

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pertuzumab (Perjeta®)*

Roche Pharma AG

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 18.08.2015

# 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>6</b>
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 .....	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	19

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XC: Monoklonale Antikörper [80] .....	13
Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane [81] .....	14
Tabelle 2-5: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01DB: Anthrazykline und verwandte Substanzen [82] .....	15
Tabelle 2-6: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BC: Pyrimidin-Analoga [83] .....	15
Tabelle 2-7: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CA: Vinka-Alkaloide und Analoga [84].....	16
Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L02AE: GnRH-Analoga [85].....	16
Tabelle 2-9: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	17
Tabelle 2-10: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	18

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Die Paarbildung der HER-Rezeptoren führt zur unterschiedlich starken Signalaktivierung in der Zelle (eigene Darstellung) .....	7
Abbildung 2-2: Pertuzumab blockiert die Paarbildung von HER2 mit anderen HER-Rezeptoren und damit auch die für das Tumorwachstum relevante Bildung des besonders potenten HER2 / HER3-Heterodimers (eigene Darstellung) .....	8
Abbildung 2-3: Pertuzumab und Trastuzumab Roche besitzen einen komplementären Wirkmechanismus (eigene Darstellung) .....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AC	Anthrazyklin (Doxorubicin)- / Cyclophosphamid
ADCC	Antibody-Dependent cell-mediated cytotoxicity (Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD16	Fc-Rezeptor mit geringer Affinität
cm	Zentimeter
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
d. h.	Das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBC	Early Breast Cancer
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur)
EU	Europäische Union
FdUMP	5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FUTP	5-Fluoruridintriphosphat
GCP	Good Clinical Practice
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
HDI	HER2-Dimerisierungs-Inhibitor
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
IgG1-Fc	Immunglobulin G1-Fragment, crystallizable / kristallisierbar
INN	International Nonproprietary Name
i. v.	Intravenös
k. A.	Keine Angabe
LoE	Level of Evidence (Evidenzlevel)
MAP	Mitogen-Activated Protein (Mitogen-aktiviertes-Protein)
mg	Milligramm

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ml	Milliliter
pCR	Pathological Complete Response (pathologische Komplettremission)
PI3K	Phosphoinositide-3-Kinase (Phosphoinositid-3-Kinase)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
tpCR	Total Pathological Complete Response (totale pathologische Komplettremission)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Pertuzumab</b>
<b>Handelsname:</b>	Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>ATC-Code:</b>	L01XC13

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
09888530	EU/1/13/813/001	420 mg/14 ml	1 Durchstechflasche

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Pertuzumab (Perjeta®) ist ein monoklonaler Antikörper und der erste therapeutisch eingesetzte HER2-Dimerisierungs-Inhibitor (HDI). Zum besseren Verständnis seines Wirkmechanismus wird zunächst die Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (HER) beschrieben.

Zur HER-Rezeptorfamilie gehören die Zellmembranrezeptoren HER1, HER2, HER3 und HER4, die wichtige zelluläre Signalketten auslösen (siehe Abbildung 2-1). HER1, HER2 und HER3 spielen eine wesentliche Rolle in der Tumorentwicklung und -progression. [1, 2] 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. Letztere besitzt Tyrosinkinaseaktivität, d. h. sie vermittelt die Phosphorylierung und damit die Aktivierung von Proteinen. Hinsichtlich der Rezeptorfunktionen gibt es zwei Ausnahmen: Für HER2 sind keine Liganden bekannt und HER3 besitzt keine Kinaseaktivität.

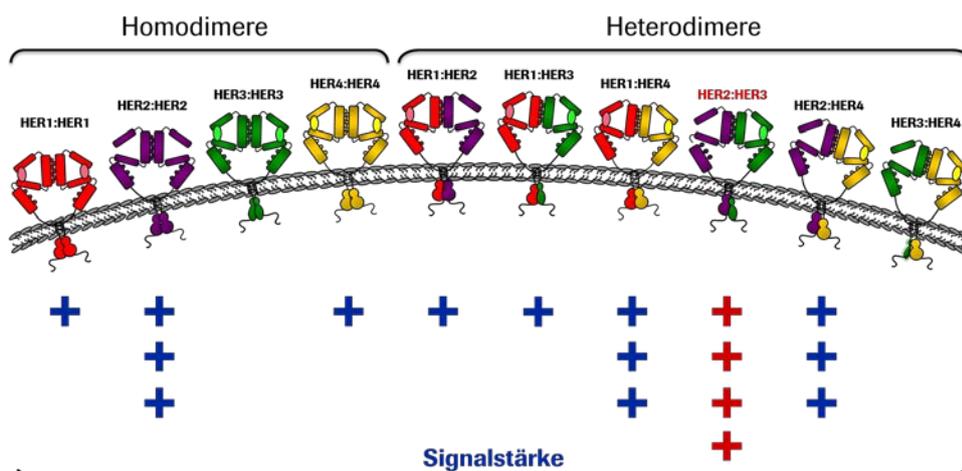


Abbildung 2-1: Die Paarbildung der HER-Rezeptoren führt zur unterschiedlich starken Signalaktivierung in der Zelle (eigene Darstellung)

Durch das Andocken von Liganden an bestimmte Bindungsstellen der extrazellulären Domänen kommt es (im Falle von HER2 ligandenunabhängig) zu strukturellen Veränderungen der Rezeptoren und zur Bildung von Homodimeren und Heterodimeren. Die nachfolgende Phosphorylierung und Aktivierung von Proteinen lösen Signalübertragungsketten aus, die unterschiedliche zelluläre Prozesse regulieren, wie z. B. Zellwachstum, -vermehrung und -überleben. [3-6] Eine exzessive HER-Rezeptor-vermittelte Signalübertragung stimuliert die Proliferation von Tumorzellen. [7]

Nicht alle der zehn möglichen HER-Dimere sind in gleichem Maße biologisch aktiv. HER2-Rezeptordimere können eine stärkere Signalaktivität aufweisen als Dimere ohne HER2. [7] HER2 und HER3 ergänzen sich ideal. HER3 bindet Liganden, hat aber keine eigene Kinaseaktivität. Für den HER2-Rezeptor wurden keine Liganden identifiziert, er besitzt jedoch intrinsische Kinaseaktivität. [8-10] Das HER2 / HER3-Heterodimer wird als das biologisch potenteste HER-Dimer angesehen. [5, 9, 11]

Die Überexpression von HER2 ist assoziiert mit aggressiven Tumortypen. [7, 12, 13] Durch die HER2-abhängige Aktivierung verschiedener zellulärer Signalwege zeigen HER2-positive Tumore eine gesteigerte Proliferationsrate und Angiogenese, eine reduzierte Apoptoserate sowie ein höheres Risiko für eine systemische Metastasierung. Dies resultiert in einer deutlich schlechteren Prognose für die Patienten. [14]

### Wirkmechanismus von Pertuzumab

Der monoklonale Antikörper Pertuzumab 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 (HER1-4) und somit auch die Bildung des potenten HER2 / HER3-Heterodimers (siehe Abbildung 2-2). [6, 15, 16] HER3 kann den Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Signalweg über eine direkte Bindung an eine Untereinheit des Enzyms aktivieren. [17, 18] Der Signalweg, der in Tumorzellen eine besondere Bedeutung hat, aktiviert die Akt (Serin-Threonin-Kinasen)-Familie. Diese löst Prozesse aus, welche die Zellzykluskontrolle modifizieren, das Überleben von Tumorzellen fördern und deren Absterben unterdrücken. [19, 20] Durch die Verhinderung der Bindung des HER2 / HER3-Heterodimers kommt es zur Hemmung der Auslösung der PI3K-Signalkette und des Mitogen-aktivierten-Protein (MAP) Kinase-Signalwegs. [6, 10]

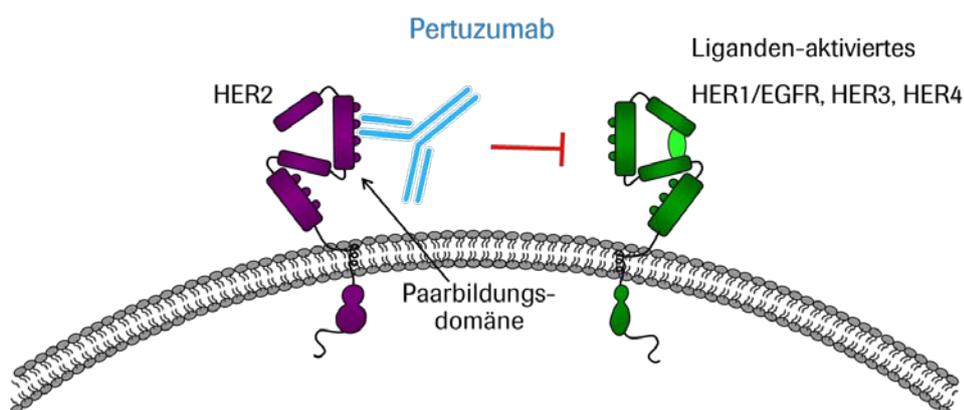


Abbildung 2-2: Pertuzumab blockiert die Paarbildung von HER2 mit anderen HER-Rezeptoren und damit auch die für das Tumorstadium relevante Bildung des besonders potenten HER2 / HER3-Heterodimers (eigene Darstellung)

Zusätzlich wirkt Pertuzumab über eine Aktivierung der Antikörper-abhängigen, zellulären Zytotoxizität (ADCC). Der monoklonale Antikörper besitzt eine IgG1-Fc-Struktur, die von natürlichen Killerzellen erkannt wird. Diese docken über den CD16-Rezeptor an die IgG1-Fc-Struktur an und lysieren über diesen Weg die Tumorzellen. [21, 22]

*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.*

Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab Roche<sup>1</sup> und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert. [23] Zudem besteht für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel bereits eine Zulassung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. [23] Der Wirkmechanismus von Pertuzumab unterscheidet sich nicht im Hinblick auf den Einsatz in der neoadjuvanten oder metastasierten Situation.

Etwa 15 % der primären Mammakarzinome sind HER2-positiv, d. h. sie zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. Im metastasierten Setting liegt der Anteil bei 18-20 %. [24, 25] HER-2-Positivität ist assoziiert mit einer ungünstigen Prognose im Sinne eines erhöhten Rezidivrisikos, eines verringerten progressionsfreien Überlebens und eines geringeren Gesamtüberlebens. [12, 14, 26-36] Die Überexpression von HER2 bietet andererseits aber auch die Möglichkeit einer zielgerichteten, HER2-spezifischen Therapie.

Zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko sind sowohl zielgerichtete Anti-HER2-Therapien als auch Chemotherapien zugelassen. In dieser Patientenpopulation ist die HER2-Überexpression der dominierende Risikofaktor. Da es sich bei der HER2-Überexpression sowohl um einen prognostischen als auch um einen prädiktiven Marker handelt, ist folgerichtig eine Anti-HER2-Therapie indiziert (DKG: LoE 1a, GoR: A; AGO). [37, 38]

### **Wirkmechanismen zielgerichteter, HER2-spezifischer Therapien**

Im neoadjuvanten Setting sind als zielgerichtete Therapien die beiden Substanzen Trastuzumab Roche (L01XC03) und Pertuzumab (L01XC13) aus der ATC-Klasse der monoklonalen Antikörper zugelassen.

---

<sup>1</sup> Aufgrund der Entwicklung biosimilarer Antikörper können biologische Arzneimittel nicht allein auf Basis des INN (*International Nonproprietary Name*) zugeordnet werden. Im vorliegenden Dossier wird die Bezeichnung Trastuzumab Roche verwendet, um eine exakte Zuordnung der Aussagen zu Trastuzumab der Firma Roche (Herceptin®) zu gewährleisten. Eine Ausnahme sind wörtliche Zitate, in denen Trastuzumab genannt wird.

Trastuzumab Roche bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die Subdomäne IV des HER2-Rezeptors. Dies führt zur Hemmung der Liganden-unabhängigen intrazellulären Signalübertragung über HER2. Außerdem wird dadurch die Abspaltung der extrazellulären HER2-Domäne und damit die Entstehung des aktiven Rezeptorfragments p95HER2 verhindert. Darüber hinaus vermittelt Trastuzumab Roche eine Aktivierung der ADCC. [39-41]

Eine Trastuzumab Roche-basierte Therapie ist heute Standard in der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom. Die Anwendung von Trastuzumab Roche zeigt signifikante und klinisch relevante Verbesserungen der Therapieergebnisse in der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Situation. [32, 34, 42-51] Für die neoadjuvante Therapie ist Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von postneoadjuvanter Therapie mit Trastuzumab Roche zugelassen. [52] Obwohl die Kombination aus Trastuzumab Roche und Chemotherapie die neoadjuvante Behandlung deutlich verbessert hat, kam es bei 42 % der Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder inflammatorischem Brustkrebs im Zeitraum von fünf Jahren nach der neoadjuvanten Behandlung zu einem Rezidiv. [53] Zudem sprechen nicht alle Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom auf die Behandlung mit Trastuzumab Roche an. [54, 55]

Trastuzumab Roche und Pertuzumab binden an unterschiedliche Domänen des HER2-Rezeptors und wirken damit komplementär (siehe Abbildung 2-3). [2, 15, 22, 56] Trastuzumab Roche verhindert die Liganden-unabhängige Signalübertragung über HER2 und die Abspaltung von der aktiven extrazellulären HER2-Domäne. Tumorzellen können sich der Wirkung von Trastuzumab Roche jedoch entziehen, indem sie die Heterodimere HER2 / HER3 und HER2 / HER1 bilden. [2, 30, 33] An dieser Stelle setzt die komplementäre Wirkung von Pertuzumab an. Der monoklonale Antikörper verhindert die Paarbildung von HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Rezeptorfamilie und damit auch die Bildung des biologisch wirksamsten HER2 / HER3-Dimers. Gemeinsam blockieren Pertuzumab und Trastuzumab Roche wichtige Signalwege für die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen komplementär und ermöglichen dadurch eine umfassendere Wirkung als jede Substanz alleine. Wie erwähnt, aktivieren sowohl Pertuzumab als auch Trastuzumab Roche die ADCC. [21, 22, 39-41]

Evidenz für die komplementäre Wirkung von Pertuzumab und Trastuzumab Roche liegt aus *in-vitro* und *in-vivo*-Studien sowie aus klinischen Phase II- und Phase III-Studien bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom vor. [22, 56-62] In der Phase II-Studie NeoSphere war die Rate an totalen pathologischen Komplettremissionen (tpCR) nach neoadjuvanter Behandlung mit der Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel signifikant höher (39,3 %) als nach der Behandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel (21,5 %;  $p = 0,0002$ ). [60] In der Phase III-Zulassungsstudie CLEOPATRA führte die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Trastuzumab Roche und Docetaxel bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 6,1 Monate ( $p < 0,0001$ ) und des Gesamtüberlebens um 15,7 Monate ( $p = 0,0002$ ). [63, 64]

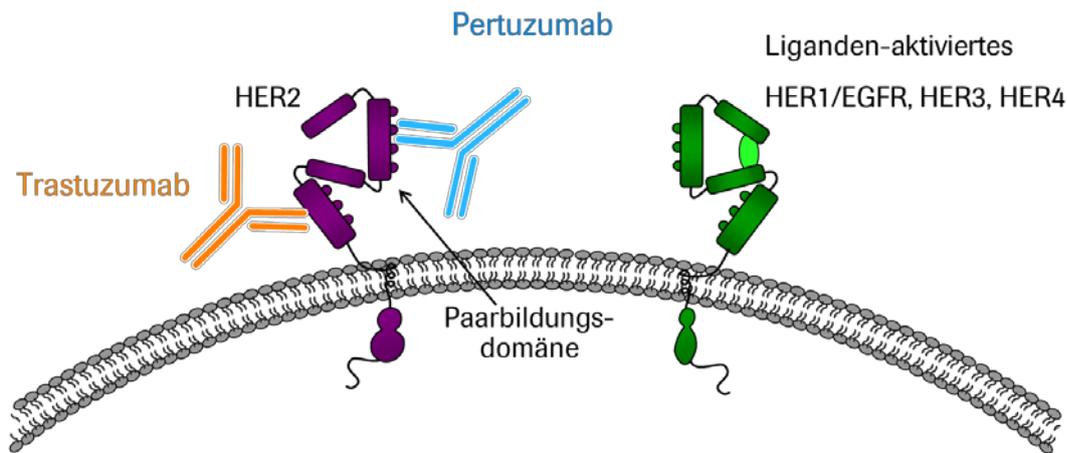


Abbildung 2-3: Pertuzumab und Trastuzumab Roche besitzen einen komplementären Wirkmechanismus (eigene Darstellung)

### Wirkmechanismen verschiedener Chemotherapeutika

Für die neoadjuvante Chemotherapie sind Substanzen der ATC-Klassen Taxane, Anthrazykline und verwandte Substanzen, Pyrimidin-Analoga sowie Vinka-Alkaloide und Analoga zugelassen. Im Gegensatz zur zielgerichteten Anti-HER2-Therapie wirken sie unspezifisch und zytotoxisch auf proliferierende bösartige und gesunde Zellen. [65-71]

Aus der ATC-Klasse der **Taxane** sind die Wirkstoffe Paclitaxel (L01CD01) und Docetaxel (L01CD02) in Kombination mit Trastuzumab Roche bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom zugelassen. Taxane steigern die Polymerisation von Tubulin und fördern dabei die Bildung von Mikrotubuli. Weiterhin hemmen sie die Auflösung von Tubulin, was zu einer Stabilisierung der Mikrotubuli und zu einer Abnahme an freiem Tubulin führt. Auf diese Weise wird das mikrotubuläre Netzwerk der Zelle zerstört. [69, 71]

Aus der ATC-Klasse **Anthrazykline und verwandte Substanzen** sind die Wirkstoffe Doxorubicin (L01DB01), Epirubicin (L01DB03) und Mitoxantron (L01DB07) zur Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. Sie binden an die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und hemmen auf diese Weise die Nukleinsäuresynthese und den Zellzyklus. [66, 68, 70] Bei einer Kombination aus Trastuzumab Roche und Anthrazyklin ist das Risiko einer Kardiotoxizität signifikant erhöht. Aus diesem Grund raten einige Leitlinien von dieser Kombination außerhalb von klinischen Studien ab oder empfehlen, die kardialen Funktionen spezifisch zu überwachen. [72-76]

5-Fluorouracil (L01BC02) ist ein **Pyrimidin-Analogon** zur Behandlung des fortgeschrittenen und / oder metastasierten Mammakarzinoms. Es wird in die aktiven Metabolite 5-Fluoruridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP) umgewandelt, welche die Zellteilung hemmen und auf diese Weise vor allem schnell wachsende Zellen beeinflussen. Die aktiven Metabolite des 5-Fluorouracils hemmen die

DNA- und Ribonukleinsäure (RNA)-Synthese und verursachen DNA-Strangbrüche, die durch den Einbau von Fluorodesoxyuridintriphosphat entstehen. [67]

Vincristin (L01CA02) wird in der Krebstherapie als Einzelsubstanz oder in Kombination mit anderen Mitteln zur Behandlung von soliden Tumoren einschließlich (metastasierenden) Mammakarzinomen eingesetzt und zählt zur ATC-Klasse der **Vinka-Alkaloide und Analoga**. Bei der Substanz handelt es sich um ein Spindelgift, das die Zellteilung durch Blockierung der Tubulin-Polymerisation und der damit verbundenen Bildung von Mikrotubuli hemmt. Zudem induziert der Wirkstoff die Depolymerisation existierender Mikrotubuli. [65]

### **Wirkmechanismus endokriner Therapien**

Zur Behandlung des Mammakarzinoms sind für Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus außerdem auch die **Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga** Goserelinacetat (L02AE03) und Leuprorelinacetat (L02AE02) zugelassen. Sie senken den Östradiolspiegel durch Unterdrückung der Östradiolbildung und hemmen auf diese Weise das hormonabhängige Wachstum des Mammakarzinoms. [77, 78] Für eine neoadjuvante endokrine Therapie kommen jedoch nur postmenopausale Patienten mit hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen in Frage, bei denen eine Operation und eine Chemotherapie nicht möglich sind (DGHO, 2013: k.A. zu LoE/GoR; AGO, 2015: LoE 2a, GoR B, AGO +; DKG 2012: LoE: GCP). [37, 38, 79]

In den nachfolgenden Tabellen werden die Substanzklassen, die für die neoadjuvante Therapie von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zugelassen sind, unterteilt nach ATC-Klasse dargestellt. Die Tabellen umfassen zielgerichtete Therapien und Chemotherapien. Die meisten Chemotherapien sind bereits seit vielen Jahren zugelassen und haben ein sehr breites Anwendungsgebiet, das nicht weiter hinsichtlich des Einsatzes in der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Behandlung und des HER2-Status differenziert.

Tabelle 2-3: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XC: Monoklonale Antikörper [80]

ATC-Code	Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Quelle
L01XC03	Trastuzumab Roche (Herceptin® i.v.)	<p><u>„Brustkrebs im Frühstadium</u></p> <p>Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (<i>early breast cancer</i> – EBC) indiziert:</p> <p>-Nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend). (siehe Abschnitt 5.1)</p> <p>-Nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel.</p> <p>-In Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin.</p> <p>-In Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren &gt; 2 cm im Durchmesser. (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)</p> <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 Abschnitt 4.4 und 5.1)“</p>	[52]
L01XC13	Pertuzumab (Perjeta®)	<p><u>„Metastasierter Brustkrebs</u></p> <p>Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p> <p><u>Neoadjuvante Behandlung von Brustkrebs</u></p> <p>Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).“</p>	[23]

Die ATC-Klasse der monoklonalen Antikörper (Tabelle 2-3) umfasst noch weitere Wirkstoffe, die jedoch zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Zulassung für das im Dossier relevante Anwendungsgebiet besitzen.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane [81]

ATC-Code	Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Quelle
L01CD01	Paclitaxel (Paclitaxel Onkovis)	<p><b>„Mammakarzinom:</b></p> <p>Paclitaxel onkovis ist indiziert zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodalpositivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthrazyklin-/Cyclophosphamid- Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel onkovis sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.</p> <p>Paclitaxel onkovis ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab indiziert, wenn HER2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).</p> <p>Als Monotherapie ist Paclitaxel onkovis für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.“</p>	[69]
L01CD02	Docetaxel (TAXOTERE®)	<p>„Brustkrebs</p> <p>TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• operablem, nodal positivem Brustkrebs,</li> <li>• operablem, nodal negativem Brustkrebs.</li> </ul> <p>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).</p> <p>TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Die TAXOTERE-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.</p> <p>TAXOTERE ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit</p>	[71]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Quelle
		metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. TAXOTERE ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.“	

Die ATC-Klasse der Taxane (Tabelle 2-4) umfasst noch weitere Wirkstoffe, die jedoch zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Zulassung für das im Dossier relevante Anwendungsgebiet besitzen.

Tabelle 2-5: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01DB: Anthrazykline und verwandte Substanzen [82]

ATC-Code	Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Quelle
L01DB01	Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®)	„4.1 Anwendungsgebiete – Mammakarzinom“	[66]
L01DB03	Epirubicin (Epirubicin onkovis)	„Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: – Mammakarzinom“	[70]
L01DB07	Mitoxantron (Mitoxantron TEVA®)	„Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom“	[68]

Die ATC-Klasse der Anthrazykline und verwandten Substanzen (Tabelle 2-5) umfasst noch weitere Wirkstoffe, die jedoch zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Zulassung für das im Dossier relevante Anwendungsgebiet besitzen.

Tabelle 2-6: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BC: Pyrimidin-Analoga [83]

ATC-Code	Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Quelle
L01BC02	Fluorouracil (Fluorouracil-GRY®)	„Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom“	[67]

Die ATC-Klasse der Pyrimidin-Analoga (Tabelle 2-6) umfasst noch weitere Wirkstoffe, die jedoch zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Tabelle keine Zulassung für das im Dossier relevante Anwendungsgebiet besitzen.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-7: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CA: Vinka-Alkaloide und Analoga [84]

ATC-Code	Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Quelle
L01CA02	Vincristin (Vincristinsulfat-Teva®)	„Wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:  -... -soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom.“	[65]

Die ATC-Klasse der Vinka-Alkaloide und Analoga (Tabelle 2-7) umfasst noch weitere Wirkstoffe, die jedoch zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Zulassung im für das Dossier relevanten Anwendungsgebiet besitzen.

Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L02AE: GnRH-Analoga [85]

ATC-Code	Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Quelle
L02AE02	Leuprorelin (Trenantone®)	„Trenantone wird bei Erwachsenen in folgenden Indikationen angewendet: – bei Frauen Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.“	[78]
L02AE03	Goserelin (Zoladex®-GYN)	„Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.“	[77]

Die ATC-Klasse der Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga (Tabelle 2-8) umfasst noch weitere Wirkstoffe, die jedoch zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Zulassung für das im Dossier relevante Anwendungsgebiet besitzen.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-9 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 2-9: 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 <sup>a</sup>
„Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).“	nein	28.07.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-9 zugrunde gelegten Quellen.

Grundlage für die in Tabelle 2-9 gemachten Angaben ist die aktuell gültige Fachinformation zu dem Arzneimittel Pertuzumab. [23]

### 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 2-10 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 2-10: 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>„Metastasierter Brustkrebs</p> <p>Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.“</p>	04.03.2013

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-10 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 2-10 gemachten Angaben ist die aktuell gültige Fachinformation zu dem Arzneimittel Pertuzumab. [23]

### **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 und den Wirkmechanismen anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die jeweiligen Fachinformationen sowie auf Sekundärliteratur zurückgegriffen.

Die ATC-Codes der Arzneimittel wurden auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO) recherchiert. Der Zulassungsstatus wurde der Fachinformation des genannten Wirkstoffes entnommen (siehe Quellenangabe beim entsprechenden Wirkstoff).

## 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. Gullick, W. J. The Type 1 growth factor receptors and their ligands considered as a complex system. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8(2): 75-82.
2. Rowinsky, E. K. Signal Events: Cell Signal Transduction and Its Inhibition in Cancer. *Oncologist* 2003; 8(suppl 3): 5-17.
3. Agus, D. B., Akita, R. W., Fox, W. D., Lewis, G. D., Higgins, B. et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer cell* 2002; 2(2): 127-137.
4. Baselga, J. A new anti-ErbB2 strategy in the treatment of cancer: prevention of ligand-dependent ErbB2 receptor heterodimerization. *Cancer cell* 2002; 2(2): 93-95.
5. Citri, A., Skaria, K. B., Yarden, Y. The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp. Cell. Res.* 2003; 284(1): 54-65.
6. Franklin, M. C., Carey, K. D., Vajdos, F. F., Leahy, D. J., de Vos, A. M. et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer cell* 2004; 5(4): 317-328.
7. Ménard, S., Tagliabue, E., Campiglio, M., Pupa, S. M. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J. Cell. Physio.* 2000; 182(2): 150-162.
8. 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.
9. Tzahar, E., Waterman, H., Chen, X., Levkowitz, G., Karunakaran, D. et al. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol. Cell. Biol.* 1996; 16(10): 5276-5287.

10. Yarden, Y., Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2(2): 127-137.
11. Huang, X., Gao, L., Wang, S., McManaman, J. L., Thor, A. D. 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.* 2010; 70(3): 1204-1214.
12. 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.
13. Nahta, R., Esteva, F. J. HER-2-Targeted Therapy: Lessons Learned and Future Directions. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(14): 5078-5084.
14. Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C., Voduc, D. et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(20): 3271-3277.
15. Cho, H. S., Mason, K., Ramyar, K. X., Stanley, A. M., Gabelli, S. B. et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 2003; 421(6924): 756-760.
16. Fendly, B. M., Winget, M., Hudziak, R. M., Lipari, M. T., Napier, M. A. et al. Characterization of Murine Monoclonal Antibodies Reactive to Either the Human Epidermal Growth Factor Receptor or HER2/neu Gene Product. *Cancer Res.* 1990; 50(5): 1550-1558.
17. Kim, H. H., Sierke, S. L., Koland, J. G. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(40): 24747-24755.
18. Soltoff, S. P., Carraway, K. L., Prigent, S. A., Gullick, W. G., Cantley, L. C. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. *Mol. Cell. Biol.* 1994; 14(6): 3550-3558.
19. Baselga, J., Swain, S. M. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat. Rev. Cancer* 2009; 9(7): 463-475.
20. 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.

21. Clynes, R. A., Towers, T. L., Presta, L. G., Ravetch, J. V. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nature medicine* 2000; 6(4): 443-6.
22. Scheuer, W., Friess, T., Burtscher, H., Bossenmaier, B., Endl, J. et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res.* 2009; 69(24): 9330-9336.
23. Roche. Perjeta® 420mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 13.08.2015]. 2015.
24. Kwan, M. L., Kushi, L. H., Weltzien, E., Maring, B., Kutner, S. E. et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009; 11(3): R31.
25. AQUA, Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. 18/1 – Mammachirurgie Qualitätsindikatoren, Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013 [online]. Stand: 05/2014. URL: [https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu\\_Gesamt\\_18N1-MAMMA\\_2013.pdf](https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu_Gesamt_18N1-MAMMA_2013.pdf) [Zugriff: 23.04.2015]. 2014.
26. Blows, F. M., Driver, K. E., Schmidt, M. K., Broeks, A., van Leeuwen, F. E. et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLoS Med* 2010; 7(5): e1000279.
27. Chen, J. Q., Russo, J. ER $\alpha$ -negative and triple negative breast cancer: Molecular features and potential therapeutic approaches. *Biochim. Biophys. Acta - Reviews on Cancer* 2009; 1796(2): 162-175.
28. Dawood, S., Broglio, K., Buzdar, A. U., Hortobagyi, G. N., Giordano, S. H. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(1): 92-98.
29. Gusterson, B. A., Gelber, R. D., Goldhirsch, A., Price, K. N., Sävje-Söderborgh, J. et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10(7): 1049-1056.
30. Kaplan, H. G., Malmgren, J. A., Atwood, M. T1N0 Triple Negative Breast Cancer: Risk of Recurrence and Adjuvant Chemotherapy. *Breast* 2009; 15(5): 454-460.

31. King, C. R., Kraus, M. H., Aaronson, S. A. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985; 229(4717): 974-976.
32. Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L. et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(19): 4265-4274.
33. Press, M. F., Bernstein, L., Thomas, P. A., Meisner, L. F., Zhou, J. Y. et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15(8): 2894-2904.
34. Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V. et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(11): 783-792.
35. Voduc, K. D., Cheang, M. C. U., Tyldesley, S., Gelmon, K., Nielsen, T. O. et al. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(10): 1684-1691.
36. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Schwartz, J. N., Hagerty, K. L., Allred, D. C. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(1): 18-43.
37. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 08.04.2015. URL: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D\\_Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf) [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.
38. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online]. Stand: 07.2012. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html> [Zugriff: 10.07.2015]. 2012.
39. Arribas, J., Baselga, J., Pedersen, K., Parra-Palau, J. L. p95HER2 and Breast Cancer. *Cancer Res.* 2011; 71(5): 1515-1519.

40. Junttila, T. T., Akita, R. W., Parsons, K., Fields, C., Lewis Phillips, G. D. et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer cell* 2009; 15(5): 429-440.
41. 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.
42. Baselga, J., Carbonell, X., Castaneda-Soto, N. J., Clemens, M., Green, M. et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(10): 2162-2171.
43. Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S. et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(9): 2639-2648.
44. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712): 377-384.
45. Perez, E. A., Suman, V. J., Davidson, N. E., Sledge, G. W., Kaufman, P. A. et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(8): 1231-1238.
46. Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(16): 1659-1672.
47. Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E. et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(16): 1673-1684.
48. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M. et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(14): 1273-1283.

49. Smith, I., Procter, M., Gelber, R. D., Guillaume, S., Feyereislova, A. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9555): 29-36.
50. Smith, I. E. Efficacy and safety of Herceptin in women with metastatic breast cancer: results from pivotal clinical studies. *Anti-Cancer Drugs* 2001; 12 Suppl 4: S3-10.
51. Vogel, C. L., Cobleigh, M. A., Tripathy, D., Gutheil, J. C., Harris, L. N. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(3): 719-726.
52. Roche. Herceptin® i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2015.
53. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Lluch, A., Tjulandin, S. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2014; 15(6): 640-7.
54. Gajria, D., Chandarlapaty, S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2011; 11(2): 263-275.
55. Arteaga, C. L., Sliwkowski, M. X., Osborne, C. K., Perez, E. A., Puglisi, F. et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9(1): 16-32.
56. Nahta, R., Hung, M. C., Esteva, F. J. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res.* 2004; 64(7): 2343-2346.
57. Baselga, J., Gelmon, K. A., Verma, S., Wardley, A., Conte, P. et al. Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(7): 1138-1144.
58. Cortes, J., Fumoleau, P., Bianchi, G. V., Petrella, T. M., Gelmon, K. et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(14): 1594-1600.

59. Friess, T., Scheuer, W., Hasmann, M. Superior anti-tumour activity after combination treatment with pertuzumab and trastuzumab against NSCLC and breast cancer xenograft tumours in: Basic science and bench to bedside (lab): Abstract 96PD from 31 st ESMO Congress 09.2006. 2006: ix58.
60. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2012; 13(1): 25-32.
61. Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A. et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: A randomized phase II study (TRYPHAENA). *Cancer Research* 2011; 71(24).
62. Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann. Oncol.* 2013; 24(9): 2278-2284.
63. Baselga, J., Cortes, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R. et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(2): 109-119.
64. Swain, S., Kim, S., Cortes, J., Ro, J., Semiglazov, V. et al. ESMO 2014: Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC); Abstract 350O\_PR, ESMO 2014 *Annals of Oncology* 2014; 25 (suppl. 5): v1–v41.
65. TEVA. Vincristinsulfat-Teva ®1 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.
66. TEVA. Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.
67. TEVA. Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.

68. TEVA. Mitoxantron TEVA® 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.

69. Onkovis. Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2013.

70. Onkovis. Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.

71. Sanofi. TAXOTERE® 20 – 160 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.

72. Senkus, E., Kyriakides, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Thompson, A. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Suppl. 6): vi7–vi23.

73. Del Barco, S., Ciruelos, E., Tusquets, I., Ruiz, M., Barnadas, A. SEOM clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. *Clin. Transl. Oncol.* 2013; 15(12): 1011-1017.

74. Dawood, S., Merajver, S. D., Viens, P., Vermeulen, P. B., Swain, S. M. et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann. Oncol.* 2011; 22(3): 515-523.

75. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 134 - Treatment of primary breast cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN134.pdf> [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.

76. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 2.2015 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.2.2015. © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to [www.nccn.org](http://www.nccn.org). NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 03.2015. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

77. AstraZeneca. Zoladex®-GYN: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2015.
78. Takeda. Trenantone ® 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 03.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2015.
79. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2013. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.
80. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. L01XC [online]. Stand: 12.2013. URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XC](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC) [Zugriff: 09.07.2015]. 2013.
81. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. L01CD [online]. Stand: 12.2013. URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01CD&showdescription=no](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01CD&showdescription=no) [Zugriff: 09.07.2015]. 2013.
82. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. L01DB [online]. Stand: 12.2013. URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01DB&showdescription=no](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01DB&showdescription=no) [Zugriff: 09.07.2015]. 2013.
83. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. L01BC [online]. Stand: 12.2013. URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01BC&showdescription=no](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BC&showdescription=no) [Zugriff: 09.07.2015]. 2013.
84. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. L01CA [online]. Stand: 12.2013. URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01CA&showdescription=no](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01CA&showdescription=no) [Zugriff: 09.07.2015]. 2013.
85. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. L02AE [online]. Stand: 12.2013. URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L02AE](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02AE) [Zugriff: 09.07.2015]. 2013.