

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pertuzumab (Perjeta[®])

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.06.2018

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	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zulassungsstatus und ATC Code zytotoxischer Substanzen und zielgerichteter Anti-HER2-Therapien zur adjuvanten Behandlung des frühen Brustkrebs Stand, 03/2018.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Die Paarbildung (Dimerisierung) der HER-Rezeptoren führt zur unterschiedlich starken Signalaktivierung in der Zelle (eigene Darstellung)	6
Abbildung 2-2: Pertuzumab Roche blockiert die Paarbildung von HER2 mit anderen HER-Rezeptoren und damit auch die für das Tumorwachstum relevante Bildung des besonders potenten HER2/HER3-Heterodimers (eigene Darstellung)	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Anthrazyklin/Cyclophosphamid
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity (Antikörper-abhängige, zelluläre Zytotoxizität)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of differentiation
DFS	Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)
DNA/DNS	Desoxyribonukleinsäure
eBC	Early Breast Cancer (früher Brustkrebs)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
Fc	Fragment crystallisable
FdUMP	5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FUTP	5-Fluoruridintriphosphat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G2-Phase	Gap-Phase 2 (Zellzyklus-Interphase 2)
HDI	HER2-Dimerisierungs-Inhibitor
HER (1, 2, 3, 4)	Human Epidermal Growth Factor Receptor (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) (1, 2, 3, 4)
iDFS	Invasive disease-free survival (invasiv-krankheitsfreies Überleben)
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidenzintervall
MAP	Mitogen-activated protein (Mitogen-aktiviertes-Protein)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RNA/RNS	Ribonukleinsäure
tpCR	Totale pathologische Komplettremission
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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:	Pertuzumab
Handelsname:	Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01XC13

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
09888530	EU/1/13/813/001	420 mg/14 ml	1 Durchstechflasche

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.

Pertuzumab Roche (Perjeta®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und der erste therapeutisch eingesetzte HER2-Dimerisierungs-Inhibitor (HDI). Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus wird zunächst die Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (HER) beschrieben.

Zur HER-Rezeptorfamilie gehören die Zellmembranrezeptoren HER1, HER2, HER3 und HER4, die wichtige zelluläre Signalketten auslösen (Abbildung 2-1). HER1, HER2 und HER3 spielen eine wesentliche Rolle in der Tumorentwicklung und -progression. [1, 2] Grundsätzlich bestehen die HER-Rezeptoren aus einer extrazellulären Domäne, an der passende Moleküle (sogenannte Liganden) binden können, einer transmembranären Region und einer zytoplasmatischen intrazellulären Domäne.

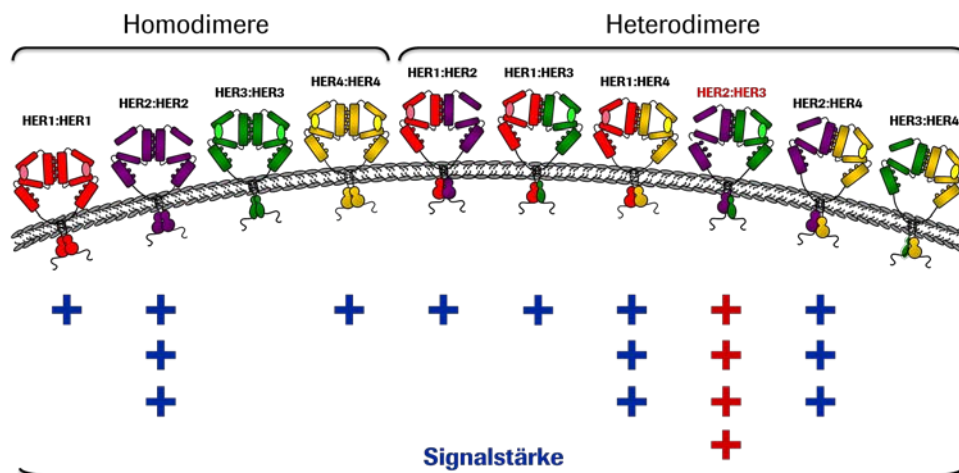


Abbildung 2-1: Die Paarbildung (Dimerisierung) der HER-Rezeptoren führt zur unterschiedlich starken Signalaktivierung in der Zelle (eigene Darstellung)

Durch das Andocken von Liganden an bestimmte Bindungsstellen der extrazellulären Domänen kommt es (im Falle von HER2 ligandenunabhängig) zu strukturellen Veränderungen der Rezeptoren und zur Bildung von Homodimeren und Heterodimeren. Durch die Dimerisierung entsteht eine Kinaseaktivität, d. h. es wird die Phosphorylierung und damit die Aktivierung von weiteren Proteinen vermittelt. Diese lösen Signalübertragungskaskaden aus, die unterschiedliche zelluläre Prozesse wie z. B. Zellwachstum, -vermehrung und -überleben regulieren. Eine exzessive HER-Rezeptor-vermittelte Signalübertragung stimuliert die Proliferation von Tumorzellen. Bezüglich der Rezeptorfunktionen gibt es zwei Ausnahmen: Für HER2 sind keine Liganden bekannt und HER3 Homodimere besitzen keine Kinaseaktivität. [3-7]

Nicht alle der zehn möglichen HER-Dimere sind in gleichem Maße biologisch aktiv. HER2-Rezeptordimere können eine stärkere Signalaktivität aufweisen als Dimere ohne HER2. [7] HER2 und HER3 ergänzen sich ideal. HER3 bindet Liganden, hat aber keine eigene Kinaseaktivität. Für den HER2-Rezeptor wurden keine Liganden identifiziert, er besitzt jedoch intrinsische Kinaseaktivität. [8-10] Das HER2/HER3-Heterodimer wird als das biologisch potenteste HER-Dimer angesehen. [5, 9, 11]

Die Überexpression von HER2 ist assoziiert mit aggressiven Tumortypen. [7, 12, 13] Durch die HER2-abhängige Aktivierung verschiedener zellulärer Signalwege zeigen HER2-positive Tumore eine gesteigerte Proliferationsrate und Angiogenese, eine reduzierte Apoptoserate sowie ein höheres Risiko für eine systemische Metastasierung. Dies resultiert in einer deutlich schlechteren Prognose für die Patienten. [14]

Wirkmechanismus von Pertuzumab Roche

Der monoklonale Antikörper Pertuzumab Roche bindet spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne (Subdomäne II) des HER2-Rezeptors. Auf diese Weise verhindert er die Dimerisierung (Paarbildung) von HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Rezeptorfamilie (HER1-4) und somit auch die Bildung des potenten HER2/HER3-Heterodimers (Abbildung 2-2). [6, 15, 16] HER3 kann den Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Signalweg über eine direkte Bindung an eine Untereinheit des Enzyms aktivieren. [17, 18] Dieser Signalweg, der in Tumorzellen eine besondere Bedeutung hat, aktiviert die Akt (Serin-Threonin-Kinasen)-Familie. Diese löst Prozesse aus, die die Zellzykluskontrolle modifizieren, das Überleben von Tumorzellen fördern und deren Absterben unterdrücken. [19, 20] Indem Pertuzumab Roche die Bildung und damit auch eine Bindung des HER2/HER3-Heterodimers an PI3K verhindert, kommt es zur Hemmung der Auslösung der PI3K-Signalkette und des Mitogen-aktivierten-Protein (MAP) Kinase-Signalwegs, einer weiteren wichtigen intrazellulären Signalkaskade. [6, 10]

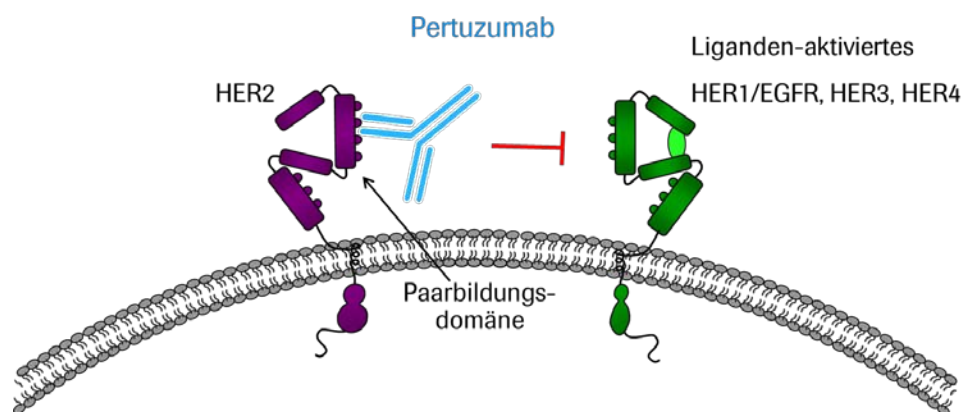


Abbildung 2-2: Pertuzumab Roche blockiert die Paarbildung von HER2 mit anderen HER-Rezeptoren und damit auch die für das Tumorwachstum relevante Bildung des besonders potenten HER2/HER3-Heterodimers (eigene Darstellung)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zusätzlich wirkt Pertuzumab Roche über eine Aktivierung der Antikörper-abhängigen, zellulären Zytotoxizität (ADCC). Der monoklonale Antikörper besitzt eine IgG1-Fc-Struktur, die von natürlichen Killerzellen erkannt wird. Diese docken über den CD16-Rezeptor an die IgG1-Fc-Struktur an und lysieren über diesen Weg die Tumorzellen. [21, 22]

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.

Pertuzumab Roche wird bei HER2-positivem Brustkrebs eingesetzt. Knapp 14 % der primären Mammakarzinome sind HER2-positiv, d. h. sie zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. Im metastasierten Setting liegt der Anteil bei 18 - 20 %. [23-28] HER2-Positivität ist assoziiert mit einer ungünstigen Prognose im Sinne eines erhöhten Rezidivrisikos, eines verringerten progressionsfreien Überlebens und eines geringeren Gesamtüberlebens. [12, 14, 29-39] Ein beträchtlicher Teil (~ 90 %) der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs weist darüber hinaus weitere klinisch-pathologische Charakteristika auf, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert sind. [40-42] Die Überexpression von HER2 bietet die Möglichkeit einer zielgerichteten, HER2-spezifischen Therapie.

Pertuzumab Roche ist in mehreren Indikationen zugelassen. Seit März 2013 ist Pertuzumab Roche zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab Roche 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. Seit Juli 2015 gibt es eine Zulassung für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. [43, 44]

Seit dem 31.05.2018 ist Pertuzumab Roche zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) zugelassen. [43] Das neue adjuvante Anwendungsgebiet ist in Übereinstimmung mit dem G-BA Gegenstand des vorliegenden Dossiers. [45] Die Nutzenbewertung der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit frühem HER2-positivem frühem Brustkrebs mit Pertuzumab Roche durch den G-BA liegt bereits vor. [46]

Der unter Abschnitt 2.1.2 beschriebene Wirkmechanismus von Pertuzumab Roche ist einzigartig und unterscheidet sich bei Einsatz in der metastasierten, neoadjuvanten oder adjuvanten Situation nicht. Auch für das zu bewertende neue adjuvante Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche ist die Überexpression von HER2 die entscheidende Behandlungsdeterminante und stellt damit die Indikation für ein Behandlungskonzept aus adjuvanter Anti-HER2-Therapie und adjuvanter Standardchemotherapie dar. [40, 47] Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom erhalten zusätzlich eine endokrine Therapie im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie. Auf eine Darstellung von Arzneimitteln mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms wurde im Folgenden im Hinblick auf die Festlegung der ZVT durch den G-BA verzichtet. [45]

Für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs bestehen Zulassungen für verschiedene Chemotherapeutika sowie für zielgerichtete Anti-HER2-Therapien, die in Tabelle 2-3 unterteilt nach ATC-Klassen dargestellt sind. Die meisten Chemotherapeutika sind bereits seit vielen Jahren zugelassen und haben ein sehr breites Anwendungsgebiet, das nicht weiter hinsichtlich des HER2-Status oder des Einsatzes in der adjuvanten Behandlung differenziert.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zulassungsstatus und ATC Code zytotoxischer Substanzen und zielgerichteter Anti-HER2-Therapien zur adjuvanten Behandlung des frühen Brustkrebs Stand, 03/2018

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation [Quelle]	ATC Code
Stickstofflost-Analoga (L01AA)			
Cyclophosphamid	Endoxan®	„Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: – (..) – Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie –...“ [48]	L01AA01
Folsäure-Analoga (L01BA)			
Methotrexat	Methotrexat GRY®	„Mammakarzinome – in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.“ [49]	L01BA01
Pyrimidin-Analoga (L01BC)			
5-Fluorouracil	Benda-5 FU	„4.1 Anwendungsgebiete – ... – Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms“ [50]	L01BC02
Vinca-Alkaloide und Analoga (L01CA)			
Vincristin	Vincristinsulfat-Teva®	„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, ...“ [51]	L01CA02
Taxane (L01CD)			
Paclitaxel	Paclitaxel Onkovis®	„Mammakarzinom: Paclitaxel onkovis ist indiziert zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodalpositivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel onkovis sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.“ [43, 52]	L01CD01

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation [Quelle]	ATC Code
Docetaxel	Taxotere®	„Brustkrebs TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: • operablem, nodal positivem Brustkrebs, • operablem, nodal negativem Brustkrebs. Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen (siehe Abschnitt 5.1).“ [53]	L01CD02
Anthrazykline und verwandte Substanzen (L01DB)			
Doxorubicin	Doxorubicin-hydrochlorid Teva®	„4.1 Anwendungsgebiete – Mammakarzinom“ [54]	L01DB01
Epirubicin	BENDAEPI®	„Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: – Mammakarzinom ...“ [55]	L01DB03
Platinverbindungen (L01XA)			
Carboplatin	Carboplatin-GRY®	Keine Zulassung bei Brustkrebs für Carboplatin [56], jedoch in Kombination zugelassen über das Anwendungsgebiet von Herceptin®: „Brustkrebs im Frühstadium Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: – in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin.“ [56-58]	L01XA02
Monoklonale Antikörper (L01XC)			
Trastuzumab	Herceptin® i.v./ s.c.	„Brustkrebs im Frühstadium Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: – nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend) (siehe Abschnitt 5.1). – nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel. – in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin. – in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	L01XC03

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation [Quelle]	ATC Code
		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).“ [57, 58]	
Pertuzumab	Perjeta® Infusionskonzentrat	<p>„<u>Brustkrebs im Frühstadium (<i>early breast cancer - EBC</i>)</u></p> <p>Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1). • adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)*“ <p>*Verweis in Abschnitt 5.1: „<u>Adjuvante Behandlung</u></p> <p>Im adjuvanten Setting, basierend auf Daten aus der Studie APHINITY, werden HER2-positive Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidivrisiko als solche mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung definiert.“</p> <p><u>Metastasierter Brustkrebs</u></p> <p>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.“ [43]</p>	L01XC13

Wirkmechanismen zielgerichteter, HER2-spezifischer Therapien

Zur zielgerichteten Anti-HER2-Therapie sind für die adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs die monoklonalen Antikörper Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche zugelassen.

Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche binden an unterschiedliche Domänen des HER2-Rezeptors und wirken damit komplementär. [2, 15, 22, 59, 60] Trastuzumab Roche verhindert die Liganden-unabhängige Signalübertragung über HER2 und die Abspaltung von der aktiven extrazellulären HER2-Domäne. Tumorzellen können sich der Wirkung von Trastuzumab Roche jedoch entziehen, indem sie die Heterodimere HER2/HER3 und HER2/HER1 bilden. [2, 33, 36] An dieser Stelle setzt die komplementäre Wirkung von Pertuzumab Roche an. Der monoklonale Antikörper verhindert die Paarbildung von HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Rezeptorfamilie und damit auch die Bildung des biologisch wirksamsten HER2/HER3-Dimers. Gemeinsam blockieren Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche komplementär wichtige Signalwege für die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen und ermöglichen dadurch eine umfassendere Wirkung als jede Substanz alleine. Sowohl Pertuzumab Roche als auch Trastuzumab Roche vermitteln eine Lyse der Tumorzellen über die Aktivierung der Antikörper-abhängigen, zellulären Zytotoxizität. [21, 22, 60-62]

Evidenz für die komplementäre Wirkung von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche liegt aus *in-vitro* und *in-vivo*-Studien sowie aus klinischen Phase II- und Phase III-Studien bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom vor. [22, 59, 63-71] In der Phase III-Zulassungsstudie CLEOPATRA führte die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Trastuzumab Roche und Docetaxel bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 6,1 Monate ($p < 0,0001$) und des Gesamtüberlebens um 15,7 Monate ($p = 0,0002$). [69, 70] In der Phase II-Studie NeoSphere war die Rate an totalen pathologischen Komplettremissionen (tpCR) nach neoadjuvanter Behandlung mit der Kombination aus Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Docetaxel signifikant höher (39,3 %) als nach der Behandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel (21,5 %; $p = 0,0002$). [66] Die Fünfjahresrate für das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach neoadjuvanter Therapie mit Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Docetaxel betrug 84 % gegenüber 81 % nach neoadjuvanter Behandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel (HR = 0,60; 95 % KI [0,28; 1,27]; $p = 0,1846$), was aufgrund des gleichsinnigen Effekts als Trend für eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens mit der neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche und Docetaxel gegenüber der mit Trastuzumab Roche und Docetaxel interpretiert werden kann. [43]

Die Ergebnisse der Phase-III-Zulassungsstudie APHINITY bestätigen den Vorteil durch die duale HER2-Blockade bei HER2-positivem frühem Brustkrebs. Es zeigt sich mit der adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens sowohl für den primären Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS; ohne Berücksichtigung sekundärer

Nicht-Brustkrebs-Primärkarzinome; HR = 0,813; 95% KI [0,664; 0,995]; p = 0,0446) als auch für DFS (HR = 0,813; 95% KI [0,671; 0,983]; p = 0,0327). Das gilt in besonderem Maße für die Population der Patienten im neuen Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung. [43, 71]

Wirkmechanismen verschiedener Chemotherapeutika

Für die adjuvante Chemotherapie sind Substanzen aus den ATC-Klassen der Stickstofflost-Analoga, Folsäure-Analoga, Pyrimidin-Analoga, Vinka-Alkaloide und Analoga, Taxane sowie Anthrazykline und verwandter Substanzen zugelassen. Im Gegensatz zur zielgerichteten Anti-HER2-Therapie wirken sie unspezifisch und zytotoxisch auf proliferierende bösartige und gesunde Zellen, indem sie über verschiedene Angriffspunkte wie die direkte Interaktion mit der DNS, den Einfluss auf die DNS-Synthese oder zelluläre DNS-Reparaturmechanismen oder über eine Beeinflussung des Zellspindelapparats die Zellteilung stören. [48-56, 72]

Das **Stickstofflost Analogon** Cyclophosphamid ist ein Prodrug, welches überwiegend in der Leber in inaktive und aktive Metaboliten umgewandelt wird. Die zytotoxische Wirkung ergibt sich aus alkylierenden Wirkungen der aktiven Metaboliten mit der DNS, was zu Strangbrüchen, Quervernetzungen der DNS-Stränge und DNS-Proteinvernetzungen führt und im Zellzyklus die Passage durch die G2-Phase verlangsamt. [48]

Das **Folsäureanalogon** Methotrexat hemmt als Antimetabolit kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase, welches bei der Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten benötigt wird. Es kommt zu einer Akkumulation von zellulären Folaten bei einem gleichzeitigen Mangel an Tetrahydrofolat, wodurch die DNA-Synthese, zelluläre DNA-Reparaturmechanismen und die Nachbildung von Zellen gestört werden. Methotrexat wirkt unspezifisch auf alle proliferierenden Zellen, also außer auf maligne Zellen auch auf Zellen des blutbildenden Systems und Epithelzellen, z.B. der Mund-, Darm- und Harnblasenmukosa. [49]

5-Fluorouracil (L01BC02) ist ein **Pyrimidin-Analogon** zur Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Mammakarzinoms. Es wird in die aktiven Metabolite 5-Fluoruridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP) umgewandelt, welche die Zellteilung hemmen und auf diese Weise vor allem schnell wachsende Zellen beeinflussen. Die aktiven Metabolite des 5-Fluorouracils hemmen die DNA- und Ribonukleinsäure (RNA)-Synthese und verursachen DNA-Strangbrüche, die durch den Einbau von Fluorodesoxyuridintriphosphat entstehen. [50]

Vincristin (L01CA02) wird in der Krebstherapie als Einzelsubstanz oder in Kombination mit anderen Mitteln zur Behandlung von soliden Tumoren einschließlich (metastasierenden) Mammakarzinomen eingesetzt und zählt zur ATC-Klasse der **Vinka-Alkaloide und Analoga**. Bei der Substanz handelt es sich um ein Spindelgift, das die Zellteilung durch Blockierung der Tubulin-Polymerisation und der damit verbundenen Bildung von Mikrotubuli hemmt. Zudem induziert der Wirkstoff die Depolymerisation existierender Mikrotubuli. [51]

Aus der ATC-Klasse der **Taxane** sind die Wirkstoffe Paclitaxel (L01CD01) und Docetaxel (L01CD02) in Kombination mit Trastuzumab Roche bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom zugelassen. Taxane steigern die Polymerisation von Tubulin und fördern dabei die Bildung von Mikrotubuli. Weiterhin hemmen sie die Auflösung von Tubulin, was zu einer Stabilisierung der Mikrotubuli und zu einer Abnahme an freiem Tubulin führt. Auf diese Weise wird das mikrotubuläre Netzwerk der Zelle zerstört. [52, 53]

Aus der ATC-Klasse **Anthrazykline und verwandte Substanzen** sind die Wirkstoffe Doxorubicin (L01DB01) und Epirubicin (L01DB03) zur Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. Sie binden an die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und hemmen auf diese Weise die Nukleinsäuresynthese und den Zellzyklus. [54, 55]

Aus der ATC-Klasse **Platinverbindungen** ist der Wirkstoff Carboplatin über die Zulassung von Herceptin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium zugelassen. Bei Carboplatin handelt es sich um eine Platinverbindung, die in der Zelle aktiviert wird. Dabei bilden sich reaktive Aqua-Platinkomplexe, die bevorzugt an die nukleophilen Stickstoffatome der DNS-Basen binden. Dadurch werden sowohl Nukleotide auf dem gleichen DNS-Strang als auch Nukleotide auf komplementären DNS-Strängen vernetzt. Diese Quervernetzungen durch DNS-Platin-Addukte bewirken eine Konformationsänderung der DNS bis hin zu DNS-Strangbrüchen. Das führt zu einer Inhibition der Replikation und Transkription und im Folgenden zur Apoptose. [56, 72]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>„<u>Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer - EBC)</u> Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...]* • adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“^b <p>^bVerweis auf Abschnitt 5.1 „<i>Adjuvante Behandlung</i> Im adjuvanten Setting, basierend auf Daten aus der Studie APHINITY, werden HER2-positive Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidivrisiko als solche mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung definiert.“</p>	nein	31.05.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

* Der erste Unterpunkt im Indikationstext zur Anwendung von Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei Brustkrebs im Frühstadium (*early breast cancer - EBC*) lautet: „neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“. Die Nutzenbewertung des G-BA für Pertuzumab Roche zur neoadjuvanten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs liegt bereits vor. [46] Das neue adjuvante Anwendungsgebiet ist in Übereinstimmung mit dem G-BA Gegenstand des vorliegenden Dossiers. [45]

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

Grundlage für die in Tabelle 2-4 gemachten Angaben ist die aktuell gültige Fachinformation zu dem Arzneimittel Pertuzumab Roche. [43]

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>„<u>Metastasierter Brustkrebs</u> 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.</p>	04.03.2013
<p>„<u>Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)</u> Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)^a. • [...]“ <p>^aVerweis auf Abschnitt 5.1: „Im neoadjuvanten Setting werden der lokal fortgeschrittene und der entzündliche Brustkrebs als Hochrisikoformen eingestuft, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Bei frühem Brustkrebs sollten Tumorgröße, Grading, Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen für die Risikobewertung berücksichtigt werden.“</p>	28.07.2015

Hinweis zur Indikation der neoadjuvanten Behandlung von Brustkrebs:

Die Zulassung von Pertuzumab Roche wurde um die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs erweitert. Im Rahmen dieser Zulassung erfolgte eine formale Zusammenführung mit der neoadjuvanten Indikation unter dem Überbegriff „Brustkrebs im Frühstadium (*early breast cancer - EBC*)“. Der erste Unterpunkt der aktuellen Indikation (siehe Tabelle 2-5) beschreibt das durch den G-BA bereits bewertete neoadjuvante Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche. [46] Das im zweiten Unterpunkt in Tabelle 2-4 beschriebene neue Anwendungsgebiet zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) ist in Übereinstimmung mit dem G-BA Gegenstand des vorliegenden Dossiers. [45, 73, 74]

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

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

Grundlage für die in Tabelle 2-5 gemachten Angaben ist die aktuelle Fachinformation zu dem Arzneimittel Pertuzumab Roche mit Stand 05.2018. [43]

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Quellen, die den administrativen Angaben zugrunde liegen, sind interne Datenbanken der F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Für die Angaben zum Wirkmechanismus von Pertuzumab Roche und den Wirkmechanismen anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die jeweiligen Fachinformationen sowie auf Sekundärliteratur zurückgegriffen.

Die ATC-Codes der Arzneimittel wurden auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO) recherchiert. Der Zulassungsstatus wurde der aktuellen Fachinformation des genannten Wirkstoffes entnommen (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. Gullick, W. J. The Type 1 growth factor receptors and their ligands considered as a complex system. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8(2): 75-82.
2. Rowinsky, E. K. Signal Events: Cell Signal Transduction and Its Inhibition in Cancer. *Oncologist* 2003; 8(suppl 3): 5-17.
3. Agus, D. B., Akita, R. W., Fox, W. D., Lewis, G. D., Higgins, B. et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer cell* 2002; 2(2): 127-137.
4. Baselga, J. A new anti-ErbB2 strategy in the treatment of cancer: prevention of ligand-dependent ErbB2 receptor heterodimerization. *Cancer cell* 2002; 2(2): 93-95.
5. Citri, A., Skaria, K. B., Yarden, Y. The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp. Cell. Res.* 2003; 284(1): 54-65.
6. Franklin, M. C., Carey, K. D., Vajdos, F. F., Leahy, D. J., de Vos, A. M. et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer cell* 2004; 5(4): 317-328.
7. Ménard, S., Tagliabue, E., Campiglio, M., Pupa, S. M. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J. Cell. Physio.* 2000; 182(2): 150-162.
8. Graus-Porta, D., Beerli, R. R., Daly, J. M., Hynes, N. E. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J* 1997; 16(7): 1647-1655.
9. Tzahar, E., Waterman, H., Chen, X., Levkowitz, G., Karunakaran, D. et al. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol. Cell. Biol.* 1996; 16(10): 5276-5287.

10. Yarden, Y., Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2(2): 127-137.
11. Huang, X., Gao, L., Wang, S., McManaman, J. L., Thor, A. D. 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 Res.* 2010; 70(3): 1204-1214.
12. Hynes, N. E., Stern, D. F. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1198(2-3): 165-184.
13. Nahta, R., Esteva, F. J. HER-2-Targeted Therapy: Lessons Learned and Future Directions. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(14): 5078-5084.
14. Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C., Voduc, D. et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(20): 3271-3277.
15. Cho, H. S., Mason, K., Ramyar, K. X., Stanley, A. M., Gabelli, S. B. et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 2003; 421(6924): 756-760.
16. Fendly, B. M., Winget, M., Hudziak, R. M., Lipari, M. T., Napier, M. A. et al. Characterization of Murine Monoclonal Antibodies Reactive to Either the Human Epidermal Growth Factor Receptor or HER2/neu Gene Product. *Cancer Res.* 1990; 50(5): 1550-1558.
17. Kim, H. H., Sierke, S. L., Koland, J. G. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(40): 24747-24755.
18. Soltoff, S. P., Carraway, K. L., Prigent, S. A., Gullick, W. G., Cantley, L. C. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. *Mol. Cell. Biol.* 1994; 14(6): 3550-3558.
19. Baselga, J., Swain, S. M. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat. Rev. Cancer* 2009; 9(7): 463-475.
20. Rowinsky, E. K. The erbB Family: Targets for Therapeutic Development Against Cancer and Therapeutic Strategies Using Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Annu Rev Med* 2004; 55(1): 433-457.

21. Clynes, R. A., Towers, T. L., Presta, L. G., Ravetch, J. V. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nature medicine* 2000; 6(4): 443-6.
22. Scheuer, W., Friess, T., Burtscher, H., Bossenmaier, B., Endl, J. et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res.* 2009; 69(24): 9330-9336.
23. Kwan, M. L., Kushi, L. H., Weltzien, E., Maring, B., Kutner, S. E. et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009; 11(3): R31.
24. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung [online]. Stand: 18.07.2017. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_07_20170724_abmet.pdf [Zugriff: 01.12.2017]. 2017.
25. Schrodi, S., Eckel, R., Schubert-Fritschle, G., Engel, J. Rezidivwahrscheinlichkeit und Überleben in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen 2016.
26. Rüschoff, J., Lebeau, A., Kreipe, H., Sinn, P., Gerharz, C. D. et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2017; 30(2): 217-226.
27. Schrodi, S., Eckel, R., Hölzel, D., Schubert-Fritschle, G., Engel, J. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2017; 14(02): A127.
28. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Qualitätsreport 2016 [online]. URL: https://iqtig.org/downloads/ergebnisse/qualitaetsreport/IQTIG_Qualitaetsreport-2016.pdf [Zugriff: 14.12.2017]. 2017.
29. Blows, F. M., Driver, K. E., Schmidt, M. K., Broeks, A., van Leeuwen, F. E. 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; 7(5): e1000279.

30. Chen, J. Q., Russo, J. ER α -negative and triple negative breast cancer: Molecular features and potential therapeutic approaches. *Biochim. Biophys. Acta - Reviews on Cancer* 2009; 1796(2): 162-175.
31. Dawood, S., Broglio, K., Buzdar, A. U., Hortobagyi, G. N., Giordano, S. H. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(1): 92-98.
32. Gusterson, B. A., Gelber, R. D., Goldhirsch, A., Price, K. N., Säve-Söderborgh, J. et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10(7): 1049-1056.
33. Kaplan, H. G., Malmgren, J. A., Atwood, M. T1N0 Triple Negative Breast Cancer: Risk of Recurrence and Adjuvant Chemotherapy. *Breast* 2009; 15(5): 454-460.
34. King, C. R., Kraus, M. H., Aaronson, S. A. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985; 229(4717): 974-976.
35. Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L. 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. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(19): 4265-4274.
36. Press, M. F., Bernstein, L., Thomas, P. A., Meisner, L. F., Zhou, J. Y. et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15(8): 2894-2904.
37. Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V. et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *The New England journal of medicine* 2001; 344(11): 783-792.
38. Voduc, K. D., Cheang, M. C. U., Tyldesley, S., Gelmon, K., Nielsen, T. O. et al. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(10): 1684-1691.
39. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Schwartz, J. N., Hagerty, K. L., Allred, D. C. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(1): 18-43.

40. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.0 - Aktualisierung 2017. AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL [online]. Stand: 12.2017. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html> [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
41. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. Datenbank des NCT Heidelberg - Abschlussbericht zu Projekt High RiskHER2 eBC HD. 2017.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation) [online]. Stand: 04.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2938/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_BAnz.pdf [Zugriff: 20.04.2018]. 2017.
43. Roche. Perjeta®: Fachinformation [online]. Stand: 05.2018. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 07.06.2018]. 2018.
44. Roche. Pertuzumab: EPAR Product Information. . Stand: 31.05.2018. 2018.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-032 Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem, frühem Brustkrebs. Stand: 30.06.2016. 2016.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 18.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf [Zugriff: 08.03.2018]. 2016.
47. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 10.03.2018. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.
48. Baxter Oncology. Endoxan: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2015.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

49. TEVA. Methotrexat-GRY® 5 mg/2 ml / 50 mg/2 ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.
50. Bendalis. BENDA-5 FU 50 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 05.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 06.03.2018]. 2017.
51. TEVA. Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.
52. Onkovis. Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.
53. Aventis. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2018.
54. TEVA. Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.
55. Bendalis. BENDAEPI 2 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.04.2018]. 2014.
56. TEVA. Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.
57. Roche. Herceptin® i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 10.2017. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2017.
58. Roche. Herceptin® s.c.: Fachinformation [online]. Stand: 10.2017. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2017.
59. Nahta, R., Hung, M. C., Esteva, F. J. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res.* 2004; 64(7): 2343-2346.

60. Arribas, J., Baselga, J., Pedersen, K., Parra-Palau, J. L. p95HER2 and Breast Cancer. *Cancer Res.* 2011; 71(5): 1515-1519.

61. Junttila, T. T., Akita, R. W., Parsons, K., Fields, C., Lewis Phillips, G. D. 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; 15(5): 429-440.

62. Spector, N. L., Blackwell, K. L. Understanding the Mechanisms Behind Trastuzumab Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(34): 5838-5847.

63. Baselga, J., Gelmon, K. A., Verma, S., Wardley, A., Conte, P. et al. Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(7): 1138-1144.

64. Cortes, J., Fumoleau, P., Bianchi, G. V., Petrella, T. M., Gelmon, K. et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(14): 1594-1600.

65. Friess, T., Scheuer, W., Hasmann, M. Superior anti-tumour activity after combination treatment with pertuzumab and trastuzumab against NSCLC and breast cancer xenograft tumours in: Basic science and bench to bedside (lab): Abstract 96PD from 31 st ESMO Congress 09.2006. 2006: ix58.

66. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2012; 380(9859): 25-32.

67. Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A. et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: A randomized phase II study (TRYPHAENA). *Cancer Research* 2011; 71(24).

68. Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann. Oncol.* 2013; 24(9): 2278-2284.

69. Baselga, J., Cortes, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R. et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(2): 109-119.
70. Swain, S., Kim, S., Cortes, J., Ro, J., Semiglazov, V. et al. ESMO 2014: Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC); Abstract 350O_PR, ESMO 2014 Annals of Oncology 2014; 25 (suppl. 5): v1–v41.
71. von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(2): 122-131.
72. Go, R. S., Adjei, A. A. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 409-22.
73. Vosgerau, U. Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Pertuzumab (Perjeta) zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs im Rahmen der laufenden Zulassungserweiterung bei der EMA. 2018.
74. Jantschak, F. Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Pertuzumab (Perjeta(R)) zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs im Rahmen der Einreichung zur Zulassung bei der EMA. 2017.