

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.03.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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 .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	17

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XC: Monoklonale Antikörper .....	10
Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane.....	11
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13
Tabelle 2-7: Zulassungsstatus international .....	14

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Die Paarbildung der HER-Rezeptoren führt zur Signalaktivierung in der Zelle.....	6
Abbildung 2-2: Pertuzumab blockiert die Dimerisierung von HER2 mit anderen HER-Rezeptoren.....	7
Abbildung 2-3: Pertuzumab und Trastuzumab besitzen einen komplementären Wirkmechanismus.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity / Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
ATC Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATC-Klasse	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klasse
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
d. h.	das heißt
EMA	European Medicines Agency
HDI	HER2 Dimerisierungs-Inhibitor
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
HER1	Human Epidermal Growth Factor Receptor 1
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HER3	Human Epidermal Growth Factor Receptor 3
HER4	Human Epidermal Growth Factor Receptor 4
IgG1-Fc	Immunglobulin G1- Fragment, crystallizable / kristallisierbar
MAP	Mitogen-Activated Protein / Mitogen-Aktiviertes-Protein
mg	Milligramm
ml	Milliliter
PI3K	Phosphoinositide-3-kinase / Phosphoinositid-3-Kinase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
USA	United States of America
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Pertuzumab
<b>Markenname:</b>	Perjeta®
<b>ATC-Code:</b>	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 ist der erste therapeutisch eingesetzte HER2 Dimerisierungs-Inhibitor (HDI).

Um den Wirkmechanismus von Pertuzumab genauer zu verstehen, ist eine kurze Beschreibung der HER-Rezeptorfamilie notwendig. HER1, HER2, HER3 und HER4 sind vier Zellmembranrezeptoren, über die wichtige zelluläre Signalketten ausgelöst werden (siehe Abbildung 2-1). Die Rezeptoren HER1, HER2 und HER3 spielen eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung und der Progression von Krebserkrankungen. [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. Diese intrazelluläre Rezeptorstruktur besitzt Kinase-Aktivität d. h. sie kann Proteine phosphorylieren und damit aktivieren. Es gibt zwei Ausnahmen bezüglich dieses grundsätzlichen Aufbaus: für den HER2-Rezeptor sind keine Liganden bekannt und HER3 besitzt keine Kinase-Aktivität.

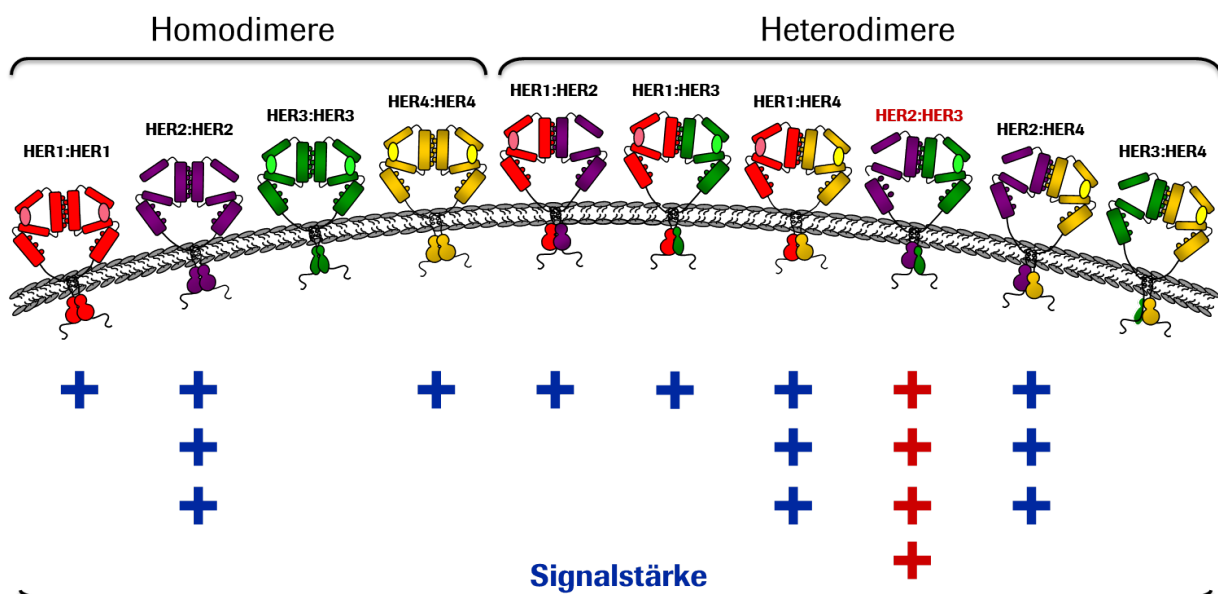


Abbildung 2-1: Die Paarbildung der HER-Rezeptoren führt zur Signalaktivierung in der Zelle

Das Andocken von Liganden an bestimmte Bindungsstellen der extrazellulären Domänen verursacht Veränderungen der Struktur der Rezeptoren und fördert die Bildung von Homodimeren und Heterodimeren. Durch nachfolgende Phosphorylierung und damit Aktivierung von Proteinen werden Signalübertragungsketten ausgelöst, die unterschiedliche zelluläre Prozesse wie z. B. Zellwachstum, -vermehrung und -überleben regulieren. [3-6] Eine

exzessive HER-Rezeptor vermittelte Signaltransduktion stimuliert die Proliferation von Tumorzellen. Die Überexpression von HER2 ist assoziiert mit aggressiven Tumortypen. [7-9]

Nicht alle der 10 möglichen HER-Dimere sind in gleichem Maße biologisch aktiv. HER2-Rezeptordimere haben eine stärkere Signalaktivität im Vergleich zu Dimeren ohne den HER2-Rezeptor. [8] HER2 und HER3 ergänzen sich ideal. HER3 bindet Liganden, hat aber keine eigene Kinase-Aktivität. Für den HER2 Rezeptor konnten keine Liganden identifiziert werden, er besitzt aber intrinsische Tyrosinkinase-Aktivität. [10-12] Das HER2/HER3 Heterodimer wird als das biologisch potenteste HER-Dimer angesehen. [5;11;13]

Pertuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an die extrazelluläre Paarbildungsdomäne (Dimerisierungsdomäne) des HER2-Rezeptors bindet. Pertuzumab verhindert so die Bildung von HER2-Dimeren mit den anderen Mitgliedern der HER-Rezeptorfamilie (HER1-4) und damit auch die Bildung des potenten HER2/HER3 Heterodimers (siehe Abbildung 2-2). [6;14;15] HER3 kann den Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Signalweg über eine direkte Bindung an eine Untereinheit des Enzyms aktivieren. [16;17] Dem PI3K-Signalweg kommt eine besondere Bedeutung in Tumorzellen zu. Die im Rahmen dieser Signalkette erfolgende Aktivierung der Akt (Serin-Threonin-Kinasen)-Familie löst eine Reihe von Prozessen aus, die die Zellzyklus-Kontrolle modifizieren, das Überleben von Tumorzellen fördern und deren Absterben unterdrücken. [18;19] Indem Pertuzumab die Bildung des HER2/HER3 Heterodimers verhindert, hemmt es die Auslösung der PI3K-Signalkette sowie des Mitogen-aktivierten-Protein (MAP) Kinase-Signalwegs, einer weiteren wichtigen intrazellulären Signalkaskade. [6;12]

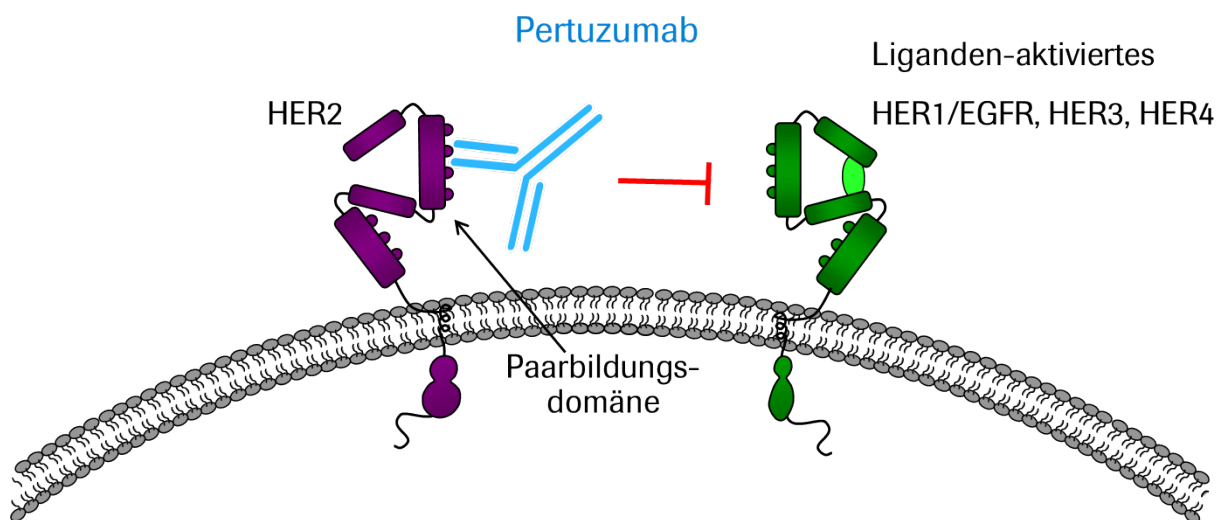


Abbildung 2-2: Pertuzumab blockiert die Dimerisierung von HER2 mit anderen HER-Rezeptoren

Zusätzlich wirkt Pertuzumab über eine Aktivierung der Antikörper-vermittelte zellulären Zytotoxizität (ADCC). Der monoklonale Antikörper Pertuzumab enthält eine IgG1-Fc Struktur. Immuneffektorzellen wie natürliche Killerzellen erkennen diese Struktur über einen



Rezeptor an ihrer Zelloberfläche, so dass ein Angriff auf die Zielzelle, in diesem Fall die Tumorzelle, erfolgt. [20]

*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.*

Für Pertuzumab besteht eine Zulassung zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen 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.

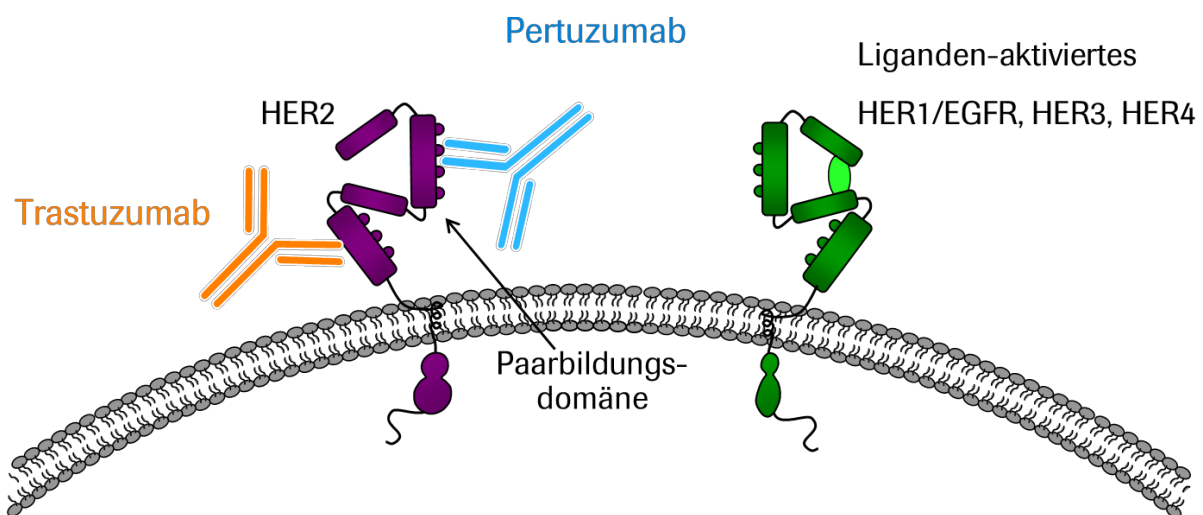


Abbildung 2-3: Pertuzumab und Trastuzumab besitzen einen komplementären Wirkmechanismus

Ca. 18-20 % der Mammakarzinome sind HER2-positiv, d. h. sie zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. [21-25] Dies ist assoziiert mit einer ungünstigen Prognose im Sinne eines erhöhten Rezidivrisikos, eines verringerten Progressionsfreien Überlebens und geringeren Gesamtüberlebens. [7;25-36] Die Überexpression von HER2 bietet aber auch die Möglichkeit einer zielgerichteten, HER2-spezifischen Therapie.

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der hochspezifisch an eine extrazelluläre Domäne des HER2-Rezeptors bindet (siehe Abbildung 2-3). Trastuzumab verhindert die Abspaltung der extrazellulären HER2-Domäne und damit die Entstehung eines aktiven Rezeptorfragments, hemmt die intrazelluläre Signaltransduktion

über HER2, die ohne das Andocken spezifischer Liganden erfolgt, und vermittelt eine Aktivierung der Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC). [37-39] Eine Trastuzumab-basierte Therapie ist heute Standard bei der Behandlung von Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom. Die klinische Anwendung von Trastuzumab resultiert in signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Therapieergebnisse in der präoperativen, adjuvanten und palliativen Situation. [33;35;40-49] Dennoch sind mehr als 50 % der Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom innerhalb von 12 Monaten nach einer solchen Therapie progredient. [33;35] Zudem sprechen nicht alle Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom auf die Behandlung mit Trastuzumab an. [50-52]

Pertuzumab und Trastuzumab binden an unterschiedliche Domänen des HER2-Rezeptors und wirken komplementär (siehe Abbildung 2-3). [2;14;20;31;53] Beide erreichen zusammen eine vollständigere Blockade der HER2-vermittelten Signaltransduktion als jede Substanz alleine. Trastuzumab kann die Liganden-aktivierte Bildung der Heterodimere HER2/HER3 oder HER2/HER1 nicht verhindern, mit deren Hilfe sich Tumorzellen der Wirkung von Trastuzumab entziehen können. [2;30;34] Pertuzumab bindet spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne des HER2-Rezeptors und verhindert damit die Bildung von HER2-Dimeren mit den anderen Mitgliedern der HER-Rezeptorfamilie und damit auch die Bildung des biologisch wirksamsten HER2/HER3-Dimers. Dadurch werden wichtige Signalwege synergistisch gehemmt, welche die Proliferation und das Überleben von Krebszellen u.a. bei Brustkrebs vermitteln. [3-6;12] Außerdem aktivieren Pertuzumab und Trastuzumab die Antikörper-vermittelte Zytotoxizität.

Die duale Antikörpertherapie mit Pertuzumab und Trastuzumab ermöglicht aufgrund ihrer komplementären Wirkung eine effektivere Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs. Evidenz für den Synergismus von Pertuzumab und Trastuzumab liegt aus in-vitro und in-vivo-Studien sowie aus klinischen Phase-II-Studien bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom vor. [20;53-58] Die Ergebnisse der Phase-III-Zulassungsstudie CLEOPATRA bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom zeigten, dass die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu einer Erstlinien-Kombinationstherapie mit Docetaxel und Trastuzumab das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verlängerte. [59]

Zwei Arzneimittel der ATC-Klasse L01CD Taxane (Docetaxel, Paclitaxel) und ein Arzneimittel der ATC-Klasse L01XC Monoklonale Antikörper (Trastuzumab) besitzen ebenfalls eine explizite Zulassung zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs. Beide Zytostatika sind in Kombination mit Trastuzumab zugelassen.

Jedoch besteht nur für Pertuzumab eine Zulassung zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen 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 (Tabelle 2-3).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L01XC01	Edrecolomab	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet, außer Vertrieb.	[60]
L01XC02	Rituximab	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet	[61]
L01XC03	Trastuzumab	„Herceptin ist zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert: – 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.“	[62]
L01XC04	Alemtuzumab	Die Marktzulassung wurde auf Antrag des pU zurückgezogen.	[63]
L01XC05	Gemtuzumab ozogamicin	Keine Zulassung (CHMP Negative Opinion 20 September 2007)	[64]
L01XC06	Cetuximab	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet	[65]
L01XC07	Bevacizumab	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet.	[66]
L01XC08	Panitumumab	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet.	[67]
L01XC09	Catumaxomab	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet.	[68]
L01XC10	Ofatumumab	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet.	[69]
L01XC11	Ipilimumab	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet.	[70]
L01XC12	Brentuximab vedotin	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet.	[71]
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.“	[72;73]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L01CD01	Paclitaxel	„Paclitaxel Onkovis ist zur <i>First-line</i> Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patienten, 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).“	[74]
L01CD01	Paclitaxel nab-Albumin	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet.	[75]
L01CD02	Docetaxel	„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.“	[76]
L01CD03	Paclitaxel poliglumex	Zulassungsantrag wurde zurückgezogen.	[77]
L01CD04	Cabazitaxel	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet.	[78]

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
„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.“	04.03.2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu dem Arzneimittel Pertuzumab. [72]

### 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 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: 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 2-6 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.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-5). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.*

Tabelle 2-7: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
USA	<p>“PERJETA is a HER2/neu receptor antagonist indicated in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have not received prior anti-HER2 therapy or chemotherapy for metastatic disease.”</p> <p><u>Übersetzung:</u>            PERJETA ist ein HER2/neu Rezeptor-antagonist der in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert ist, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie gegen die metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p>	08. Juni 2012	A
Schweiz	<p>„Perjeta ist in Kombination mit Herceptin und Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasierendem oder lokal rezidivierendem nicht resezierbarem Brustkrebs indiziert, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.“</p>	13. August 2012	A
Mexiko	<p>“Perjeta is indicated in combination with Herceptin and docetaxel for patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer, who have not received previous treatment or whose disease has relapsed after adjuvant therapy.”</p> <p><u>Übersetzung:</u>            Perjeta ist in Kombination mit Herceptin und Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor keine Behandlung erhalten haben oder deren Erkrankung nach einer adjuvanten Therapie wieder aufgetreten ist.</p>	26. September 2012	A
Macao	<p>“Perjeta is indicated in combination with Herceptin and docetaxel for patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer, who have not received previous anti-HER2 therapy or chemotherapy for their metastatic disease.”</p> <p><u>Übersetzung:</u>            Perjeta ist in Kombination mit Herceptin und Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie gegen ihre metastasierte</p>	3. Dezember 2012	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Erkrankung erhalten haben.		
Bahrain	<p>“Perjeta is indicated in combination with Herceptin and docetaxel for the treatment of patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer who have not received prior chemotherapy for their metastatic disease.”</p> <p><u>Übersetzung:</u> Perjeta ist in Kombination mit Herceptin und Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p>	6. Dezember 2012 (conditional approval = auflagengebundene Zulassung)	
Uruguay	<p>[Tradename] is indicated in combination with Herceptin and docetaxel for patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer, who have not received previous treatment or whose disease has relapsed after adjuvant therapy.</p> <p><u>Übersetzung:</u> (Handelsname) ist in Kombination mit Herceptin und Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor keine Behandlung erhalten haben oder deren Erkrankung nach einer adjuvanten Therapie wieder aufgetreten ist.</p>	26. Dezember 2012	A
<p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-6; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben. Stand der Tabelle: 09.01.2013</p>			

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Quellen, die für die Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der internationalen Zulassungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie (soweit bereits veröffentlicht) die Produktinformationen des jeweiligen Landes:

- USA: Highlights of Prescribing information [79]
- Schweiz: Arzneimittelfachinformation [80]
- Mexiko: Fachinformation [81]
- Macao: Produktinformation [82]



- Bahrain: Produktinformation [83]
- Uruguay: Produktinformation [84]

### **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 für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Pertuzumab 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 (Q4/2012). Der Zulassungsstatus wurde der Fachinformation des genannten Wirkstoffes entnommen (siehe Quellenangabe beim entsprechenden Wirkstoff).

Die Quellen, die für die Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der internationalen Zulassungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie (soweit bereits veröffentlicht) die Produktinformationen des jeweiligen Landes. In Macao und Uruguay wird der Beipackzettel ebenfalls als Produktinformation genutzt. Das Datum des Beipackzettels ist November 2011, da der Text schon Teil der Antragsunterlagen zur Marktzulassung war.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Gullick WJ. The Type 1 growth factor receptors and their ligands considered as a complex system. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8(2):75-82.
- (2) Rowinsky EK. Signal Events: Cell Signal Transduction and Its Inhibition in Cancer. *The Oncologist* 2003; 8(suppl 3):5-17.
- (3) Agus DB, Akita RW, Fox WD, Lewis GD, Higgins B, Pisacane PI 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 KB, Yarden Y. The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Experimental Cell Research* 2003; 284(1):54-65.
- (6) Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer cell* 2004; 5(4):317-328.
- (7) Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1198(2-3):165-184.
- (8) Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol* 2000; 182(2):150-162.
- (9) Nahta R, Esteva FJ. HER-2-Targeted Therapy. *Clinical Cancer Research* 2003; 9(14):5078-5084.
- (10) 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; 16(7):1647-1655.
- (11) Tzahar E, Waterman H, Chen X, Levkowitz G, Karunakaran D, Lavi S et al. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Molecular and Cellular Biology* 1996; 16(10):5276-5287.
- (12) Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(2):127-137.
- (13) 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; 70(3):1204-1214.
- (14) Cho HS, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney DW et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 2003; 421(6924):756-760.
- (15) Fendly BM, Winget M, Hudziak RM, Lipari MT, Napier MA, Ullrich A. Characterization of Murine Monoclonal Antibodies Reactive to Either the Human Epidermal Growth Factor Receptor or HER2/neu Gene Product. *Cancer Research* 1990; 50(5):1550-1558.
- (16) Kim HH, Sierke SL, Koland JG. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. *Journal of Biological Chemistry* 1994; 269(40):24747-24755.
- (17) Soltoff SP, Carraway KL, Prigent SA, Gullick WG, Cantley LC. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. *Molecular and Cellular Biology* 1994; 14(6):3550-3558.
- (18) Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(7):463-475.
- (19) 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; 55(1):433-457.
- (20) Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009; 69(24):9330-9336.
- (21) Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1652-1654.
- (22) Holbro T, Beerli RR, Maurer F, Koziczak M, Barbas CF, III, Hynes NE. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(15):8933-8938.
- (23) 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; 28(4):865-871.
- (24) 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; 20(14):3095-3105.
- (25) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2007; 131(1):18-43.
- (26) 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; 7(5):e1000279.
- (27) Chen JQ, Russo J. ER $\alpha$  negative and triple negative breast cancer: Molecular features and potential therapeutic approaches. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2009; 1796(2):162-175.
- (28) 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; 28(1):92-98.
- (29) Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-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; 10(7):1049-1056.
- (30) Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. T1N0 Triple Negative Breast Cancer: Risk of Recurrence and Adjuvant Chemotherapy. *The Breast Journal* 2009; 15(5):454-460.
- (31) 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; 28(20):3271-3277.
- (32) King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985; 229(4717):974-976.
- (33) 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; 23(19):4265-4274.
- (34) 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; 15(8):2894-2904.
- (35) 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; 344(11):783-792.
- (36) 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; 28(10):1684-1691.

- (37) Arribas J, Baselga J, Pedersen K, Parra-Palau JL. p95HER2 and Breast Cancer. *Cancer Research* 2011; 71(5):1515-1519.
- (38) 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; 15(5):429-440.
- (39) 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; 27(34):5838-5847.
- (40) Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 2005; 23(10):2162-2171.
- (41) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(9):2639-2648.
- (42) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712):377-384.
- (43) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(8):1231-1238.
- (44) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1659-1672.
- (45) Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1673-1684.
- (46) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1273-1283.
- (47) Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9555):29-36.
- (48) Smith IE. Efficacy and safety of Herceptin in women with metastatic breast cancer: results from pivotal clinical studies. *Anticancer Drugs* 2001; 12 Suppl 4:S3-10.

- (49) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):719-726.
- (50) Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9(1):16-32.
- (51) Gajria D, Chandarlapaty S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(2):263-275.
- (52) Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(25):3366-3373.
- (53) Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res* 2004; 64(7):2343-2346.
- (54) Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D 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. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(7):1138-1144.
- (55) Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot X 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.
- (56) 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<sup>st</sup> ESMO Congress. *Annals of Oncology* 2006. 17[suppl 9], ix58.
- (57) Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC 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 Oncol* 2012; 13(1):25-32.
- (58) Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R 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). San Antonio Breast Cancer Symposium, December 6-11, 2011. San Antonio, TX.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (59) 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.
- (60) Fricke U, Zawinell A, WiDO. Anatomisch-Therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V [online] 11.2007. URL: [http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf\\_arzneimittel/wido\\_arz\\_atc-beschluss\\_1107.pdf](http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_atc-beschluss_1107.pdf) [Aufgerufen am 18.10.2012].
- (61) Roche. MabThera® Fachinformation [online] 06.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 18.10.2012].
- (62) Roche. Herceptin® 150 mg Fachinformation [online] 02.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 29.08.2012].
- (63) EMA. Marktrücknahme in Europa von MabCampth (Alemtuzumab) [online] 08.2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000353/human\\_med\\_000896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000353/human_med_000896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [Aufgerufen am 18.10.2012].
- (64) EMA. Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorisation for Mylotarg (Gemtuzumab ozogamicin) [online] 01.2008. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/000705/WC500070678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000705/WC500070678.pdf) [Aufgerufen am 07.01.2012].
- (65) Merck. Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung Fachinformation [online] 08.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 18.10.2012].
- (66) Roche. Avastin® Fachinformation [online] 09.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 18.10.2012].
- (67) Amgen. Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat Fachinformation [online] 06.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 18.10.2012].
- (68) Fresenius Biotech. Removab 50 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 09.2011. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 18.10.2012].
- (69) GlaxoSmithKline. Arzerra® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 07.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 18.10.2012].
- (70) Bristol-Myers Squibb. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 06.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 18.10.2012].
- (71) EMA. Positive CHMP Opinion für Adcetris (Brentuximab vedotin) [online] 07.2012. URL: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/0024>

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [55/smops/Positive/human\\_smop\\_000403.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human](#) [Aufgerufen am 18.10.2012].
- (72) Roche. Perjeta<sup>®</sup> 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Draft Fachinformation Deutschland 02.2013
- (73) EMA. CHMP Opinion für Perjeta<sup>®</sup> (Pertuzumab) [online] 12.2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002547/WC500136257.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002547/WC500136257.pdf) [Aufgerufen am 11.01.2013].
- (74) Onkovis. Paclitaxel onkovis Fachinformation [online] 07.2010. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.11.2012].
- (75) Celgene. Abraxane 5 mg/ml Fachinformation [online] 04.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.11.2012].
- (76) Sanofi Aventis. Taxotere 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 07.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.11.2012].
- (77) EMA. Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisation application for Opaxio paclitaxel poliglumex [online] 10.2009. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2010/01/WC500060347.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/01/WC500060347.pdf) [Aufgerufen am 14.11.2012].
- (78) Sanofi. JEVTANA<sup>®</sup> 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 09.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.11.2012].
- (79) Genentech. Perjeta highlights of prescribing information [online] 06.2012. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125409lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125409lbl.pdf) [Aufgerufen am 15.11.2012].
- (80) Roche. Perjeta Fachinformation des Arzneimittel-Kompodium der Schweiz<sup>®</sup> [online] 08.2012. URL: <http://www.kompodium.ch/mpro/mnr/23613/pdf/de> [Aufgerufen am 15.11.2012].
- (81) Roche. Perjeta Fachinformation Mexico 09.2012.
- (82) Roche. Perjeta<sup>®</sup> Product Information Macao 11.2011.
- (83) Roche. Perjeta<sup>®</sup> Product Information EFA/English Bahrain 08.2012.
- (84) Roche. Perjeta<sup>®</sup> Product Information Uruguay 11.2011.