoffe, welche aber zum Zeitpunkt der Erstellung der Tabelle keine explizite Zulassung für die Indikation Brustkrebs hatten und deshalb nicht detailliert dargestellt werden. [50]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XE: Proteinkinase-Inhibitoren [63]

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Fachinformation Quelle
L01XE07	Lapatinib	<p>„Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> – in Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1). - in Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1). – in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (siehe Abschnitt 5.1).“ 	[64]
L01XE10	Everolimus	<p>„Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom:</p> <p>Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.“</p>	[71]
<p>Es werden in obiger Tabelle pro Wirkstoff nur die für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs relevanten Zulassungstexte dargestellt.</p> <p>Stand der Tabelle (Zugriffsdatum): September 2013.</p>			

Auch die ATC-Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren beinhaltet weitere Wirkstoffe, die aber zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Tabelle keine explizite Zulassung für die Indikation Brustkrebs besitzen und deshalb hier nicht detailliert dargestellt werden. [63] Eine zielgerichtete Therapie für HER2-positiven Brustkrebs ist nur bei Lapatinib gegeben; Everolimus ist nur bei HER2-negativem Brustkrebs zugelassen. [71]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane [72]

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Fachinformation Quelle
L01CD01	Paclitaxel	Mammakarzinom: „Paclitaxel onkovis ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab indiziert, wenn HER2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthracyclinhaltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe 4.4 und 5.1). Als Monotherapie ist Paclitaxel onkovis für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.“	[61]
	nab-Paclitaxel	„Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).“	[73]
L01CD02	Docetaxel	Brustkrebs: „TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Die TAXOTERE-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. TAXOTERE ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. TAXOTERE ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.“	[62]
Es werden in obiger Tabelle pro Wirkstoff nur die für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs relevanten Zulassungstexte dargestellt. Stand der Tabelle (Zugriffsdatum): September 2013.			

Die ATC-Klasse der Taxane umfasst noch weitere Wirkstoffe. Diese besitzen aber, zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Tabelle, keine explizite Zulassung für die Indikation Brustkrebs und werden deshalb hier nicht detailliert dargestellt. [72] Innerhalb der Klasse der Taxane weisen nur Paclitaxel und Docetaxel eine explizite Zulassung gegen HER2-positiven Brustkrebs in Kombination mit Trastuzumab auf.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BC: Pyrimidinanaloga [44]

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Fachinformation Quelle
L01BC02	Fluorouracil	4.1 Anwendungsgebiete: „-fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom“	[74]
L01BC05	Gemcitabin	„Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.,,	[75]
L01BC06	Capecitabin	„Xeloda ist in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie indiziert. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. Xeloda ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom indiziert, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.“ Siehe auch Fachinformation Lapatinib.	[69]
Es werden in obiger Tabelle pro Wirkstoff nur die für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs relevanten Zulassungstexte dargestellt. Stand der Tabelle (Zugriffsdatum): September 2013.			

Die ATC-Klasse der Pyrimidinanaloga umfasst noch weitere Wirkstoffe, welche aber, zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Tabelle, keine explizite Zulassung für die Indikation Brustkrebs besitzen und deshalb hier nicht detailliert dargestellt werden. [44]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-7: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CA Vinca-Alkaloide und Analoga [46]

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Fachinformation Quelle
L01CA01	Vinblastin	„Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und / oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:... – rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)“	[76]
L01CA02	Vincristin	„Vincristinsulfat-Teva [®] 1 mg / ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:... – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom,“	[77]
L01CA04	Vinorelbin	NAVELBINE [®] 10 mg / 1 ml / - 50 mg / 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Zur Behandlung des fortgeschrittenen anthrazyklinresistenten Mammakarzinoms bei Patientinnen in gutem Allgemeinzustand“	[78]
Es werden in obiger Tabelle pro Wirkstoff nur die für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs relevanten Zulassungstexte dargestellt. Stand der Tabelle (Zugriffsdatum): September 2013.			

Die ATC-Klasse der Vinca-Alkaloide umfasst weitere Wirkstoffe, die aber zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Tabelle keine explizite Zulassung für die Indikation Brustkrebs besitzen und deshalb hier nicht detailliert dargestellt werden. [46]

Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BA Folsäure-Analoga [48]

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Fachinformation Quelle
L01BA01	Methotrexat	„Mammakarzinome – in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.“	[79]
Es werden in obiger Tabelle pro Wirkstoff nur die für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs relevanten Zulassungstexte dargestellt. Stand der Tabelle (Zugriffsdatum): September 2013.			

In der ATC-Klasse der Folsäure-Analoga sind noch weitere Substanzen erfasst, die aber, aufgrund der zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Tabelle fehlenden expliziten Zulassung für die Indikation Brustkrebs hier nicht detailliert dargestellt werden. [48]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-9: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01DB Anthrazykline und verwandte Wirkstoffe [45]

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Fachinformation Quelle
L01DB01	Doxorubicin	„Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: ... – Mammakarzinom“	[80]
		„Caelyx ist indiziert: – Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.“	[81]
L01DB03	Epirubicin	„Epirubicin ist für die Behandlung maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt. z. B. bei – Mammakarzinom“	[82]
L01DB07	Mitoxantron	„– Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom“	[83]
Es werden in obiger Tabelle pro Wirkstoff nur die für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs relevanten Zulassungstexte dargestellt. Stand der Tabelle (Zugriffsdatum): September 2013.			

Die ATC-Klasse der Anthrazykline und verwandte Wirkstoffe umfasst noch weitere Substanzen, diese haben aber bei Erstellung der Tabelle keine explizite Zulassung für die Indikation Brustkrebs und werden deshalb hier nicht detailliert dargestellt. [45]

Tabelle 2-10: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XX Weitere antineoplastisch wirkende Substanzen [47]

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Fachinformation Quelle
L01XX41	Eribulin	„Eine HALAVEN-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“	[84]
Es werden in obiger Tabelle pro Wirkstoff nur die für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs relevanten Zulassungstexte dargestellt. Stand der Tabelle (Zugriffsdatum): September 2013.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Diese ATC-Klasse umfasst noch weitere Substanzen, diese haben aber bei Erstellung der Tabelle keine explizite Zulassung für die Indikation Brustkrebs und werden deshalb hier nicht detailliert dargestellt. [47]

Tabelle 2-11: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01AA Stickstoff-Senfgas-Verbindungen [49]

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Fachinformation Quelle
L01AA01	Cyclophosphamid	„Endoxan [®] ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: ... Endoxan [®] Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:.. – Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms ... Endoxan [®] überzogene Tabletten:.. – Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.“	[85]
L01AA06	Ifosfamid	„Mammakarzinom Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.“	[86]
Es werden in obiger Tabelle pro Wirkstoff nur die für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs relevanten Zulassungstexte dargestellt. Stand der Tabelle (Zugriffsdatum): September 2013.			

Die ATC-Klasse der Stickstoff-Senfgas-Verbindungen umfasst noch weitere Substanzen, diese haben aber bei Erstellung der Tabelle keine explizite Zulassung für die Indikation Brustkrebs und werden deshalb hier nicht detailliert dargestellt. [49]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-12 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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-12: 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>„Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> · eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder · ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.“ 	nein	15.11.2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-12 zugrunde gelegten Quellen.

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-12 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu Trastuzumab Emtansin (Kadcyla). [2]

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 2-13 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 2-13: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-13 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 0 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Quellen, die für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der F. Hoffmann-La Roche AG.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Trastuzumab Emtansin und der Wirkmechanismen anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die Fachinformationen des jeweiligen Arzneimittels sowie Sekundärliteratur zurückgegriffen.

Die ATC-Codes der Arzneimittel wurden auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO) recherchiert. Der Zulassungsstatus wurde der Fachinformation des genannten Wirkstoffes entnommen oder der EMA Datenbank (siehe Quellenangabe beim entsprechenden Wirkstoff).

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) Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008 Nov 15;68(22):9280-90.
- (2) Roche. Kadcyła® Fachinformation Deutschland 11.2013. 2013.
- (3) Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat* 2011 Jul;128(2):347-56.
- (4) LoRusso PM, Weiss D, Guardino E, Girish S, Sliwkowski MX. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. *Clin Cancer Res.* 2011 Oct 15;17(20):6437-47.
- (5) Chari RV, Martell BA, Gross JL, Cook SB, Shah SA, Blattler WA, et al. Immunoconjugates containing novel maytansinoids: promising anticancer drugs. *Cancer Res.* 1992 Jan 1;52(1):127-31.
- (6) Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat.Rev.Mol. Cell.Biol.* 2001 Feb;2(2):127-37.
- (7) Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1652-4.
- (8) Spector NL, Blackwell KL. Understanding the Mechanisms Behind Trastuzumab Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009 Dec 1;27(34):5838-47.
- (9) Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat.Rev.Cancer* 2009 Jul;9(7):463-75.
- (10) Campos SM. Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Strategies for Advanced Breast Cancer. *Cancer Invest* 2008 Jan 1;26(8):757-68.
- (11) Rowinsky EK. The erbB Family: Targets for Therapeutic Development Against Cancer and Therapeutic Strategies Using Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Annu.Rev.Med.* 2004 Jan 27;55(1):433-57.
- (12) Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM, Hynes NE. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J* 1997 Apr 1;16(7):1647-55.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (13) Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim.Biophys.Acta* 1994 Dec 30;1198(2-3):165-84.
- (14) Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J.Cell.Physiol.* 2000;182(2):150-62.
- (15) Nahta R, Esteva FJ. HER-2-Targeted Therapy; Lessons Learned and Future Directions. *Clinical Cancer Research* 2003 Nov 1;9(14):5078-84.
- (16) Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (Herceptin), a Humanized Anti-Her2 Receptor Monoclonal Antibody, Inhibits Basal and Activated Her2 Ectodomain Cleavage in Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 2001 Jun 15;61(12):4744-9.
- (17) Cooley S, Burns LJ, Repka T, Miller JS. Natural killer cell cytotoxicity of breast cancer targets is enhanced by two distinct mechanisms of antibody-dependent cellular cytotoxicity against LFA-3 and HER2/neu. *Exp.Hematol.* 1999 Oct;27(10):1533-41.
- (18) Lazar GA, Dang W, Karki S, Vafa O, Peng JS, Hyun L, et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *Proc.Natl.Acad.Sci.U S.A* 2006 Mar 14;103(11):4005-10.
- (19) Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, Hotaling TE, Fendly BM, Fox JA. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 1999 Aug;26(4 Suppl 12):60-70.
- (20) Issell BF, Crooke ST. Maytansine. *Cancer Treat Rev* 1978 Dec;5(4):199-207.
- (21) Tsang RY, Finn RS. Beyond trastuzumab: novel therapeutic strategies in HER2-positive metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2012 Jan 3;106(1):6-13.
- (22) Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol* 2012;2:62.
- (23) Wilken JA, Maihle NJ. Primary trastuzumab resistance: new tricks for an old drug. *Ann.N Y.Acad.Sci.* 2010 Oct;1210:53-65.
- (24) Wong H, Leung R, Kwong A, Chiu J, Liang R, Swanton C, et al. Integrating molecular mechanisms and clinical evidence in the management of trastuzumab resistant or refractory HER-2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist* 2011;16(11):1535-46.
- (25) Narayan M, Wilken JA, Harris LN, Baron AT, Kimbler KD, Maihle NJ. Trastuzumab-induced HER reprogramming in "resistant" breast carcinoma cells. *Cancer Res.* 2009 Mar 15;69(6):2191-4.
- (26) Eichhorn PJ, Gili M, Scaltriti M, Serra V, Guzman M, Nijkamp W, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BEZ235. *Cancer Res.* 2008 Nov 15;68(22):9221-30.

- (27) Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer cell* 2004 Aug;6(2):117-27.
- (28) Barok M, Tanner M, Koninki K, Isola J. Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res* 2011;13(2):R46.
- (29) Holbro T, Beerli RR, Maurer F, Koziczak M, Barbas CF, Hynes NE. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003 Jul 22;100(15):8933-8.
- (30) Padhy LC, Shih C, Cowing D, Finkelstein R, Weinberg RA. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. *Cell* 1982 Apr;28(4):865-71.
- (31) Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu Gene Amplification and Overexpression: Comparison of Frequently Used Assay Methods in a Molecularly Characterized Cohort of Breast Cancer Specimens. *Journal of Clinical Oncology* 2002 Jul 15;20(14):3095-105.
- (32) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2007 Jan 1;131(1):18-43.
- (33) Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLoS Med* 2010 May 25;7(5):e1000279.
- (34) Chen JQ, Russo J. ER α negative and triple negative breast cancer: Molecular features and potential therapeutic approaches. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2009 Dec;1796(2):162-75.
- (35) Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *Journal of Clinical Oncology* 2010 Jan 1;28(1):92-8.
- (36) Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Sävje-Söderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1992 Jul 1;10(7):1049-56.
- (37) Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. T1N0 Triple Negative Breast Cancer: Risk of Recurrence and Adjuvant Chemotherapy. *The Breast Journal* 2009;15(5):454-60.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (38) Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
- (39) King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985 Sep 6;229(4717):974-6.
- (40) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
- (41) Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 1997 Aug 1;15(8):2894-904.
- (42) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N.Engl.J.Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- (43) Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. *Journal of Clinical Oncology* 2010 Apr 1;28(10):1684-91.
- (44) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index for pyrimidine analogues [online] 12.2012. URL:http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BC&showdescription=no [Aufgerufen am 26.09.2013]. 2012.
- (45) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index for Anthracyclines and related substances [online] 12.2012. URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01DB&showdescription=no [Aufgerufen am 26.09.2013]. 2012.
- (46) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index for vinca alkaloids and analogues [online] 12.2012. URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01CA&showdescription=no [Aufgerufen am 26.09.2013]. 2012.
- (47) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index for other antineoplastic agents [online] 12.2012. URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX&showdescription=no [Aufgerufen am 26.09.2013]. 2012.
- (48) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index for folic acid analogues [online] 12.2012.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BA&showdescription=no
[Aufgerufen am 26.09.2013]. 2012.
- (49) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index for nitrogen mustard analogues [online] 12.2012.
URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01AA&showdescription=no
[Aufgerufen am 26.09.2013]. 2012.
- (50) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index for monoclonal antibodies [online] 12.2012.
URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC&showdescription=no
[Aufgerufen am 26.09.2013]. 2012.
- (51) Roche. Avastin[®] Fachinformation [online] 07.2013. URL: <http://www.fachinfo.de>
[Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (52) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2020_Chemotherapie%20mit%20oder%20ohne%20zielgerichtete%20Substanzen%20beim%20metastasierten%20Mammakarzinom.pdf [Aufgerufen am 19.04.2013]. 2013.
- (53) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012.
URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2012.
- (54) Roche. Herceptin[®] 150 mg Fachinformation [online] 01.2013.
URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (55) Junttila TT, Akita RW, Parsons K, Fields C, Lewis Phillips GD, Friedman LS, et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. Cancer cell 2009 May 5;15(5):429-40.
- (56) Huang X, Gao L, Wang S, McManaman JL, Thor AD, Yang X, et al. Heterotrimerization of the Growth Factor Receptors erbB2, erbB3, and Insulin-like Growth Factor-I Receptor in Breast Cancer Cells Resistant to Herceptin. Cancer Research 2010 Feb 1;70(3):1204-14.
- (57) Roche. Perjeta[®] 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 06.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (58) Baselga J, Cortès J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2012 Jan 12;366(2):109-19.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (59) Jordan MA, Kamath K. How do microtubule-targeted drugs work? An overview. *Curr.Cancer Drug Targets* 2007 Dec;7(8):730-42.
- (60) Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast* 2012 Jun;21(3):242-52.
- (61) Onkovis. Paclitaxel onkovis Fachinformation [online] 07.2010. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2010.
- (62) Sanofi Aventis. Taxotere® 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 07.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2012.
- (63) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index for protein kinase inhibitors [online] 12.2012. URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE&showdescription=no [Aufgerufen am 26.09.2013]. 2012.
- (64) GlaxoSmithKline. Tyverb 250 mg Filmtabletten Fachinformation [online] 07.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (65) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2010 Mar 1;28(7):1124-30.
- (66) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J.Clin.Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2585-92.
- (67) Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res.Treat* 2008 Dec;112(3):533-43.
- (68) EMA. Tyverb EPAR Summary for the public [online] 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000795/WC500044958.pdf [Aufgerufen am 06.09.2013]. 2013.
- (69) Roche. Xeloda Fachinformation [online] 05.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (70) Roche. Herceptin® 600 mg/5 ml Injektionslösung Fachinformation [online] 08.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.10.2013]. 2013.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (71) Novartis Pharma. Afinitor[®] Fachinformation [online] 05.2013.
URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (72) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index for taxanes [online] 12.2012.
URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01CD&showdescription=no
[Aufgerufen am 26.09.2013]. 2012.
- (73) Celgene. Abraxane 5 mg/ml Fachinformation [online] 08.2013.
URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (74) TEVA. Fluorouracil-GRY[®] 50 mg/ml Injektionslösung Fachinformation [online] 01.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2012.
- (75) Lilly. GEMZAR[®] Fachinformation [online] 06.2013. URL: <http://www.fachinfo.de>
[Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (76) TEVA. Vinblastinsulfat Teva[®] 1 mg/ml Injektionslösung Fachinformation [online] 10.2011. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2011.
- (77) TEVA. Vincristinsulfat-Teva[®] 1 mg/ml Injektionslösung Fachinformation [online] 09.2011. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2011.
- (78) Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE[®] 10 mg/1 ml / - 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 02.2012.
URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 03.04.2013]. 2012.
- (79) TEVA. Methotrexat-GRY[®] 5 mg/2 ml / 50 mg/2 ml Injektionslösung Fachinformation [online] 02.2010. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2012.
- (80) Medac. Adrimedac[®] 2 mg/ml Infusionslösung Fachinformation [online] 02.2012.
URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2012.
- (81) Janssen. Caelyx[®] 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 11.2010. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2010.
- (82) Onkovis. Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung Fachinformation [online] 07.2008. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2008.
- (83) Baxter Oncology. Onkotrone Fachinformation [online] 08.2010.
URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2010.
- (84) EISAI. HALAVEN[®] 0,44 mg/ml Injektionslösung Fachinformation [online] 04/2013.
URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (85) Baxter Oncology. Endoxan[®] Fachinformation [online] 02.2012.
URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2012.

- (86) Baxter Oncology. Holoxan[®] / Holoxan[®]. Lösung 2 g Fachinformation [online] 11.2008. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2008.