

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pertuzumab (Perjeta[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity / Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis
BC	Breast Cancer
BCS	Breast Cancer Scale
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CISH	Chromogene in-situ Hybridisierung
D	Docetaxel
DDD	Defined Daily Dose
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Echokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ER	Östrogenrezeptor (engl.: Estrogen Receptor)
FISH	Fluoreszenz In-Situ Hybridisierung
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (engl.: Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDI	HER2 Dimerisierungs-Inhibitor
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HER3	Human Epidermal Growth Factor Receptor 3
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IHC	Immunhistochemie
IRF	Independent Review Facility
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Auswurfraction)
LVSD	Left Ventricular Systolic Dysfunction (linksventrikuläre systolische Fehlfunktion)
MAP	Mitogen-Activated Protein / Mitogen-Aktiviertes-Protein
m ²	Quadratmeter
mBC	Metastatic Breast Cancer
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
Nr.	Nummer
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PgR	Progesteronrezeptor
PI3K	Phosphoinositide-3-kinase / Phosphoinositid-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik / pharmakokinetisch
Pla	Placebo
Pla+T+D	Placebo plus Trastuzumab und Docetaxel
Ptz	Pertuzumab
Ptz+T+D	Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
Stk.	Stück

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T	Trastuzumab
TOI-PFB	Trial Outcome Index - Physical/Functional/Breast
UE	Unerwünschtes Ereignis / Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
vs	Versus

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Name:	Prof. Dr. Jörg Ruof
Position:	Head Market Access
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 14-3166
Fax:	+49 7624 14-3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration Limited
Anschrift:	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich

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 Markennamen 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
Markenname:	Perjeta®
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)

Etwa 19 % der Mammakarzinome zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. Bei metastasiertem Brustkrebs sind es 25,6 %. Die Überexpression des HER2-Rezeptors resultiert aufgrund der spezifischen Tumorbiologie in einer deutlich schlechteren Prognose. Gleichzeitig bietet sie aber auch die Möglichkeit einer zielgerichteten, HER2-spezifischen Therapie, so dass sich der Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen lässt.

Pertuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und der erste therapeutisch eingesetzte HER2 Dimerisierungs-Inhibitor (HDI). Er bindet spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne des HER2-Rezeptors und verhindert damit auch die Bildung des potenten HER2 / HER3 Heterodimers. HER3 kann den Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Signalweg aktivieren. Dieser Signalweg aktiviert die Akt (Serin-Threonin-Kinasen)-Familie und löst eine Reihe von Prozessen aus, die die Zellzyklus-Kontrolle modifizieren, das Überleben von Tumorzellen fördern und deren Absterben unterdrücken. Pertuzumab hemmt die Auslösung der PI3K-Signalkette sowie des Mitogen-aktivierten Protein (MAP) Kinase-Signalwegs. Zusätzlich vermittelt Pertuzumab eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC).

Eine Trastuzumab (Herceptin®) basierte Therapie ist Standard bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs. Pertuzumab und Trastuzumab binden an unterschiedliche Domänen des HER2-Rezeptors und ergänzen sich in ihren Wirkmechanismen. Beide erreichen zusammen eine effektivere Blockade der HER2-vermittelten Signaltransduktion als jede Substanz alleine und ermöglichen daher eine verbesserte Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs.

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
„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.“	04.03.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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	In Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel 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.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel. Trastuzumab + Docetaxel (T+D)

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)

Ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fand am 14. Juni 2012 in der Geschäftsstelle des G-BA statt. Durch den G-BA wurde „Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel)“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für HER2-positiven metastasierten Brustkrebs benannt.

Weiterhin bestimmte der G-BA die Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des HER2-positiven, lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebses (G-BA Schreiben vom 03.12.2012).

Roche stimmt dem G-BA zu, dass die Evidenz zur Therapie des inoperablen Lokalrezidivs sehr limitiert ist. Insbesondere für die Strahlentherapie fehlen belastbare Daten zum HER2-positiven lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs. Aus Sicht der Roche ist eine palliative Behandlung analog der systemischen Therapie in der HER2-positiven metastasierten Situation indiziert. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen den Einsatz palliativer systemischer Therapien. Ein entsprechendes fachonkologisches Gutachten ist beigelegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus Sicht der Roche ergibt sich anhand der in der Verfo definierten Kriterien Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie des HER2-positiven metastasierten und auch des lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs, bei Patienten, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

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)

Mortalität

Die finale konfirmatorische Analyse **des Gesamtüberlebens (OS)** im Mai 2012 ergab ein HR von 0,66 (95 % KI [0,52; 0,84]) zugunsten von Ptz. Das mediane OS lag bei Pla+T+D bei 37,6 Monaten (154 Todesfälle; 37,93 %). Demgegenüber wurde die mediane Überlebenszeit unter Ptz+T+D (113 Fälle; 28,11 %) in der finalen Analyse nicht erreicht. Durch die Kombination aus Ptz+T+D wurde das Überleben im Vergleich zu Pla+T+D signifikant verlängert ($p = 0,0008$).

Morbidität

Die finale konfirmatorische Analyse **des progressionsfreien Überlebens (PFS festgestellt durch IRF)** im Mai 2011 ergab ein HR von 0,62 (95 % KI [0,51; 0,75]), entsprechend einer signifikanten Verlängerung des PFS (Median) um 6,1 Monate unter Ptz+T+D ($p < 0,0001$). Insgesamt traten 433 PFS Ereignisse auf: 242 (59,6 %) unter Pla+T+D und 191 (47,5 %) unter Ptz+T+D.

Die **Gesamtansprechrates** konnte von 69,3 % unter Pla+T+D auf 80,2 % unter Ptz+T+D signifikant gesteigert werden: RR = 1,16; 95 % KI [1,06; 1,26] $p = 0,0012$.

Lebensqualität

Hinsichtlich Symptomprogression – gemessen als Abnahme des **FACT-B TOI-PFB** – zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Zeit bis zur Verschlechterung des **FACT-B BCS-Score** war unter Ptz+T+D signifikant verlängert: HR = 0,77; 95 % KI [0,64; 0,93]. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung lag bei 18,3 Wochen unter Pla+T+D vs. 26,7 Wochen unter Ptz+T+D ($p = 0,0058$).

Unerwünschte Ereignisse

Die Inzidenz **aller UE** lag bei Pla+T+D bei 98,74 % vs. 100,0 % der Patienten unter Ptz+T+D (RR: 1,01 [95% KI: 1,00; 1,02]). Die Kategorie alle UE zeigt einen 1%-Unterschied zwischen den Gruppen. Dieses Ergebnis ist als borderline zu betrachten: Nur 1 Patient mehr oder weniger in einem der Studienarme hätte dieses Ergebnis nicht signifikant werden lassen.

Die Inzidenz der **SUE** lag bei Pla+T+D bei 29,0 % vs. 36,3 % der Patienten unter Ptz+T+D (RR 1,25; 95 % KI [1,02; 1,53]). Der Unterschied zwischen beiden Armen war hauptsächlich durch mehr febrile Neutropenien unter Ptz+T+D bedingt, die eine Verlängerung des stationären Aufenthalts erforderten.

Die Inzidenz der **UE, die zum Therapieabbruch führten**, lag unter Pla+T+D bei 28,8 % (n = 114) gegenüber 30,6 % (n = 125) unter Ptz+T+D (RR 1,06; 95 % KI [0,86; 1,32]). Bei Ausschluss von Ereignissen, die zum Abbruch der D-Therapie führten, lauten die Ergebnisse 6,1 % unter Pla+T+D vs. 7,8 % unter Ptz+T+D.

Die Inzidenz der **UE vom Grad ≥ 3** war zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen (RR 1,04; 95 % KI [0,96; 1,12]).

Die Inzidenz der **UE vom Grad 5** lag unter Pla+T+D bei 3,03 % (n = 12) vs. 1,96 % (n = 8) unter Ptz+T+D (RR 0,65; 95 % KI [0,27; 1,57]).

Bei folgenden UE von speziellem Interesse gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen Pla+T+D und Ptz+T+D:

Die Inzidenz der **Diarrhö** lag unter Pla+T+D bei 48,2 % vs. 68,1 % unter Ptz+T+D (RR 1,41; 95 % KI [1,25; 1,60]). Diarrhö vom Grad ≥ 3 trat bei 5,1 % (n = 20) der Patienten unter Pla+T+D und bei 9,1 % (n = 37) unter Ptz+T+D auf.

Die Inzidenz der **Exantheme** lag unter Pla+T+D bei 36,4 % vs. 47,5 % unter Ptz+T+D (RR 1,31; 95 % KI [1,11; 1,54]). Exantheme mit Schweregrad ≥ 3 waren sehr selten (n = 5 vs. n = 12).

Die Inzidenz der **febrilen Neutropenien** lag unter Pla+T+D bei 7,6 % vs. 13,8 % unter Ptz+T+D (RR 1,81; 95 % KI [1,19; 2,76]). **Febrile neutropenische Infektionen** traten unter Pla+T+D mit einer Häufigkeit von n = 3 und n = 14 unter Ptz+T+D auf (RR = 4,53; 95 % KI [1,31; 15,64]).

Die Häufigkeit einer **Mukositis** lag unter Pla+T+D bei 37,9 % vs. 49,8 % unter Ptz+T+D: RR 1,31; 95 % KI [1,12, 1,54]. Der Anteil mit Mukositis Grad ≥ 3 war gering (n = 8 vs. n = 13).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	In Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel 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.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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 Nachweise für den Nutzen und Zusatznutzen basieren auf der randomisierten, doppelblinden, klinischen Studie WO20698 (CLEOPATRA). Die Studie erfüllt alle Anforderungen, um bereits mit einer Studie die Ergebnissicherheit für einen Beleg zu erreichen (s.a. Kriterienkatalog CHMP Guideline). **Daher sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheitskategorie „Beleg“ für einen Zusatznutzen erfüllt.**

Mortalität

Hinsichtlich des **Gesamtüberlebens** wurde durch die Zugabe von Ptz zu T+D das Sterberisiko signifikant um 34 % reduziert (HR 0,66; 95 % KI [0,53; 0,84]). Dabei wurde mit der aktuellen Standardtherapie T+D ein medianes OS von 37,6 Monaten erreicht. Der zu erwartende zusätzliche mediane Überlebensvorteil mit Ptz+T+D liegt zwischen 8 und 19,4 Monaten. Damit liegt bereits die erwartete Untergrenze des Überlebensvorteils in der Größenordnung, die durch die Gabe von T+D erzielt wurde. Diese Ergebnisse stellen einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erneuten Therapiedurchbruch bei der Behandlung von HER2-positiven Patienten dar. Somit wird eine erhebliche und bisher nicht erreichte therapierelevante Verlängerung der Überlebensdauer erzielt. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben**.

Morbidität

Das Risiko für Progression oder Tod (**IRF-bewertetes PFS**) verringerte sich mit Ptz signifikant um 38 % (HR 0,62; 95 % KI [0,51; 0,75]). Das IRF-bewertete PFS betrug unter Pla+T+D 12,4 Monate. Unter zusätzlicher Gabe von Ptz wurde dies signifikant um 6,1 Monate auf 18,5 Monate verlängert. Eine entsprechende Verlängerung des PFS auf 18,5 Monate durch die zusätzliche Gabe einer Therapie zu T+D wurde bisher für diese Patientenpopulation nicht erreicht. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen beim PFS**.

Die **Gesamtansprechrates** (ORR) unter Pla+T+D lag bei 69,3 %. Mit der zusätzlichen Gabe von Ptz konnte sie auf 80,2 % gesteigert werden. Die bereits sehr hohe ORR unter Pla+T+D konnte weiter verbessert werden. **Es besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtansprechrates**.

Lebensqualität

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der im BCS Subskala erfassten brustkrebsspezifischen Symptome zeigte sich, dass die Kombination Ptz+T+D in einem verzögerten Auftreten dieser Symptome resultierte: HR = 0,77; 95 % KI [0,64; 0,93]. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung lag bei 18,3 Wochen unter Pla+T+D vs. 26,7 Wochen unter Ptz+T+D. Durch die zusätzliche Gabe von Ptz zu T+D wird eine beträchtliche Verbesserung der Lebensqualität in Bezug auf brustkrebsspezifische Symptome erreicht. **Damit liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität vor**.

Unerwünschte Ereignisse

Eine ausschließlich auf der statistischen Analyse einzelner UE-Kategorien beruhende Beurteilung der UE führt aus medizinischer Sicht zu einem unvollständigen, eventuell sogar verzerrten Bild. Von daher erfolgt die Bewertung der UE aus statistischer als auch medizinischer Sicht.

Zwischen den beiden Therapiearmen zeigt sich insgesamt keine unterschiedliche Inzidenz **unerwünschter Ereignisse (UE)**. Auf die Therapiedauer bezogen, traten unter Pla+T+D 18,72 UE gegenüber 16,88 UE pro Patient und Jahr unter Ptz+T+D auf. **Das Sicherheitsprofil war auch aus medizinischer Sicht vergleichbar**.

Die Gesamtbetrachtung der SUE zeigt, dass unter Ptz+T+D zwar statistisch mehr SUE beobachtet wurden, diese in der Regel aber gut behandelbar waren. Somit war das Sicherheitsprofil von **Ptz+T+D hinsichtlich SUE aus medizinischer Sicht vergleichbar zu Pla+T+D**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Werte für die Kategorie „**Therapieabbruch aufgrund UE**“ zwischen beiden Armen waren statistisch nicht unterschiedlich. **Das Sicherheitsprofil war auch aus medizinischer Sicht vergleichbar.**

Die Inzidenz **UE des Grades ≥ 3** war zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen. Das Sicherheitsprofil von Ptz+T+D hinsichtlich der UE Grade ≥ 3 war **auch aus medizinischer Sicht vergleichbar zu Pla+T+D.**

Todesfälle (UE Grade 5) waren in beiden Armen selten und **das Sicherheitsprofil war aus medizinischer Sicht vergleichbar.**

Aus medizinischer Sicht liegt **kein Unterschied des Sicherheitsprofils** von Ptz hinsichtlich **Diarrhö** vor, auch wenn deren Inzidenz statistisch signifikant erhöht ist. Gleiches gilt für die Exantheme und Mukositis.

Aufgrund der statistisch signifikant häufiger beobachteten **febrilen Neutropenien** und febrilen neutropenischen Infektionen liegt ein Signal vor. In der klinischen Gesamtbetrachtung im Vergleich zu Pla+T+D hat dieses Signal jedoch **auf das Nutzen-Risikoprofil von Ptz+T+D keinen Einfluss.**

Insgesamt traten nicht mehr und keine schwereren Nebenwirkungen auf, wenn Patienten mit HER2-positivem metastasierten oder lokal rezidivierenden inoperablen Brustkrebs zusätzlich mit Ptz behandelt wurden. In der **Gesamtbetrachtung ist das Sicherheitsprofil von Ptz+T+D vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil von Pla+T+D.**

Zusammengefasst fordert die Definition gemäß AM-NutzenV für einen erheblichen Zusatznutzen eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verbesserung der Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität.

Die zusätzliche Gabe von Ptz zur Standardtherapie resultierte in einer signifikanten und klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des **Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens**, sowie in einer beträchtlichen Verbesserung der **Gesamtansprechrates**. Diese gehen einher mit einer beträchtlichen Verbesserung der brustkrebsspezifischen **Lebensqualität**. Damit liegt eine signifikante patientenrelevante Verbesserung durch Ptz in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität vor.

Zusammengefasst zeigt sich unter der Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit T+D gegenüber der Standardtherapie ein **erheblicher Zusatznutzen.**

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) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) 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)

Bei Frauen in Deutschland ist Brustkrebs mit einem Anteil von 29 % die häufigste Krebserkrankung und verursacht mit 17,8 % die meisten krebsbedingten Todesfälle.

Die Erstdiagnose Brustkrebs wird bei über 90 % der Patienten in einem frühen Stadium gestellt. Die Therapie dieser frühen Stadien erfolgt mit einer kurativen Zielsetzung.

Etwa 19 % der Mammakarzinome – 25,6 % bei metastasiertem Brustkrebs – zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. Dies resultiert aufgrund der spezifischen Tumorbiologie in einer deutlich schlechteren Prognose, bietet aber die Möglichkeit einer zielgerichteten, HER2-spezifischen Therapie: Bei HER2-Positivität besteht unabhängig von anderen Prognosefaktoren eine klare Indikation für eine zielgerichtete Therapie gegen HER2. Dennoch sind über 50 % der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs innerhalb von 12 Monaten nach einer solchen Therapie progredient.

Beim Auftreten von Fernmetastasen besteht keine Aussicht mehr auf dauerhafte Heilung. Auch die Prognose bei inoperablem Lokalrezidiv ist ungünstig, somit ist hier ebenfalls eine palliative systemische Therapie indiziert. Ziel der palliativen Therapie ist es, im Idealfall das Leben zu verlängern und die Progression der Erkrankung zu verzögern. Ebenfalls ist das Ziel, die Erkrankung über möglichst lange Zeit zu kontrollieren, tumorbedingte Symptome zu verhindern oder zu lindern und die Lebensqualität zu erhalten.

Ptz ist in Kombination mit T+D zugelassen für die Behandlung erwachsener 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.

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)

Solange Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom oder inoperablem lokalem Brustkrebsrezidiv keine Heilung in Aussicht gestellt werden kann, besteht ein therapeutischer Bedarf für eine palliative Therapie. Diese Therapie hat eine möglichst lange Kontrolle der Tumorerkrankung, ein Hinauszögern ihres Fortschreitens und ihrer Symptome und im Idealfall eine Überlebenszeitverlängerung zum Ziel.

Die HER2-Überexpression ermöglicht eine zielgerichtete Therapie. In der Erstlinientherapie von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom resultierte die zusätzlich zur zytotoxischen Standardtherapie mit Taxanen verabreichte zielgerichtete Therapie gegen HER2 mit Trastuzumab in einer klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zur Progression und einer signifikanten und deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Dennoch erleidet die Mehrheit der mit dem Therapiestandard Trastuzumab und Taxan behandelten Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom innerhalb eines knappen Jahres einen Progress.

Die duale Antikörpertherapie mit Trastuzumab und dem HER2 Dimerisierungs-Inhibitor (HDI) Pertuzumab ermöglicht aufgrund ihrer komplementären Wirkung eine effektivere Behandlung bei HER2-positivem Brustkrebs. Pertuzumab und Trastuzumab ergänzen sich in ihren Wirkmechanismen und erreichen zusammen eine vollständigere Blockade HER2-abhängiger und für die Tumorprogression wichtiger Signalkaskaden als jede Substanz alleine.

Die Leitlinie des NCCN 2012 empfiehlt die Kombination von Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel (Ptz+T+D) mit dem höchsten Empfehlungsgrad für die Behandlung der Patientin mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	In Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel 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	4.190
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Tabelle 1-10: 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	In Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel 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	Erwachsene 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	Erheblich	4.190
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 1-11 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 1-11: 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	In Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel 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	107.138 €- 110.302 €	448.908.028 €- 462.164.272 € (117.530.336 €- 121.001.004 €) ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Jahrestherapiekosten umfassen die gesamten Kosten der Therapie inkl. Kosten von T+D c: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2013 ambulant behandelten Patienten (1.097) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
448.908.028 €- 462.164.272 € (117.530.336 €- 121.001.004 €) ^a
a: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2013 ambulant behandelten Patienten (1.097) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-13: 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	In Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel 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	Erwachsene 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	107.138 €- 110.302 €	448.908.028 €- 462.164.272 € (117.530.336 €- 121.001.004 €) ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Jahrestherapiekosten umfassen die gesamten Kosten der Therapie inkl. Kosten von T+D</p> <p>c: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2013 ambulant behandelten Patienten (1.097) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
448.908.028 €- 462.164.272 €
(117.530.336 €- 121.001.004 €) ^a
a: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2013 ambulant behandelten Patienten (1.097) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den 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 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patienten- gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	In Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel 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	Trastuzumab + Docetaxel	Erwachsene 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	45.676 €- 48.840 €	191.381.757€- 204.638.000 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

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)

Anforderungen an die Diagnostik

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Behandlungsdauer

Die Patienten sollten bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr kontrollierbarer Toxizität mit Pertuzumab behandelt werden.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

- Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Pertuzumab und während der Behandlung bei jedem dritten Zyklus untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt.
- Nach jeder Infusion von Pertuzumab wird eine Beobachtungszeit von 30 bis 60 Minuten empfohlen, bevor eine nachfolgende Infusion von Trastuzumab oder Docetaxel verabreicht wird.
- Frauen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter müssen während sie Pertuzumab erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Dosis von Pertuzumab eine effiziente Kontrazeption durchführen.
- Pertuzumab wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen.

Dosisanpassungen / Therapieunterbrechungen

- Patienten können die Therapie bei Auftreten einer reversiblen, Chemotherapie-induzierten Myelosuppression fortsetzen, sollen aber während dieser Zeit engmaschig auf Komplikationen einer Neutropenie überwacht werden.
- Wenn der Patient eine Infusionsreaktion entwickelt, kann die Infusionsrate verlangsamt oder die Infusion unterbrochen werden. Sobald die Symptome abklingen, kann die Infusion wieder aufgenommen werden.
- Beim Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion mit Abfall der LVEF unter 40 % und bei Zeichen und Symptomen, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hinweisen, muss die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab für mindestens 3 Wochen unterbrochen werden.
- Bei Patienten mit leichter/mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Pertuzumab erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung können aufgrund begrenzter Daten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pertuzumab wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.
- Bei älteren Patienten ≥ 65 ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten > 75 Jahre liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- In einer Substudie wurden keine PK Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel beobachtet.
- Die populationspharmakokinetische Analyse ergab keine Anzeichen für Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder Docetaxel.
- Vier Studien ergaben keine Hinweise auf PK Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und zytotoxischer Substanzen.

Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.