

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tucatinib (TUKYSA®)

Seagen Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.03.2021

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 | 10 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 11 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 12 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 12 |

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: Berechnete IC ₅₀ -Werte für Tucatinib, Lapatinib und Neratinib in einem Kinase-Assay mit rekombinantem HER2 und EGFR | 9 |
| Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 11 |
| Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Tucatinib | 8 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| AKT | Proteinkinase B |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| EGFR | Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal growth factor receptor</i>) |
| ErbB | Erythroblastenleukämie virales Onkogen-Homolog (<i>Erythroblastic leukaemia viral oncogene homolog</i>) |
| HER2 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>) |
| HER3 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 (<i>Human epidermal growth factor receptor 3</i>) |
| HER4 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 4 (<i>Human epidermal growth factor receptor 4</i>) |
| IC ₅₀ | Mittlere inhibitorische Konzentration (<i>Half maximal inhibitory concentration</i>) |
| MAPK | Mitogen-aktivierte Proteinkinase |
| MEK | MAPK/ERK-Kinase |
| PI3K | Phosphatidylinositid-3-Phosphat-Kinase |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| Raf | <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i> |
| Ras | <i>Rat sarcoma</i> |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |
| RTK | Rezeptor-Tyrosinkinase |
| TKI | Tyrosinkinase-Inhibitor |

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: | Tucatinib |
| Handelsname: | TUKYSA® |
| ATC-Code: | L01EH03 |

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 |
|---------------------------|------------------|------------------|---------------|
| 16945151 | EU/1/20/1526/001 | 50 mg Tucatinib | 88 Tabletten |
| 16945168 | EU/1/20/1526/002 | 150 mg Tucatinib | 84 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.

Tucatinib ist ein neuartiger effektiver, oral verfügbarer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) mit hoher Selektivität für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, HER2). Tucatinib wird eingesetzt in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben [1].

HER2 spielt eine Rolle in der intrazellulären Signaltransduktion

HER2 gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) oder HER Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK), die insgesamt vier Mitglieder umfasst: EGFR (Synonyme: HER1 / Erythroblastenleukämie virales Onkogen-Homolog, ErbB1), HER2 (Synonyme: neu / ErbB2), HER3 (Synonym: ErbB3) und HER4 (Synonym: ErbB4) [2-4]. Die RTKS der HER-Familie sind an grundlegenden Prozessen wie dem Wachstum, der Differenzierung und dem Überleben von Zellen beteiligt, indem sie als Antwort auf extrazelluläre Stimuli intrazelluläre Signalwege aktivieren. Sind diese HER-vermittelten Signalwege übermäßig aktiv, kann die Entstehung und Metastasierung maligner Tumore die Folge sein. So spielt eine Amplifikation des HER2-Gens und eine damit einhergehende Überexpression des HER2-Proteins eine Rolle bei der Pathogenese des im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Subtyp des Brustkrebses, aber auch bei Tumoren des Ösophagus und des Gastrointestinaltraktes [5-7].

Die strukturell ähnlichen HER-Proteine sind Transmembranproteine. Sie bestehen aus einer extrazellulären Liganden-Bindedomäne, einer Transmembrandomäne sowie einer intrazellulären Kinase-Domäne. Die Aktivierung der HER-Tyrosinkinasen beginnt mit Bindung eines Liganden an die extrazelluläre Domäne, woraufhin sich Homo- oder Heterodimere zusammenfinden, was wiederum zur Aktivierung der intrazellulären Kinase-Domäne führt. Durch gegenseitige Phosphorylierung der beiden Tyrosinkinasen des Homo- oder Heterodimers wird schließlich die Bindung von Adapterproteinen und damit die nachgeschaltete Signalkaskade stimuliert [8]. Im Gegensatz zu den anderen Mitgliedern der HER-Familie wird das HER2-Monomer nicht durch Bindung eines Liganden aktiviert, sondern liegt in einem konstitutiv aktiven Zustand vor. Die Signaltransduktion über HER2-Homodimere verläuft also Ligandenunabhängig. An der Liganden-abhängigen Signaltransduktion nimmt HER2, das von allen

HER-Tyrosinkinase die höchste katalytische Aktivität aufweist, ebenfalls teil, indem es Heterodimere, beispielsweise mit HER3 bildet [8, 9].

Zu den Signalwegen, die durch die HER-Tyrosinkinase aktiviert werden, gehören der MAPK- (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) und der PI3K (Phosphatidylinositid-3-Kinase) / Protein-kinase B (AKT)-Signalweg, die wichtige zelluläre Prozesse wie das Überleben und die Proliferation von Zellen regulieren (s. Abbildung 2-1) [10].

Aggressives Tumorwachstum und ein erhöhtes Risiko für Hirnmetastasen sind Charakteristika des HER2-positiven Brustkrebs

Etwa 15–20 % aller Tumore der Brust weisen eine durch Amplifikation des HER2-Gens bedingte Überexpression des HER2-Proteins auf [5, 11, 12]. In HER2-positiven Tumorzellen führt die erhöhte Anzahl an HER2-Monomeren dazu, dass sich selbst in Abwesenheit eines Liganden HER2-Homo- und Heterodimeren bilden, wodurch es zu einer konstitutiven Aktivierung der nachgeschalteten Signalkaskaden und damit letztlich zu gesteigerter Zellproliferation und Metastasierung kommt (siehe Abbildung 2-1) [10].

HER2-positive Tumore zeichnen sich im Vergleich zu HER2-negativen Tumoren durch ein aggressiveres Tumorwachstum aus und wurden ursprünglich mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Zeit bis zur Progression in Zusammenhang gebracht [5]. Ein positiver HER2-Status geht außerdem mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen einher, die bei etwa 30 bis 50 % der Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Verlauf der Erkrankung auftreten [13-15]. Mögliche Ursachen für diesen Zusammenhang sind einerseits der biologische Tropismus der HER2-positiven Erkrankung und andererseits die limitierte Wirksamkeit bisher verfügbarer HER2-gerichteter Therapien im zentralen Nervensystem [16, 17].

HER2 ist nicht nur prognostischer Faktor, sondern auch wichtiger Angriffspunkt für die zielgerichtete Therapie des HER2-positiven Brustkrebs. Als HER2-gerichtete Wirkstoffe kommen dabei grundsätzlich monoklonale anti-HER2-Antikörper wie Trastuzumab oder Pertuzumab oder *small molecule* RTKs wie Neratinib oder Lapatinib zum Einsatz. Trastuzumab und Pertuzumab binden an unterschiedliche Epitope der extrazellulären Domäne des HER2-Monomers und blockieren so die Bildung von HER2-Homodimeren (Trastuzumab) bzw. Heterodimeren (Pertuzumab) [18, 19]. Lapatinib und Neratinib hemmen die Kinase-Funktion der intrazellulären Domäne von HER2. Diese beiden TKIs sind jedoch im Gegensatz zu Tucatinib nicht spezifisch für HER2. Lapatinib ist ein Inhibitor sowohl der Kinase-Domäne von HER2- als auch von EGFR (HER1) [20]. Neratinib hemmt neben HER2- auch EGFR (HER1) und HER4 [21].

Für eine duale HER2-Inhibition können zwei komplementäre Wirkmechanismen, d.h. zwei verschiedene monoklonale Antikörper oder ein monoklonaler anti-HER2-Antikörper mit einem TKI mit dem Ziel eines synergistischen anti-tumoralen Effektes kombiniert werden.

Tucatinib ist ein effektiver und selektiver HER2-Inhibitor

Tucatinib ist ein neuartiger, effektiver, oral verfügbarer TKI mit hoher Selektivität für HER2. Basierend auf der chemischen Struktur des Tucatinib-Moleküls bindet Tucatinib reversibel an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindetasche des HER2-Moleküls und hemmt so kompetitiv dessen Kinase-Aktivität nach Homo- oder Heterodimerisierung. In Folge dessen werden Tumorstadium und Metastasierung gehemmt (siehe Abbildung 2-1) [22].

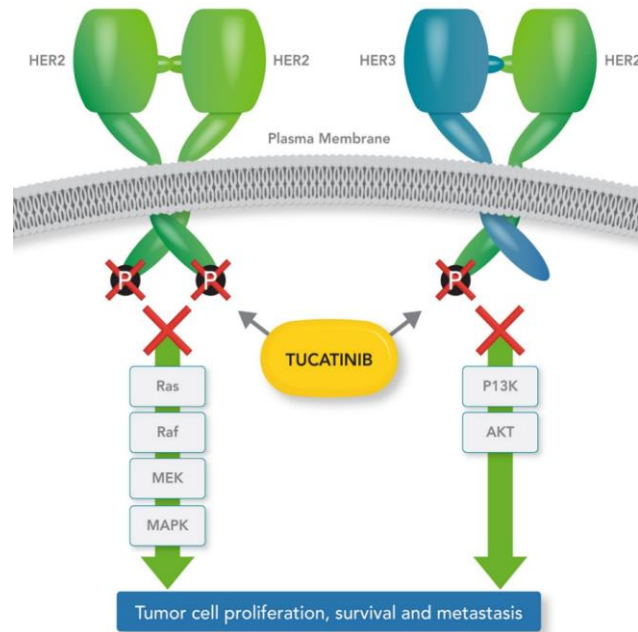


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Tucatinib

Quelle: Eigene Darstellung. HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HER3 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 3; Ras = *Rat sarcoma*; Raf = *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* MEK = MAPK/ERK-Kinase; MAPK = Mitogen-aktivierte Proteinkinase; PI3K = Phosphatidylinositid-3-Kinase; AKT = Proteinkinase

In vitro hemmt Tucatinib, bereits in niedrigen Konzentrationen im einstelligen nanomolaren Bereich die Phosphorylierung von rekombinatem HER2, wie der in einem Kinase-Assay ermittelte IC_{50} -Wert (*half maximal inhibitory concentration*) von 6,9 nmol/l zeigt (Tabelle 2-3). EGFR wird dagegen erst bei einer mehr als 50-mal höheren Tucatinib-Konzentration inhibiert. Aus den IC_{50} -Werte für Lapatinib und Neratinib geht dagegen Selektivität für HER2 hervor.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Berechnete IC₅₀-Werte für Tucatinib, Lapatinib und Neratinib in einem Kinase-Assay mit rekombinantem HER2 und EGFR

| Wirkstoff | HER2 _{IC50} [nmol/l] | EGFR _{IC50} [nmol/l] |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|
| Tucatinib | 6,9 | 449 |
| Lapatinib | 109 | 48 |
| Neratinib | 5,6 | 1,8 |

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; EGFR = Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IC₅₀ = Mittlere inhibitorische Konzentration (*Half maximal inhibitory concentration*)
 Quelle: Kulukian et al. 2020 [22]

In zellulären Signaltransduktions-Assays zeigt Tucatinib eine etwa 1000-mal höhere Selektivität für HER2 als für EGFR. Durch die hohe Selektivität für HER2 unterscheidet sich Tucatinib von den bisher verfügbaren TKIs Neratinib und Lapatinib, die sowohl HER2 als auch EGFR inhibieren [22]. Die für die EGFR-Inhibition typischen Nebenwirkungen wie Ekzeme und mitunter schwere Diarrhö stellen eine Limitation der Anwendung von Neratinib und Lapatinib dar [20, 21] und sind entsprechend der hochselektiven Ausrichtung auf den HER2 Rezeptor bei Tucatinib nicht zu erwarten.

Auf zellulärer Ebene hemmt Tucatinib die Proliferation HER2-positiver Brustkrebszelllinien und induziert den Zelltod. In vivo verlangsamt Tucatinib das Wachstum HER2-positiver Tumore, einschließlich intrakranieller Tumore in Xenograft-Mausmodellen. Dabei ist Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab oder einer zytotoxischen Chemotherapie effektiver als die jeweiligen Einzelsubstanzen [22].

Synergistische anti-tumorale Wirkung durch Kombination von Tucatinib mit Trastuzumab und Capecitabin

Im metastasierten Stadium verläuft die HER2-positive Brustkrebserkrankung trotz zielgerichteter Therapien bei nahezu allen Patienten progredient [23, 24]. Als ein Grund für die beobachtete Therapieresistenz wird eine primäre oder erworbene Resistenz gegenüber der Therapie mit HER2-spezifischen Antikörpern diskutiert [7]. Erfahrungen aus bisherigen klinischen Studien zeigen, dass die duale HER2-Inhibition durch Kombination zweier unterschiedlicher HER2-gerichteter Wirkstoffe deren Wirksamkeit weiter verbessern kann [23, 25]. Die Kombination des *Small Molecule* TKI Tucatinib mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab stellt dementsprechend eine Strategie dar, durch Verwendung eines alternativen Wirkmechanismus eine Resistenz gegenüber der Antikörper-vermittelten Inhibition des HER2-Rezeptors zu überwinden [26].

Das durch die hohe Selektivität für HER2 potentiell günstige Toxizitätsprofil von Tucatinib ermöglicht die Hinzunahme einer zytotoxischen Chemotherapie wie Capecitabin, das im Gewebe enzymatisch in 5-Fluorouracil (5-FU) umgesetzt wird und anti-neoplastisch wirkt, indem es in die Nukleosid-Synthese eingreift [27]. Die Kombination aus Tucatinib mit

Trastuzumab und Capecitabin verbindet also die duale HER2-Inhibition mit dem komplementären antineoplastischen Effekt von Capecitabin, um in der metastasierten Situation einen größtmöglichen anti-tumoralen Effekt zu erzielen.

In der randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppelblinden Phase-2b Studie HER2CLIMB wurde Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab und Capecitabin bei vorbehandelten Patienten mit HER2-positivem metastasierten Brustkrebs untersucht. Tucatinib verlängert das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben, einschließlich bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline signifikant und zeichnet sich gleichzeitig durch eine akzeptable Verträglichkeit aus [28].

Zusammenfassung

Tucatinib ist ein neuer, oraler TKI, der angezeigt ist in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben [1]. Im Gegensatz zu den bisher verfügbaren HER2-gerichteten TKIs zeichnet sich Tucatinib durch eine hohe Selektivität für HER2 und damit ein potentiell günstigeres Toxizitätsprofil aus. Die Kombination von Tucatinib mit Trastuzumab und Capecitabin verbindet den zielgerichteten anti-tumoralen Effekt der dualen HER2-Inhibition mit der nicht-selektiven anti-neoplastischen Wirkung einer zytotoxischen Chemotherapie.

In der diesem Dossier zugrundeliegenden RCT HER2CLIMB, wird durch Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab und Capecitabin ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben von Patienten mit HER2-positivem, metastasierten Brustkrebs, einschließlich Patienten mit Hirnmetastasen, bei gleichzeitig akzeptabler Verträglichkeit erreicht.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. | nein | 11.02.2021 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 | | | |

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

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von TUKYSA[®] [1] entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

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 Beschreibung des Wirkmechanismus von Tucatinib beruht auf Angaben der Fachinformation von TUKYSA[®] sowie auf Ergebnissen einer orientierenden Literaturrecherche über MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

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. Seagen B.V. (2021): TUKYSA[®]; Fachinformation. Stand: 18.02.2021 [Zugriff: 11.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. King CR, Kraus MH, Aaronson SA (1985): Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science (New York, NY)*; 229(4717):974-6.
3. Kraus MH, Issing W, Miki T, Popescu NC, Aaronson SA (1989): Isolation and characterization of ERBB3, a third member of the ERBB/epidermal growth factor receptor family: evidence for overexpression in a subset of human mammary tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 86(23):9193-7.
4. Plowman GD, Culouscou JM, Whitney GS, Green JM, Carlton GW, Foy L, et al. (1993): Ligand-specific activation of HER4/p180erbB4, a fourth member of the epidermal growth factor receptor family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 90(5):1746-50.
5. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL (1987): Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (New York, NY)*; 235(4785):177-82.
6. Boku N (2014): HER2-positive gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*; 17(1):1-12.
7. The Cancer Genome Atlas Network, Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, Dinh HH, Drummond JA, et al. (2012): Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*; 487(7407):330-7.
8. Moasser MM (2007): The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*; 26(45):6469-87.
9. Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM, Hynes NE (1997): ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J*; 16(7):1647-55.
10. Gutierrez C, Schiff R (2011): HER2: biology, detection, and clinical implications. *Archives of pathology & laboratory medicine*; 135(1):55-62.
11. Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, Cooke TG, Bartlett JM (2003): Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *The Journal of pathology*; 200(3):290-7.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM (2004): HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clinical breast cancer*; 5(1):63-9.
13. Aversa C, Rossi V, Geuna E, Martinello R, Milani A, Redana S, et al. (2014): Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases. *Breast (Edinburgh, Scotland)*; 23(5):623-8.
14. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. (2003): Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*; 97(12):2972-7.
15. Leyland-Jones B (2009): Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 27(31):5278-86.
16. Lin NU, Winer EP (2007): Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*; 13(6):1648-55.
17. Swain SM, Baselga J, Miles D, Im YH, Quah C, Lee LF, et al. (2014): Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 25(6):1116-21.
18. Roche Registration GmbH (2000): Herceptin® i. v.; Fachinformation. Stand: 07/2020 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Roche Registration GmbH (2013): Perjeta®; Fachinformation. Stand: 04/2020 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Novartis Europharm Limited (2008): Tyverb® 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2020 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Pierre Fabre Medicament (2018): Nerlynx 40 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 11/2020 [Zugriff: 12.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Kulukian A, Lee P, Taylor J, Rosler R, de Vries P, Watson D, et al. (2020): Preclinical Activity of HER2-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Tucatinib as a Single Agent or in Combination with Trastuzumab or Docetaxel in Solid Tumor Models. *Molecular Cancer Therapeutics*; 19(4):976.
23. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. (2012): Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*; 366(2):109-19.
24. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. (2013): Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomised Phase 3 study. *The Lancet Oncology*; 14(6):461-71.
25. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. (2012): Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 30(21):2585-92.
26. Pohlmann PR, Mayer IA, Mernaugh R (2009): Resistance to Trastuzumab in Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*; 15(24):7479-91.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. Roche Registration GmbH (2001): Xeloda® 150/500 mg; Fachinformation. Stand: 07/2020 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. (2019): Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. The New England journal of medicine;