

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla[®])

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.01.2020

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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody-Drug-Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ADCC	Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical-Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code)
DM1	Derivat von Maytansin
EBC	Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs)
Fc	Fragment crystallisable
HER (1, 2, 3, 4)	Human Epidermal Growth Factor Receptor (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); (1, 2, 3, 4)
IgG	Immunglobulin G
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MBC	Metastatic Breast Cancer (metastasierter Brustkrebs)
pCR	Pathological Complete Response (pathologische Komplettremission)
PI3K	Phosphoinositide-3-kinase (Phosphoinositid-3-Kinase)
PZN	Pharmazentralnummer
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trastuzumab Emtansin
Handelsname:	Kadcyla® 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats Kadcyla® 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
ATC-Code:	L01XC14

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
02589385	EU/1/13/885/001	100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Nach Zubereitung enthält eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung 20 mg/ml Trastuzumab Emtansin)	1 Durchstechflasche
02589439	EU/1/13/885/002	160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Nach Zubereitung enthält eine Durchstechflasche mit 8 ml Lösung 20 mg/ml Trastuzumab Emtansin)	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.

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate, ADC) und der erste Vertreter dieser Klasse zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren. Seit November 2013 ist Trastuzumab Emtansin mit nachfolgender Indikation zugelassen: „Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder

- eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder
- ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.“ [1]

Bei T-DM1 sind der gegen den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-gerichtete, humanisierte, monoklonale Antikörper Trastuzumab und die potente zytotoxische Substanz DM1 (Derivat von Maytansin) über ein Thioether-Molekül, den sogenannten Linker, stabil zu einem Gesamtmolekül verbunden. [1, 2] T-DM1 bietet so eine erweiterte zielgerichtete Therapiestrategie für die Behandlung HER2-positiver Mammakarzinome. [1, 2]

Aufgrund seiner Antikörperkomponente bindet T-DM1 selektiv am HER2-Rezeptor und entfaltet die von Trastuzumab bekannte Antitumorwirkung über eine Markierung der HER2-positiven Zelle für den Angriff und die Zerstörung durch das körpereigene Immunsystem

sowie über eine Hemmung intrazellulärer Signalwege, die für die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen verantwortlich sind.

An den HER2-Rezeptor gebundenes T-DM1 wird zudem selektiv in die HER2-positive Zelle aufgenommen. [2-4] Nach Aufnahme in die Zielzelle wird der potente zytotoxische Wirkstoff DM1 freigesetzt und stört über eine Hemmung der Polymerisation der Mikrotubuli den Aufbau und die Dynamik des für die Zellteilung notwendigen Spindelapparates, was zum Tod der Zelle führt. [2-5] Eine mögliche Abspaltung von DM1 außerhalb der HER2-positiven Zelle wird durch den hochstabilen Linker verhindert. [2]

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

Zelluläre Zielstruktur HER2

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

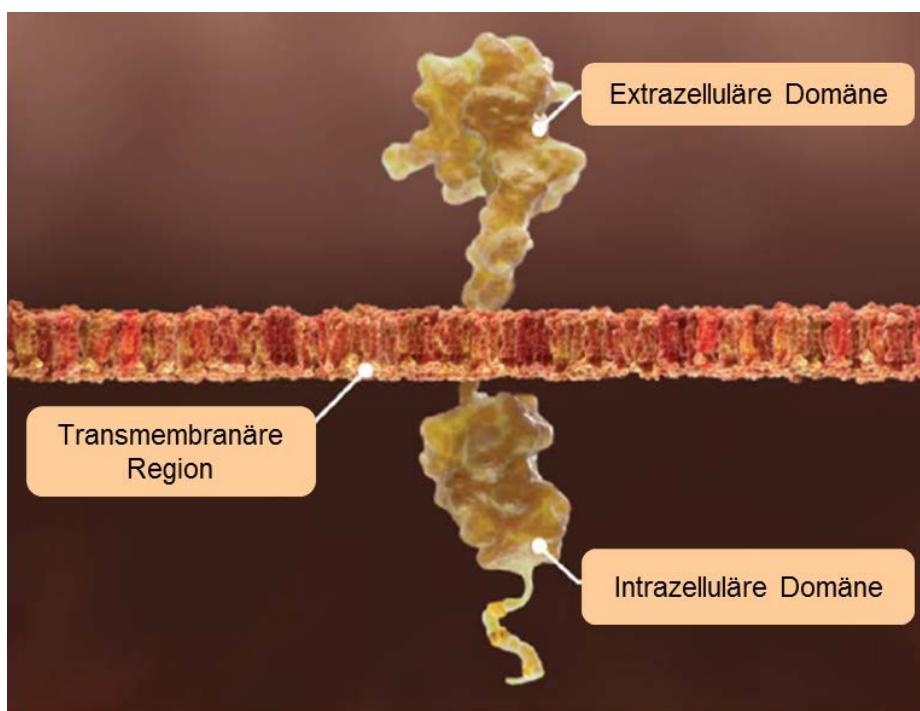


Abbildung 2-1: Der HER2-Rezeptor modifiziert nach Burstein et al. [7]

Das Andocken bestimmter Moleküle, sogenannter Liganden, an eine spezifische Bindungsstelle der extrazellulären Domäne verursacht Veränderungen der Rezeptorstruktur

und fördert die Bildung von Rezeptordimeren, die dann von der Zelle internalisiert werden. Diese Dimerbildung kann grundsätzlich zwischen allen Rezeptoren der HER-Familie stattfinden. Es bilden sich jedoch bevorzugt Dimere zwischen HER2-Rezeptoren (Abbildung 2-1). Durch die Dimerbildung wird die intrazelluläre Rezeptorstruktur aktiviert und kann ihrerseits Proteine phosphorylieren bzw. aktivieren und damit wichtige Signalübertragungskaskaden, wie den Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)- und den HER3/Phosphoinositid3-kinase (PI3K)-Signalweg, auslösen. [6, 8] Diesen kommt in Tumorzellen eine besondere Bedeutung für die Regulation zellulärer Prozesse wie Zellwachstum, -differenzierung und -überleben zu. [6, 8-11] Der HER2-Rezeptor kann auch ohne den Zwischenschritt der Ligandenbindung Dimere bilden und damit intrazelluläre Signalwege anstoßen. [8, 12] Normalerweise besitzen Zellen nur eine relativ geringe Anzahl an HER2-Rezeptoren. Die Überexpression von HER2 auf malignen Zellen ist mit aggressiven Tumortypen assoziiert. [13-15] Sie resultiert in einer übermäßigen Signalübertragung, unkontrollierter Zellvermehrung und einer Hemmung des programmierten Zelltodes, der sogenannten Apoptose. [8, 10, 11]

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

Wirkmechanismus des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats T-DM1

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

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

Nachdem T-DM1 an den HER2-Rezeptor gebunden hat, wird der HER2-Rezeptor/T-DM1-Komplex mittels Endozytose in die Tumorzelle aufgenommen. Der Komplex unterliegt einem proteolytischen Abbau in den Lysosomen. Dadurch wird der aktive zytotoxische Metabolit, Lysin-gebundenes Emtansin, bestehend aus Lysin, dem Thioether-Linker und dem Zytotoxin DM1, freigesetzt. [2-4]

DM1 wird aus Maytansinol, einem Strukturanalogon des Toxins Maytansin, hergestellt. [2, 5] Maytansinoide sind hochpotente Mitosehemmstoffe, die ähnlich wie Vincaalkaloide die Polymerisation von Mikrotubuli verhindern und diese dadurch destabilisieren. [5, 20] Für das Maytansinoid DM1 wurde z.B. durch *in vitro*-Versuche eine 24- bis 270-fach höhere Zytotoxizität im Vergleich zu Paclitaxel nachgewiesen. [3] Sein hohes zytotoxisches Potential macht DM-1 zur idealen Wirkstoffkomponente von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten. Mit konventionellen und in der onkologischen Therapie üblicherweise systemisch verabreichten Zytostatika als Bestandteil von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten war es zuvor nicht möglich, in den Zielzellen therapeutische Konzentrationen des Zytotoxins zu erreichen. Dies gelingt jedoch mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das Maytansinoid als Wirkstoffkomponente enthält. [5]

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

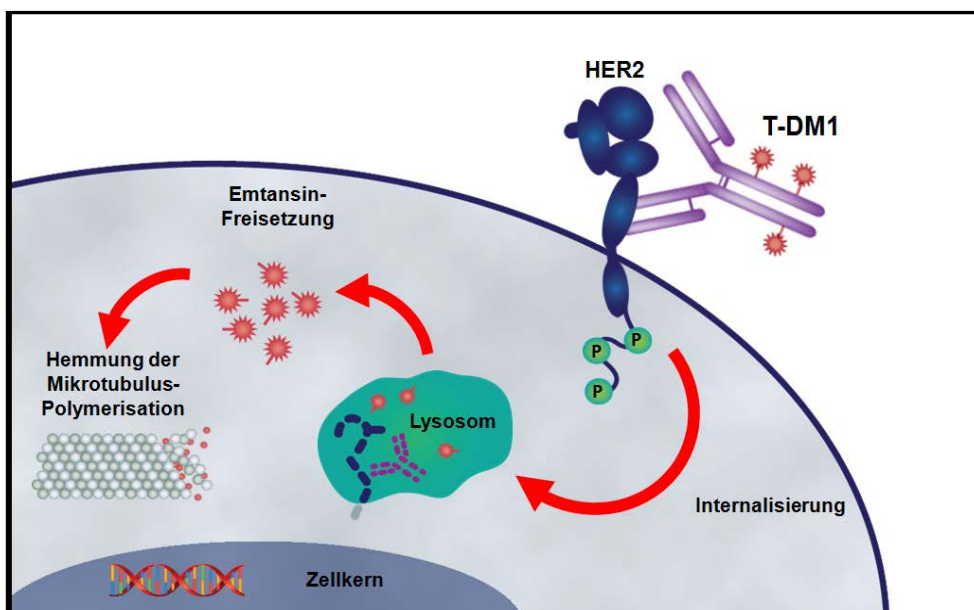


Abbildung 2-2: T-DM1 - Struktur und Wirkmechanismus nach LoRusso et al. [4]

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; T-DM1: Trastuzumab Emtansin

T-DM1 wirkt auch bei HER2-positiven Zellen, die aufgrund alternativer oder aberranter Aktivierung des PI3K-Signalwegs eine Insensitivität gegenüber Trastuzumab zeigen. [3, 21-27] Eine solche Insensitivität aufgrund bestimmter Mutationen bzw. Deletionen kann schon zu Beginn einer Anti-HER2-Therapie bestehen oder sich in deren Verlauf entwickeln. [24-27]

Die Effektivität von T-DM1 wurde für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs und Progress nach einer vorherigen Anti-HER2-Therapie nachgewiesen. [28] Auch für die adjuvante Therapie von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen und somit keine pathologische Komplettremission (pCR) erreicht haben, zeigt T-DM1 eine signifikant bessere Wirksamkeit als der bisherige Standard Trastuzumab. [29] Dies hat am 18.12.2019 zur Zulassung von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla[®]) in diesem Anwendungsgebiet geführt.

T-DM1 stellt damit eine neue, zielgerichtete Therapieoption zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium dar, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen. Die effektive zielgerichtete Antikörperbasierte Therapie gegen HER2 wird durch einen selektiven zytotoxischen Angriff auf die HER2-positiven Zielzellen ergänzt. Aufgrund der selektiven Aufnahme von T-DM1 in die HER2-überexprimierende Zelle, der Freisetzung des aktiven zytotoxischen Metaboliten und dessen chemischer Struktur in der Zielzelle, wird eine systemische Belastung der Patienten durch das potente Zytotoxin DM1 deutlich reduziert.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 2-3: 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
<u>„Brustkrebs im Frühstadium (EBC- Early Breast Cancer)</u> Kadcylla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.“	nein	18.12.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs); HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Grundlage für die in Tabelle 2-3 gemachten Angaben ist die aktuell gültige Fachinformation zu dem Arzneimittel Trastuzumab Emtansin. [1]

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 2-4 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p><u>„Metastasierter Brustkrebs (MBC – Metastatic Breast Cancer)</u> Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder • ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.“ 	15.11.2013
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; MBC = Metastatic Breast Cancer (Metastasierter Brustkrebs)	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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 2-4 gemachten Angaben ist die aktuelle Fachinformation zu dem Arzneimittel Trastuzumab Emtansin. [1]

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 Trastuzumab Emtansin wurde auf die Fachinformation sowie auf Sekundärliteratur zurückgegriffen.

Der ATC-Code des Wirkstoffs wurde auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO) recherchiert.

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. Roche Registration GmbH. Kadcyła[®]: Fachinformation [online]. Stand: 12.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.01.2020]. 2019.
2. Phillips, G. D. L., Li, G., Dugger, D. L., Crocker, L. M., Parsons, K. L. et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008; 68(22): 9280-9290.
3. Junttila, T. T., Li, G., Parsons, K., Phillips, G. D. L., Sliwkowski, M. X. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 128(2): 347-356.
4. LoRusso, P. M., Weiss, D., Guardino, E., Girish, S., Sliwkowski, M. X. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17(20): 6437-6447.
5. Chari, R. V., Martell, B. A., Gross, J. L., Cook, S. B., Shah, S. A. et al. Immunoconjugates containing novel maytansinoids: promising anticancer drugs. *Cancer Res.* 1992; 52(1): 127-131.
6. Yarden, Y., Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2(2): 127-137.
7. Burstein, H. J. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(16): 1652-4.
8. 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.

9. Campos, S. M. Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Strategies for Advanced Breast Cancer. *Cancer Invest.* 2008; 26(8): 757-768.
10. 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.
11. Baselga, J., Swain, S. M. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat. Rev. Cancer* 2009; 9(7): 463-475.
12. 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.
13. Nahta, R., Esteva, F. J. HER-2-Targeted Therapy; Lessons Learned and Future Directions. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(14): 5078-5084.
14. Ménard, S., Tagliabue, E., Campiglio, M., Pupa, S. M. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J. Cell. Physiol.* 2000; 182(2): 150-162.
15. 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.
16. Molina, M. A., Codony-Servat, J., Albanell, J., Rojo, F., Arribas, J. et al. Trastuzumab (Herceptin), a Humanized Anti-HER2 Receptor Monoclonal Antibody, Inhibits Basal and Activated HER2 Ectodomain Cleavage in Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 2001; 61(12): 4744-4749.
17. Cooley, S., Burns, L. J., Repka, T., Miller, J. S. Natural killer cell cytotoxicity of breast cancer targets is enhanced by two distinct mechanisms of antibody-dependent cellular cytotoxicity against LFA-3 and HER2/neu. *Exp. Hematol.* 1999; 27(10): 1533-1541.
18. Lazar, G. A., Dang, W., Karki, S., Vafa, O., Peng, J. S. et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006; 103(11): 4005-4010.
19. Sliwkowski, M. X., Lofgren, J. A., Lewis, G. D., Hotelling, T. E., Fendly, B. M. et al. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin. Oncol.* 1999; 26(4 Suppl 12): 60-70.

20. Issell, B. F., Crooke, S. T. Maytansine. *Cancer Treat. Rev.* 1978; 5(4): 199-207.
21. Barok, M., Tanner, M., Köninki, K., Isola, J. Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res.* 2011; 13(2): R46.
22. Eichhorn, P. J., Gili, M., Scaltriti, M., Serra, V., Guzman, M. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BEZ235. *Cancer Res.* 2008; 68(22): 9221-9230.
23. Nagata, Y., Lan, K. H., Zhou, X., Tan, M., Esteva, F. J. et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004; 6(2): 117-127.
24. Tsang, R. Y., Finn, R. S. Beyond trastuzumab: novel therapeutic strategies in HER2-positive metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 2012; 106(1): 6-13.
25. Vu, T., Claret, F. X. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front. Oncol.* 2012; 2: 62.
26. Wilken, J. A., Maihle, N. J. Primary trastuzumab resistance: new tricks for an old drug. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1210: 53-65.
27. Wong, H., Leung, R., Kwong, A., Chiu, J., Liang, R. et al. Integrating molecular mechanisms and clinical evidence in the management of trastuzumab resistant or refractory HER-2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist* 2011; 16(11): 1535-1546.
28. Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M. et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(19): 1783-1791.
29. von Minckwitz, G., Huang, C. S., Mano, M. S., Loibl, S., Mamounas, E. P. et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(7): 617-628.