

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur  
subkutanen Gabe (PHESGO®)*

Roche Pharma AG

## **Modul 2**

*Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-  
positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko  
(nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.09.2022

# 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 .....	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 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Zugelassenes Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Die Paarbildung (Dimerisierung) der HER-Rezeptoren führt zur unterschiedlich starken Signalaktivierung in der Zelle (eigene Darstellung) .....	7
Abbildung 2-2: Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche wirken komplementär.....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität)
ATC-code	Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) code (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem)
CD16	Cluster of Differentiation 16 (Differenzierungscluster 16)
eBC/EBC	Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
Fc	Fragment crystallisable (Kristallisierbares Fragment)
HDI	HER2-Dimerisierungsinhibitor
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IgG	Immunglobulin G
MBC	Metastatic Breast Cancer (Metastasierter Brustkrebs)
PH FDC s.c.	Perjeta/Herceptin (Pertuzumab/Trastuzumab) Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe
PZN	Pharmazentralnummer
s.c.	Subcutaneous (Subkutan)
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.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

### 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Phesgo® 600 mg/600 mg Injektionslösung Phesgo® 1.200 mg/600 mg Injektionslösung</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XY02</b>
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
15820967	EU/1/20/1497/001	1200 mg/600 mg Injektionslösung	1 Durchstechflasche
15820973	EU/1/20/1497/002	600 mg/600 mg Injektionslösung	1 Durchstechflasche
PZN: Pharmazentralnummer			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

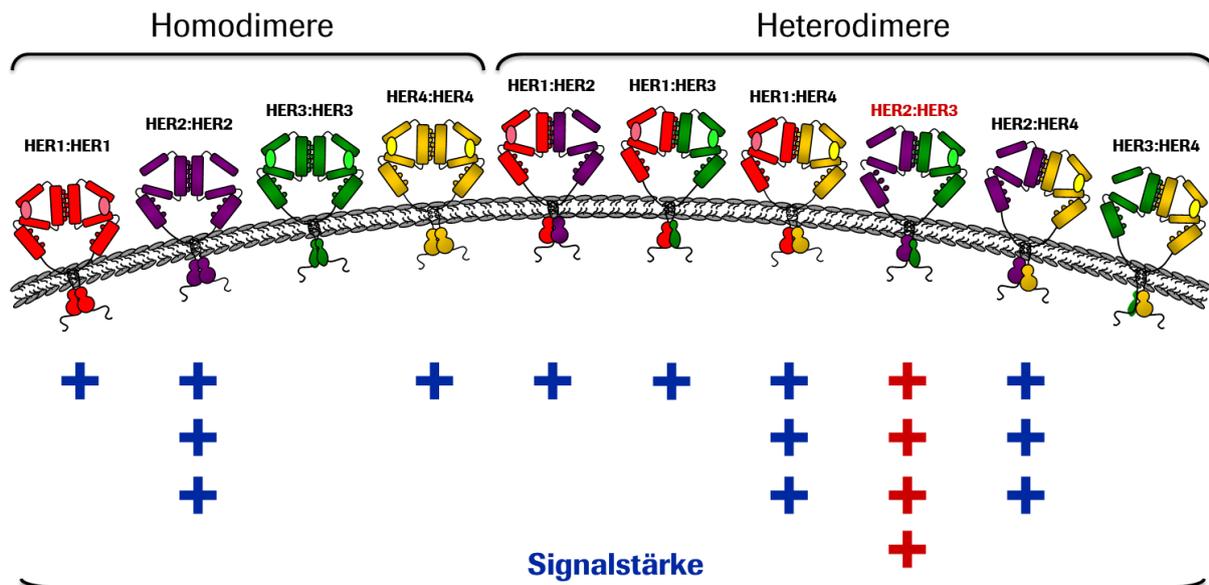
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe, im Folgenden immer PH FDC s.c. genannt, besteht aus den komplementär wirkenden humanisierten, monoklonalen HER2-Rezeptor-Antikörpern Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche zur subkutanen Gabe. Die Wirkstoffe Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche der freien intravenösen Kombination entsprechen denen der subkutanen Fixdosiskombination. (1–4)

Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus der beiden Anti-HER2-Antikörper in der Fixdosiskombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche wird zunächst die Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (HER) beschrieben.

#### Rolle der humanen epidermalen Wachstumsfaktoren (HER)

Zur HER-Rezeptorfamilie gehören die Zellmembranrezeptoren HER1, HER2, HER3 und HER4, die wichtige intrazelluläre Signalkaskaden auslösen (Abbildung 2-1). HER1, HER2 und HER3 spielen eine wesentliche Rolle in der Tumorentwicklung und -progression. (5, 6) Grundsätzlich bestehen die HER-Rezeptoren aus einer extrazellulären Domäne, an der passende Moleküle (sogenannte Liganden) binden können, einer transmembranären Region und einer zyttoplasmatischen intrazellulären Domäne.



HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor

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

Durch das Andocken von Liganden an bestimmte Bindungsstellen der extrazellulären Domänen kommt es zu strukturellen Veränderungen der Rezeptoren und zur Bildung von Homo- und Heterodimeren. Durch die Dimerisierung entsteht eine Kinaseaktivität, d.h. es wird die Phosphorylierung und damit die Aktivierung von weiteren Proteinen vermittelt. Diese lösen Signalkaskaden aus, die unterschiedliche zelluläre Prozesse wie z.B. Zellwachstum, -vermehrung und -überleben regulieren. Eine exzessive HER-Rezeptor-vermittelte Signalübertragung – wie es bei Tumorzellen der Fall ist – stimuliert die ungehemmte Proliferation der Tumorzellen. Bezüglich der Rezeptorfunktionen gibt es zwei Ausnahmen: Für HER2 sind keine Liganden bekannt, und HER3 Homodimere besitzen keine Kinaseaktivität. (7–11)

Nicht alle der zehn möglichen HER-Dimere sind in gleichem Maße biologisch aktiv. HER2-Rezeptordimere können eine stärkere Signalaktivität aufweisen als Dimere ohne HER2. (11) HER3 bindet Liganden, hat aber keine eigene Kinaseaktivität. Für den HER2-Rezeptor wurden keine Liganden identifiziert, er besitzt jedoch intrinsische Kinaseaktivität. (12–14) Dadurch ergänzen sich diese beiden Rezeptoren und werden als das biologisch potenteste HER-Dimer angesehen. (9, 13, 15)

Die Überexpression von HER2 ist assoziiert mit aggressiven Tumortypen. (11, 16, 17) Durch die HER2-abhängige Aktivierung verschiedener zellulärer Signalkaskaden zeigen HER2-positive Tumore eine gesteigerte Proliferationsrate und Angiogenese, eine reduzierte Apoptose-rate sowie ein höheres Risiko für eine systemische Metastasierung. Dies resultiert in einer deutlich schlechteren Prognose für die Patienten. (18)

**Wirkmechanismus der HER2-spezifischen dualen Antikörperblockade mit Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche**

Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche binden unabhängig von der Darreichungsform an unterschiedlichen Domänen des HER2-Rezeptors und wirken damit komplementär. (6, 19–22)

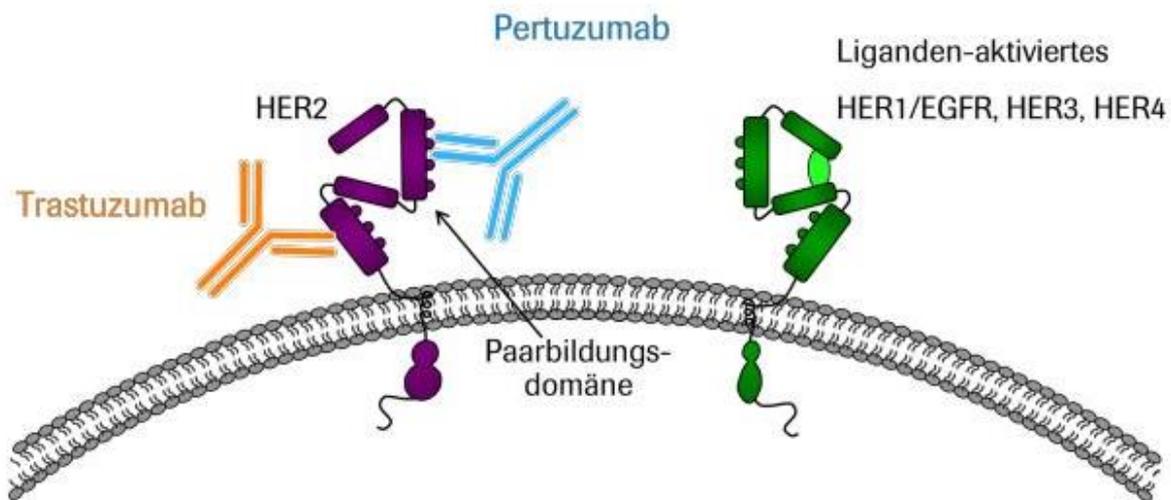
Trastuzumab Roche ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der hochspezifisch an eine extrazelluläre Domäne (Subdomäne IV) des HER2-Rezeptors bindet (siehe Abbildung 2-2). Trastuzumab Roche verhindert die Abspaltung der extrazellulären HER2-Domäne und damit die Entstehung eines aktiven Rezeptorfragments, hemmt die intrazelluläre Signaltransduktion über HER2, die ohne das Andocken spezifischer Liganden erfolgt, und vermittelt eine Aktivierung der Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity, ADCC). (22–24)

Damit entfaltet Trastuzumab Roche die klinisch belegte Antitumorwirkung über eine Markierung der HER2-positiven Zelle für den Angriff und die Zerstörung durch das körpereigene Immunsystem sowie über eine Hemmung intrazellulärer Signalkaskaden, die bei der Proliferation und dem Überleben von Tumorzellen eine wichtige Rolle spielen.

Tumorzellen können sich der Wirkung von Trastuzumab Roche jedoch entziehen, indem sie die Heterodimere HER2/HER3 und HER2/HER1 bilden. (6, 25, 26) An dieser Stelle setzt die komplementäre Wirkung von Pertuzumab Roche an. Der monoklonale Antikörper Pertuzumab Roche bindet spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne (Subdomäne II) des HER2-Rezeptors. Auf diese Weise verhindert er die Dimerisierung (Paarbildung) von HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Rezeptorfamilie (HER 1-4) und damit auch die Bildung des potenten HER2/HER3-Dimers. Dabei stellt Pertuzumab Roche den ersten therapeutisch eingesetzten HER2-Dimerisierungsinhibitor (HDI) dar.

Zusätzlich wirkt Pertuzumab Roche über eine Aktivierung der ADCC. Der monoklonale Antikörper besitzt eine Immunglobulin G1 (IgG1)-Fc-Struktur, die von natürlichen Killerzellen erkannt wird. Diese docken über den Differenzierungscluster 16 (CD16)-Rezeptor an die IgG1-Fc-Struktur an und führen darüber zur Lyse der Tumorzellen. (20, 27)

Über den komplementären Wirkmechanismus blockieren Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche Signalkaskaden, die bei der Proliferation und dem Überleben von Tumorzellen eine wichtige Rolle spielen, und ermöglichen somit eine umfassendere Wirkung. (Abbildung 2-2) Sowohl Pertuzumab Roche als auch Trastuzumab Roche vermitteln die Lyse der Tumorzellen über die Aktivierung der Antikörper-abhängigen, zellulären Zytotoxizität. (20, 22–24, 27)



EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor

Abbildung 2-2: Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche wirken komplementär (eigene Darstellung)

Aufgrund ihrer komplementären Wirkung ermöglicht die duale Antikörpertherapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche eine effektivere Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs als Trastuzumab Roche allein. So konnte sowohl ein systematischer Review von Zhang et. al wie auch eine Analyse von Cortes et. al zeigen, dass der Effekt von Pertuzumab Roche allein dem der dualen Kombination unterlegen ist. (28, 29) Deshalb ist Pertuzumab Roche stets in Kombination mit Trastuzumab Roche anzuwenden.

Die überlegene Wirkung der dualen Antikörper-Blockade hat zur Zulassung von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und einer Chemotherapie für die Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs sowie für die neoadjuvante und adjuvante Therapie des HER2-positiven frühen Brustkrebs geführt (metastasierter Brustkrebs am 04. März 2013; neoadjuvante Therapie am 28. Juli 2015; adjuvante Therapie am 31. Mai 2018). (30–33)

Der Wirkmechanismus der PH FDC s.c. entspricht dem der freien intravenösen Kombination. Die Bio- und Wirkäquivalenz der fixen subkutanen mit der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche wurde durch die Studie FeDeriCa belegt und führte unter Berücksichtigung der Evidenz aus den pivotalen Studien der freien intravenösen Kombination am 21.12.2020 zur Zulassung der PH FDC s.c. in allen drei Anwendungsgebieten von Pertuzumab Roche (Studiendetails und Ergebnisse der Studie FeDeriCa siehe separater Anhang 4-G).

Die Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe bietet Vorteile für Patienten und medizinisches Personal: So kann durch die PH FDC s.c. gemäß Fachinformation die Administrationszeit von 30 bis 60 Minuten auf fünf bis acht Minuten und die Nachbeobachtungszeit von 30 bis 90 Minuten auf 15 bis 30 Minuten bei der Initial- bzw. bei der Erhaltungsdosis reduziert werden. (34, 35) Somit sind die Vorteile vor Allem der kürzere

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aufenthalt der Patienten in den medizinischen Einrichtungen und die geringere Inanspruchnahme der Ressourcen sowohl von Patienten als auch von medizinischem Personal. Als Weiterentwicklung trägt die PH FDC s.c. somit dem zunehmenden Bedarf nach individueller Therapie für Arzt und Patient Rechnung und ermöglicht eine Flexibilisierung der Behandlung, verbunden mit einer Zeit-, Kosten- und Ressourcenersparnis von Arzt, Praxispersonal und Patient.

Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Zusatznutzen von PH FDC s.c. in der adjuvanten Indikation wurde bis zum 01. Oktober 2022 befristet. (36) Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich auf die Neubewertung nach Ablauf der Befristung von PH FDC s.c. in Kombination mit Chemotherapie in diesem adjuvanten Anwendungsgebiet.

## 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassenes Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Brustkrebs im Frühstadium <i>(early breast cancer – EBC)</i> Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur: • [...] * • adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)  Verweis auf Abschnitt 5.1: <i>„Adjuvante Behandlung</i>	nein	21.12.2020	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Im adjuvanten Setting, basierend auf Daten aus der Studie APHINITY, werden HER2-positive Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidivrisiko als solche mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung definiert.”			
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>EBC: Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2</p> <p>* Der erste Unterpunkt im Indikationstext zur Anwendung von Phesgo in Kombination mit Chemotherapie bei Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) lautet: „neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“, (siehe Tabelle 2-4). Dieses Anwendungsgebiet ist nicht Gegenstand dieser erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung.</p>			

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 PH FDC s.c.. (35)

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p><u>Metastasierter Brustkrebs (<i>metastatic breast cancer – MBC</i>)</u></p> <p>Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p>	21.12.2020
<p>Brustkrebs im Frühstadium (<i>early breast cancer – EBC</i>)</p> <p>Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).</li> <li>• [...]*</li> </ul> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: „<i>Neoadjuvante Behandlung</i> Im neoadjuvanten Setting werden der lokal fortgeschrittene und der entzündliche Brustkrebs als Hochrisikoformen eingestuft, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Bei frühem Brustkrebs sollten Tumorgröße, Grading, Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen für die Risikobewertung berücksichtigt werden.“</p>	21.12.2020
<p>EBC: Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; MBC: Metastatic Breast Cancer (Metastasierter Brustkrebs)</p> <p>* Der zweite Unterpunkt im Indikationstext zur Anwendung von Phesgo in Kombination mit Chemotherapie bei Brustkrebs im Frühstadium (<i>early breast cancer – EBC</i>) lautet: „adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“ und ist das in diesem Modul2 betrachtete Anwendungsgebiet (siehe Tabelle 2-3).</p>	

*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 aktuell gültige Fachinformation zu PH FDC s.c.. (35)

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

Für die Angaben zum Wirkmechanismus von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche wurde auf die Fachinformationen sowie auf Sekundärliteratur zurückgegriffen.

Die ATC-Codes der aktiven Wirkstoffe wurden 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. F. Hoffmann- La Roche Ltd. A PHASE I, OPEN-LABEL, TWO-PART, MULTICENTER PERJETA<sup>®</sup> SUBCUTANEOUS DOSE-FINDING STUDY IN COMBINATION WITH HERCEPTIN<sup>®</sup> IN HEALTHY MALE VOLUNTEERS AND FEMALE PATIENTS WITH EARLY BREAST CANCER. Report No. 1089515. Final CSR Study BO30185; 14.11.2018.
2. F. Hoffmann- La Roche Ltd. Population Pharmacokinetics and Exposure- Response Analysis of Subcutaneous Administration of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Combination with Chemotherapy in Patients with HER2- Positive Early Breast Cancer. WO40324; 26.11.2019.
3. Genentech Inc. Population pharmacokinetic analysis of trastuzumab subcutaneous vial and intravenous formulations in women with HER2 positive early breast cancer in the Phase III study BO22227 Version 2; 3.9.2013.
4. F. Hoffmann- La Roche Ltd. Primary CSR Study WO40324 (FeDeriCa) - A phase III, randomized, multicenter, open-label, two-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer. Report No. 1096382.: Stand: 12.2019; 2019.
5. Gullick WJ. The Type 1 growth factor receptors and their ligands considered as a complex system. *Endocr Relat Cancer*; 8(2):75–82, 2001. doi: 10.1677/erc.0.0080075.
6. Rowinsky EK. Signal events: Cell signal transduction and its inhibition in cancer. *Oncologist*; 8 Suppl 3:5–17, 2003. doi: 10.1634/theoncologist.8-suppl\_3-5.

7. 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*; 2(2):127–37, 2002. doi: 10.1016/s1535-6108(02)00097-1.
8. Baselga J. A new anti-ErbB2 strategy in the treatment of cancer: Prevention of ligand-dependent ErbB2 receptor heterodimerization. *Cancer Cell*; 2(2):93–5, 2002. doi: 10.1016/s1535-6108(02)00098-3.
9. Citri A, Skaria KB, Yarden Y. The deaf and the dumb: The biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp Cell Res*; 284(1):54–65, 2003. doi: 10.1016/s0014-4827(02)00101-5.
10. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, Vos AM de, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*; 5(4):317–28, 2004. doi: 10.1016/s1535-6108(04)00083-2.
11. Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol*; 182(2):150–62, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200002)182:2<150::AID-JCP3>3.0.CO;2-E.
12. 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*; 16(7):1647–55, 1997. doi: 10.1093/emboj/16.7.1647.
13. Tzahar E, Waterman H, Chen X, Levkowitz G, Karunagaran D, Lavi S et al. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol*; 16(10):5276–87, 1996. doi: 10.1128/mcb.16.10.5276.
14. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 2(2):127–37, 2001. doi: 10.1038/35052073.
15. 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 Res*; 70(3):1204–14, 2010. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3321.
16. Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta*; 1198(2-3):165–84, 1994. doi: 10.1016/0304-419x(94)90012-4.
17. Nahta R, Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: Lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res*; 9(14):5078–84, 2003.
18. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*; 28(20):3271–7, 2010. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
19. Cho H-S, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney DW, JR et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*; 421(6924):756–60, 2003. doi: 10.1038/nature01392.
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*; 69(24):9330–6, 2009. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4597.

21. Nahta R, Hung M-C, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res*; 64(7):2343–6, 2004. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-3856.
22. Arribas J, Baselga J, Pedersen K, Parra-Palau JL. p95HER2 and breast cancer. *Cancer Res*; 71(5):1515–9, 2011. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3795.
23. 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*; 15(5):429–40, 2009. doi: 10.1016/j.ccr.2009.03.020.
24. Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*; 27(34):5838–47, 2009. doi: 10.1200/JCO.2009.22.1507.
25. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. T1N0 triple negative breast cancer: Risk of recurrence and adjuvant chemotherapy. *Breast J*; 15(5):454–60, 2009. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00789.x.
26. 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. *J Clin Oncol*; 15(8):2894–904, 1997. doi: 10.1200/JCO.1997.15.8.2894.
27. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*; 6(4):443–6, 2000. doi: 10.1038/74704.
28. Zhang X, Zhang X-J, Zhang T-Y, Yu F-F, Wei X, Li Y-S et al. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC cancer*; 14:625, 2014. doi: 10.1186/1471-2407-14-625.
29. Cortés 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: Activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*; 30(14):1594–600, 2012. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4207.
30. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C 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. *The Lancet Oncology*; 13(1):25–32, 2012. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
31. von Minckwitz G., Procter M, de Azambuja E., Zardavas D, Benyunes M, Viale G et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 377(2):122–31, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
32. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta®: Stand: 12.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014535> [aufgerufen am: 21.07.2022].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

33. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*; 366(2):109–19, 2012. doi: 10.1056/NEJMoa1113216.
34. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v.: Stand: 08.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004044> [aufgerufen am: 21.07.2022].
35. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 01.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023235> [aufgerufen am: 21.07.2022].
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz): Stand: 15.07.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15\\_AM-RL-XII\\_Pertuzumab-Trastuzumab\\_D-632\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_TrG.pdf) [aufgerufen am: 21.07.2022].