

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Neratinib (Nerlynx®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.11.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	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.....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel zur gegen HER2 gerichteten adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms, Stand 10/2019	11
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zur adjuvanten Behandlung des HER2-positiven, frühen Mammakarzinoms zugelassenen Wirkstoffe	13
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von HER-gerichteten Therapien inkl. Neratinib..... 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Anthrazyklin-/Cyclophosphamid-Therapie
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
Akt	Proteinkinase B
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBC	Early breast cancer (Frühes Mammakarzinom)
EGF	Epidermal growth factor (Epidermaler Wachstumsfaktor)
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
ERBB	Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog; Synonym: HER
ERK	Extracellular signal-regulated kinases
G1/S-Phase	Gap 1-/Synthese-Phase
G2-Phase	Gap 2-Phase (Zellzyklus-Interphase 2)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HB-EGF	Heparin-binding EGF-like growth factor (Heparin bindender, EGF-ähnlicher Wachstumsfaktor)
HER	Human epidermal growth factor receptor (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; Synonym: ERBB)
HR-Status, HR-positiv	Hormonrezeptor-Status, Hormonrezeptor-positiv
JAK	Januskinase
MAPK	Mitogen-activated protein kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase)
mTOR	Mammalian target of rapamycin

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

NGR	Neuregulin
PI3K	Phosphatidylinositol-3'-Kinase
PKC	Proteinkinase C
PLC γ	Phospholipase C- γ
PTEN	Phosphatase-und-Tensin-Homolog
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat sarcoma
RNS	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TGF	Transforming growth factor (Transformierender Wachstumsfaktor)
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:	Neratinib
Handelsname:	Nerlynx®
ATC-Code:	L01XE45

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
15869040	EU/1/18/1311/001	40 mg (Jede Filmtablette enthält Neratinibmaleat in einer Menge, die 40 mg Neratinib entspricht)	180 Tabletten

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.

Zelloberflächenrezeptoren spielen allgemein eine wichtige Rolle bei zahlreichen zellulären Prozessen wie der Zelldifferenzierung, der Zellproliferation und der Zellzykluskontrolle (1, 2).

Die Rezeptor-Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren setzt sich zusammen aus dem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR; Synonym: HER1, ERBB1), dem humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2; Synonym: erythroblastic leukaemia viral oncogene homolog [ERBB]), HER3 und HER4 (Synonym: ERBB3 bzw. ERBB4).

Diese Transmembranrezeptoren besitzen eine intrinsische Tyrosin-Kinase-Aktivität und sind sich strukturell ähnlich: extrazellulär befindet sich eine für die Ligandenbindung verantwortliche Domäne, es folgt eine die Zellmembran durchspannende Domäne und intrazellulär schließt sich eine zytoplasmatische Domäne an. Lediglich für HER3 konnte bislang nur eine geringe bis keine Tyrosin-Kinase-Aktivität nachgewiesen werden. Während die Transmembrandomäne eine wichtige Rolle bei der Dimerisierung mit anderen Rezeptoren spielt, hat die zytoplasmatische Domäne eine Tyrosin-Kinase-Funktion sowie Phosphorylierungsstellen für die Interaktion mit intrazellulären Botenstoffen (1, 3-6). Durch die Bindung von Liganden an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors und eine nachfolgende Dimerisierung (Homo- und Heterodimerisierung) wird die Kinasefunktion der Rezeptoren aktiviert. Allein für HER2 konnte bislang kein Ligand identifiziert werden. Dieser Rezeptor fungiert durch Heterodimerisierung mit anderen Rezeptoren der ERBB-Familie als Co-Rezeptor (7).

Bei verschiedenen Krebsarten, wie beispielsweise dem Mammakarzinom, dem Lungenkarzinom oder dem Magenkarzinom, konnten bereits somatische Mutationen in HER2 nachgewiesen werden (3, 8). Beim Mammakarzinom ist bei etwa 15-20% der Patienten HER2 überexprimiert (9, 10).

Eine Überexpression von HER2 führt dazu, dass andere Rezeptoren der ERBB-Familie mit HER2 dimerisieren und so auch ohne Bindung ihres spezifischen Liganden aktiviert werden. Daraufhin werden Signalkaskaden ausgelöst, die über den Mitogen-activated protein kinase

(Mitogen-aktivierte Proteinkinase, MAPK)-Signalweg zu einer gesteigerten Zellproliferation und über den Phosphatidylinositol-3'-Kinase (PI3K)/Proteinkinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR)-Signalweg zu einer Inhibierung der Apoptose führen (11). Diese Überexpression ist mit einem aggressiven Krankheitsverlauf und einer schlechten Prognose assoziiert (12). Folglich stellt HER2 ein relevantes Ziel für Therapieansätze des Mammakarzinoms dar. Beispielsweise bindet der humanisierte monoklonale Antikörper Trastuzumab an die extrazelluläre Domäne von HER2 und verhindert so – neben weiteren Wirkmechanismen – die Aktivierung des Rezeptors (7).

Wirkmechanismus von Neratinib

Das Molekül Neratinib ist ein oral verfügbarer, potenter und irreversibler pan-HER-Inhibitor und greift in die Auslösung der MAPK- und PI3K/Akt/mTOR-Signalkaskaden ein: Durch die kovalente, d. h. irreversible, Bindung an einen konservierten Cystein-Rest in der Adenosin-triphosphat (ATP)-Bindungstasche von EGFR (HER1), HER2 und HER4 inhibiert Neratinib die Autophosphorylierung der Rezeptoren. Somit wird die nachfolgende Signaltransduktion und Aktivierung der MAPK- und PI3K/Akt/mTOR-Signalwege inhibiert, es kommt zu einem Arrest des Zellzyklus in der Gap 1/Synthese (G1/S)-Phase und daraufhin zur Apoptose der Zelle (Abbildung 2-1) (7, 13).

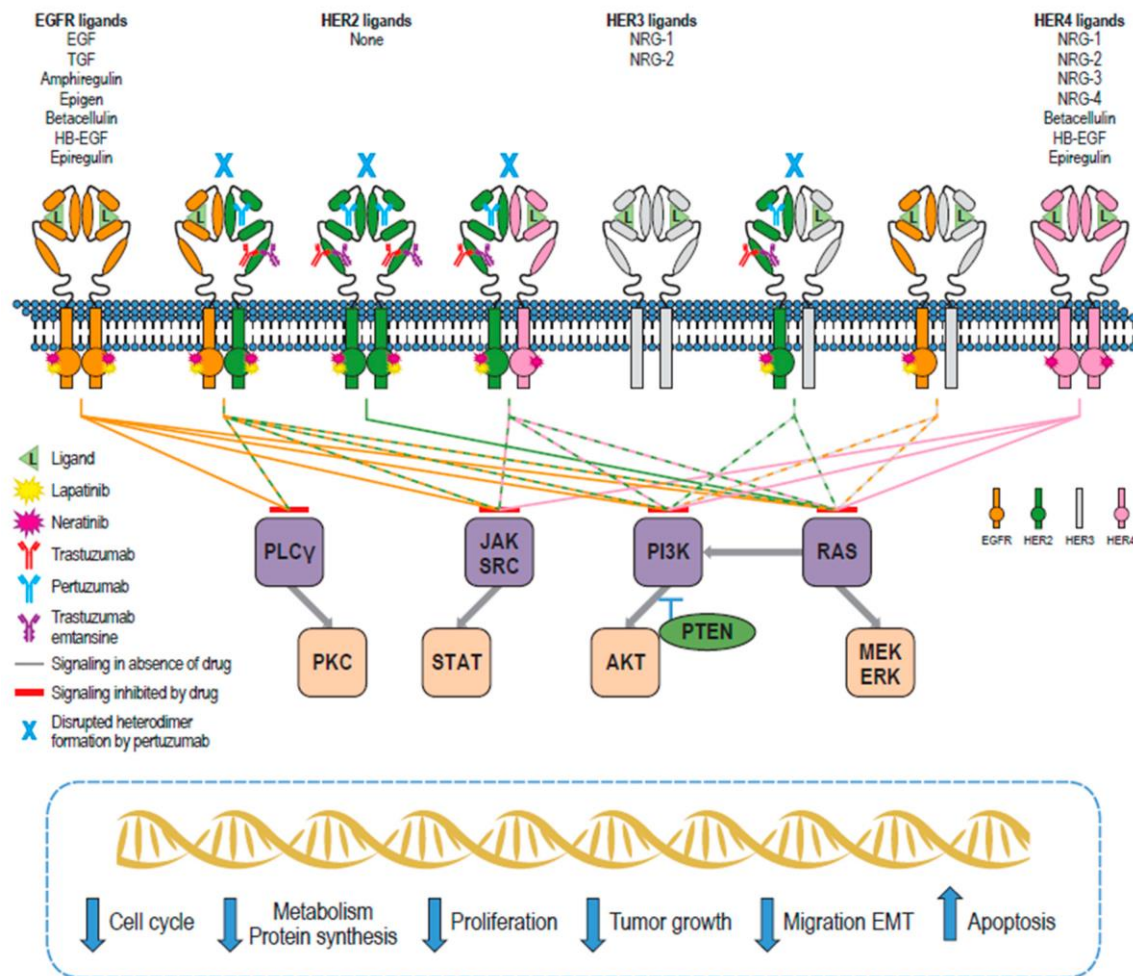


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von HER-gerichteten Therapien inkl. Neratinib

AKT: Proteinkinase B; EGF: Epidermaler Wachstumsfaktor; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ERK: Extracellular signal-regulated kinases; HB-EGF: Heparin bindender, EGF-ähnlicher Wachstumsfaktor; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; JAK: Januskinase; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; NRG: Neuregulin; PI3K: Phosphatidylinositol-3'-Kinase; PKC: Proteinkinase C; PLC γ : Phospholipase C- γ ; PTEN: Phosphatase-und-Tensin-Homolog; STAT: Signal transducer and activator of transcription; TGF: Transforming growth factor; RAS: Rat sarcoma

Quelle: (14)

In vitro-Daten zeigen, dass Neratinib auch in Zelllinien mit einer primären oder erworbenen Resistenz gegen Trastuzumab noch wirksam ist. Verschiedene Mechanismen, die zu einer Resistenz gegen Trastuzumab führen, wurden bereits beschrieben (15). Unter anderem kann es zur Entstehung eines trunkierten HER2-Rezeptors kommen, dem die extrazelluläre Bindungsstelle für Antikörper fehlt (16). Auch eine „Downstream“-Aktivierung des PI3K/Akt-Signalweges durch Mutationen oder eine Aktivierung von HER-Rezeptoren durch Wegfall des negativen Feedbacks im Akt-Signalweg sind möglich (17-19). Da Neratinib die Autophosphorylierung und damit die Tyrosin-Kinase-Aktivität der ERBB-Rezeptoren auf breiter Basis intrazellulär hemmt, wird davon ausgegangen, dass gegen Trastuzumab resistente Rezeptoren weiterhin sensitiv gegenüber Neratinib sind (11, 15).

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.

Neratinib ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben (20). Somit bildet Neratinib als **extendierte Adjuvanz** eine neue Therapielinie in der adjuvanten Behandlung des frühen HER2-positiven, HR-positiven Mammakarzinoms.

Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Neratinib

Zur adjuvanten Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms empfehlen nationale und internationale Leitlinien übereinstimmend eine gegen HER2-gerichtete Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und ggf. in Sequenz nach einem Anthrazyklin. Liegt ein hohes Rezidiv-Risiko vor, ist eine duale Blockade unter Hinzunahme von Pertuzumab möglich. Eine endokrine Therapie soll bei positivem HR-Status unter Berücksichtigung des Menopausenstatus erfolgen. Für eine **extendierte adjuvante**, gegen HER2-gerichtete Therapie gibt es bisher in Leitlinien nur Empfehlungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel Neratinib (21-26). Im Folgenden werden daher alle Arzneimittel dargestellt, die für eine **gegen HER2 gerichtete adjuvante** Therapie derzeit in Deutschland zugelassen sind. Auf die Darstellung der endokrinen Begleittherapie HR-positiver Patientinnen wird verzichtet, da sie auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nicht in die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Anwendungsgebiet mit einbezogen wurde (27). In Tabelle 2-3 sind die in Deutschland zugelassenen, gegen HER2 gerichteten Therapien und Chemotherapeutika inklusive Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem Code (ATC-Code), einem beispielhaften Handelsnamen und dem jeweiligen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation gelistet.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel zur gegen HER2 gerichteten adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms, Stand 10/2019

Wirkstoff ATC-Code	Handelsname ^a	Relevantes Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1)
Monoklonale Antikörper		
Trastuzumab L01XC03	Herceptin [®]	<p><u>„Brustkrebs im Frühstadium</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). - 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 Trastuzumab, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). <p>Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).“ (28)</p>
Pertuzumab L01XC13	Perjeta [®]	<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). - adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“ (29)
Anthrazykline^b		
Doxorubicin (polyethylen- glykosiliert, liposomal) L01DB01	Caelyx [®]	<p>„Caelyx ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko [...]“ (30) <p><i>Anmerkung: Doxorubicin kommt auch beim frühen Mammakarzinom zum Einsatz. Siehe Trastuzumab: „nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel“; siehe auch Doxorubicin als Hydrochlorid (28).</i></p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff ATC-Code	Handelsname ^a	Relevantes Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1)
Doxorubicin (hydrochlorid) L01DB01	Doxorubicinhydrochlorid Teva®	„Anwendungsgebiete: - Mammakarzinom - [...]“ (31)
Epirubicin L01DB03	Epirubicin oncovis	„Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: - Mammakarzinom - [...]“ (32)
Platinverbindungen^b		
Carboplatin L01XA02	Carbomedac®	<i>Anmerkung:</i> <i>Carboplatin ist per se nicht zugelassen für die Behandlung des Mammakarzinoms, jedoch in Kombination mit Trastuzumab (28).</i>
Stickstofflost-Analoga^b		
Cyclophosphamid L01AA01	ENDOXAN Lyophilisat	„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 [...]“ (33)
Taxane^b		
Paclitaxel L01CD01	Paclitaxel Ribosepharm	„Paclitaxel Ribosepharm ist indiziert zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.“ (34)
Docetaxel L01CD02	Docetaxel-ratiopharm®	„Brustkrebs: Docetaxel 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 der Fachinformation).“ (35)
<p>a: Es ist jeweils nur ein Handelsname beispielhaft genannt (Ausnahme: Doxorubicin).</p> <p>b: Für die seit vielen Jahren zugelassenen Chemotherapeutika ist das Anwendungsgebiet breit formuliert und wird nicht weiter hinsichtlich HER2-Status oder dem Einsatz in der adjuvanten Therapie differenziert.</p> <p>AC: Anthrazyklin-/Cyclophosphamid-Therapie; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; EBC: Frühes Mammakarzinom; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor</p>		

Wirkmechanismen der zur adjuvanten Behandlung des HER2-positiven, frühen Mammakarzinoms zugelassenen Wirkstoffe

In Tabelle 2-4 werden die Wirkmechanismen der Substanzen, die zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen, HER2-positiven Patienten mit frühem Mammakarzinom zugelassen sind, anhand der Ausführungen in den Fachinformationen dargestellt.

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zur adjuvanten Behandlung des HER2-positiven, frühen Mammakarzinoms zugelassenen Wirkstoffe

Wirkstoff ATC-Code	Handelsname ^a	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation (Abschnitt 5.1)
Monoklonale Antikörper		
Trastuzumab L01XC03	Herceptin [®]	„Trastuzumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die Subdomäne IV, eine Juxtamembranregion in der extrazellulären Domäne von HER2. Die Bindung von Trastuzumab an HER2 inhibiert das Liganden-unabhängige HER2-Signal und verhindert die proteolytische Spaltung dieser extrazellulären Domäne, ein Aktivierungsmechanismus von HER2. Dementsprechend wurde sowohl in In-vitro-Versuchen als auch am Tier nachgewiesen, dass Trastuzumab die Proliferation menschlicher Tumorzellen, die HER2 überexprimieren, hemmt. Darüber hinaus ist Trastuzumab ein hochwirksamer Mediator für Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC). In vitro wurde belegt, dass im Vergleich zu Krebszellen ohne HER2-Überexpression eine Trastuzumab-vermittelte ADCC vorzugsweise an HER2-überexprimierenden Krebszellen wirksam wird.“ (28)
Pertuzumab L01XC13	Perjeta [®]	„Pertuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne (Subdomäne II) des menschlichen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptorproteins 2 (HER2) bindet und dabei die ligandenabhängige Heterodimerisierung von HER2 mit anderen Rezeptoren der HER-Rezeptorfamilie, einschließlich EGFR, HER3 und HER4, hemmt. Dadurch hemmt Pertuzumab die ligandenabhängige intrazelluläre Signalübertragung über zwei wesentliche Signalwege, den der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAP) und den der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K). Die Hemmung dieser Signalwege kann jeweils zu zellulärem Wachstumsstopp bzw. Apoptose führen. Darüber hinaus ist Pertuzumab ein Mediator für antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC). Während Pertuzumab allein die Proliferation menschlicher Tumorzellen hemmte, erhöhte die Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab signifikant die antitumorale Aktivität in HER2-überexprimierenden Heterotransplantatmodellen.“ (29)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff ATC-Code	Handelsname ^a	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation (Abschnitt 5.1)
Anthrazykline		
Doxorubicin (polyethylen- glykosiliert, liposomal) L01DB01	Caelyx®	„Der wirksame Bestandteil von Caelyx ist Doxorubicin-HCl, ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum, das aus <i>Streptomyces peucetius var. caesius</i> gewonnen wird. Der genaue antitumorale Wirkungsmechanismus von Doxorubicin ist nicht bekannt. Es wird allgemein angenommen, dass die Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Das ist wahrscheinlich die Folge der Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNS-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird.“ (30)
Doxorubicin (hydrochlorid) L01DB01	Doxorubicinhydrochlorid Teva®	„Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazykline und ist ein zytostatisches Antibiotikum, das aus Kulturen von <i>Streptomyces peucetius var. caesius</i> isoliert wurde. Es wird mittlerweile semisynthetisch aus Daunorubicin hergestellt. Doxorubicin ist stark geweberendezend. Die biologische Aktivität von Doxorubicin wird dessen DNA-Bindungs-fähigkeit zugeschrieben, die zur Hemmung des für die DNA-Replikation und DNA-Transkription unverzichtbaren enzymatischen Systems führt. Die Blockierung des Zellzyklus scheint während der S-Phase und der Mitose am stärksten zu sein, jedoch wurde eine Hemmung auch während anderen Zellzyklusphasen beobachtet.“ (31)
Epirubicin L01DB03	Epirubicin oncovis	„Epirubicin ist ein 4-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin. Die pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen anderer Anthrazykline. Epirubicin ist allen Phasen des Zellzyklus aktiv und zeigt maximale zytotoxische Effekte in der S-G2-Phase des Zellzyklus. Der exakte antineoplastische Wirkungsmechanismus nicht vollständig geklärt, beruht jedoch höchstwahrscheinlich auf der Fähigkeit durch Interkalation zwischen DNA-Basenpaaren Komplexe mit der DNA zu bilden. Dies führt zu einer sterischen Behinderung der DNA- und RNA-Synthese. Die Interkalation scheint ferner mit dem Topoisomerase-DNA-„cleavable complex“ zu interferieren. Weitere Wirkmechanismen, die diskutiert werden, sind die Bildung freier Radikale, eine direkte Membranwirkung sowie Chelatbildung mit Metall-Ionen. [...]“ (32)
Platinverbindungen		
Carboplatin L01XA02	Carbomedac®	„[...] Carboplatin verfügt über ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin, d. h. es bewirkt vorwiegend eine Vernetzung zwischen DNS-Strängen und innerhalb eines DNS-Stranges selbst. Unabhängig vom Implantationsort wies Carboplatin eine mit Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit bei einer Vielzahl von Tumoren auf. Mittels alkalischer Elution und Untersuchungen zur DNS-Bindung konnten die qualitativ vergleichbaren Wirkmechanismen von Carboplatin und Cisplatin nachgewiesen werden. Wie Cisplatin verursacht Carboplatin Veränderungen in der superhelikalen Struktur der DNS, die einem „Effekt der Verkürzung der DNS“ entsprechen.“ (36)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff ATC-Code	Handelsname ^a	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation (Abschnitt 5.1)
Stickstofflost-Analoga		
Cyclophosphamid L01AA01	ENDOXAN Lyophilisat	„[...] Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen (”cross-links”). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklus-phasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch.“ (33)
Taxane		
Paclitaxel L01CD01	Paclitaxel Ribosepharm	„Paclitaxel ist ein neuer antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulin-Dimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Astren während der Mitose.“ (34)
Docetaxel L01CD02	Docetaxel-ratiopharm®	„Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente. In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist.“ (35)
a: Es ist jeweils nur ein Handelsname beispielhaft genannt (Ausnahme: Doxorubicin). ADCC: Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; DNS: Desoxyribonukleinsäure; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; PI3K: Phosphatidylinositol-3'-Kinase; RNS: Ribonukleinsäure		

Wirkmechanismen monoklonaler Antikörper

Derzeit sind in Deutschland zwei monoklonale, gegen HER2 gerichtete Antikörper für die Therapie des frühen Mammakarzinoms zugelassen: Trastuzumab und Pertuzumab. Beide Antikörper binden an die extrazelluläre Domäne von HER2.

Die Wirkung von **Trastuzumab** beruht auf der Antikörper-abhängigen zellvermittelten Zytotoxizität, der Hemmung der Homo- bzw. Heterodimerisierung von HER2 und der Blockade der nachfolgenden Signaltransduktion (37). Trastuzumab wird in der adjuvanten sowie neoadjuvanten und post-neoadjuvanten Therapie, initial eingebettet in ein Chemotherapie-Regime, eingesetzt: im Anschluss an ein Therapieregime mit einem Anthrazyklin (Doxorubicin

und Cyclophosphamid) oder zeitgleich mit einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel oder Docetaxel und Carboplatin) (28).

Pertuzumab verhindert die Dimerisierung von HER2 mit anderen Liganden-aktivierten HER-Rezeptoren, vor allem mit HER3, durch die Bindung an ein anderes HER2-Epitop als Trastuzumab (38-40). Da beide Antikörper an unterschiedliche Epitope binden und komplementäre Wirkmechanismen aufweisen, bietet die Kombination beider Wirkstoffe eine bessere HER2-Blockade und resultiert in einer verstärkten Antitumoraktivität (41, 42). Diese Kombination ist für Patientinnen mit einem hohen Rezidiv-Risiko angezeigt (29). Wie zuvor für Trastuzumab geschildert, kommt Pertuzumab ebenso in der adjuvanten, neoadjuvanten und post-neoadjuvanten Situation zum Einsatz.

Wirkmechanismen mit Trastuzumab (und ggf. Pertuzumab) kombinierbarer Chemotherapeutika

Siehe Tabelle 2-4.

Alle genannten Therapieoptionen kommen zur **adjuvanten, neo-adjuvanten und post-neoadjuvanten Therapie** des frühen, HER2-positiven Mammakarzinoms in Frage. Das zu bewertende Arzneimittel Neratinib schließt sich an diese Therapien als **extendierte Adjuvanz** an. Bislang wird Neratinib als einziges Arzneimittel zur extendierten adjuvanten Therapie des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms in den Leitlinien erwähnt (21-23, 25).

Weitere Wirkstoffe zur Behandlung des HER2 positiven Mammakarzinoms

Ein weiterer gegen HER2 gerichteter Wirkstoff ist **Lapatinib**. Ähnlich wie Neratinib bindet Lapatinib in die intrazelluläre ATP-Bindungstasche von EGFR und HER2 (43). Bislang ist Lapatinib allerdings nur zur Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms zugelassen (44).

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)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Nerlynx ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben.	nein	31.08.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor			

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

Grundlage für die in Tabelle 2-5 gemachten Angaben ist die aktuell gültige Fachinformation (20).

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.

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.

2.3 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 zugelassenen Arzneimittel wurden mithilfe des Arzneimittel-Informationssystems (AMIS) (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) ermittelt. Die Wirkmechanismen wurden der jeweiligen Fachinformation der Arzneimittel entnommen. Ergänzend wurden Fachartikel und nationale bzw. internationale Leitlinien hinzugezogen, die durch eine orientierende Recherche ermittelt wurden.

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. Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*. 1990;61(2):203-12.
2. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001;411(6835):355-65.
3. Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics. *Cancer Cell*. 2014;25(3):282-303.
4. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 2010;141(7):1117-34.
5. Gullick WJ. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: alternative strategies for targeting the epidermal growth factor system in cancer. *Breast Cancer Res*. 2001;3(6):390-4.
6. Lyu H, Han A, Polsdofer E, Liu S, Liu B. Understanding the biology of HER3 receptor as a therapeutic target in human cancer. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(4):503-10.
7. Rabindran SK, Discafani CM, Rosfjord EC, Baxter M, Floyd MB, Golas J, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res*. 2004;64(11):3958-65.
8. Koboldt et al. (Cancer Genome Atlas Network). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.

9. Ahn ER, Vogel CL. Dual HER2-targeted approaches in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):371-83.
10. Saini KS, Azim HA, Jr., Metzger-Filho O, Loi S, Sotiriou C, de Azambuja E, et al. Beyond trastuzumab: new treatment options for HER2-positive breast cancer. *Breast.* 2011;20 Suppl 3:S20-7.
11. Luque-Cabal M, Garcia-Tejjido P, Fernandez-Perez Y, Sanchez-Lorenzo L, Palacio-Vazquez I. Mechanisms Behind the Resistance to Trastuzumab in HER2-Amplified Breast Cancer and Strategies to Overcome It. *Clin Med Insights Oncol.* 2016;10(Suppl 1):21-30.
12. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82.
13. Wissner A, Mansour TS. The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer. *Arch Pharm (Weinheim).* 2008;341(8):465-77.
14. Collins DM, Conlon NT, Kannan S, Verma CS, Eli LD, Lalani AS, et al. Preclinical Characteristics of the Irreversible Pan-HER Kinase Inhibitor Neratinib Compared with Lapatinib: Implications for the Treatment of HER2-Positive and HER2-Mutated Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(6).
15. Canonici A, Gijzen M, Mullooly M, Bennett R, Bouguern N, Pedersen K, et al. Neratinib overcomes trastuzumab resistance in HER2 amplified breast cancer. *Oncotarget.* 2013;4(10):1592-605.
16. Arribas J, Baselga J, Pedersen K, Parra-Palau JL. p95HER2 and breast cancer. *Cancer Res.* 2011;71(5):1515-9.
17. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, Madiredjo M, Hijmans EM, Beelen K, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell.* 2007;12(4):395-402.
18. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell.* 2004;6(2):117-27.
19. Gijzen M, King P, Perera T, Parker PJ, Harris AL, Larijani B, et al. HER2 phosphorylation is maintained by a PKB negative feedback loop in response to anti-HER2 herceptin in breast cancer. *PLoS Biol.* 2010;8(12):e1000563.
20. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Nerlynx® 40 mg Filmtabletten (Neratinib). Stand Oktober 2019.
21. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Version 2019.1. 2019. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf. [Zugriff am: 09.10.2019]
22. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019.
23. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(23):2433-43.

24. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, August 2019 AWMF Registernummer 032-045OL. 2019. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. [Zugriff am: 09.10.2019]
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 3.2019). 2019. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. [Zugriff am: 04.11.2019]
26. Wörmann B, Aebi, S., Decker, T., Fehm, T., Greil, R., Harbeck, N., et al., Onkopedia Leitlinie – Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 29.05.2019]
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV-Beratungsanforderung 2019-B-163. 2019.
28. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v. Stand Juli 2019.
29. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta® (Pertuzumab). Stand März 2019.
30. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Doxorubicin). Stand Mai 2018.
31. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Mai 2016.
32. Onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin oncovis 2 mg/ml Injektionslösung. Stand Mai 2014.
33. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Cyclophosphamid). Stand Mai 2015.
34. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm (Paclitaxel). Stand Mai 2019.
35. ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand März 2019.
36. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Carboplatin). Stand Februar 2019.
37. Ligibel JA, Winer EP. Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2002;29(3 Suppl 11):38-43.
38. 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):127-37.
39. Baselga J, Cortes 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;366(2):109-19.
40. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(7):463-75.
41. Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E, Pham T, Munroe X, Hoeflich KP, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy. *Cancer Res.* 2008;68(14):5878-87.
42. 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):9330-6.

43. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66(3):1630-9.
44. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tyverb[®] 250 mg Filmtabletten (Lapatinib). Stand Mai 2019.