

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pertuzumab (Perjeta[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 20.06.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Mortalität, Morbidität und Lebensqualität.....	18
Tabelle 1-9: Verträglichkeit	21
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ, Datenschnitt 19. Dezember 2016.....	26
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	34
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCFI	Breast Cancer-Free Interval (brustkrebsfreies Intervall)
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CT _x	Chemotherapie
DFS	Disease-Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DMP	Disease-Management-Programm
DRFI	Distant Recurrence-Free Interval (fernrezidivfreies Intervall)
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-BR23	EORTC Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23 (Brustkrebs-spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität mit 23 Items)
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of life Questionnaire core 30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO MCBS	ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
iDFS	Invasive Disease-Free survival (invasiv-krankheitsfreies Überleben)
IHC	ImmunoHistoChemistry (Immunhistochemie)
INN	International Nonproprietary Name
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
KI	Konfidenz Intervall
MAP	Mitogen-aktiviertes-Protein
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

N	Anzahl der Patienten
n.b.	Nicht berechenbar
NE	Nicht erreicht
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
Pat.	Patienten
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
Plaz	Plazebo
prim	Primär
Ptz	Pertuzumab
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
rRR	Reverses relatives Risiko
sek	Sekundär
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
stat	Statistisch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event (SAE))
Trast	Trastuzumab
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZN	Zusatznutzen
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. med. Julia Wagle
Position:	Head HTA & Value Strategy
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 14-2776
Fax:	+49 7624 14-3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Pertuzumab Roche ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und der erste therapeutisch eingesetzte HER2-Dimerisierungs-Inhibitor. Er bindet spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne des HER2-Rezeptors und verhindert die Dimerisierung von HER2 mit anderen HER-Rezeptoren, so auch die Bildung des potenten HER2/HER3-Heterodimers. HER3 aktiviert den Phosphoinositid-3-Kinase-Signalweg. Dieser löst Prozesse aus, die die Zellzykluskontrolle modifizieren, das Überleben von Tumorzellen fördern und deren Absterben unterdrücken. Indem Pertuzumab Roche die Bildung und Bindung des HER2/HER3-Heterodimers an PI3K verhindert, hemmt es die Auslösung der PI3K-Signalkette sowie einer weiteren wichtigen intrazellulären Signalkaskade (MAP-Kinase-Signalweg). Zudem wirkt Pertuzumab Roche über eine Aktivierung der Antikörper-abhängigen, zellulären Zytotoxizität. Eine Trastuzumab Roche1-basierte Therapie ist Standard in der Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs. Trastuzumab Roche ist ebenfalls ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der jedoch an einer anderen Domäne des HER2-Rezeptors bindet. Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche wirken damit komplementär. Gemeinsam blockieren sie wichtige Signalwege für die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen und erzielen dadurch eine umfassendere Wirkung als die jeweilige Substanz allein. Knapp 14 % der primären Mammakarzinome zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. Diese Tumore sind besonders aggressiv und führen zu

¹ 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.

einer deutlich schlechteren Prognose. Daher ist die doppelte HER2-Blockade v.a. in der adjuvanten, kurativ intendierten Therapiesituation von großer Bedeutung.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>„<u>Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer - EBC)</u></p> <p>Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...]* • adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“^b <p>^bVerweis auf Abschnitt 5.1: „Adjuvante Behandlung</p> <p>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>	31.05.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

* Der erste Unterpunkt im Indikationstext zur Anwendung von Perjeta[®] in Kombination mit Trastuzumab und 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)“. Die Nutzenbewertung des G-BA für Pertuzumab Roche zur neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs liegt bereits vor. Das neue adjuvante Anwendungsgebiet ist in Übereinstimmung mit dem G-BA Gegenstand des vorliegenden Dossiers.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>„<u>Metastasierter Brustkrebs</u> 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
<p>„<u>Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)</u> Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).^a • [...]“ <p>^aVerweis 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>	28.07.2015

Hinweis zu Tabelle 1-6 „Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)“: Die Zulassung von Pertuzumab Roche wurde um die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs erweitert. Im Rahmen dieser Zulassung erfolgte eine formale Zusammenführung mit der neoadjuvanten Indikation unter dem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überbegriff „Brustkrebs im Frühstadium (*early breast cancer – EBC*)“. Der erste Unterpunkt der aktuellen Indikation beschreibt das durch den G-BA bereits bewertete neoadjuvante Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche. Das im zweiten Unterpunkt in Tabelle 1-5 beschriebene neue Anwendungsgebiet zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) ist in Übereinstimmung mit dem G-BA Gegenstand des vorliegenden Dossiers.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).	Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 19. Mai 2016 wurde vom G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für das neu zu bewertende vorläufige adjuvante Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs ist:

ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.“

Weiter führt der G-BA in seiner Niederschrift zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus:

„Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Therapie von HER2-positivem Brustkrebs die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Trastuzumab zur Verfügung.“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zulassung von Trastuzumab umfasst die Anwendung in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin zur adjuvanten Chemotherapie.“

Mit Schreiben vom 10. April 2018 wurde der G-BA durch den pU über die im Rahmen des laufenden Zulassungsverfahrens vorgenommene Präzisierung des adjuvanten Anwendungsgebietes von Pertuzumab Roche für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ informiert.

Die Einschätzung des pU, dass sich daraus keine Änderung der ZVT und des Vorgehens zum Beratungsgespräch vom 19. Mai 2016 ergibt, wird nach fachlicher Einschätzung vom Referenten der Abteilung Arzneimittel des G-BA geteilt.

Für die begleitende Chemotherapie gibt es in Leitlinien und im DMP keine einheitlich akzeptierten Standardregime und keine Differenzierung nach nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird die internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase III-Studie APHINITY herangezogen. Für die Zulassungspopulation zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität bei vergleichbarer Lebensqualität und ohne neue Sicherheitssignale:

Mortalität

Für den Studienendpunkt OS gibt es aufgrund der wenigen bisher eingetretenen Ereignisse erwartungsgemäß noch keinen signifikanten Unterschied (HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; $p = 0,4856$).

Das DFS ist statistisch signifikant zugunsten von Pertuzumab Roche (Ptz) verlängert. Aufgrund der validierten Surrogatfunktion des Endpunktes DFS leitet sich ein signifikanter Vorteil für OS von HR = 0,78; 95 % KI [0,67; 0,91] zugunsten von Pertuzumab Roche ab.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die DFS-Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Ptz-Arms (HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; $p = 0,0188$). Das Risiko der Patienten, ein DFS-Ereignis zu erleiden, ist statistisch signifikant um 22 % reduziert.

DFS-Rezidivrate

Die Anzahl der Patienten mit einem DFS-Rezidiv ist statistisch signifikant um 23 % zugunsten des Ptz-Arms reduziert (RR = 0,77; 95 % KI [0,63; 0,94]; $p = 0,0091$).

Zeit bis zum DFS-Rezidiv

Die Zeit bis zum DFS-Rezidiv in dieser Analyse (HR = 0,76; 95 % KI [0,61; 0,94]; p = 0,0099) zeigt eine Verlängerung zugunsten des Ptz-Arms. Das Risiko einen Rückfall in Form eines DFS-Rezidivs zu erleiden, ist im Ptz-Arm statistisch signifikant um 24 % reduziert.

Brustkrebspezifische Rezidivrate

Im Ptz-Arm erleiden statistisch signifikant weniger Patienten ein Rezidiv ihrer Brustkrebserkrankung als im Vergleichsarm (RR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,92]; p = 0,0074).

Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)

Das BCFI ist zugunsten des Ptz-Arms verlängert. Das Risiko, ein Rezidiv der Brustkrebserkrankung zu erleiden, ist im Ptz-Arm statistisch signifikant um 26 % verringert (HR = 0,74; 95 % KI [0,59; 0,92]; p = 0,0080).

Fernrezidivrate

70 % aller DFS-Ereignisse in der Zulassungspopulation sind Fernrezidive. Im Ptz-Arm erlitten deutlich weniger Patienten ein Fernrezidiv (108 Patienten (6,0 %)) als im Vergleichsarm (137 Patienten (7,5 %)). Der numerische Vorteil ist deutlich und verfehlt nur knapp das Signifikanzniveau (RR = 0,79; 95 % KI [0,62; 1,01]; p = 0,0567).

Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)

Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs ist im Ptz-Arm um 22 % reduziert (HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551). Der numerische Vorteil entspricht in der Größenordnung den signifikanten Verbesserungen für die Endpunkte DFS (HR = 0,78), Zeit bis zum DFS-Rezidiv (HR = 0,76) und BCFI (HR = 0,74).

Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)

Für einen Teil der Symptome zeigen sich zu einzelnen Zeitpunkten Vorteile zugunsten des Ptz-Arms bzw. zugunsten des Vergleichsarms. Für einen Teil der Symptome zeigen sich keine Unterschiede (Tabelle 1-8).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)

Die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche hat keine Auswirkungen auf die vom Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Verträglichkeit

In der Gesamtschau ergeben die Daten zur generellen, spezifischen und kardialen Verträglichkeit keine neuen, unerwarteten oder therapielimitierenden Sicherheitssignale für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie (Tabelle 1-9).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Tabelle 1-8: Mortalität, Morbidität und Lebensqualität

APHINITY	Ptz+Trast+CTx	Plaz+Trast+CTx	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Pat. mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ^a p-Wert	RR [95 % KI] ^b rRR [95 % KI] p-Wert
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)				
OS	72 / 1.811 (4,0) NE	80 / 1.823 (4,4) NE	0,89 [0,65; 1,23] 0,4856	-
DFS als Surrogat für OS	166 / 1.811 (9,2) NE	211 / 1.823 (11,6) NE	0,78 [0,64; 0,96] 0,0188	-
Morbidität				
Krankheitsfreies Überleben (DFS)				
DFS	166 / 1.811 (9,2) NE	211 / 1.823 (11,6) NE	0,78 [0,64; 0,96] 0,0188	-
Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)				
iDFS (prim. Endpunkt)	150 / 1.811 (8,3) NE	192 / 1.823 (10,5) NE	0,78 [0,63; 0,96] 0,0210	-
iDFS (sek. Endpunkt)	163 / 1.811 (9,0) NE	205 / 1.823 (11,2) NE	0,79 [0,64; 0,97] 0,0254	-
DFS-Rezidivrate	150 / 1.811 (8,3)	197 / 1.823 (10,8)	-	0,77 [0,63; 0,94] 0,0091
Zeit bis DFS-Rezidiv	150 / 1.811 (8,3) NE	197 / 1.823 (10,8) NE	0,76 [0,61; 0,94] 0,0099	-
Brustkrebspezifische Rezidivrate	131 / 1.811 (7,2)	177 / 1.823 (9,7)	-	0,75 [0,60; 0,92] 0,0074
Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)	131 / 1.811 (7,2) NE	177 / 1.823 (9,7) NE	0,74 [0,59; 0,92] 0,0080	-
Fernrezidivrate	108 / 1.811 (6,0)	137 / 1.823 (7,5)	-	0,79 [0,62; 1,01] 0,0567
Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)	108 / 1.811 (6,0) NE	137 / 1.823 (7,5) NE	0,78 [0,61; 1,01] 0,0551	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Ptz+Trast+CTx	Plaz+Trast+CTx	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Pat. mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ^a p-Wert	RR [95 % KI] ^b rRR [95 % KI] p-Wert
Symptome EORTC QLQ-C30				
Die Symptome Übelkeit und Erbrechen sowie Schlaflosigkeit zeigen zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede				
Fatigue				
Ende der Anti-HER2-Therapie	703 / 1.538 (45,7)	642 / 1.597 (40,2)	-	1,14 [1,05; 1,24] 0,88 [0,81; 0,95] 0,0014
Schmerz				
Ende der Taxan-Therapie	518 / 1.575 (32,9)	585 / 1.606 (36,4)	-	0,90 [0,82; 0,99] 0,0341
Dyspnoe				
Ende der Taxan-Therapie	534 / 1.568 (34,1)	633 / 1.603 (39,5)	-	0,86 [0,79; 0,95] 0,0017
Appetitlosigkeit				
Ende der Taxan-Therapie	602 / 1.574 (38,2)	469 / 1.602 (29,3)	-	1,31 [1,19; 1,44] 0,76 [0,69; 0,84] < 0,0001
Ende der Anti-HER2-Therapie	235 / 1.538 (15,3)	180 / 1.594 (11,3)	-	1,35 [1,13; 1,62] 0,74 [0,62; 0,89] 0,0011
Verstopfung				
Ende der Taxan-Therapie	243 / 1.568 (15,5)	343 / 1.603 (21,4)	-	0,73 [0,63; 0,84] < 0,0001
Diarrhoe				
Ende der Taxan-Therapie	776 / 1.567 (49,5)	454 / 1.602 (28,3)	-	1,75 [1,59; 1,92] 0,57 [0,52; 0,63] < 0,0001
Ende der Anti-HER2-Therapie	458 / 1.532 (29,9)	213 / 1.590 (13,4)	-	2,23 [1,92; 2,58] 0,45 [0,39; 0,52] < 0,0001
36 Monate Follow Up	100 / 1.358 (7,4)	128 / 1.322 (9,7)	-	0,76 [0,59; 0,97] 0,0308

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Ptz+Trast+CTx	Plaz+Trast+CTx	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Pat. mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ^a p-Wert	RR [95 % KI] ^b rRR [95 % KI] p-Wert
Symptome EORTC QLQ-BR23				
Die Symptome Nebenwirkungen der syst. Therapie und Belastung durch Haarausfall zeigen zu keinem Zeitpunkt Unterschiede.				
Symptome im Brustbereich				
Ende der Anti-HER2-Therapie	292 / 1.532 (19,1)	246 / 1.580 (15,6)	-	1,23 [1,05; 1,43] 0,81 [0,70; 0,95] 0,0090
18 Monate Follow Up	232 / 1.447 (16,0)	184 / 1.444 (12,7)	-	1,26 [1,06; 1,51] 0,79 [0,66; 0,95] 0,0101
Symptome im Armbereich				
Ende der Taxan-Therapie	395 / 1.569 (25,2)	484 / 1.596 (30,3)	-	0,83 [0,74; 0,93] 0,0013
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)				
HRQoL EORTC QLQ-C30				
Globaler Gesundheitsstatus, körperliche -, Rollen -, kognitive - und soziale Funktion zeigen zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.				
Emotionale Funktion				
36 Monate Follow Up	302 / 1.359 (22,2)	337 / 1.324 (25,5)	-	0,87 [0,76; 1,00] 0,0469
HRQoL EORTC QLQ-BR23				
Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude am Sex und Zukunftsperspektive zeigen zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede				

Tabelle 1-9: Verträglichkeit

APHINITY	Ptz+Trast+CTx	Plaz+Trast+CTx	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR* [95 % KI] p-Wert
Generelle Verträglichkeit			
Pat. mit UE	1.782 / 1.783 (>99,9)	1.811 / 1.822 (99,4)	1,01 [1,00; 1,01] 0,99 [0,99; 1,00] 0,0040
Pat. mit UE ≥ Grad 3	1.128 / 1.783 (63,3)	1.043 / 1.822 (57,2)	1,11 [1,05; 1,17] 0,90 [0,86; 0,95] 0,0002
Pat. mit UE Grad 3	741 / 1.783 (41,6)	678 / 1.822 (37,2)	1,12 [1,03; 1,21] 0,90 [0,83; 0,97] 0,0076
Pat. mit UE Grad 4	378 / 1.783 (21,2)	354 / 1.822 (19,4)	1,09 [0,96; 1,24] 0,1865
Pat. mit UE Grad 5	9 / 1.783 (0,5)	11 / 1.822 (0,6)	0,84 [0,35; 2,01] 0,6896
Pat. mit SUE	508 / 1.783 (28,5)	444 / 1.822 (24,4)	1,17 [1,05; 1,30] 0,86 [0,77; 0,95] 0,0051
Pat. mit Behandlungsabbruch wegen UE	219 / 1.783 (12,3)	219 / 1.822 (12,0)	1,02 [0,86; 1,22] 0,8091
Spezifische Verträglichkeit			
Ausgewählte UE („adverse events to monitor“)			
Infusionsbedingte Reaktionen	953 / 1.783 (53,4)	891 / 1822 (48,9)	1,09 [1,03; 1,17] 0,91 [0,86; 0,98] 0,0064
Leukopenie	899 / 1.783 (50,4)	879 / 1.822 (48,2)	1,05 [0,98; 1,12] 0,1912
Febrile Neutropenie	210 / 1.783 (11,8)	188 / 1.822 (10,3)	1,14 [0,95; 1,37] 0,1625
Thromboembolisches Ereignis	37 / 1.783 (2,1)	52 / 1.822 (2,9)	0,73 [0,48; 1,10] 0,1337
Mukositis	1001 / 1.783 (56,1)	863 / 1.822 (47,4)	1,19 [1,11; 1,26] 0,84 [0,79; 0,90] < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Ptz+Trast+CTx	Plaz+Trast+CTx	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR* [95 % KI] p-Wert
Diarrhoe	1254 / 1.783 (70,3)	812 / 1.822 (44,6)	1,58 [1,49; 1,67] 0,63 [0,60; 0,67] < 0,0001
Interstitielle Lungenerkrankung	18 / 1.783 (1,0)	18 / 1.822 (1,0)	1,02 [0,53; 1,96] 0,9480
Arzneimittelbedingte Leberstörung	260 / 1.783 (14,6)	297 / 1.822 (16,3)	0,89 [0,77; 1,04] 0,1538
Hautausschlag	902 / 1.783 (50,6)	746 / 1.822 (40,9)	1,24 [1,15; 1,33] 0,81 [0,75; 0,87] < 0,0001
Häufigste UE ≥ Grad 3			
Neutropenie	295 / 1.783 (16,5)	273 / 1.822 (15,0)	1,10 [0,95; 1,28] 0,1984
Neutrophilenzahl erniedrigt	180 / 1.783 (10,1)	185 / 1.822 (10,2)	0,99 [0,82; 1,21] 0,9537
Febrile Neutropenie	210 / 1.783 (11,8)	188 / 1.822 (10,3)	1,14 [0,95; 1,37] 0,1625
Leukopenie	77 / 1.783 (4,3)	87 / 1.822 (4,8)	0,90 [0,67; 1,22] 0,5111
Leukozytenzahl erniedrigt	91 / 1.783 (5,1)	62 / 1.822 (3,4)	1,50 [1,09; 2,06] 0,67 [0,49; 0,91] 0,0120
Anämie	117 / 1.783 (6,6)	86 / 1.822 (4,7)	1,39 [1,06; 1,82] 0,72 [0,55; 0,94] 0,0170
Übelkeit	34 / 1.783 (1,9)	43 / 1.822 (2,4)	0,81 [0,52; 1,26] 0,3478
Stomatitis	38 / 1.783 (2,1)	18 / 1.822 (1,0)	2,16 [1,24; 3,77] 0,46 [0,27; 0,81] 0,0068
Diarrhoe	167 / 1.783 (9,4)	71 / 1.822 (3,9)	2,40 [1,84; 3,15] 0,42 [0,32; 0,54] < 0,0001
Fatigue	69 / 1.783 (3,9)	49 / 1.822 (2,7)	1,44 [1,00; 2,06] 0,69 [0,48; 1,00] 0,0477

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Ptz+Trast+CTx	Plaz+Trast+CTx	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR* [95 % KI] p-Wert
Kardiale Sicherheit			
Primärer kardialer Endpunkt	14 / 1.783 (0,8)	8 / 1.822 (0,4)	1,79 [0,75; 4,25] 0,1884
Sekundärer kardialer Endpunkt	44 / 1.783 (2,5)	52 / 1.822 (2,9)	0,86 [0,58; 1,28] 0,4718
Akutes Koronarsyndrom	0 / 1.783 (0,0)	1 / 1.822 (< 0,1)	< 0,01 [0,00; n.b.] 0,9999
Akuter Myokardinfarkt	2 / 1.783 (0,1)	4 / 1.822 (0,2)	0,51 [0,09; 2,79] 0,4378
Schwere Herzrhythmusstörungen	439 / 1.783 (2,7)	41 / 1.822 (2,3)	1,22 [0,81; 1,84] 0,3389
Linksventrikuläre Auswurfraction verkleinert	87 / 1.783 (4,9)	111 / 1.822 (6,1)	0,80 [0,61; 1,05] 0,1109

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die große randomisierte doppelblinde plazebokontrollierte Studie APHINITY mit 4.805 Patienten, davon 3.634 Patienten in der Zulassungspopulation, erfüllt alle Anforderungen, die nach IQWiG-Methodenpapier wie auch CPMP „Points to consider“ der EMA mit einer pivotalen Studie die Aussagesicherheit ‚Beleg‘ erlauben. Auch die Validierungsstudie erfüllt die Kriterien für eine hohe Aussagesicherheit. Darüber hinaus zeigt keiner der Endpunkte bei seiner Erhebung eine Einschränkung bezüglich der Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz, insbesondere auch der Endpunkt DFS weist ein niedriges Verzerrungspotential auf, sodass für alle Endpunkte die **Ergebnissicherheit Beleg** vorliegt.

Wichtigstes Therapieziel für onkologische Patienten in der kurativen Situation ist eine Heilung. Jedes verhinderte Rezidiv ist für die Patienten eine Chance auf ein Überleben ohne neue Krebserkrankung und ohne weitere invasive Therapiemaßnahmen oder belastende Chemotherapien. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch. Daher sind neben dem Gesamtüberleben alle Rezidiv-bezogenen Endpunkte unmittelbar patientenrelevant. Gerade die Patienten im neu zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs und deutlich erhöhtem Rezidivrisiko profitieren von der statistisch signifikant reduzierten Rezidivrate, der verlängerten Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, dem statistisch signifikant verringerten Risikos ein Rezidiv der Erkrankung zu erleiden und der numerisch relevanten Verringerung der Fernrezidivrate wie auch der Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Fernrezidivs.

Eine Aussage zum Gesamtüberleben ist jedoch bei der Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Aufgrund der für diese Indikation zum 1. Datenschnitt noch kurzen Beobachtungszeit der APHINITY-Studie wurde der OS-Effekt von Pertuzumab Roche mittels des validierten Surrogats DFS bestimmt. Das wird durch eine aktuelle Studie von Burzykowski et al. gestützt, in der DFS für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern in verschiedenen Populationen beim HER2-positiven frühen Brustkrebs, insbesondere auch in der Zulassungspopulation von Pertuzumab Roche bei Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS validiert wurde. Dass DFS in der adjuvanten Situation als Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet werden kann, deckt sich mit den Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften wie DGHO

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und ESMO. Aus der signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) im Pertuzumab Roche-Arm lässt sich danach auf eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens schließen.

Auch wenn sich die Mortalität bei HER2-positivem frühem Brustkrebs inzwischen deutlich reduziert hat, ist im kurativen Setting jeder zusätzliche Patient relevant, der nicht an seiner Brustkrebserkrankung verstirbt. Allgemeingültige Kategorien für Effektgrößen ohne Differenzierung nach Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Erkrankungsstadium anzusetzen, ist aus Sicht von Roche deshalb nicht geeignet, den Zusatznutzen einer kurativen Therapieoption zu bewerten.

Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche erreicht in der Zielpopulation unter Anwendung von DFS als Surrogat für OS eine Reduktion des Mortalitätsrisikos in der Größenordnung, wie sie akzeptierte aktuelle adjuvante Therapiestandards wie Anthrazykline, Taxane oder Aromatasehemmer erreicht haben. Danach leitet sich in der Kategorie **Mortalität** über DFS als Surrogat für OS für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

In der Kategorie **Morbidität** bestehen signifikante Vorteile für die patientenrelevanten Endpunkte DFS, DFS-Rezidivrate, Zeit bis zum DFS-Rezidiv, brustkrebspezifische Rezidivrate und brustkrebsfreies Intervall. Die Risikoreduktion beträgt > 20 % und entspricht in ihrer Größenordnung ebenfalls der Risikoreduktion, die akzeptierte adjuvante Therapiestandards in der Vergangenheit erreicht haben. Die Vermeidung von Rezidiven ist von höchster klinischer Relevanz für die Patienten. Daraus lässt sich für die Zulassungspopulation in der Kategorie **Morbidität** ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Dass diese signifikanten und für den Patienten klinisch relevanten Vorteile in der Wirksamkeit durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vergleichbarer Lebensqualität und Verträglichkeit ohne neue Sicherheitssignale erzielt werden, ist in dieser kurativen Situation besonders positiv zu bewerten im Sinne eines Zusatznutzens von Pertuzumab Roche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei unreifen Daten zum Gesamtüberleben ist DFS der übergeordnete maßgebliche Entscheidungsparameter im Algorithmus der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO MCBS) zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Aufgrund der Verbesserung von DFS erreicht die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche für die Zulassungspopulation nach der ESMO MCBS die höchste Kategorie A für einen substantiellen klinischen Nutzen.

In der Gesamtschau zeigt sich daher für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Effektschätzer^a [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Mortalität		
OS	Numerisch positiver Trend für Ptz bei bisher unreifen OS-Daten. HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856	Beträchtlicher Zusatznutzen
DFS als Surrogat für OS	DFS kann als Surrogat für OS herangezogen werden HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188 Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchung von Burzykowski et al ¹ . ergibt sich ein signifikanter Vorteil für OS: HR = 0,78; 95 % KI [0,67; 0,91].	
Morbidität		
DFS	Das Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, wird stat. signifikant um 22 % gesenkt. HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188	Beträchtlicher Zusatznutzen
DFS-Rezidivrate	Stat. signifikant weniger Pat. erleiden ein Rezidiv im Ptz-Arm. RR = 0,77; 95 % KI [0,63; 0,94]; p = 0,0091	
Zeit bis zum DFS-Rezidiv	Das Rückfallrisiko in Form eines DFS-Rezidivs ist im Ptz-Arm stat. signifikant um 24 % reduziert. HR = 0,76; 95 % KI [0,61; 0,94]; p = 0,0099	
Brustkrebs-spezifische Rezidivrate	Stat. signifikant weniger Pat. erleiden ein Rezidiv ihrer Brustkrebserkrankung im Ptz-Arm. RR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,92]; p = 0,0074	
BCFI	Das Risiko für ein Rezidiv der Brustkrebserkrankung ist im Ptz-Arm stat. signifikant um 26 % reduziert. HR = 0,74; 95 % KI [0,59; 0,92]; p = 0,0080	
Fernrezidivrate	Deutlich weniger Pat. entwickeln im Ptz-Arm Fernmetastasen. RR = 0,79; 95 % KI [0,62; 1,01]; p = 0,0567	
DRFI	Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs, welches den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation markiert, sinkt um 22 %. HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Effektschätzer^a [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
<p><i>Fortsetzung Morbidität</i></p> <p>Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)</p> <p>Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 4 Zeitpunkten: 1) – 4)*</p>	<p>Dauerhafte Verschlechterung von Symptomen zeigt sich nicht. Zu einzelnen Zeitpunkten gibt es Effekte sowohl zugunsten des Ptz- wie auch zugunsten des Plaz-Arms.</p> <p>Kein Unterschied:</p> <p>Übelkeit und Erbrechen Schlaflosigkeit Nebenwirkungen der systemischen Behandlung Belastung durch Haarausfall</p> <p>Zugunsten des Vergleichsarms:</p> <p>Fatigue: 2) RR = 1,14; 95 % KI [1,05; 1,24]; p = 0,0014</p> <p>Appetitlosigkeit: 1) RR = 1,31; 95 % KI [1,19; 1,44]; p < 0,0001 2) RR = 1,35; 95 % KI [1,13; 1,62]; p = 0,0011</p> <p>Diarrhoe: 1) RR = 1,75; 95 % KI [1,59; 1,92]; p < 0,0001 2) RR = 2,23; 95 % KI [1,92; 2,58]; p < 0,0001</p> <p>Symptome im Brustbereich 2) RR = 1,23; 95 % KI [1,05; 1,43]; p = 0,0090 3) RR = 1,26; 95 % KI [1,06; 1,51]; p = 0,0101</p> <p>Zugunsten des Ptz-Arms:</p> <p>Schmerz: 1) RR = 0,90; 95 % KI [0,82; 0,99]; p = 0,0341</p> <p>Dyspnoe: 1) RR = 0,86; 95 % KI [0,79; 0,95]; p = 0,0017</p> <p>Verstopfung: 1) RR = 0,73; 95 % KI [0,63; 0,84]; p < 0,0001</p> <p>Diarrhoe: 4) RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,97]; p = 0,0308</p> <p>Symptome im Armbereich: 1) RR = 0,83; 95 % KI [0,74; 0,93]; p = 0,0013</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Effektschätzer^a [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)		
HRQoL (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 4 Zeitpunkten: 1) – 4)*	Die Add-On-Therapie mit Pertuzumab Roche zeigt keine Unterschiede bzgl. der Pat. berichteten HRQoL (alle Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus). Berücksichtigt man die 1-jährige Therapiedauer der Add-On-Therapie mit Ptz, ist der Erhalt der Lebensqualität von besonderer Relevanz. Kein Unterschied: Globaler Gesundheitsstatus, körperliche -, Rollen-, kognitive-, soziale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex Zukunftsperspektive Zugunsten des Ptz-Arms: Emotionale Funktion 4) RR = 0,87; 95 % KI [0,76; 1,00]; p = 0,0469	Kein Zusatznutzen
Verträglichkeit		
Generelle Verträglichkeit	Die höhere Inzidenz von allen UE, UE Grad 3, UE ≥ Grad 3 und SUE im Ptz-Arm führte zu keinem erhöhten Behandlungsabbruch (Ptz vs. Plaz: 12,3 % vs. 12,0 %). UE Grad 3 und SUE waren im Studienverlauf überwiegend reversibel (Ptz- vs. Plaz-Arm: 93,8 % vs. 92,8 % resp. 95,8 % vs. 94,9 %) Pat. mit UE: RR = 1,01; 95 % KI [1,00; 1,01]; p = 0,0040 Pat. mit UE ≥ Grad 3: RR = 1,11; 95 % KI [1,05; 1,17]; p = 0,0002 Pat. mit UE Grad 3: RR = 1,12; 95 % KI [1,03; 1,21]; p = 0,0076 Pat. mit UE Grad 4: RR = 1,09; 95 % KI [0,96; 1,24]; p = 0,1865 Pat. mit UE Grad 5: RR = 0,84; 95 % KI [0,35; 2,01]; p = 0,6896 Pat. mit SUE: RR = 1,17; 95 % KI [1,05; 1,30]; p = 0,0051 Pat. mit Behandlungsabbruch wegen UE: RR = 1,02; 95 % KI [0,86; 1,22]; p = 0,8091	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Effektschätzer^a [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Fortsetzung Verträglichkeit Spezifische Verträglichkeit Ausgewählte UE (AE to monitor)	<p>Die meisten ausgewählten UE, die im Ptz-Arm vermehrt auftraten, waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat, behandelbar und reversibel. Behandlungsabbrüche aufgrund ausgewählter UE waren selten.</p> <p>Infusionsbedingte Reaktionen: RR = 1,09; 95 % KI [1,03; 1,17]; p = 0,0064</p> <p>Leukopenie: RR = 1,05; 95 % KI [0,98; 1,12]; p = 0,1912</p> <p>Febrile Neutropenie: RR = 1,14; 95 % KI [0,95; 1,37]; p = 0,1625</p> <p>Thromboembolisches Ereignis: RR = 0,73; 95 % KI [0,48; 1,10]; p = 0,1337</p> <p>Mukositis: RR = 1,19; 95 % KI [1,11; 1,26]; p < 0,0001</p> <p>Diarrhoe: RR = 1,58; 95 % KI [1,49; 1,67]; p < 0,0001</p> <p>Interstitielle Lungenerkrankung: RR = 1,02; 95 % KI [0,53; 1,96]; p = 0,9480</p> <p>Arzneimittelbedingte Leberstörung: RR = 0,89; 95 % KI [0,77; 1,04]; p = 0,1538</p> <p>Hautausschlag: RR = 1,24; 95 % KI [1,15; 1,33]; p < 0,0001</p>	
Häufigste UE ≥ Grad 3	<p>Erkrankungen des Blutes, Lymphsystems und Gastrointestinaltrakts zählten zu den häufigsten UE ≥ Grad 3. Bei Unterschieden zwischen den Studienarmen liegen hier bis auf Diarrhoe die Fallzahlen im niedrigen einstelligen Prozentbereich.</p> <p>Neutropenie: RR = 1,10; 95 % KI [0,95; 1,28]; p = 0,1984</p> <p>Neutrophilenzahl erniedrigt: RR = 0,99; 95 % KI [0,82; 1,21]; p = 0,9537</p> <p>Febrile Neutropenie: RR = 1,14; 95 % KI [0,95; 1,37]; p = 0,1625</p> <p>Leukopenie: RR = 0,90; 95 % KI [0,67; 1,22]; p = 0,5111</p> <p>Leukozytenzahl erniedrigt: RR = 1,50; 95 % KI [1,09; 2,06]; p = 0,0120</p> <p>Anämie: RR = 1,39; 95 % KI [1,06; 1,82]; p = 0,0170</p> <p>Übelkeit: RR = 0,81; 95 % KI [0,52; 1,26]; p = 0,3478</p> <p>Stomatitis: RR = 2,16; 95 % KI [1,24; 3,77]; p = 0,0068</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Effektschätzer^a [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Fortsetzung Verträglichkeit	Diarrhoe: RR = 2,40; 95 % KI [1,84; 3,15]; p < 0,0001	
Kardiale Sicherheit	Fatigue: RR = 1,44; 95 % KI [1,00; 2,06]; p = 0,0477	
	Bei der kardialen Sicherheit zeigen sich keine Unterschiede zwischen dem Ptz- und dem Plaz-Arm.	
	Primärer kardialer Endpunkt: RR = 1,79; 95 % KI [0,75; 4,25]; p = 0,1884	
	Sekundärer kardialer Endpunkt: RR = 0,86; 95 % KI [0,58; 1,28]; p = 0,4718	
	Akutes Koronarsyndrom: RR < 0,01; 95 % KI [0,00; n.b.]; p = 0,9999	
	Akuter Myokardinfarkt: RR = 0,51; 95 % KI [0,09; 2,79]; p = 0,4378	
	Schwere Herzrhythmusstörungen: RR = 1,22; 95 % KI [0,81; 1,84]; p = 0,3389	
	Linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert: RR = 0,80; 95 % KI [0,61; 1,05]; p = 0,1109	
<p>Die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale definiert DFS als maßgeblichen übergeordneten Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien bei unreifen Daten zu OS. Für Pertuzumab Roche liegt nach der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale ein substantieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor.</p> <p>Unter der Anwendung von DFS als validiertes Surrogat für OS zeigt sich ein signifikanter Mortalitätsvorteil für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche.</p> <p>Roche übersetzt dies in einen beträchtlichen Zusatznutzen für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zulassungspopulation.</p>		
<p>¹ Surrogatnachweis auf Basis der in der Fachliteratur etablierten Grenzen.</p> <p>^a Effektschätzer für Time-to-event Endpunkte ist die Hazard Ratio (HR), für binäre Endpunkte das relative Risiko (RR)</p> <p>*Zeitpunkte: 1) Ende der Taxan-Therapie 2) Ende der Anti-HER2-Therapie 3) 18 Monate Follow Up (~3-6 Monate nach Therapieende) 4) 36 Monate Follow Up (~21-24 Monate nach Therapieende)</p>		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Etwa 90 % der Brustkrebsfälle werden im primären Stadium diagnostiziert. Knapp 14% der Patienten mit primärem Brustkrebs im kurativen Setting haben Tumore mit HER2-Überexpression.

Die Zielpopulation im neuen adjuvanten Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ.

Die aggressive Tumorbiologie von HER2-positiven Tumoren bedingt einen prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf. Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs entwickeln häufiger und schneller ein Rezidiv (3,3-fach erhöhtes Risiko) und sterben früher (6,9-fach erhöhtes Risiko).

Neben dem HER2-Status stellen auch der Nodal- und Hormonrezeptorstatus wichtige zusätzliche prognostische Faktoren bei frühem Brustkrebs dar. So haben Patienten mit frühem Brustkrebs und einem positiven Nodalstatus oder mit Tumoren, die keine Hormonrezeptoren exprimieren, eine deutlich schlechtere Prognose, d.h. ein höheres Rezidiv- und Sterberisiko als Patienten mit nodal-negativer oder Hormonrezeptor-positiver Erkrankung (Early Breast Cancer Trialists' Group).

Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch. Jedes verhinderte Rezidiv ist eine Chance für diese Patienten auf ein Überleben ohne neue Krebserkrankung und ohne weitere invasive Therapiemaßnahmen oder belastende Chemotherapien. Das Verhindern des Wiederauftretens der Erkrankung in Form eines Rezidivs ist v.a. für Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko (Zulassungspopulation) wichtigstes Therapieziel in diesem kurativen Setting.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Brustkrebs ist mit 71.900 Neuerkrankungen (Prognose des RKI für das Jahr 2018) die häufigste Krebserkrankung und häufigste Krebstodesursache (18.136 Todesfälle in 2015) bei Frauen.

Wichtig ist, dass die Erkrankung in einem Stadium diagnostiziert wird, in dem noch keine Metastasen feststellbar sind und eine kurativ intendierte Behandlung möglich ist. Heute wird das Mammakarzinom als generalisierte Systemerkrankung verstanden. Folgerichtig werden lokale Therapiemaßnahmen wie Operation und Strahlentherapie um eine adjuvante systemische Therapie ergänzt. Ziel ist es, im Frühstadium bereits vorhandene, nicht nachweisbare Mikrometastasen zu eliminieren, Rezidive zu verhindern und die Wahrscheinlichkeit einer Heilung zu erhöhen.

Trotz der Möglichkeit das Rezidiv- und Sterberisiko von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit der heutigen adjuvanten Trastuzumab Roche-basierten Standardtherapie zu senken, erleidet immer noch etwa jeder dritte Patient ein Rezidiv. Dies betrifft besonders die Zulassungspopulation von Pertuzumab Roche, Patienten mit nodal-positiver und Hormonrezeptor-negativer Erkrankung und damit erhöhtem Rezidivrisiko.

Zudem zeigen die Daten der APHINITY Studie, dass ~70 % der auftretenden Rezidive Fernrezidive sind, welche den unwiderruflichen Übergang vom kurativen in das palliative Setting bedeuten. Ziel der kurativen Behandlung ist es das Rezidivrisiko zu reduzieren, die Rezidivrate zu senken und die Zeit bis zu einem Rezidiv zu verlängern. Das kann mit einer effektiveren Anti-HER2-Therapie erreicht werden, wie sie die duale Blockade mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche darstellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).	3.015 (1.635 - 3.979)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	Beträchtlich	3.015 (1.635 - 3.979)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten ^b pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten ^b GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).	98.353,71 €- 108.050,57 €	296.536.435,65 €- 325.772.454,08 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Kosten der initialen Anthrazyklin-Therapie sowie der GKV-Leistungen werden zur Vollständigkeit dargestellt. Diese fallen vor der erstmaligen Gabe von Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche an. Da sich diese Kosten bei einer Subtraktion mit der Vergleichstherapie herauskürzen (vgl. Modul 3, Tabelle 3-25) fließen sie an dieser Stelle in die Gesamtkostenbetrachtung ein. Dies kann zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten führen.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
296.536.435,65 €- 325.772.454,08 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten ^b pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten ^b GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	98.353,71 €- 108.050,57 €	296.536.435,65 €- 325.772.454,08 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Kosten der initialen Anthrazyklin-Therapie sowie der GKV-Leistungen werden zur Vollständigkeit dargestellt. Diese fallen vor der erstmaligen Gabe von Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche an. Da sich diese Kosten bei einer Subtraktion mit der Vergleichstherapie herauskürzen (vgl. Modul 3, Tabelle 3-25) fließen sie an dieser Stelle in die Gesamtkostenbetrachtung ein. Dies kann zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten führen.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
296.536.435,65 €- 325.772.454,08 €

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten ^b pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten ^b GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).	Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	46.306,31 €- 56.003,17 €	139.613.524,65 €- 168.849.543,08 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Kosten der initialen Anthrazyklin-Therapie sowie der GKV-Leistungen werden zur Vollständigkeit dargestellt. Diese fallen vor der erstmaligen Gabe von Trastuzumab Roche an. Da sich diese Kosten bei einer Subtraktion mit der Pertuzumabtherapie herauskürzen (vgl. Modul 3, Tabelle 3-25) fließen sie an dieser Stelle in die Gesamtkostenbetrachtung ein</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Perjeta darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Perjeta sollte von medizinischem Fachpersonal, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist, und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist, angewendet werden.

Diagnostik

Patienten, die mit Perjeta behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ und/oder eine In-situ-Hybridisierung (ISH) mit einem Verhältnis von $\geq 2,0$, der mit einem validierten Test ermittelt wurde.

Um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, müssen die Tests in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden, in dem eine Validierung der Testmethoden sichergestellt werden kann. Die vollständige Anleitung zur Durchführung und Auswertung des Tests ist den Packungsbeilagen der validierten HER2-Tests zu entnehmen.

Dauer der Behandlung

Brustkrebs im Frühstadium

[...]

Im adjuvanten Setting ist Perjeta in Kombination mit Trastuzumab für insgesamt ein Jahr (bis zu 18 Zyklen oder bis zum Rezidiv oder bis zum Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt) als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas bei Brustkrebs im Frühstadium, unabhängig vom Zeitpunkt der Operation, zu verabreichen. Die Behandlung sollte eine anthrazyklin- und/oder eine taxanbasierte Standardchemotherapie einschließen. Perjeta und Trastuzumab sind an Tag 1 des ersten taxanhaltigen Zyklus zu starten und sollten auch dann weitergeführt werden, wenn die Chemotherapie beendet wird.

Dosisanpassungen

Eine Dosisreduktion von Perjeta oder Trastuzumab wird nicht empfohlen. Zu Einzelheiten bezüglich Trastuzumab siehe entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).

Patienten können die Therapie bei Auftreten einer reversiblen, Chemotherapie-induzierten Myelosuppression fortsetzen, sollen aber während dieser Zeit engmaschig auf Komplikationen einer Neutropenie überwacht werden. Dosisanpassungen von Docetaxel und anderen Chemotherapeutika sind den entsprechenden SmPCs zu entnehmen.

Wenn die Behandlung mit Trastuzumab abgebrochen wird, sollte auch die Behandlung mit Perjeta abgebrochen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Substudie der randomisierten Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs mit 37 Patienten wurden keine pharmakokinetischen (PK) Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel beobachtet. Zusätzlich ergab die populationspharmakokinetische Analyse keine Anzeichen für Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel. Das Fehlen von Arzneimittelwechselwirkungen wurde durch pharmakokinetische Daten aus den NEOSPHERE und APHINITY Studien bestätigt.

In fünf Studien wurde die Wirkung von Pertuzumab auf die PK gleichzeitig verabreichter zytotoxischer Substanzen (Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin, Capecitabin, Carboplatin und Erlotinib) evaluiert. Sie ergaben keine Hinweise auf pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und einer dieser Substanzen. Die PK von Pertuzumab war in diesen Studien mit der in Monotherapie-Studien beobachteten vergleichbar.