

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.01.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Modul 1A – allgemeine Informationen	10
1.1 Administrative Informationen.....	11
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	12
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	13
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
1 Modul 1B – allgemeine Informationen	35
1.1 Administrative Informationen.....	36
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	37
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	38
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	42
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	53
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
1 Modul 1C – allgemeine Informationen	62
1.1 Administrative Informationen.....	63
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	64
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	65
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	69
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	85
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	88
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	11
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	12
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie CLEOPATRA (WO20698) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT CLEOPATRA (WO20698) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, Datenschnitte 13. Mai 2011 und 14. Mai 2012	24
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-14: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo	33
Tabelle 1-14: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	36
Tabelle 1-15: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	36
Tabelle 1-16: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 1-17: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	38
Tabelle 1-18: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	39
Tabelle 1-19: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-20: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Morbidität und Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie NeoSphere (WO20697) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 1-21: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	48

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-22: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT NeoSphere (WO20697) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, Datenschnitte vom 22. Dezember 2009 und 20. Oktober 2014	50
Tabelle 1-23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	55
Tabelle 1-24: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	56
Tabelle 1-25: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	57
Tabelle 1-26: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	58
Tabelle 1-27: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo.....	60
Tabelle 1-28: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	63
Tabelle 1-29: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	63
Tabelle 1-30: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 1-31: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	65
Tabelle 1-32: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	66
Tabelle 1-33: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	67
Tabelle 1-34: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ	71
Tabelle 1-35: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety), Datenschnitt vom 19. Juni 2019	77
Tabelle 1-36: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	78
Tabelle 1-37: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitte vom 19. Dezember 2016 und 19. Juni 2019.....	81
Tabelle 1-38: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	87
Tabelle 1-39: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	87
Tabelle 1-40: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	88

Tabelle 1-41: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 89

Tabelle 1-42: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo 91

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse)
ARRs	Administration-related reactions (Verabreichungsbedingte Reaktionen)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCS	Breast Cancer Subscale (Brustkrebspezifische Subskala)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CTx	Chemotherapie
D	Docetaxel
DFS	Disease-Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DRFI	Distant Recurrence-Free Interval (Fernrezidivfreies Intervall)
DS	Datenschnitt
DMP	Disease-Management-Programme
EBC	Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
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)
ER	Estrogen (Östrogen)-Rezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO MCBS	ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
iDFS	Invasive Disease-Free Survival (Invasiv-krankheitsfreies Überleben)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Independent Review Facility (unabhängiges Prüfkomitee)
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen
ITT	Intention-to-treat
i.v.	Intravenous (intravenös)
KI	Konfidenzintervall
MBC	Metastatic Breast Cancer (Metastasierter Brustkrebs)
MID	Minimal Important Difference (Minimaler klinisch relevanter Unterschied)
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten
n.a.	Nicht analysiert
n.b.	Nicht berechenbar
NE	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
pCR	Pathological Complete Response (pathologische Komplettremission)
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PgR	Progesteron-Rezeptor
PH FDC s.c.	Perjeta/Herceptin (Pertuzumab/Trastuzumab) Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe
Plc	Placebo
Plc+Trast+D	Placebo + Trastuzumab Roche + Docetaxel
PM (Cb)	Paclitaxel + Myocet (+ Carboplatin)
Ptz	Pertuzumab
Ptz+Trast+D	Pertuzumab + Trastuzumab Roche + Docetaxel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subcutaneous (subkutan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE
Trast	Trastuzumab Roche
Trast+D	Trastuzumab Roche + Docetaxel
tpCR	Total pathological Complete Response (Totale pathologische Komplettremission)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Roche Pharma AG

Modul 1A

*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*

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

1 Modul 1A – 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 1-2) 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: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe
Handelsname:	Phesgo[®] 600 mg/600 mg Injektionslösung Phesgo[®] 1.200 mg/600 mg Injektionslösung
ATC-Code:	L01XY02
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	33466 (Pertuzumab) und 30712 (Trastuzumab)
Pharmazentralnummer (PZN)	15820967 (Phesgo[®] 1.200 mg/600 mg Injektionslösung) 15820973 (Phesgo[®] 600 mg/600 mg Injektionslösung)
ICD-10-GM-Code	C50
Alpha-ID	118052

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 1-4 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 1-4: 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>Metastasierter Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC)</u></p> <p>Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.“</p>	21.12.2020	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; MBC: Metastasierter Brustkrebs</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>„Brustkrebs im Frühstadium (<i>early breast cancer – EBC</i>)</p> <p>Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1). • adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“ <p>Verweise auf Abschnitt 5.1:</p> <p>„Neoadjuvante Behandlung</p> <p>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> <p>„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>	21.12.2020
<p>EBC: Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2</p> <p>Anmerkung: Das neoadjuvante Anwendungsgebiet wird in dem Abschnitt Modul 1B und in separaten Modulen 3B und 4B betrachtet, das adjuvante Anwendungsgebiet in dem Abschnitt Modul 1C und separaten Modulen 3C und 4C.</p>	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs	Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel)*
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>* Vom G-BA wurde Pertuzumab plus Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie vergeben. Aus den in Modul 3A genannten Gründen wird im Dossier zum Anwendungsgebiet A Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan als ZVT herangezogen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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 23. April 2020 hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das hier relevante Anwendungsgebiet bestimmt:

„Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel:

- Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel“.

Der G-BA führte in seiner Niederschrift zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus:

„In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers und einhelliger Empfehlungen in den Leitlinien wird Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet bestimmt.“

Unter Berücksichtigung aller vier in der Verfahrensordnung zur Bestimmung der ZVT genannten Kriterien ergibt sich aus Sicht von Roche, dass Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs in Frage kommt. Aber auch die Kombination von Trastuzumab und Taxan stellt weiterhin eine von Leitlinien und dem DMP beschriebene Therapieoption dar.

Die hier zu bewertenden Wirkstoffe Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche als Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) sind identisch zur freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Sie bestehen aus denselben biologischen Wirkstoffen, es handelt sich lediglich um unterschiedliche Darreichungsformen. Die Studie FeDeriCa belegt durch den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Serumtalspiegel und einer vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit, dass die fixe s.c.- und die freie i.v.-Darreichungsform aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche bio- und wirkäquivalent sind (siehe Modul 4A Anhang 4-G).

In dem Zulassungsverfahren der PH FDC s.c. werden neben der oben genannten Studie FeDeriCa zum Nachweis der klinischen Evidenz im relevanten Anwendungsgebiet die jeweiligen pivotalen Studien der freien intravenösen Kombinationen aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche gegenüber der Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie, ohne erneute Bewertung zugrunde gelegt. Dies entspricht für das hier relevante Anwendungsgebiet der Vergleichstherapie aus Trastuzumab und Docetaxel.

Entsprechend des Vorgehens in dem Zulassungsverfahren und weil ein Vergleich zweier Darreichungsformen mit identischen Wirkstoffen und vergleichbaren Wirkspiegeln zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht sinnvoll machbar ist, wird im Dossier zum Anwendungsgebiet A für das relevante Anwendungsgebiet die größtmögliche klinische Evidenz der zu bewertenden Therapie aus Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Docetaxel gegenüber der Kombination aus Trastuzumab Roche und Docetaxel auf Basis der i.v.-Zulassungsstudien von Pertuzumab Roche dargestellt. Studiendetails und Ergebnisse der Studie FeDeriCa sind aus Transparenzgründen in Modul 4A Anhang 4-G dargestellt.

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 Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet wurden die Phase III Zulassungsstudie CLEOPATRA und ergänzend die chinesische Studie PUFFIN herangezogen.

Der Übertrag des Zusatznutzens von der freien i.v.-Kombination auf die PH FDC s.c. erfolgt auf Basis der Studie FeDeriCa. Diese belegt durch den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Serumtalspiegel und einer vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit, dass die fixe subkutane und die freie intravenöse Darreichungsform aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche bio- und wirkäquivalent sind und damit der Zusatznutzen aus den Studien der freien i.v.-Kombination auf die PH FDC s.c. übertragbar ist.

Für die Patienten im Anwendungsgebiet des metastasierten oder lokal rezidivierenden, inoperablen HER2-positiven Brustkrebs wird der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet. Ergänzend wird die Meta-Analyse der Studien CLEOPATRA und der in China durchgeführten Studie PUFFIN dargestellt.

Mortalität

Durch die Hinzugabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Docetaxel reduziert sich das Mortalitätsrisiko im finalen OS-Datenschnitt (2. Datenschnitt) statistisch signifikant um 34 % (HR = 0,66; 95 % KI [0,52; 0,84]; p = 0,0008). In der explorativen ‚Follow-up‘-Analyse zum 4. und letzten Datenschnitt verlängert sich das mediane Gesamtüberleben, trotz der Möglichkeit des Behandlungswechsels, im Pertuzumab Roche-Arm um 16,3 Monate (HR = 0,69; 95 % KI [0,58; 0,82]; p < 0,0001) gegenüber der Therapie mit Trastuzumab Roche und Docetaxel. Die Ergebnisse der ergänzenden Meta-Analyse der Studien CLEOPATRA und PUFFIN unterstützen die Ergebnisse der Studie CLEOPATRA.

Morbidität

PFS

Das Risiko für das Auftreten eines PFS-Ereignisses (festgestellt durch ein unabhängiges Prüfkomitee; IRF) verringert sich statistisch signifikant und klinisch relevant im Pertuzumab Roche-Arm um 38 % (HR = 0,62; 95 % KI [0,51; 0,75]; $p < 0,0001$).

Die Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie zeigen eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche von 18,5 Monaten im Vergleich zu 12,4 Monaten unter Trastuzumab Roche jeweils in Kombination mit Docetaxel.

Die Ergebnisse der ergänzenden Meta-Analyse der Studien CLEOPATRA und PUFFIN unterstützen die PFS-Ergebnisse der Studie CLEOPATRA.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)

Die Ergebnisse des FACT-B Fragebogens zeigen, dass trotz zusätzlicher Gabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Docetaxel keine nachteiligen Auswirkungen auf die von den Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität beobachtet werden. Der Erhalt der Lebensqualität ist insbesondere in der palliativen Situation für den Patienten von großer Bedeutung. Bei der brustkrebsspezifischen Lebensqualität gemessen durch die brustkrebsspezifische Subskala (BCS) wird durch die Hinzugabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Docetaxel die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung vielmehr statistisch signifikant verlängert (HR = 0,80; 95 % KI [0,67; 0,96]; $p = 0,0151$).

Verträglichkeit

In der Gesamtschau wurden trotz der Zugabe von Pertuzumab Roche zur Therapie mit Trastuzumab Roche und Docetaxel bei Betrachtung der UE jeglichen Grades, UE \geq Grad 3, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5, SUE sowie UE die zum Behandlungsabbruch führten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen dokumentiert. Die, wie erwartet, im Pertuzumab Roche-Arm häufiger beobachteten AESI ‚Verabreichungsbedingte Reaktionen‘ und ‚Diarrhö \geq Grad 3‘ sind im klinischen Versorgungsalltag überwiegend gut behandelbar und reversibel. So zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen auch keine Unterschiede bei den Therapieabbrüchen aufgrund eines UE. Insgesamt ergibt sich aus den Daten kein unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie. Die Verträglichkeit der Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel ist mit den meist vorübergehenden und reversibel verlaufenden UE in Relation zu ihrer lebensverlängernden Zielsetzung und der erreichten statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Sterberisikos zu setzen.

Die Ergebnisse der ergänzenden Meta-Analyse der Studien CLEOPATRA und PUFFIN unterstreichen o.g. Einschätzung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wie die Studie FeDeriCa zeigte, haben die fixe subkutane und die freie intravenöse Kombination aus Pertuzumab-Roche und Trastuzumab-Roche ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil. So traten auch hierbei keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale auf (Studiendetails und Ergebnisse der Studie FeDeriCa siehe Modul 4A Anhang 4-G).

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie CLEOPATRA (WO20698) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CLEOPATRA	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	Placebo + Trastuzumab + Docetaxel	Behandlungseffekt Ptz+Trast+D vs. Plc+Trast+D
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median ¹ [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median ¹ [95 % KI]	HR [95 % KI] p-Wert
Mortalität (2. Datenschnitt vom 14. Mai 2012; ITT-Population)			
<u>Gesamtüberleben (OS)</u>			
Gesamtüberleben	113 / 402 (28,1 %) NE [42,4; NE]	154 / 406 (37,9 %) 37,6 [34,3; NE]	0,66 [0,52; 0,84] 0,0008
Morbidität (1. Datenschnitt vom 13. Mai 2011; ITT-Population)			
<u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u>			
PFS (IRF-bewertet)	191 / 402 (47,5 %) 18,5 [14,6; 22,8]	242 / 406 (59,6 %) 12,4 [10,4; 13,2]	0,62 [0,51; 0,75] p < 0,0001
PFS (Prüfarzt-bewertet)	201 / 402 (50,0 %) 18,5 [16,1; 21,1]	250 / 406 (61,6 %) 12,4 [10,4; 13,2]	0,65 [0,54; 0,78] p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt vom 13. Mai 2011; ITT-Population der Frauen)			
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B^{2,3}</u>			
FACT-B Gesamtscore	220/402 (54,7) 27,0 [18,7; 35,7]	223/404 (55,2) 19,6 [18,3; 27,3]	0,87 [0,72; 1,05] 0,1385
FACT-G Gesamtscore	235/402 (58,5) 27,0 [18,6; 27,4]	239/404 (59,2) 18,3 [18,1; 26,7]	0,85 [0,71; 1,02] 0,0811
FACT-G Subskalen			
Physisches Wohlbefinden	255/402 (63,4) 18,1 [17,7; 18,3]	251/404 (62,1) 18,1 (17,9; 18,6)	0,97 [0,82; 1,16] 0,7472
Emotionales Wohlbefinden	174/402 (43,3) 54,1 [44,9; NE]	184/404 (45,5) 36,3 [35,9; 54,3]	0,82 [0,67; 1,01] 0,0654
Funktionales Wohlbefinden	247/402 (61,4) 18,4 [18,1; 27,0]	234/404 (57,9) 18,4 [18,1; 27,0]	1,00 [0,83; 1,20] 0,9851
Soziales Wohlbefinden	240/402 (59,7) 26,9 [18,3; 27,7]	228/404 (56,4) 18,9 [18,1; 27,4]	0,93 [0,77; 1,12] 0,4251

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CLEOPATRA	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	Placebo + Trastuzumab + Docetaxel	Behandlungseffekt Ptz+Trast+D vs. Plc+Trast+D
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median ¹ [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median ¹ [95 % KI]	HR [95 % KI] p-Wert
Breast Cancer Subscale	232/402 (57,7) 19,1 [18,1; 27,1]	245/404 (60,6) 18,3 [18,0; 19,9]	0,80 [0,67; 0,96] 0,0151
Trial Outcome Index	240/402 (59,7) 18,3 [18,1; 20,9]	228/404 (56,4) 18,3 [18,0; 20,0]	0,96 [0,80; 1,16] 0,6878
Verträglichkeit (2. Datenschnitt vom 14. Mai 2012; Safety-Population)			
<u>Generelle Verträglichkeit</u>			
Patienten mit UE	408/408 (100,0)	391/396 (98,7)	1,13 [0,98; 1,30] 0,0504
Patienten mit UE ≥ Grad 3	312/408 (76,5)	291/396 (73,5)	1,02 [0,87; 1,20] 0,8108
Patienten mit UE Grad 3	273/408 (66,9)	249/396 (62,9)	1,02 [0,86; 1,22] 0,7851
Patienten mit UE Grad 4	165/408 (40,4)	159/396 (40,2)	0,98 [0,79; 1,22] 0,8650
Patienten mit UE Grad 5	8/408 (2,0)	13/396 (3,3)	0,52 [0,21; 1,26] 0,1403
Patienten mit SUE	148/408 (36,3)	116/396 (29,3)	1,22 [0,96; 1,56] 0,1063
Patienten mit Behandlungs- abbruch wegen UE	125/408 (30,6)	114/396 (28,8)	0,96 [0,74; 1,24] 0,7565
<u>Spezifische Verträglichkeit (AESI)</u>			
Kongestive Herz- insuffizienz/ Linksventri- kuläre Dysfunktion (SUE)	6/408 (1,5)	8/396 (2,0)	0,57 [0,20; 1,66] 0,3006
Überempfindlichkeits- reaktionen/ Anaphylaxie	45/408 (11,0)	36/396 (9,1)	1,20 [0,77; 1,86] 0,4080
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)*	243/408 (59,6)	212/396 (53,5)	1,10 [0,92; 1,33] 0,2828
Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR)*	273/408 (66,9)	237/396 (59,8)	1,20 [1,01; 1,43] 0,0374
Diarrhö ≥ Grad 3	38/408 (9,3)	20/396 (5,1)	1,79 [1,04; 3,07] 0,0332
Statistik Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Regressionsmodell, stratifiziert nach vorherigem Behandlungsstatus und Region; p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test			
Statistik Verträglichkeit: Hazard Ratio und 95 % KI: unstratifizierte Analyse; p-Wert: Log-Rank Test			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CLEOPATRA	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	Placebo + Trastuzumab + Docetaxel	Behandlungseffekt Ptz+Trast+D vs. Plc+Trast+D
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median ¹ [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median ¹ [95 % KI]	HR [95 % KI] p-Wert
¹ Median in Monaten für Mortalität und Morbidität, Median in Wochen für gesundheitsbezogene Lebensqualität			
² Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung			
³ Es wurden nur weibliche Patienten befragt.			
* Applikationsform-abhängige Nebenwirkung monoklonaler Antikörper und Chemotherapeutika			
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; AESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; ARR: Verabreichungsbedingte Reaktionen; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; IRF: Independent Review Facility; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; Plc+Trast+D: Placebo + Trastuzumab + Docetaxel; PFS: Progressionsfreies Überleben; Ptz+Trast+D: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

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	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die randomisierte, internationale, multizentrische, doppelblinde, kontrollierte Studie CLEOPATRA erfüllt die Anforderungen, die nach den ‚Points to consider‘ des Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) der EMA mit einer pivotalen Studie die Aussage-sicherheit ‚Beleg‘ erlauben (s. Abschnitt 4.4.1 im Modul 4A). Darüber hinaus zeigt keiner der Endpunkte bei seiner Erhebung eine Einschränkung bezüglich der Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz. Bei der Studie CLEOPATRA liegt damit die Ergebnissicherheit ‚**Beleg**‘ vor. Die positiven Ergebnisse der Studie CLEOPATRA in den Dimensionen ‚Mortalität‘ und ‚Morbidity‘ werden zudem durch die ergänzend dargestellte Meta-Analyse der Studien CLEOPATRA und PUFFIN bestätigt.

Das OS ist einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie. Patienten mit metastasiertem Brustkrebs befinden sich in einer palliativen Therapiesituation, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Für diese Patienten ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens das wesentliche Therapieziel und von unmittelbarer Patientenrelevanz. Durch die Hinzugabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Docetaxel reduziert sich das Mortalitätsrisiko in der Zielpopulation statistisch signifikant um 34 % und führt zu einer klinisch besonders relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der Vergleichstherapie. In der explorativen ‚Follow-up‘-Analyse zum 4. und letzten Datenschnitt verlängert sich das Gesamtüberleben um 16,3 Monate (HR = 0,69; 95 % KI [0,58; 0,82]; $p < 0,0001$). Bis heute hat kein anderes Medikament in der Erstlinientherapie des metastasierten HER2-positiven Brustkrebs eine Lebensverlängerung in diesem Ausmaß erzielt.

In der Kategorie **Mortalität** zeigt die Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

In der palliativen Therapiesituation ist die Verlängerung des OS und des PFS sowie der Erhalt der Lebensqualität oberstes Therapieziel. PFS ist v.a. deshalb patientenrelevant, da jeder Progress weitere Eingriffe und systemische Therapien erfordert, welche für den Patienten bei Auftreten von Nebenwirkungen und Folgekomplikationen sowohl körperlich als auch psychologisch belastend sein können. Wie bei Zulassungsbehörden als auch Fachgesellschaften sollte daher PFS auch vom G-BA zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden. Die Zugabe von Pertuzumab Roche erreicht in der Zielpopulation eine statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 38 % gegenüber der Vergleichstherapie. Das PFS wird von 12,4 Monaten im Vergleichsarm auf 18,5 Monate im Pertuzumab Roche-Arm verlängert. Die beschriebenen Ergebnisse zu PFS und Gesamtüberleben haben dazu geführt, dass beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom die duale Blockade mit Pertuzumab plus Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan heute in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien mit hohem Evidenzgrad empfohlen wird.

In der Kategorie **Morbidity** zeigt die Therapie mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Analysen zu Lebensqualität zeigen, dass die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Docetaxel keine nachteiligen Auswirkungen auf die von den Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, deren Erhalt insbesondere in der palliativen Situation von großer Bedeutung ist. Bei der brustkrebspezifischen Lebensqualität (BCS) verlängert die Hinzugabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Docetaxel die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung statistisch signifikant.

In der patientenberichteten **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** zeigt die Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche und Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen***.

Für die generelle Verträglichkeit ergeben sich keine Unterschiede gegenüber dem Vergleichsarm. Bei der spezifischen Verträglichkeit waren die erwartungsgemäß im Pertuzumab Roche-Arm vermehrt beobachteten AESI ‚Verabreichungsbedingte Reaktionen‘ und ‚Diarrhö \geq Grad 3‘ im klinischen Versorgungsalltag überwiegend gut behandelbar und reversibel. Die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund UE in beiden Behandlungsarmen ist vergleichbar. Unerwartete oder therapielimitierende Sicherheitssignale für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie wurden nicht beobachtet.

Vor dem Hintergrund des erzielten erheblichen Zusatznutzens in der Mortalität und Morbidität wird für Pertuzumab Roche in der Kategorie Verträglichkeit von *keinem Zusatznutzen* ausgegangen.

Gesamtfazit:

In der Gesamtschau werden durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikante und für den Patienten klinisch höchst relevante Vorteile in der Mortalität und Morbidität bei verbesserter gesundheitsbezogener Lebensqualität und vergleichbarer Verträglichkeit erzielt. Dies ist gerade in der palliativen, metastasierten Situation als besonders positiv mit einem ***Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen*** für Pertuzumab Roche mit Trastuzumab Roche und Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Dieser ***erhebliche Zusatznutzen*** ist aufgrund der Studie FeDeriCa, welche durch den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Serumtalspiegel und einer vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit, die Bio- und Wirkäquivalenz der PH FDC s.c. mit der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche belegt, von der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche übertragbar auf die Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT CLEOPATRA (WO20698) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, Datenschnitte 13. Mai 2011 und 14. Mai 2012

CLEOPATRA	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Mortalität (2. Datenschnitt vom 14. Mai 2012; ITT-Population)		
OS	Das Risiko zu versterben wird statistisch signifikant um 34 % gesenkt. HR = 0,66; 95 % KI [0,52; 0,84]; p = 0,0008 Der erhebliche Überlebensvorteil wird durch die explorative OS-Analyse zum letzten Datenschnitt gestützt, die – trotz der Möglichkeit des Therapiewechsels nach der finalen OS-Analyse – im Pertuzumab Roche-Arm eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 16,3 Monate (HR = 0,69; 95 % KI [0,58; 0,82]; p < 0,0001) zeigt.	Erheblich
Morbidität (1. Datenschnitt vom 13. Mai 2011; ITT-Population)		
PFS (IRF-festgestellt)	Das Risiko ein PFS-Ereignis (IRF-festgestellt) zu erleiden, ist im Pertuzumab Roche-Arm statistisch signifikant um 38 % reduziert. HR = 0,62; 95 % KI [0,51; 0,75]; p < 0,0001 Das mediane PFS verlängert sich um 6,1 Monate auf 18,5 Monate. Die ergänzende Analyse durch den Prüfarzt bestätigt den signifikanten Vorteil: HR = 0,65; 95 % KI [0,54; 0,78]; p < 0,0001	Erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt vom 13. Mai 2011; ITT-Population der Frauen)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B ²	Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche hat keinen nachteiligen Einfluss auf die durch die Patienten berichtete Lebensqualität. Bei der brustkrebspezifischen Lebensqualität (BCS) zeigt die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche einen statistisch signifikanten Vorteil. Insgesamt ist der Erhalt der Lebensqualität in dieser palliativen Therapiesituation positiv zu bewerten, insbesondere da Pertuzumab Roche zusätzlich zu der Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche und Chemotherapie hinzugegeben wird. Kein statistisch signifikanter Unterschied: FACT-B Gesamtscore FACT-G Gesamtscore FACT-G Subskalen <ul style="list-style-type: none"> • Physisches Wohlbefinden • Emotionales Wohlbefinden • Funktionales Wohlbefinden • Soziales Wohlbefinden Trial Outcome Index Statistisch signifikanter Vorteil: Breast Cancer Subscale: HR = 0,80; 95 % KI [0,67; 0,96]; p = 0,0151	Gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CLEOPATRA	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Verträglichkeit (2. Datenschnitt vom 14. Mai 2012; Safety-Population)		
Generelle Verträglichkeit	<p>Es ist in der palliativen Therapiesituation als positiv zu bewerten, dass es insgesamt weder bei allen UE noch bei den schweren UE (UE \geq Grad 3), schwerwiegenden UE (SUE) sowie bei den UE, die zum Behandlungsabbruch führten, signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gab.</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen:</p> <p>Patienten mit UE</p> <p>Patienten mit UE \geq Grad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit UE Grad 3 • Patienten mit UE Grad 4 • Patienten mit UE Grad 5 <p>Patienten mit SUE</p> <p>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE</p> <p>Die aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel und sind im klinischen Versorgungsalltag bekannt und gut behandelbar. Dies zeigt auch ihre hohe Reversibilität (UE Grad 3, UE Grad 4 und SUE \geq 83% reversibel).</p>	Kein
Spezifische Verträglichkeit (AESI)	<p>Bei der spezifischen Verträglichkeit wurden ebenfalls keine unerwarteten oder therapielimitierenden Sicherheitssignale für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie beobachtet. Nachteile bei den verabreichungsbedingten Reaktionen und Diarrhöen \geq Grad 3 waren behandelbar und überwiegend reversibel.</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied:</p> <p>Kongestive Herzinsuffizienz / Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE)</p> <p>Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)</p> <p>Überempfindlichkeitsreaktionen / Anaphylaxie</p> <p>Statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (zugunsten des Vergleichsarms):</p> <p>Verabreichungsbedingte Reaktionen: HR = 1,20; 95 % KI [1,01; 1,43]; p = 0,0374</p> <p>Die überwiegende Mehrheit dieser Reaktionen (95,9 % im Pertuzumab Roche-Arm vs. 92,9 % im Vergleichsarm) war mild bis moderat. Bei den seltenen schwerwiegenden verabreichungsbedingten Reaktionen (ARR) gab es zwischen beiden Armen keinen Unterschied. 87,8 % der verabreichungsbedingten Reaktionen im Pertuzumab Roche-Arm und 87,1 % im Vergleichsarm waren reversibel.</p> <p>Diarrhö \geq Grad 3: HR = 1,79; 95 % KI [1,04; 3,07]; p = 0,0332</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CLEOPATRA	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
	Alle Ereignisse im Pertuzumab Roche-Arm wurden als Grad 3 eingestuft, im Vergleichsarm wurde ein Ereignis mit Grad 4 beobachtet. In beiden Studienarmen waren die Diarrhöen gut behandelbar und bildeten sich größtenteils im Studienverlauf zurück (Pertuzumab Roche-Arm: 98,1 % vs. Vergleichsarm: 95,0 %).	
<p>Bewertung des Zusatznutzens:</p> <p>In der Gesamtschau werden in der Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine signifikante und für den Patienten klinisch höchst relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bei verbesserter gesundheitsbezogener Lebensqualität und vergleichbarer Verträglichkeit erzielt. Dies ist gerade in der palliativen, metastasierten Situation besonders positiv als Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen zu bewerten.</p>		
<p>Legende:</p> <p>¹ Effektschätzer für Time-to-event Endpunkte ist das Hazard Ratio (HR)</p> <p>² Es wurden nur weibliche Patienten befragt.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ARR: Verabreichungsbedingte Reaktionen; BCS: Breast Cancer Subscale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; IRF: Independent Review Facility; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; Ptz. Pertuzumab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</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)

Die Zielpopulation von PH FDC s.c. umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidivierendem inoperablem HER2-positiven Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Knapp 13 % der primären Mammakarzinome sind HER2-positiv, bei Vorliegen von Metastasen liegt der Anteil sogar bei 18 – 20 %. HER2-Positivität ist assoziiert mit einer ungünstigen Prognose im Sinne eines erhöhten Rezidivrisikos, eines verringerten progressionsfreien Überlebens und eines geringeren Gesamtüberlebens. HER2 hat jedoch nicht nur prognostische Aussagekraft, sondern ist gleichzeitig ein prädiktiver Marker. Beim HER2-positiven Brustkrebs besteht die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die sowohl im frühen wie im fortgeschrittenen Stadium einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Beim metastasierten Brustkrebs verlängert die Anti-HER2-Therapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant.

Bei etwa 6 – 10 % der Patienten wird die Primärdiagnose Brustkrebs erst im metastasierten Stadium gestellt. Beim Auftreten von Fernmetastasen bestehen für diese Patienten keine Heilungsaussichten und eine kurative Therapie ist nicht mehr möglich. Lokale bzw. loko-regionäre Rezidive werden ebenfalls zum großen Teil mit palliativer Zielsetzung behandelt. Die Verlängerung des progressionsfreien- und Gesamtüberlebens, unabhängig von der Art der Erkrankung, sowie eine Verringerung der Symptome bei möglichst hoher Lebensqualität und Verträglichkeit sind somit vorrangig bei der Behandlung aller 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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 69.700 Neuerkrankungen (Prognose des RKI für 2020) die häufigste Krebserkrankung und auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland (18.396 Todesfälle in 2017).

Für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs existiert aktuell kein kurativer Behandlungsansatz. Es besteht ein großer therapeutischer Bedarf für eine möglichst wirksame palliative Therapie, die eine möglichst lange Kontrolle der Tumorerkrankung und ein Hinauszögern der Krankheitsprogression sowie, besonders wichtig, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zum Ziel hat. Lange war eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Chemotherapie aufgrund der Steigerung des progressionsfreien Überlebens und der signifikanten, deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens Therapiestandard beim HER2-positiven Mammakarzinom.

Die Phase III Studie CLEOPATRA zeigte, dass die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Erstlinientherapie mit Trastuzumab Roche und Docetaxel das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben signifikant verlängert. Die duale Blockade mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit einem Taxan stellt heute einen Therapiestandard für die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet dar.

Die neu zugelassene bio- und wirkäquivalente Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe verbindet den Zusatznutzen der dualen Anti-HER2-Therapie mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche mit dem zunehmenden Bedarf klinische Abläufe im Versorgungsalltag zu optimieren. Als Weiterentwicklung trägt die PH FDC s.c. dem zunehmenden Bedarf nach individueller Therapie von Arzt und Patient Rechnung und ermöglicht eine Flexibilisierung der Behandlung, verbunden mit einer Zeit-, Kosten- und Ressourcenersparnis von Arzt, Praxispersonal und Patient.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs	3.448 (2.465 – 4.001)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs	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	3.448 (2.465 – 4.001)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2				

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 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs	97.865,07 €- 100.123,55 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten inklusive sonstiger und zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs	Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan	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	46.058,96 €- 56.858,22 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten inklusive sonstiger und zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2</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 Phesgo darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Phesgo ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Diagnostik

Patienten, die mit Phesgo 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.

Dosierung

Dosierungsempfehlungen für Phesgo bei frühem und metastasiertem Brustkrebs sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo

	Dosierung (unabhängig vom Körpergewicht)	Ungefähre Dauer der subkutanen Injektion	Beobachtungszeit^{a, b}
Initialdosis	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	8 Minuten	30 Minuten
Erhaltungsdosis (alle 3 Wochen)	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	5 Minuten	15 Minuten
^a Die Patienten müssen auf injektionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden ^b Die Beobachtung sollte nach Verabreichung von Phesgo beginnen und vor jeder nachfolgenden Anwendung einer Chemotherapie abgeschlossen sein			

Metastasierter Brustkrebs

Phesgo ist in Kombination mit Docetaxel zu verabreichen. Die Behandlung mit Phesgo kann bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität weitergeführt werden, auch wenn die Gabe von Docetaxel beendet wird.

Die Initialdosis und die Erhaltungsdosis sollten über 8 bzw. 5 Minuten verabreicht werden.

Eine Dosisreduktion von Phesgo wird nicht empfohlen. Ein Absetzen der Behandlung mit Phesgo kann nach Ermessen des Arztes erforderlich sein.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, injektionsbedingten Reaktionen/ Infusionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie, febriler Neutropenie, Diarrhö oder pulmonalen Ereignissen fasst die Fachinformation besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zusammen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie mit Phesgo und für 7 Monate nach der letzten Dosis von Phesgo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit Phesgo und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Roche Pharma AG

Modul 1B

*Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit
HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder
frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko*

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 14.01.2021

1 Modul 1B – 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 1-14 bis Tabelle 1-15) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-14: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-15: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-16 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-16: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe
Handelsname:	Phesgo® 600 mg/600 mg Injektionslösung Phesgo® 1.200 mg/600 mg Injektionslösung
ATC-Code:	L01XY02
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	33466 (Pertuzumab) und 30712 (Trastuzumab)
Pharmazentralnummer (PZN)	15820967 (Phesgo® 1.200 mg/600 mg Injektionslösung) 15820973 (Phesgo® 600 mg/600 mg Injektionslösung)
ICD-10-GM-Code	C50
Alpha-ID	118052

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 1-17 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 1-17: 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>Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit 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). • [...]“* <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: „Neoadjuvante Behandlung</p> <p>Im neoadjuvanten Setting werden der lokal fortgeschrittene und der entzündliche Brustkrebs als Hochrisikoformen eingestuft, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Bei frühem Brustkrebs sollten Tumorgröße, Grading, Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen für die Risikobewertung berücksichtigt werden.“</p>	21.12.2020	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>EBC: Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2</p> <p>* Der zweite Unterpunkt im Indikationstext zur Anwendung von Phesgo in Kombination Chemotherapie bei Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) lautet: „adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“. Dieses Anwendungsgebiet (C) wird in separaten Abschnitten/Modulen betrachtet.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-18 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-18: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>„<u>Metastasierter Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC)</u> Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.“</p>	21.12.2020
<p>„<u>Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)</u> Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit 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)“ <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: „<u>Adjuvante Behandlung</u> 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>	21.12.2020
<p>EBC: Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; MBC: Metastatic Breast Cancer (metastasierter Brustkrebs)</p> <p>* Der erste Unterpunkt im Indikationstext zur Anwendung von Phesgo in Kombination mit Chemotherapie bei Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) lautet: „neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“ und ist das in diesem Abschnitt Modul 1B betrachtete Anwendungsgebiet.</p>	

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 1-19 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 1-19: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)	Ein Therapieschema; Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2

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 23. April 2020 hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das neoadjuvante Anwendungsgebiet bestimmt:

„Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur neoadjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab (s.c.) in Kombination mit Chemotherapie:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dazu führt der G-BA aus:

„Übereinstimmend empfehlen aktuelle nationale sowie internationale Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven, lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebses eine gegen HER2 gerichtete Therapie mit Trastuzumab. Trastuzumab ist dabei in ein Chemotherapieregime zu integrieren, das ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthält.

In den zugrundeliegenden Leitlinien werden verschiedene Anthrazyklin-freie und Anthrazyklin-haltige Behandlungsprotokolle aufgeführt, die grundsätzlich als zweckmäßige Therapieoptionen infrage kommen.“

Aus Sicht von Roche ergibt sich nach den vier in der Verfahrensordnung genannten Kriterien zur Bestimmung der ZVT im vorgesehenen neoadjuvanten Anwendungsgebiet des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko sowohl Trastuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie, die ggf. ein Anthrazyklin umfasst, als auch Trastuzumab plus Pertuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie, die ggf. ein Anthrazyklin umfasst, als ZVT.

Die hier zu bewertenden Wirkstoffe Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche als Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) sind identisch zur freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Sie bestehen aus denselben biologischen Wirkstoffen, es handelt sich lediglich um unterschiedliche Darreichungsformen. Die Studie FeDeriCa belegt durch den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Serumtalspiegel und einer vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit, dass die fixe s.c.- und die freie i.v.-Darreichungsform aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche bio- und wirkäquivalent sind (siehe Modul 4B Anhang 4-G).

Damit werden in diesem Dossier die Daten von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie gegenüber der Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie unabhängig von der Darreichungsform dargestellt. Roche folgt damit der vom G-BA vergebenen ZVT. Studiendetails und Ergebnisse der Studie FeDeriCa sind aus Transparenzgründen in Modul 4B Anhang 4-G dargestellt.

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 Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet wurden die Phase III Zulassungsstudie NeoSphere und ergänzend die asiatische Studie PEONY herangezogen.

Der Übertrag des Zusatznutzens von der freien i.v.-Kombination auf die PH FDC s.c. erfolgt auf Basis der Studie FeDeriCa. Diese belegt durch den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Serumtalspiegel und einer vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit, dass die fixe subkutane und die freie intravenöse Darreichungsform aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche bio- und wirkäquivalent sind (siehe Modul 4-G sowie den CSR der Studie FeDeriCa für eine ausführliche Beschreibung der Ergebnisse) und damit der Zusatznutzen aus den Studien der freien i.v.-Kombination auf die PH FDC s.c. übertragbar ist.

Für das Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1) wird der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet. Ergänzend wird die Meta-Analyse der neoadjuvanten Behandlungsphase der Studien NeoSphere und PEONY (asiatische Studie) dargestellt und bewertet.

Mortalität

Eine Aussage zum Gesamtüberleben (OS) ist bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Nachbeobachtungszeiten von weit über zehn Jahren möglich. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienprotokolls der Studie NeoSphere im Jahr 2007 gab es noch keine frühe Nutzenbewertung und man ging davon aus, dass die von den Zulassungsbehörden als patientenrelevant anerkannten Endpunkte pCR und DFS als hinreichende Evidenz für den Versorgungsalltag akzeptiert werden würden. Daher wurde der onkologisch wichtige Endpunkt OS in der Studie NeoSphere nicht erhoben.

Morbidität

Totale pathologische Komplettremission (total pathological Complete Response, tpCR)

Im Pertuzumab Roche-Arm erreichen mit absolut 39,3 % statistisch signifikant mehr Patienten eine tpCR als im Trastuzumab Roche-Arm (21,5 %). Der absolute Anstieg der tpCR-Rate um 17,8 % ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien klinisch außerordentlich relevant. Die Chance eine tpCR zu erreichen, ist gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant um 85 % erhöht (RR = 1,85; 95 % KI [1,22; 2,79]; p = 0,0042).

Die Ergebnisse der ergänzenden Meta-Analyse der Studien NeoSphere und PEONY bestätigen die Ergebnisse zum Endpunkt tpCR der Studie NeoSphere.

Das Erreichen einer tpCR nach einer neoadjuvanten Therapie ist ein anerkannter prognostischer Marker und ist mit einem bedeutsam reduzierten Rezidivrisiko in diesem kurativen Setting assoziiert. Vor allem ist das Erreichen oder Nicht-Erreichen einer tpCR heute die entscheidende Therapiedeterminante im klinischen Alltag. Das heißt, die tpCR bestimmt nach den neuesten Leitlinien die weitere adjuvante Therapie. Aus diesen Gründen ist die im Pertuzumab Roche-Arm erreichte 85 %ige Erhöhung der Chance eine tpCR zu erreichen, als klinisch bedeutsam und patientenrelevant zu bewerten.

Rate an brusterhaltenden Operationen

Die Rate brusterhaltender Operationen war im Pertuzumab Roche-Arm geringfügig höher als im Vergleichsarm (Pertuzumab Roche-Arm: 25,2 % vs. Vergleichsarm: 23,4 %).

Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival, DFS)

Zum 4. und finalen Datenschnitt zeigt sich für das krankheitsfreie Überleben ein positiver Trend zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms gegenüber dem Vergleichsarm (HR = 0,60; 95 % KI [0,28; 1,27], p = 0,1807). Im Pertuzumab Roche-Arm waren bis zum Beobachtungsende noch 85,0 % der Patienten krankheitsfrei, verglichen mit 83,0 % im Vergleichsarm. Die Vermeidung von Rezidiven und die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens ist im kurativen Setting ein wichtiges Therapieziel. Mit einer Senkung des Risikos ein DFS-Ereignis zu erleiden um 40 %, ist der beobachtete positive Trend klinisch relevant.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Zum Zeitpunkt des 4. und finalen Datenschnitts zeigt sich ein positiver Trend im PFS zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (HR = 0,69; 95 % KI [0,34; 1,40], p = 0,2983). Im Pertuzumab Roche-Arm waren bis zum Beobachtungsende noch 84,1 % der Patienten progressionsfrei, verglichen mit 82,2 % im Vergleichsarm.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der Studie NeoSphere nicht erhoben. Um zu beurteilen, ob die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Chemotherapie im frühen Brustkrebs Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten hat, können die Langzeit-Daten der Studie APHINITY herangezogen werden (siehe dafür Modul 4C dieses Dossiers). In der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der Funktionskalen und dem globalen Gesundheitsstatus der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 während der Therapie und über das Therapieende in der Nachbeobachtung hinaus erfasst. Die Ergebnisse aus beiden Fragebögen zeigen, dass die über ein Jahr andauernde zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche keine negativen Auswirkungen auf die vom Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

Verträglichkeit

In der Gesamtschau zur Verträglichkeit ergibt sich aus den Daten kein neues, unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie. Es gab keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen mit Ausnahme der UE \geq Grad 3, die in der neoadjuvanten Behandlungsphase einen Unterschied zugunsten von Pertuzumab Roche zeigten. Das im Pertuzumab Roche-Arm häufiger beobachtete AESI ‚Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)‘ wurde nur im Pertuzumab Roche-Arm dokumentiert, da gemäß Operationalisierung ein solches UE in einem Zusammenhang mit einer Pertuzumab-Infusion stehen musste, für den Vergleichsarm mit Trastuzumab Roche wurde sie nach Studienprotokoll nicht dokumentiert. Insgesamt waren die AESI im klinischen Versorgungsalltag bekannt, überwiegend gut behandelbar und reversibel.

Die Ergebnisse der ergänzenden Meta-Analyse der Studien NeoSphere und PEONY unterstützen die o.g. Einschätzung.

Wie die Studie FeDeriCa zeigte, haben die fixe subkutane und die freie intravenöse Kombination aus Pertuzumab-Roche und Trastuzumab-Roche ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil. So traten auch hier keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale auf (Studiendetails und Ergebnisse der Studie FeDeriCa siehe Modul 4B Anhang 4-G).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Morbidität und Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie NeoSphere (WO20697) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NeoSphere	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel	Behandlungseffekt Ptz+Trast+D vs. Trast+D
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Effektschätzer ¹ [95 % KI] p-Wert
Morbidität			
<u>Totale pathologische Komplettremission (tpCR) (1. Datenschnitt vom 22. Dezember 2009; ITT-Population)¹</u>			
tpCR	42/107 (39,3)	23/107 (21,5)	1,85 [1,22; 2,79] 0,0042
<u>Rate an Brusterhaltenden Operationen (1. Datenschnitt vom 22. Dezember 2009; ITT-Population)¹</u>			
Rate an brusterhaltenden Operationen	27/107 (25,2)	25/107 (23,4)	1,09 [0,69; 1,71] 0,7006
<u>Krankheitsfreies Überleben (DFS) (4. Datenschnitt vom 20. Oktober 2014; ITT-Population mit R0-Resektion)²</u>			
DFS	15/100 (15,0) 67,2 [67,2; 72,2]	18/100 (18,0) NE [NE; NE]	0,60 [0,28; 1,27] 0,1807
<u>Progressionsfreies Überleben (PFS) (4. Datenschnitt vom 20. Oktober 2014; ITT-Population)²</u>			
PFS	17/107 (15,9) 70,6 [70,6; 75,6]	19/107 (17,8) NE [NE; NE]	0,69 [0,34; 1,40] 0,2983
Verträglichkeit (4. Datenschnitt vom 20. Oktober 2014; Safety-Population)¹			
<u>Generelle Verträglichkeit</u>			
Patienten mit UE			
Neoadjuvante Behandlungsphase	104/107 (97,2)	105/107 (98,1)	0,99 [0,95; 1,03] 0,6510
Gesamt- behandlungsphase	105/107 (98,1)	107/107 (100,0)	n.b.
Patienten mit UE ≥ Grad 3			
Neoadjuvante Behandlungsphase	65/107 (60,7)	80/107 (74,8)	0,81 [0,67; 0,98] 0,0303
Gesamt- behandlungsphase	78/107 (72,9)	88/107 (82,2)	0,89 [0,77; 1,02] 0,1036
Patienten mit UE Grad 3			
Neoadjuvante Behandlungsphase	25/107 (23,4)	37/107 (34,6)	0,68 [0,44; 1,04] 0,0746
Gesamt- behandlungsphase	33/107 (30,8)	40/107 (37,4)	0,83 [0,57; 1,20] 0,3147
Patienten mit UE Grad 4			
Neoadjuvante Behandlungsphase	40/107 (37,4)	43/107 (40,2)	0,93 [0,66; 1,30] 0,6740

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NeoSphere	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel	Behandlungseffekt Ptz+Trast+D vs. Trast+D
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Effektschätzer ¹ [95 % KI] p-Wert
Gesamt- behandlungsphase	45/107 (42,1)	48/107 (44,9)	0,94 [0,69; 1,27] 0,6793
Patienten mit UE Grad 5 Im Pertuzumab Roche-Arm verstarb ein Patient aufgrund eines UE. Dieser Todesfall wurde aufgrund eines Kodierungsfehlers in der Datenbank nicht als UE Grad 5 dokumentiert. Der Todesfall ereignete sich in Therapiezyklus 4 und wurde durch eine fulminant verlaufende Hepatitis verursacht (Details siehe Modul 4B Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).			
Patienten mit SUE			
Neoadjuvante Behandlungsphase	12/107 (11,2)	18/107 (16,8)	0,67 [0,34; 1,32] 0,2422
Gesamt- behandlungsphase	23/107 (21,5)	21/107 (19,6)	1,10 [0,65; 1,86] 0,7353
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE			
Neoadjuvante Behandlungsphase	2/107 (1,9)	0/107 (0,0)	5,0 [0,24; 102,93] 0,2970 ²
Gesamt- behandlungsphase	5/107 (4,7)	0/107 (0,0)	11,00 [0,62; 196,50] 0,1030 ²
<u>Spezifische Verträglichkeit (AESI)</u>			
Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE)			
Neoadjuvante Behandlungsphase	1/107 (0,9)	0/107 (0,0)	n.b.
Gesamt- behandlungsphase	3/107 (2,8)	0/107 (0,0)	n.b.
Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie			
Neoadjuvante Behandlungsphase	6/107 (5,6)	2/107 (1,9)	3,00 [0,62; 14,53] 0,1723
Gesamt- behandlungsphase	7/107 (6,5)	2/107 (1,9)	3,50 [0,74; 16,46] 0,1128
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) ^{3*}			
Neoadjuvante Behandlungsphase	41/107 (38,3)	0/107 (0,0) ³	n.b.
Gesamt- behandlungsphase	41/107 (38,3)	0/107 (0,0) ³	n.b.
Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR)*			
Neoadjuvante Behandlungsphase	46/107 (43,0)	42/107 (39,3)	1,10 [0,79; 1,51] 0,5788

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NeoSphere	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel	Behandlungseffekt Ptz+Trast+D vs. Trast+D
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Effektschätzer ¹ [95 % KI] p-Wert
Gesamt- behandlungsphase	53/107 (49,5)	48/107 (44,9)	1,10 [0,83; 1,47] 0,4942
Diarrhö \geq Grad 3			
Neoadjuvante Behandlungsphase	6/107 (5,6)	4/107 (3,7)	1,50 [0,44; 5,17] 0,5204
Gesamt- behandlungsphase	7/107 (6,5)	4/107 (3,7)	1,75 [0,53; 5,80] 0,3603

¹ Relatives Risiko bei den Endpunkten tpCR, Rate an brusterhaltenden Operationen und Verträglichkeit; Hazard Ratio bei den Endpunkten DFS und PFS.

² Methode zur Nullzellenkorrektur: Addition des Korrekturwerts von 0,5 zu jeder Zellenhäufigkeit der zugehörigen Vierfeldertafel; Die Nullzellenkorrektur erfolgt entsprechend des IQWiG Methodenpapiers 6.0 nicht, wenn weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind. Entgegen dieser Regelung wurde für den Endpunkt Behandlungsabbruch wegen UE eine Nullzellenkorrektur durchgeführt und die zugehörigen Effektschätzer, Konfidenzintervalle und p-Wert berichtet, da dieser Endpunkt bei der letzten Nutzenbewertung im Fokus des IQWiG stand. p-Wert wurde mittels Fisher's exact test berechnet.

³ Infusionsbedingte Reaktionen wurden gemäß Operationalisierung nur im Zusammenhang mit einer Pertuzumab Roche-Infusion gemeldet. Da im Vergleichsarm keine Pertuzumab Roche-Infusion verabreicht wurde, konnte dieses Ereignis nicht dokumentiert werden.

* Applikationsform-abhängige Nebenwirkung monoklonaler Antikörper und Chemotherapeutika

Statistik tpCR und Rate an brusterhaltenden Operationen: p-Wert mittels CMH-Test, stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PgR-, ER+ u./od. PgR+).

Statistik DFS und PFS: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PgR-, ER+ u./od. PgR+), p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test.

Statistik Verträglichkeit: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

%; Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Verabreichungsbedingte Reaktionen; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; D: Docetaxel; DFS: krankheitsfreies Überleben; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; PgR: Progesteronrezeptor; Ptz: Pertuzumab Roche; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Trast: Trastuzumab Roche; tpCR: totale pathologische Komplettremission; UE: Unerwünschtes Ereignis

Geben Sie in Tabelle 1-21 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2		

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 Studie NeoSphere ist eine randomisierte, offene, vierarmige, kontrollierte, internationale, multizentrische klinische Studie im Parallelgruppen-Design. Das Verzerrungspotential der Studie wird als niedrig beurteilt. Auf Endpunktebene zeigten sich für keinen Endpunkt Limitationen bezüglich Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz. Die vorliegende Studie NeoSphere erfüllt in großen Teilen die Anforderungen der CPMP-Guidance ‚Points to Consider‘ der EMA für Einreichungen mit einer pivotalen Studie in einer Indikation, in der bereits sehr wirksame Basistherapien vorhanden sind. Die positiven Ergebnisse der Studie NeoSphere in der Dimension ‚Morbidity‘ werden zudem durch die ergänzend dargestellte Meta-Analyse der Studien NeoSphere und PEONY bestätigt. Für den patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkt tpCR ist der gemeinsame Effektschätzer der Meta-Analyse der Studien NeoSphere und PEONY statistisch signifikant zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms. Die positiven Effekte dieses Endpunktes sind in den beiden Studien gleichgerichtet und gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 6.0 deutlich gleichgerichtet. Die Studie NeoSphere erfüllt damit zusammen mit der Meta-Analyse die Aussagesicherheit ‚Hinweis‘.

Eine Aussage zum Gesamtüberleben ist bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Nachbeobachtungszeiten möglich. Der Endpunkt OS wurde in der Studie NeoSphere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nicht erhoben, da man davon ausging, dass die von den Zulassungsbehörden als patientenrelevant anerkannten Endpunkte pCR und DFS als hinreichende Evidenz für den Versorgungsalltag akzeptiert werden würden. Allgemeingültige Kategorien für Effektgrößen ohne Differenzierung nach Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Erkrankungsstadium anzusetzen, ist aus Sicht von Roche nicht geeignet, den Zusatznutzen einer kurativen Therapieoption zu bewerten.

Wichtigstes Therapieziel für onkologische Patienten in der kurativen Situation ist eine Heilung. Diese wird durch das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs erheblich erschwert oder im Falle eines Fernrezidivs unerreichbar. 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.

Mehrere Analysen belegen den deutlichen Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer pCR und einem bedeutsam reduzierten Rezidivrisiko. Wird nach kompletter neoadjuvanter Therapie keine pCR erreicht, ist das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs deutlich erhöht und das Ziel einer Heilung erheblich schwerer erreichbar. Daher sind neben dem Gesamtüberleben alle Rezidiv-bezogenen Endpunkte wie DFS, aber auch therapiedeterminierende Endpunkte wie pCR unmittelbar patientenrelevant. Gerade die Patienten im zu bewertenden neoadjuvanten Anwendungsgebiet des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko profitieren von der im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant und klinisch relevant um 85 % erhöhten Chance eine tpCR zu erreichen. Dies führt in der Kategorie **Morbidität** zu einem **beträchtlichen Zusatznutzen**, der bei vergleichbarer Verträglichkeit erzielt wird.

Bei den weiteren klinisch relevanten Endpunkten (Rate brusterhaltender Operationen, krankheitsfreies Überleben und progressionsfreies Überleben) zeigt sich ein positiver Trend zugunsten von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel gegenüber der ZVT und bilden zusammen mit den Vorteilen bei der tpCR ein konsistentes Gesamtbild des Effekts der HER2-Doppelblockade.

Sowohl für die generelle als auch die spezifische Verträglichkeit ergeben sich in der Studie NeoSphere keine unerwarteten oder therapielimitierenden Sicherheitssignale für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der Vergleichstherapie. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie und sind durch die langjährige Erfahrung mit diesen Substanzen im klinischen Versorgungsalltag gut behandelbar. Unter Berücksichtigung des kurativen Settings und in Abwägung mit dem beträchtlichen Zusatznutzen bei der tpCR-Rate wird in der **Verträglichkeit** von **keinem Zusatznutzen** für die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche ausgegangen.

Die Studie FeDeriCa zeigte, dass die fixe s.c.- und die freie i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche hinsichtlich der Verträglichkeit vergleichbar sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der PH FDC s.c. und der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche.

Gesamtfazit:

In der Gesamtschau werden durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikante und für den Patienten klinisch sehr relevante Vorteile in der Morbidität bei vergleichbarer Verträglichkeit erzielt. Gerade in der kurativen Therapie-situation bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko ergibt sich daraus für Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet ein ***Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen***.

Dieser ***beträchtliche Zusatznutzen*** ist aufgrund der Studie FeDeriCa, welche durch den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Serumtalspiegel und einer vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit, die Bio- und Wirkäquivalenz der PH FDC s.c. mit der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche belegt, von der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche übertragbar auf die Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe.

Tabelle 1-22: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT NeoSphere (WO20697) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, Datenschnitte vom 22. Dezember 2009 und 20. Oktober 2014

NeoSphere	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel Effektschätzer ¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Morbidität (1. Datenschnitt vom 22. Dezember 2009 und 4. Datenschnitt vom 20. Oktober 2014)		
tpCR ²	Da das Erreichen einer pCR mit einem reduzierten Rezidivrisiko assoziiert und eine relevante Determinante für die weitere Therapie ist, ist eine signifikant höhere tpCR-Rate unmittelbar patientenrelevant. Die tpCR-Rate wird klinisch relevant im Pertuzumab Roche-Arm absolut um 17,8 % gegenüber dem Vergleichsarm erhöht. Die Chance eine tpCR zu erreichen ist dabei im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant um 85 % erhöht. RR = 1,85; 95 % KI [1,22; 2,79]; p = 0,0042	Beträchtlich
Rate an brusterhaltenden Operationen ²	Während im Pertuzumab Roche-Arm 25,2 % der Patienten brusterhaltend operiert wurden, waren dies im Vergleichsarm mit 23,4 % numerisch weniger Patienten.	
DFS ³	Die Vermeidung von Rezidiven ist im kurativen Setting das wichtigste Therapieziel. Mit einer Senkung des Risikos ein DFS-Ereignis zu erleiden um 40 %, zeigt sich ein klinisch relevanter positiver Trend zugunsten von Pertuzumab Roche. HR = 0,60; 95 % KI [0,28; 1,27]; p = 0,1807	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NeoSphere	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
PFS ³	<p>Eine möglichst lange progressionsfreie Zeit ist patientenrelevant, da sich durch einen Progress eine tumorbedingte Symptomatik entwickelt und sich damit der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert.</p> <p>Mit einer Risikoreduktion von 31 % zeigt sich bei PFS ein klinisch relevanter positiver Trend zugunsten von Pertuzumab Roche gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p>HR = 0,69; 95 % KI [0,34; 1,40]; p = 0,2983</p>	
Verträglichkeit (4. Datenschnitt vom 20. Oktober 2014)⁴		
Generelle Verträglichkeit	<p>Trotz der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Docetaxel zeigten die Patienten in beiden Behandlungsarmen in beiden Behandlungsphasen (neoadjuvant und gesamt) eine vergleichbare Anzahl an UE jeglichen Grades (neoadjuvant: RR = 0,99; 95 % KI [0,95; 1,03]; p = 0,6510).</p> <p>UE \geq Grad 3 traten im Pertuzumab Roche-Arm in der neoadjuvanten Behandlungsphase weniger auf: RR = 0,81; 95 % KI [0,67; 0,98]; p = 0,0303</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl in der neoadjuvanten als auch in der gesamten Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit UE Grad 3 - Patienten mit UE Grad 4 - Patienten mit SUE - Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE⁵ <p>Im Pertuzumab Roche-Arm verstarb ein Patient aufgrund eines UE. Dieser Todesfall wurde aufgrund eines Kodierungsfehlers in der Datenbank nicht als UE Grad 5 dokumentiert (Details siehe Modul 4B Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).</p> <p>Die aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechend dem bekannten Sicherheitsprofil von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche und sind im klinischen Versorgungsalltag gut behandelbar. UE jeglichen Grades, \geq Grad 3, Grad 3, Grad 4 und SUE waren im Studienverlauf mit über 93 % überwiegend reversibel.</p>	Kein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NeoSphere	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel Effektschätzer ¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Spezifische Verträglichkeit (AESI)	<p>Die meisten UE von speziellem Interesse waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat, behandelbar und reversibel.</p> <p>Schwerwiegende kongestive Herzinsuffizienz / linksventrikuläre Dysfunktion traten sehr selten auf: 1 bzw. 3 Ereignisse (neoadjuvante bzw. gesamte Behandlungsphase) im Pertuzumab Roche-Arm vs. kein Fall im Vergleichsarm. Alle Ereignisse waren reversibel.</p> <p>Ein zu erwartender Unterschied ergab sich bei den ‚Infusionsbedingten Reaktionen‘, da diese gemäß Operationalisierung nur im Pertuzumab Roche-Arm erhoben werden konnten. Bei den IRRs handelt es sich ausschließlich um Ereignisse von Grad 1 und 2, die mehrheitlich reversibel waren (> 96 %).</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl in der neoadjuvanten als auch in der gesamten Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie - Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR) - Diarrhö Grad ≥ 3 	
<p>Bewertung des Zusatznutzens:</p> <p>In der Gesamtschau werden in der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikante und für den Patienten klinisch sehr relevante Vorteile in der Morbidität, insbesondere erhöht sich die Chance nach neoadjuvanter Therapie eine tpCR zu erreichen signifikant um 85 %, bei vergleichbarer Verträglichkeit erzielt. Dies ist gerade in der kurativen Situation als besonders positiv mit einem Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen zu bewerten.</p>		
<p>Legende:</p> <p>¹ Hazard Ratio (HR) für Time-to-event Endpunkte DFS und PFS; Relative Risiko (RR) für binäre Endpunkte tpCR, Rate an brusterhaltenden Operationen und Verträglichkeit.</p> <p>² Statistik tpCR und Rate an brusterhaltenden Operationen: p-Wert mittels CMH-Test, stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PgR-, ER+ u./od. PgR+), ITT-Population.</p> <p>³ Statistik DFS und PFS: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-, ER+ u./od. PR+), p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test, ITT-Population mit R0-Resektion bei DFS, ITT-Population bei PFS.</p> <p>⁴ Statistik Verträglichkeit: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt, Safety-Population.</p> <p>⁵ nach Nullzellenkorrektur</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ARR: Verabreichungsbedingte Reaktionen; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DFS: krankheitsfreies Überleben; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; pCR: pathologische Komplettremission; PgR: Progesteronrezeptor; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; tpCR: totale pathologische Komplettremission; UE: Unerwünschtes Ereignis</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)

Die Zielpopulation im neoadjuvanten Anwendungsgebiet der PH FDC s.c. umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Die Erstdiagnose Brustkrebs wird bei den meisten Patienten (> 90 %) in einem Stadium gestellt, in dem eine auf Brust und Axilla begrenzte Erkrankung vorliegt und die Therapie mit kurativer Therapieintention erfolgt. Knapp 13 % der primären Mammakarzinome sind HER2-positiv.

HER2-Positivität ist assoziiert mit einer ungünstigen Prognose im Sinne eines erhöhten Rezidivrisikos (3,3-fach), eines verringerten progressionsfreien Überlebens und eines geringeren Gesamtüberlebens (6,9-fach erhöhtes Risiko).

Patienten mit HER2-positiver Erkrankung sind im Mittelwert 50 Jahre alt und damit ca. fünf Jahre jünger als der durchschnittliche Brustkrebspatient und als Patienten mit HER2-negativer Erkrankung. Eine möglichst effektive neoadjuvante und zielgerichtete Anti-HER2-Blockade ist für diese Patienten mit hohem Rezidivrisiko daher besonders wichtig.

Von den Patienten mit HER2-positiven Tumoren ist bei jenen mit entzündlichem Brustkrebs, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko mit einer frühen Metastasierung zu rechnen. Daher liegt das therapeutische Ziel der neoadjuvanten Behandlung dieser Patienten zum einen darin, den Tumor präoperativ zu verkleinern, um eine R0 Resektion zu ermöglichen und zum anderen Mikrometastasen zu beseitigen und damit einen Progress der Erkrankung zu verhindern.

Das Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) nach kompletter neoadjuvanter Therapie ist bei diesen Patienten sehr relevant, da dies nicht nur ein wichtiger prognostischer Faktor im Sinne eines Ansprechens auf die Therapie, sondern auch eine Therapiedeterminante für die weitere adjuvante Therapie ist.

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 69.700 Neuerkrankungen (Prognose des RKI für 2020) die häufigste Krebserkrankung und auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland (18.396 Todesfälle in 2017).

Knapp über 90 % der Brustkrebs-Diagnosen werden in einem frühen Stadium der Erkrankung gestellt, in dem noch keine Metastasen feststellbar sind und die Behandlung mit kurativer Zielsetzung erfolgt. Die Therapie von Patienten mit frühem Brustkrebs umfasst die operative Entfernung des Tumors im Gesunden sowie eine systemische Behandlung, welche ggf. durch eine postoperative Radiotherapie ergänzt wird. Ziel ist es, im Frühstadium bereits vorhandene, nicht nachweisbare Mikrometastasen zu eliminieren, Rezidive zu verhindern und die Wahrscheinlichkeit einer Heilung zu erhöhen. Insbesondere bei Auftreten von Fernmetastasen kommt es unmittelbar zum Übergang der Erkrankung in eine palliative Therapiesituation.

Laut anerkannten nationalen und internationalen Leitlinien stellt eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko den Therapiestandard dar. Wird die Erkrankung in einem Stadium diagnostiziert, in dem eine Operabilität besteht und eine R0-Situation erzielbar ist, erfolgt die Behandlung mit kurativer Zielsetzung. Durch den Einsatz von Trastuzumab Roche konnten in neoadjuvanten Studien die ORR und die tpCR signifikant und klinisch relevant erhöht werden.

Trotz der erheblichen Therapiefortschritte in den vergangenen Jahren besteht ein therapeutischer Bedarf in der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms, denn nicht alle Patienten sprechen auf die Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie an und es verstirbt weiterhin jeder vierte Patient innerhalb von fünf Jahren.

Die duale Antikörpertherapie mit Trastuzumab Roche und dem HER2-Dimerisierungsinhibitor Pertuzumab Roche ermöglicht aufgrund ihrer komplementären Wirkung eine effektivere Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Für diese Patienten konnte in der Studie NeoSphere eine statistisch signifikante Steigerung der tpCR-Rate um absolut 17,8 % durch die neoadjuvante Gabe von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche erreicht werden.

Die neu zugelassene bio- und wirkäquivalente Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zu subkutanen Gabe verbindet den Zusatznutzen der dualen Anti-HER2-Therapie mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche mit dem zunehmenden Bedarf klinische Abläufe im Versorgungsalltag zu optimieren. Als Weiterentwicklung trägt die PH FDC s.c. dem zunehmenden Bedarf nach individueller Therapie von Arzt und Patient Rechnung und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ermöglicht eine Flexibilisierung der Behandlung, verbunden mit einer Zeit-, Kosten- und Ressourcenersparnis von Arzt, Praxispersonal und Patient.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-23 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)

Tabelle 1-23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)	3.087 (2.688 – 3.447)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-24 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-24: 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			
B	Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung	Beträchtlich	3.087 (2.688 – 3.447)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2				

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 1-25 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-25: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)	26.584,09 €- 30.008,14 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten inklusive sonstiger und zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-26 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-26: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)	Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung	13.498,41 €- 18.834,60 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten inklusive sonstiger und zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2</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 Phesgo darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Phesgo ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Diagnostik

Patienten, die mit Phesgo 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.

Dosierung

Dosierungsempfehlungen für Phesgo bei frühem und metastasiertem Brustkrebs sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-27: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo

	Dosierung (unabhängig vom Körpergewicht)	Ungefähre Dauer der subkutanen Injektion	Beobachtungszeit^{a, b}
Initialdosis	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	8 Minuten	30 Minuten
Erhaltungsdosis (alle 3 Wochen)	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	5 Minuten	15 Minuten
^a Die Patienten müssen auf injektionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden ^b Die Beobachtung sollte nach Verabreichung von Phesgo beginnen und vor jeder nachfolgenden Anwendung einer Chemotherapie abgeschlossen sein			

Brustkrebs im Frühstadium

Im neoadjuvanten Setting ist Phesgo über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit Chemotherapie als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas des frühen Brustkrebses zu verabreichen.

Die Initialdosis und die Erhaltungsdosis sollten über 8 bzw. 5 Minuten verabreicht werden.

Eine Dosisreduktion von Phesgo wird nicht empfohlen. Ein Absetzen der Behandlung mit Phesgo kann nach Ermessen des Arztes erforderlich sein.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Patienten mit linksventrikuläre Dysfunktion, injektionsbedingten Reaktionen/ Infusionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie, febriler Neutropenie, Diarrhö oder pulmonalen Ereignissen fasst die Fachinformation besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zusammen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie mit Phesgo und für 7 Monate nach der letzten Dosis von Phesgo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit Phesgo und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Roche Pharma AG

Modul 1C

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

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 14.01.2021

1 Modul 1C – 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 1-28 bis Tabelle 1-29) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-28: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-29: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

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 1-30 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-30: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe
Handelsname:	Phesgo[®] 600 mg/600 mg Injektionslösung Phesgo[®] 1.200 mg/600 mg Injektionslösung
ATC-Code:	L01XY02
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	33466 (Pertuzumab) und 30712 (Trastuzumab)
Pharmazentralnummer (PZN)	15820967 (Phesgo[®] 1.200 mg/600 mg Injektionslösung) 15820973 (Phesgo[®] 600 mg/600 mg Injektionslösung)
ICD-10-GM-Code	C50
Alpha-ID	118052

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 1-31 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 1-31: 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>Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit 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)“ <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <i>„Adjuvante Behandlung</i> 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>	21.12.2020	C
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>EBC: Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2</p> <p>* Der erste Unterpunkt im Indikationstext zur Anwendung von Phesgo in Kombination mit Chemotherapie bei Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) lautet: „neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“. Dieses Anwendungsgebiet (B) wird in separaten Abschnitten/Modulen betrachtet.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-32 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-32: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>„<u>Metastasierter Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC)</u> Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.“</p>	21.12.2020
<p>„<u>Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)</u> Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit 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). • [...]“* <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: „<i>Neoadjuvante Behandlung</i> Im neoadjuvanten Setting werden der lokal fortgeschrittene und der entzündliche Brustkrebs als Hochrisikoformen eingestuft, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Bei frühem Brustkrebs sollten Tumorgröße, Grading, Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen für die Risikobewertung berücksichtigt werden.“</p>	21.12.2020
<p>EBC: Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; MBC: Metastatic Breast Cancer (metastasierter Brustkrebs)</p> <p>* Der zweite Unterpunkt im Indikationstext zur Anwendung von Phesgo in Kombination Chemotherapie bei Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) lautet: „adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“ und ist das in diesem Abschnitt Modul 1C betrachtete Anwendungsgebiet.</p>	

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 1-33 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 1-33: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	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.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2

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 23. April 2020 hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das adjuvante Anwendungsgebiet bestimmt:

„Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab (s.c.) in Kombination mit Chemotherapie:

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

Dazu führt der G-BA aus:

„Übereinstimmend empfehlen aktuelle nationale sowie internationale Leitlinien für die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebses eine gegen HER2 gerichtete Therapie mit Trastuzumab. Trastuzumab ist dabei in ein Chemotherapieregime zu integrieren, das ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthält. Die Gabe von Trastuzumab sollte über einen Zeitraum von einem Jahr erfolgen.“

„Die Geschäftsstelle erläutert, dass Trastuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin zugelassen ist. Insofern ist Trastuzumab, entsprechend der Fachinformation, im Rahmen des von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Anthrazyklin-freien Therapieschemas in Kombination mit Carboplatin anzuwenden.“

Aus Sicht von Roche ergibt sich nach den vier in der Verfahrensordnung genannten Kriterien zur Bestimmung der ZVT, im vorgesehenen adjuvanten Anwendungsgebiet des HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko sowohl Trastuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Chemotherapie, die ggf. ein Anthrazyklin umfasst, als auch Trastuzumab plus Pertuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Chemotherapie, die ggf. ein Anthrazyklin umfasst, als ZVT.

Die hier zu bewertenden Wirkstoffe Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche als Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) sind identisch zur freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Sie bestehen aus denselben biologischen Wirkstoffen, es handelt sich lediglich um unterschiedliche Darreichungsformen. Die Studie FeDeriCa belegt durch den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Serumtalspiegel und einer vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit, dass die fixe s.c.- und die freie i.v.-Darreichungsform aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche bio- und wirkäquivalent sind (siehe Modul 4C Anhang 4-G).

Damit werden in diesem Dossier die Daten von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie gegenüber der Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie unabhängig von der Darreichungsform dargestellt. Roche folgt damit der vom G-BA vergebenen ZVT. Studiendetails und Ergebnisse der Studie FeDeriCa sind aus Transparenzgründen in Modul 4C Anhang 4-G dargestellt.

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 Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet wurde die Phase III Zulassungsstudie APHINITY herangezogen.

Der Übertrag des Zusatznutzens von der freien i.v.-Kombination auf die PH FDC s.c. erfolgt auf Basis der Studie FeDeriCa. Diese belegt durch den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Serumtalspiegel und einer vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit, dass die fixe subkutane und die freie intravenöse Darreichungsform aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche bio- und wirkäquivalent sind (siehe Modul 4-G sowie den CSR der Studie FeDeriCa für eine ausführliche Beschreibung der Ergebnisse) und damit der Zusatznutzen aus den Studien der freien i.v.-Kombination auf die PH FDC s.c. übertragbar ist.

Für das Anwendungsgebiet der 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 (Zulassungspopulation) wird der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

Mortalität

Für das Gesamtüberleben (OS) zeigt sich in der 2. OS-Interimanalyse von APHINITY ein positiver Trend zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (HR = 0,82; 95 % KI [0,64; 1,06]; p = 0,1360). Aufgrund des frühen Zeitpunkts in der Studie ist erwartungsgemäß erst eine geringe Anzahl an OS-Ereignissen aufgetreten. Die Daten sind daher noch als unreif zu betrachten.

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) ist im Pertuzumab Roche-Arm statistisch signifikant verlängert. Daraus leitet sich aufgrund der validierten Surrogatfunktion ein ebenfalls signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben (HR = 0,77; 95 % Prädiktionsintervall [0,65; 0,91]) zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms ab, der bei einer Nachbeobachtungsdauer von zehn

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jahren die Grenze von 0,9 unterschreiten wird. Damit erhöht die Zugabe von Pertuzumab Roche in der adjuvanten Therapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs deutlich die Chance auf Heilung und verlängert das Gesamtüberleben.

MorbiditätDFS

Die DFS-Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (1. Datenschnitt: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188; 2. Datenschnitt: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015). Das Risiko der Patienten ein DFS-Ereignis zu erleiden, ist statistisch signifikant um 22 % bzw. um 25 % im 2. Datenschnitt reduziert.

Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)

Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs ist im Pertuzumab Roche-Arm zum 1. Datenschnitt um 22 % (HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551) bzw. um signifikante 25 % zum 2. Datenschnitt reduziert (HR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,94], p = 0,0112). Das Auftreten von Fernrezidiven bedeutet für den Patienten den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation und ist damit besonders patientenrelevant.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Die Mehrzahl der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 und dem -BR23 zeigen zu keinem der beiden Erhebungszeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Nur für die Symptome ‚Fatigue‘, ‚Appetitlosigkeit‘, ‚Diarrhö‘ und ‚Symptome im Brustbereich‘ gab es zum ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ Unterschiede, die sich aber zum ‚36 Monate Follow-up‘ nicht mehr zeigten. Ein Vorteil zeigt sich im Pertuzumab Roche-Arm für die ‚Diarrhö‘ (RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,97]; p = 0,0308) zum ‚36 Monate Follow-up‘ (Tabelle 1-34).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich vergleichbare Ergebnisse in beiden Behandlungsarmen.

Verträglichkeit

In der Gesamtschau ergeben die Daten zur generellen und spezifischen Verträglichkeit keine neuen, unerwarteten oder therapielimitierenden Sicherheitssignale für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wie die Studie FeDeriCa zeigte, haben die fixe subkutane und die freie intravenöse Kombination aus Pertuzumab-Roche und Trastuzumab-Roche ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil. So traten auch hier keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale auf (Studiendetails und Ergebnisse der Studie FeDeriCa siehe Modul 4C Anhang 4-G).

Tabelle 1-34: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
Mortalität (1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 und 2. Datenschnitt vom 19. Juni 2019)				
<u>Gesamtüberleben (OS)</u>				
1. Datenschnitt: Gesamtüberleben ³	72 / 1.811 (4,0) NE [NE; NE]	80 / 1.823 (4,4) NE [NE; NE]	0,89 [0,65; 1,23] 0,4856	-
2. Datenschnitt: Gesamtüberleben ³	108 / 1.811 (6,0) NE [NE; NE]	130 / 1.823 (7,1) NE [NE; NE]	0,82 [0,64; 1,06] 0,1360	-
DFS als Surrogat für Gesamtüberleben ⁴ (2. DS)	219 / 1.811 (12,1) NE [NE; NE]	287 / 1.823 (15,7) NE [NE; NE]	0,75 [0,63; 0,90] 0,0015	-
OS abgeleitet aus Surrogatfunktion	-	-	0,77 [0,65; 0,91] [#]	-
Morbidität (1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 und 2. Datenschnitt vom 19. Juni 2019)				
<u>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</u>				
1. Datenschnitt: Krankheitsfreies Überleben (DFS) ⁴	166 / 1.811 (9,2) NE [NE; NE]	211 / 1.823 (11,6) NE [NE; NE]	0,78 [0,64; 0,96] 0,0188	-
2. Datenschnitt: Krankheitsfreies Überleben (DFS) ⁴	219 / 1.811 (12,1) NE [NE; NE]	287 / 1.823 (15,7) NE [NE; NE]	0,75 [0,63; 0,90] 0,0015	-
<i>Ergänzende Analysen DFS</i>				
1. Datenschnitt: DFS- Rezidivrate (inkl. Tod) ⁵	166 / 1.811 (9,2)	211 / 1.823 (11,6)	-	0,79 [0,65; 0,95] 0,0143
<i>Ergänzende Analysen invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)</i>				
1. Datenschnitt: Invasiv- krankheitsfreies Überleben (iDFS) ⁶ (prim. Endpunkt)	150 / 1.811 (8,3) NE [NE; NE]	192 / 1.823 (10,5) NE [NE; NE]	0,78 [0,63; 0,96] 0,0210	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
1. Datenschnitt: Invasiv- krankheitsfreies Überleben (iDFS) ⁷ (sek. Endpunkt)	163 / 1.811 (9,0) NE [NE; NE]	205 / 1.823 (11,2) NE [NE; NE]	0,79 [0,64; 0,97] 0,0254	-
<u>Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)</u>				
1. Datenschnitt: Fernrezidivfreies Intervall ⁸	108 / 1.811 (6,0) NE [NE; NE]	137 / 1.823 (7,5) NE [NE; NE]	0,78 [0,61; 1,01] 0,0551	-
2. Datenschnitt: Fernrezidivfreies Intervall ⁸	136 / 1.811 (7,5) NE [NE; NE]	180 / 1.823 (9,9) NE [NE; NE]	0,75 [0,60; 0,94] 0,0112	-
<i>Ergänzende Analyse DRFI</i>				
1. Datenschnitt: Fernrezidivrate ⁹	108 / 1.811 (6,0)	137 / 1.823 (7,5)	-	0,79 [0,62; 1,01] 0,0567
<u>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016)</u>				
Fatigue				
Ende der Anti-HER2- Therapie	703 / 1.538 (45,7)	642 / 1.597 (40,2)	-	1,14 [1,05; 1,24] 0,0014
36 Monate Follow-up ¹⁰	437 / 1.361 (32,1)	474 / 1.327 (35,7)	-	0,90 [0,81; 1,00] 0,0539
Übelkeit und Erbrechen				
Ende der Anti-HER2- Therapie	184 / 1.542 (11,9)	176 / 1.598 (11,0)	-	1,08 [0,89; 1,32] 0,4105
36 Monate Follow-up ¹⁰	125 / 1.363 (9,2)	132 / 1.328 (9,9)	-	0,92 [0,73; 1,15] 0,4531
Schmerz				
Ende der Anti-HER2- Therapie	420 / 1.541 (27,3)	461 / 1.597 (28,9)	-	0,94 [0,84; 1,05] 0,2968
36 Monate Follow-up ¹⁰	316 / 1.362 (23,2)	318 / 1.328 (23,9)	-	0,97 [0,84; 1,11] 0,6431
Dyspnoe				
Ende der Anti-HER2- Therapie	392 / 1.539 (25,5)	375 / 1.592 (23,6)	-	1,08 [0,96; 1,22] 0,2137
36 Monate Follow-up ¹⁰	278 / 1.361 (20,4)	303 / 1.321 (22,9)	-	0,90 [0,78; 1,03] 0,1329
Schlaflosigkeit				
Ende der Anti-HER2- Therapie	430 / 1.538 (28,0)	405 / 1.591 (25,5)	-	1,10 [0,98; 1,24] 0,1040

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
36 Monate Follow-up ¹⁰	318 / 1.362 (23,3)	333 / 1.322 (25,2)	-	0,93 [0,81; 1,06] 0,2790
Appetitlosigkeit				
Ende der Anti-HER2- Therapie	235 / 1.538 (15,3)	180 / 1.594 (11,3)	-	1,35 [1,13; 1,62] 0,0011
36 Monate Follow-up ¹⁰	121 / 1.361 (8,9)	125 / 1.326 (9,4)	-	0,95 [0,75; 1,20] 0,6472
Verstopfung				
Ende der Anti-HER2- Therapie	202 / 1.538 (13,1)	248 / 1.593 (15,6)	-	0,84 [0,71; 1,00] 0,0546
36 Monate Follow-up ¹⁰	219 / 1.363 (16,1)	201 / 1.321 (15,2)	-	1,06 [0,89; 1,26] 0,5372
Diarrhö				
Ende der Anti-HER2- Therapie	458 / 1.532 (29,9)	213 / 1.590 (13,4)	-	2,23 [1,92; 2,58] < 0,0001
36 Monate Follow-up ¹⁰	100 / 1.358 (7,4)	128 / 1.322 (9,7)	-	0,76 [0,59; 0,97] 0,0308
<u>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 (1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016)</u>				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie				
Ende der Anti-HER2- Therapie	416 / 1.535 (27,1)	426 / 1.591 (26,8)	-	1,02 [0,91; 1,14] 0,7422
36 Monate Follow-up ¹⁰	313 / 1.358 (23,0)	318 / 1.321 (24,1)	-	0,96 [0,83; 1,10] 0,5217
Symptome im Brustbereich				
Ende der Anti-HER2- Therapie	292 / 1.532 (19,1)	246 / 1.580 (15,6)	-	1,23 [1,05; 1,43] 0,0090
36 Monate Follow-up ¹⁰	154 / 1.355 (11,4)	141 / 1.318 (10,7)	-	1,06 [0,85; 1,31] 0,6097
Symptome im Armbereich				
Ende der Anti-HER2- Therapie	417 / 1.532 (27,2)	454 / 1.581 (28,7)	-	0,94 [0,84; 1,05] 0,2957
36 Monate Follow-up ¹⁰	320 / 1.355 (23,6)	336 / 1.320 (25,5)	-	0,92 [0,81; 1,05] 0,2266
Belastung durch Haarausfall				
Ende der Anti-HER2- Therapie	10 / 57 (17,5)	16 / 54 (29,6)	-	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
36 Monate Follow-up ¹⁰	18 / 73 (24,7)	20 / 77 (26,0)	-	0,89 [0,50; 1,58] 0,6961
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016)				
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</u>				
Globaler Gesundheitsstatus				
Ende der Anti-HER2- Therapie	428 / 1.532 (27,9)	421 / 1.589 (26,5)	-	1,05 [0,94; 1,18] 0,4158
36 Monate Follow-up ¹⁰	295 / 1.357 (21,7)	320 / 1.320 (24,2)	-	0,89 [0,78; 1,02] 0,1061
Körperliche Funktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	358 / 1.543 (23,2)	361 / 1.597 (22,6)	-	1,03 [0,90; 1,17] 0,6641
36 Monate Follow-up ¹⁰	236 / 1.363 (17,3)	234 / 1.329 (17,6)	-	0,98 [0,83; 1,15] 0,7995
Rollenfunktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	383 / 1.540 (24,9)	368 / 1.594 (23,1)	-	1,08 [0,95; 1,22] 0,2205
36 Monate Follow-up ¹⁰	216 / 1.362 (15,9)	243 / 1.327 (18,3)	-	0,87 [0,73; 1,03] 0,0975
Emotionale Funktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	388 / 1.535 (25,3)	393 / 1.593 (24,7)	-	1,02 [0,91; 1,16] 0,7147
36 Monate Follow-up ¹⁰	302 / 1.359 (22,2)	337 / 1.324 (25,5)	-	0,87 [0,761; 0,998] 0,0469
Kognitive Funktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	607 / 1.536 (39,5)	632 / 1.592 (39,7)	-	1,00 [0,91; 1,09] 0,9228
36 Monate Follow-up ¹⁰	490 / 1.360 (36,0)	494 / 1.324 (37,3)	-	0,96 [0,87; 1,06] 0,4358
Soziale Funktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	349 / 1.535 (22,7)	376 / 1.590 (23,6)	-	0,96 [0,85; 1,09] 0,5395
36 Monate Follow-up ¹⁰	209 / 1.360 (15,4)	237 / 1.323 (17,9)	-	0,86 [0,73; 1,02] 0,0845

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLO-BR23</u>				
Körperbild				
Ende der Anti-HER2- Therapie	407 / 1.521 (26,8)	472 / 1.573 (30,0)	-	0,90 [0,80; 1,00] 0,0559
36 Monate Follow-up ¹⁰	272 / 1.342 (20,3)	300 / 1.304 (23,0)	-	0,88 [0,76; 1,02] 0,0862
Sexuelle Aktivität				
Ende der Anti-HER2- Therapie	336 / 1.456 (23,1)	358 / 1.509 (23,7)	-	0,97 [0,85; 1,11] 0,6797
36 Monate Follow-up ¹⁰	258 / 1.279 (20,2)	269 / 1.251 (21,5)	-	0,93 [0,80; 1,09] 0,3767
Freude an Sex				
Ende der Anti-HER2- Therapie	147 / 437 (33,6)	159 / 481 (33,1)	-	1,02 [0,85; 1,23] 0,8293
36 Monate Follow-up ¹⁰	113 / 383 (29,5)	118 / 402 (29,4)	-	1,03 [0,83; 1,27] 0,8224
Zukunftsperspektive				
Ende der Anti-HER2- Therapie	272 / 1.518 (17,9)	292 / 1.576 (18,5)	-	0,97 [0,84; 1,13] 0,6971
36 Monate Follow-up ¹⁰	191 / 1.340 (14,3)	188 / 1.304 (14,4)	-	0,99 [0,82; 1,19] 0,9183
# 95 % Prädiktionsintervall				
¹ Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert. p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test				
² Relatives Risiko und 95 % KI; stratifizierte Analyse. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert. p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.				
³ Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache				
⁴ Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und <i>In-Situ</i> Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt				
⁵ Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, eines sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und <i>In-Situ</i> Karzinomen jedweder Lokalisation) oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
<p>⁶ Primärer Endpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt</p> <p>⁷ Sekundärer Endpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und <i>In-Situ</i> Karzinomen jeglicher Lokalisation)) oder Tod jedweder Ursache</p> <p>⁸ Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs</p> <p>⁹ Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines Fernrezidivs erleiden</p> <p>¹⁰ 36 Monate nach Randomisierung</p> <p>Populationen: Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, PRO-evaluable Population für alle patientenberichteten Endpunkte.</p> <p>%; Anteil der Patienten mit Ereignis in %; CTx: Chemotherapie; DCIS: Duktales Karzinom <i>in-situ</i>; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DRFI: Fernrezidivfreies Intervall; DS: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hazard Ratio; iDFS: Invasiv-krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; Plc: Placebo; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Ptz: Pertuzumab Roche; RR: Relatives Risiko; Trast: Trastuzumab Roche</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-35: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety), Datenschnitt vom 19. Juni 2019**

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Generelle Verträglichkeit			
Patienten mit UE	1.782 / 1.783 (> 99,9)	1.813 / 1.822 (99,5)	1,004 [1,001; 1,008] 0,0101
Patienten mit UE ≥ Grad 3	1.141 / 1.783 (64,0)	1.055 / 1.822 (57,9)	1,11 [1,05; 1,16] 0,0002
Patienten mit UE Grad 3	751 / 1.783 (42,1)	682 / 1.822 (37,4)	1,13 [1,04; 1,22] 0,0041
Patienten mit UE Grad 4	381 / 1.783 (21,4)	362 / 1.822 (19,9)	1,08 [0,95; 1,22] 0,2657
Patienten mit UE Grad 5	9 / 1.783 (0,5)	11 / 1.822 (0,6)	0,84 [0,35; 2,01] 0,6896
Patienten mit SUE	509 / 1.783 (28,5)	446 / 1.822 (24,5)	1,17 [1,05; 1,30] 0,0057
Patienten mit Behandlungs- abbruch wegen UE	219 / 1.783 (12,3)	219 / 1.822 (12,0)	1,02 [0,86; 1,22] 0,8091
Spezifische Verträglichkeit (AESI)			
Kongestive Herz- insuffizienz / Linksventri- kuläre Dysfunktion (SUE)	33 / 1.783 (1,9)	19 / 1.822 (1,0)	1,77 [1,01; 3,11] 0,0449
Überempfindlichkeits- reaktionen / Anaphylaxie	83 / 1.783 (4,7)	68 / 1.822 (3,7)	1,25 [0,91; 1,71] 0,1676
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)*	950 / 1.783 (53,3)	895 / 1.822 (49,1)	1,08 [1,02; 1,16] 0,0126
Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR)*	1.110 / 1.783 (62,3)	995 / 1.822 (54,6)	1,14 [1,08; 1,20] < 0,0001
Diarrhö ≥ Grad 3	169 / 1.783 (9,5)	71 / 1.822 (3,9)	2,43 [1,86; 3,18] < 0,0001
<p>* Applikationsform-abhängige Nebenwirkung monoklonaler Antikörper und Chemotherapeutika Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt. %: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Verabreichungsbedingte Reaktionen; CTx: Chemotherapie; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Trast: Trastuzumab; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-36 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 1-36: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	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“. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2		

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, kontrollierte 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 Surrogatendpunkt 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. Diese wird durch das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs erheblich erschwert oder im Falle eines Fernrezidivs unerreichbar. Jedes verhinderte Rezidiv ist für die Patienten eine Chance auf ein Überleben ohne neue Krebserkrankung und ohne weitere invasive

Therapiemaßnahmen oder belastende Chemotherapien. Ist 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 zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet der PH FDC s.c. mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs und damit einem deutlich erhöhtem Rezidivrisiko profitieren von dem statistisch signifikant verringerten Risiko ein Rezidiv der Erkrankung zu erleiden, der verlängerten Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und der statistisch signifikant reduzierten Rezidivrate. Das statistisch signifikant verringerte Risiko ein Fernrezidiv zu erleiden (2. DS) ist klinisch besonders bedeutsam, da dies den unmittelbaren Übergang in die palliative Situation bedeutet und eine Heilung der Brustkrebserkrankung nicht mehr möglich ist.

Eine Aussage zum OS ist bei Patienten mit frühem Brustkrebs aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Die im Dossier dargestellten zwei Datenschnitte zum OS zeigen einen positiven Trend. Aufgrund der für diese Indikation 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 Saad 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 und ESMO. Aus der signifikanten Verbesserung des DFS im Pertuzumab Roche-Arm lässt sich demnach auf eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens schließen.

Auch wenn die Mortalität bei HER2-positivem frühem Brustkrebs inzwischen deutlich reduziert werden konnte, 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 und für DRFI. Die Risikoreduktion von DFS und DRFI (2. DS) ist mit jeweils 25 % signifikant und entspricht in der Größenordnung der Risikoreduktion, die akzeptierte adjuvante Therapiestandards in der Vergangenheit erreicht haben. Die Vermeidung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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.

Gesamtfazit:

In der Gesamtschau werden durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikante und für den Patienten klinisch höchst relevante Vorteile in der Mortalität und Morbidität bei Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und vergleichbarer Verträglichkeit erzielt. Dies ist gerade in der kurativen Therapiesituation bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko mit einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Dieser **beträchtliche Zusatznutzen** ist aufgrund der Studie FeDeriCa, welche durch den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Serumtalspiegel und einer vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit, die Bio- und Wirkäquivalenz der PH FDC s.c. mit der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche belegt, von der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche übertragbar auf die Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-37: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016 und 19. Juni 2019

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Mortalität (1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 und 2. Datenschnitt [2. OS-Interimanalyse] vom 19. Juni 2019)		
OS	Numerisch positiver Trend zugunsten von Pertuzumab Roche zum 1. DS hat sich mit der 2. OS-Interimanalyse (2. DS) verstärkt, bei bisher noch unreifen OS-Daten. 1. DS: HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856 2. DS: HR = 0,82; 95 % KI [0,64; 1,06]; p = 0,1360	Beträchtlich
DFS als Surrogat für OS	DFS kann als Surrogat für OS herangezogen werden. HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015 Basierend auf den Ergebnissen der Surrogatvalidierung (SV2) ergibt sich ein signifikanter Vorteil für OS: HR = 0,77; Prädiktionsintervall [0,65; 0,91].	
Morbidität (1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 und 2. Datenschnitt vom 19. Juni 2019)		
DFS	Das Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, wird statistisch signifikant um 22 % (1. DS) und um 25 % beim 2. DS gesenkt. 1. DS: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188 2. DS: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015 Zudem erleiden statistisch signifikant weniger Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ein DFS-Rezidiv (inkl. Tod). RR = 0,79; 95 % KI [0,65; 0,95]; p = 0,0143	Beträchtlich
DRFI	Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs, welches den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation markiert, sinkt um 22 % (1. DS) und im 2. DS signifikant um 25 %. 1. DS: HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551 2. DS: HR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,94]; p = 0,0112 Deutlich weniger Patienten entwickeln im Pertuzumab Roche-Arm Fernrezidive. RR = 0,79; 95 % KI [0,62; 1,01]; p = 0,0567	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Fortsetzung Morbidität (1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016)		
Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 2 Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> • Ende der Anti-HER2-Therapie • 36 Monate Follow-up³ 	Dauerhafte Verschlechterungen von Symptomen zeigen sich nicht. Zu einzelnen Zeitpunkten gibt es Effekte sowohl zugunsten des Pertuzumab Roche- wie auch zugunsten des Vergleichsarms. Kein Unterschied zu den zwei Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> - Übelkeit und Erbrechen - Schmerz - Dyspnoe - Schlaflosigkeit - Verstopfung - Nebenwirkungen der systemischen Therapie - Symptome im Armbereich - Belastung durch Haarausfall Zugunsten des Vergleichsarms (zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘): <ul style="list-style-type: none"> - Fatigue: RR = 1,14; 95 % KI [1,05; 1,24]; p = 0,0014 - Appetitlosigkeit: RR = 1,31; 95 % KI [1,19; 1,44]; p < 0,0001 - Diarrhö: RR = 2,23; 95 % KI [1,92; 2,58]; p < 0,0001 - Symptome im Brustbereich: RR = 1,23; 95 % KI [1,05; 1,43]; p = 0,0090 Zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘): <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhö: RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,97]; p = 0,0308 	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016)		
HRQoL (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 2 Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> • Ende der Anti-HER2-Therapie • 36 Monate Follow-up³ 	Die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche zeigt keine Unterschiede bzgl. der Patienten berichteten HRQoL (alle Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus). Berücksichtigt man die 1-jährige Therapiedauer der zusätzlichen Therapie mit Pertuzumab Roche, ist der Erhalt der Lebensqualität von besonderer Relevanz. Kein Unterschied zu den zwei Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> - Globaler Gesundheitsstatus, körperliche-, Rollen-, kognitive-, soziale Funktion - Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive Zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘): <ul style="list-style-type: none"> - Emotionale Funktion: RR = 0,872; 95 % KI [0,761; 0,998]; p = 0,0469 	Kein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Verträglichkeit (2. Datenschnitt vom 19. Juni 2019)		
Generelle Verträglichkeit	<p>Die höhere Inzidenz von allen UE, UE \geq Grad 3, UE Grad 3 und SUE im Pertuzumab Roche-Arm führte zu keinem erhöhten Behandlungsabbruch (Pertuzumab Roche-Arm vs. Vergleichsarm: 12,3 % vs. 12,0 %). UE Grad \geq 3 und SUE waren im Studienverlauf überwiegend reversibel (Pertuzumab Roche-Arm vs. Vergleichsarm: 94,9 % vs. 94,7 % resp. 96,1 % vs. 95,1 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit UE: RR = 1,004; 95 % KI [1,001; 1,008]; p = 0,0101 - Patienten mit UE \geq Grad 3: RR = 1,11; 95 % KI [1,05; 1,16]; p = 0,0002 - Patienten mit UE Grad 3: RR = 1,13; 95 % KI [1,04; 1,22]; p = 0,0041 - Patienten mit SUE: RR = 1,17; 95 % KI [1,05; 1,30]; p = 0,0057 <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit UE Grad 4 - Patienten mit UE Grad 5 - Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE <p>Die aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche und sind im klinischen Versorgungsalltag gut behandelbar.</p>	Kein
Spezifische Verträglichkeit (AESI)	<p>Die meisten UE von speziellem Interesse, die im Pertuzumab Roche-Arm vermehrt auftraten, waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat, behandelbar und reversibel. Behandlungsabbrüche aufgrund AESI waren selten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kongestive Herzinsuffizienz / Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE): RR = 1,77; 95 % KI [1,01; 3,11]; p = 0,0449 - Infusionsbedingte Reaktionen (IRR): RR = 1,08; 95 % KI [1,02; 1,16]; p = 0,0126 - Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR): RR = 1,14; 95 % KI [1,08; 1,20]; p < 0,0001 - Diarrhö \geq Grad 3: RR = 2,43; 95 % KI [1,86; 3,18]; p < 0,0001 <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie 	
<p>Bewertung des Zusatznutzens: Die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale definiert DFS als maßgeblichen übergeordneten Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien bei unreifen Daten zu</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
<p>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 Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zulassungspopulation.</p>		
<p>Legende:</p> <p>¹ Surrogatnachweis auf Basis der in der Fachliteratur etablierten Grenzen</p> <p>² Effektschätzer für Time-to-event Endpunkte ist das Hazard Ratio (HR), für binäre Endpunkte das relative Risiko (RR)</p> <p>³ Zeitpunkt 36 Monate Follow-up: ~21-24 Monate nach Therapieende</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ARR: Verabreichungsbedingte Reaktionen; CTx: Chemotherapie; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DRFI: fernrezidivfreies Intervall; DS: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; ESMO: European Society for Medical Oncology; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health Related Quality of Life; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Trast: Trastuzumab; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZN: Zusatznutzen</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)

Die Zielpopulation im adjuvanten Anwendungsgebiet der PH FDC s.c. 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 Erstdiagnose Brustkrebs wird bei den meisten Patienten (> 90 %) in einem Stadium gestellt, in dem eine auf Brust und Axilla begrenzte Erkrankung vorliegt und die Therapie mit kurativer Therapieintention erfolgt. Knapp 13 % der primären Mammakarzinome sind HER2-positiv.

HER2-Positivität ist assoziiert mit einer ungünstigen Prognose im Sinne eines erhöhten Rezidivrisikos (3,3-fach), eines verringerten progressionsfreien Überlebens und eines geringeren Gesamtüberlebens (6,9-fach erhöhtes Risiko).

Patienten mit HER2-positiver Erkrankung sind im Mittelwert 50 Jahre alt und damit ca. fünf Jahre jünger als der durchschnittliche Brustkrebspatient und als Patienten mit HER2-negativer Erkrankung. Eine möglichst effektive adjuvante und zielgerichtete Anti-HER2-Blockade ist für diese Patienten daher besonders wichtig.

Patienten mit einem nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen HER2-positiven frühen Brustkrebs haben trotz Behandlung mit der adjuvanten Standardtherapie (einer Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltigen Chemotherapie in Kombination mit der adjuvanten Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab) weiterhin ein höheres Rezidiv- und Sterberisiko.

Ist ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch. 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 69.700 Neuerkrankungen (Prognose des RKI für 2020) die häufigste Krebserkrankung und auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland (18.396 Todesfälle in 2017).

Knapp über 90 % der Brustkrebs-Diagnosen werden in einem frühen Stadium der Erkrankung gestellt, in dem noch keine Metastasen feststellbar sind und die Behandlung mit kurativer Zielsetzung erfolgt. Die Therapie von Patienten mit frühem Brustkrebs umfasst die operative Entfernung des Tumors im Gesunden sowie eine systemische Behandlung, welche ggf. durch eine postoperative Radiotherapie ergänzt wird. Ziel ist es, im Frühstadium bereits vorhandene, nicht nachweisbare Mikrometastasen zu eliminieren, Rezidive zu verhindern und die Wahrscheinlichkeit einer Heilung zu erhöhen. Insbesondere bei Auftreten von Fernmetastasen kommt es unmittelbar zum Übergang der Erkrankung in eine palliative Therapiesituation.

Trotz erheblicher Therapiefortschritte durch die heutige adjuvante Trastuzumab-Roche basierte Standardtherapie besteht gerade für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs aufgrund ihrer ungünstigen Prognose ein relevanter therapeutischer Bedarf. Jeder dritte Patient mit HER2-positivem frühem Brustkrebs hat nach zehn Jahren trotz adjuvanter Standardtherapie mit Trastuzumab Roche ein DFS-Ereignis.

Die duale Antikörpertherapie mit Trastuzumab Roche und dem HER2-Dimerisierungsinhibitor Pertuzumab Roche ermöglicht aufgrund ihrer komplementären Wirkung eine effektivere Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko (nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).

Für diese Patienten konnte in der Studie APHINITY eine statistisch signifikante Reduktion des DFS-Risikos und des Risikos für Fernmetastasen um je 25 % (2. DS) durch die adjuvante Gabe von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche gezeigt werden.

Die neu zugelassene bio- und wirkäquivalente Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe verbindet den Zusatznutzen der dualen Anti-HER2-Therapie mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche mit dem zunehmenden Bedarf klinische Abläufe im Versorgungsalltag zu optimieren. Als Weiterentwicklung trägt die PH FDC s.c. dem zunehmenden Bedarf nach individueller Therapie von Arzt und Patient Rechnung und ermöglicht eine Flexibilisierung der Behandlung, verbunden mit einer Zeit-, Kosten- und Ressourcenersparnis von Arzt, Praxispersonal und Patient.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-38 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)

Tabelle 1-38: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	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)	2.849 (1.972 – 3.197)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-39 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 1-39: 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			
C	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 (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	Beträchtlich	2.849 (1.972 – 3.197)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2				

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 1-40 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-40: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	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)	95.067,03 €- 99.364,69 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten inklusive sonstiger und zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-41 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-41: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	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 (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	44.008,90 €- 56.046,10 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten inklusive sonstiger und zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen
 HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2

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

Diagnostik

Patienten, die mit Phesgo 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.

Dosierung

Dosierungsempfehlungen für Phesgo bei frühem und metastasiertem Brustkrebs sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-42: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo

	Dosierung (unabhängig vom Körpergewicht)	Ungefähre Dauer der subkutanen Injektion	Beobachtungszeit^{a, b}
Initialdosis	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	8 Minuten	30 Minuten
Erhaltungsdosis (alle 3 Wochen)	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	5 Minuten	15 Minuten
^a Die Patienten müssen auf injektionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden ^b Die Beobachtung sollte nach Verabreichung von Phesgo beginnen und vor jeder nachfolgenden Anwendung einer Chemotherapie abgeschlossen sein			

Brustkrebs im Frühstadium

Im adjuvanten Setting ist Phesgo 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. Phesgo ist an Tag 1 des ersten taxanhaltigen Zyklus zu starten und sollte auch dann weitergeführt werden, wenn die Chemotherapie beendet wird.

Die Initialdosis und die Erhaltungsdosis sollten über 8 bzw. 5 Minuten verabreicht werden.

Eine Dosisreduktion von Phesgo wird nicht empfohlen. Ein Absetzen der Behandlung mit Phesgo kann nach Ermessen des Arztes erforderlich sein.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Patienten mit linksventrikuläre Dysfunktion, injektionsbedingten Reaktionen/ Infusionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie, febriler Neutropenie, Diarrhö oder pulmonalen Ereignissen fasst die Fachinformation besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zusammen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie mit Phesgo und für 7 Monate nach der letzten Dosis von Phesgo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit Phesgo und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.