

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

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

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassenes Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: 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 , Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022.....	16
Tabelle 1-8: 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 10. Januar 2022.....	22
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der randomisierten klinischen Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022	26
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-15: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo.....	36

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)
ARR	Administration-related reactions (Verabreichungsbedingte Reaktionen)
ATC-code	Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) code (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem)
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CTx	Chemotherapie
DCIS	Ductal carcinoma <i>in situ</i> (Duktales Karzinom <i>in situ</i>)
DFS	Disease-Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DRFI	Distant Recurrence-Free Interval (Fernrezidivfreies Intervall)
DS	Datenschnitt
eBC/EBC	Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-BR23	EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23 (Brustkrebs-spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität mit 23 Items)
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO MCBS	ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IHC	Immunhistochemie, syn. Immunhistologie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusion-related reactions (Infusionsbedingte Reaktionen)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ISH	<i>In-situ</i> -Hybridisierung
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.a.	Nicht analysiert
n.b.	Nicht berechenbar
NE	Nicht erreicht
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PH FDC s.c.	Perjeta/Herceptin (Pertuzumab/Trastuzumab) Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe
Plc	Placebo
Ptz	Pertuzumab Roche
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subcutaneous (Subkutan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event [SAE])
Trast	Trastuzumab Roche
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event [AE])
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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	I102088, I111628, I30188, I30192, I30186, I30187, I30191, I30193, I30190 I102998, I30194, I30196, I30195 I102970, I30197, I30198 I102971, I30199, I30200 I102972, I30201, I30202 I102973, I30203, I30204 I102974, I102999, I30205, I30206 I102868, I102867, I102975, I102639, I102866, I105065, I30207 I110488, I102638, I110550, I110820, I110819, I85465, I107602, I18062, I18054, I11608, I18059, I18053, I11611, I67758, I18063, I67681, I74771, I125298, I74657, I67683, I74347, I74679, I74678, I11610, I18058, I18055, I74672, I67684, I101660, I108865, I18061, I18052, I11609, I127392, I108851, I108852, I18056, I127393, I18057, I18060, I19219, I109623, I74772

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: Zugelassenes Anwendungsgebiet, auf das 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> 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	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. EBC: Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2 * 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 ist nicht Gegenstand dieser erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung.</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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>„<u>Metastasierter Brustkrebs</u> (<i>metastatic breast cancer – MBC</i>) 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</u> (<i>early breast cancer – EBC</i>) 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 mit 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 Dossier 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 1-6 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	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 Unterstreichungen 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)

Gegenstand des vorliegenden Dokuments ist die, nach Ablauf der Befristung, erneute Nutzenbewertung der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) in Kombination mit einer Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, definiert als Patienten mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung auf Basis der Daten aus der 3. OS-Interimanalyse der Studie APHINITY.

Nach Beratung zum Befristungsdossier Pertuzumab intravenös (i.v.; Beratungsanforderung 2021-B-076) und schriftlicher Rückfrage zum Befristungsdossier PH FDC s.c., jeweils im adjuvanten Anwendungsgebiet, bestätigte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), dass

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für die erneute Nutzenbewertung von sowohl Pertuzumab i.v. als auch von PH FDC s.c. nach Fristablauf im jeweiligen Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie APHINITY zum neuen geplanten Datenschnitt (DS), ca. fünf Jahre nach der Primäranalyse, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend] vorgelegt werden sollen. Dies betrifft insbesondere Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven. Laut G-BA ist eine separate Beratung zur PH FDC s.c. zu derselben Fragestellung nicht erforderlich. Die Angaben aus der Beratung zum Pertuzumab i.v. Befristungsdossier im adjuvanten Anwendungsgebiet lassen sich auf das PH FDC s.c. Befristungsdossier im selben Anwendungsgebiet übertragen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das adjuvante Anwendungsgebiet der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) lautet somit weiterhin: „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend“.

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 Rahmen der Neubewertung im adjuvanten Anwendungsgebiet nach Ablauf der Befristung 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 separater Anhang 4-G). Damit ist der Zusatznutzen aus der Studie der freien i.v.-Kombination auf die PH FDC s.c. übertragbar. Dies wurde bereits im Rahmen des Erstverfahrens der PH FDC s.c. in der Adjuvanz vom G-BA bestätigt.

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 die Neubewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens nach Ablauf der vom G-BA festgelegten Befristung zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes (3. DS) anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

Mortalität

Für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigt sich in der Zulassungspopulation zum 3. DS von APHINITY ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (HR = 0,798, 95 % KI [0,638; 0,996]; p = 0,046). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos an Brustkrebs zu versterben von mehr als 20 %. Dieser patientenrelevante Vorteil im Gesamtüberleben bestätigt die Ergebnisse der für Pertuzumab i.v. auf Basis des krankheitsfreien Überlebens (Disease-Free Survival, DFS) im Erstverfahren vorgelegten Surrogatvalidierung. Der positive Trend bezüglich des Risikos an Brustkrebs zu versterben, der sich schon in den früheren Datenschnitten gezeigt hat, setzt sich bis zum signifikanten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3. DS mit 370 der für die finale OS-Analyse geplanten 640 OS-Ereignisse in der Gesamtpopulation, fort:

- Primärdatenschnitt (1. OS-Interimanalyse) vom 19. Dezember 2016: Reduktion des Sterberisikos um 11 % (HR = 0,89 (95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856)
- 2. DS (2. OS-Interimanalyse) vom 19. Juni 2019: Reduktion des Sterberisikos um 18 % (HR = 0,82 (95 % KI [0,64; 1,06]; p = 0,1360)
- 3. DS (3. OS-Interimanalyse) vom 10. Januar 2022: Signifikante Reduktion des Sterberisikos um mehr als 20 % (HR = 0,798 (95 % KI [0,638; 0,996]; p = 0,046)

MorbiditätKrankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival, DFS)

Die DFS-Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (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; 3. DS: HR = 0,72; 95 % KI [0,62; 0,85]; p < 0,0001). Das Risiko der Patienten ein DFS-Ereignis zu erleiden, ist im 1. DS statistisch signifikant und klinisch relevant um 22 %, im 2. DS um 25 % bzw. im 3. DS um 28 % reduziert.

Fernrezidivfreies Intervall (Distant Recurrence-Free Interval, DRFI)

Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs ist im Pertuzumab Roche-Arm zum 1. DS um 22 % (HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551), zum 2. DS um statistisch signifikante 25 % (HR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,94], p = 0,0112) und zum 3. DS sogar um statistisch signifikante 28 % reduziert (HR = 0,72; 95 % KI [0,58; 0,89]; p = 0,0026). Das Auftreten von Fernrezidiven bedeutet für den Patienten den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation und, dass eine Heilung der Brustkrebserkrankung nicht mehr möglich ist.

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

Die Mehrzahl der Symptome aus dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem -Breast Cancer Specific Module 23 (BR23) zeigen zu keinem der beiden Erhebungszeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Nur für die Symptome ‚Fatigue‘, ‚Appetitlosigkeit‘, ‚Diarrhö‘ und ‚Symptome im Brustbereich‘ gibt es zum ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ Unterschiede, die sich aber zum ‚36 Monate Follow-up‘ nicht mehr zeigen bzw. zu diesem Zeitpunkt für die ‚Diarrhö‘ (RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,98]; p = 0,0308) sogar einen Vorteil im Pertuzumab Roche-Arm aufweist (Tabelle 1-7).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigen sich vergleichbare Ergebnisse in beiden Behandlungsarmen. Berücksichtigt man die 1-jährige Therapiedauer der Therapie mit PH FDC s.c., ist der Erhalt der Lebensqualität vor dem Hintergrund der erzielten Vorteile in der Mortalität und der Morbidität für die Patienten von besonderer Relevanz.

Verträglichkeit

In der Gesamtschau ergaben die Daten zur generellen und spezifischen Verträglichkeit auch zum 3. DS keine neuen, unerwarteten oder therapielimitierenden Sicherheitssignale für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie.

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 separater Anhang 4-G).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: 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**, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022

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				
<u>Gesamtüberleben (OS)</u>				
3. Datenschnitt: Gesamtüberleben³	140 / 1.811 (7,7) NE [NE; NE]	175 / 1.823 (9,6) NE [NE; NE]	0,798 [0,638; 0,996] 0,0460	-
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	
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	-
Morbidität				
<u>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</u>				
3. Datenschnitt: Krankheitsfreies Überleben (DFS)⁴	256 / 1.811 (14,1) NE [NE; NE]	347 / 1.823 (19,0) NE [NE; NE]	0,72 [0,62; 0,85] < 0,0001	-
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	-
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	-
<i>Ergänzende Analysen DFS</i>				
3. Datenschnitt: DFS-Rezidivrate (inkl. Tod) ⁵	256 / 1.811 (14,1)	347 / 1.823 (19,0)	-	0,74 [0,64; 0,86] < 0,0001
<u>Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)</u>				
3. Datenschnitt: Fernrezidivfreies Intervall⁶	146 / 1.811 (8,1) NE [NE; NE]	201 / 1.823 (11,0) NE [NE; NE]	0,72 [0,58; 0,89] 0,0026	-
2. Datenschnitt: Fernrezidivfreies Intervall ⁶	136 / 1.811 (7,5) NE [NE; NE]	180 / 1.823 (9,9) NE [NE; NE]	0,75 [0,60; 0,94] 0,0112	-
1. Datenschnitt: Fernrezidivfreies Intervall ⁶	108 / 1.811 (6,0) NE [NE; NE]	137 / 1.823 (7,5) NE [NE; NE]	0,78 [0,61; 1,01] 0,0551	-

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
<i>Ergänzende Analyse DRFI</i>				
3. Datenschnitt: Fernrezidivrate ⁷	146 / 1.811 (8,1)	201 / 1.823 (11,0)	-	0,73 [0,60; 0,89] 0,0016
<u>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt)</u>				
Fatigue				
Ende der Anti-HER2- Therapie	449 / 1.538 (29,2)	375 / 1.597 (23,5)	-	1,25 [1,11; 1,40] 0,0003
36 Monate Follow-up ⁸	245 / 1.361 (18,0)	271 / 1.327 (20,4)	-	0,88 [0,76; 1,03] 0,1125
Übelkeit und Erbrechen				
Ende der Anti-HER2- Therapie	184 / 1.542 (11,9)	176 / 1.598 (11,0)	-	1,09 [0,89; 1,32] 0,4105
36 Monate Follow-up ⁸	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 ⁸	316 / 1.362 (23,2)	318 / 1.328 (23,9)	-	0,97 [0,85; 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 ⁸	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
36 Monate Follow-up ⁸	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 ⁸	121 / 1.361 (8,9)	125 / 1.326 (9,4)	-	0,95 [0,75; 1,20] 0,6472

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
Verstopfung				
Ende der Anti-HER2- Therapie	202 / 1.538 (13,1)	248 / 1.593 (15,6)	-	0,85 [0,71; 1,00] 0,0546
36 Monate Follow-up ⁸	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 ⁸	100 / 1.358 (7,4)	128 / 1.322 (9,7)	-	0,76 [0,59; 0,98] 0,0308
<u>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 (1. Datenschnitt)</u>				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie				
Ende der Anti-HER2- Therapie	268 / 1.535 (17,5)	252 / 1.591 (15,8)	-	1,11 [0,95; 1,30] 0,1885
36 Monate Follow-up ⁸	182 / 1.358 (13,4)	198 / 1.321 (15,0)	-	0,89 [0,74; 1,08] 0,2334
Symptome im Brustbereich				
Ende der Anti-HER2- Therapie	292 / 1.532 (19,1)	245 / 1.580 (15,5)	-	1,23 [1,06; 1,44] 0,0077
36 Monate Follow-up ⁸	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	201 / 1.532 (13,1)	228 / 1.581 (14,4)	-	0,91 [0,76; 1,08] 0,2804
36 Monate Follow-up ⁸	176 / 1.355 (13,0)	176 / 1.320 (13,3)	-	0,96 [0,79; 1,17] 0,7072
Belastung durch Haarausfall				
Ende der Anti-HER2- Therapie	10 / 57 (17,5)	16 / 54 (29,6)	-	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
36 Monate Follow-up ⁸	18 / 73 (24,7)	20 / 77 (26,0)	-	0,89 [0,51; 1,58] 0,6961

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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QOL-C30 (1. Datenschnitt)</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 ⁸	295 / 1.357 (21,7)	320 / 1.320 (24,2)	-	0,89 [0,78; 1,03] 0,1061
Körperliche Funktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	203 / 1.543 (13,2)	196 / 1.597 (12,3)	-	1,08 [0,90; 1,29] 0,4234
36 Monate Follow-up ⁸	121 / 1.363 (8,9)	111 / 1.329 (8,4)	-	1,06 [0,83; 1,36] 0,6372
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 ⁸	216 / 1.362 (15,9)	243 / 1.327 (18,3)	-	0,87 [0,74; 1,03] 0,0975
Emotionale Funktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	200 / 1.535 (13,0)	230 / 1.593 (14,4)	-	0,90 [0,76; 1,08] 0,2498
36 Monate Follow-up ⁸	162 / 1.359 (11,9)	177 / 1.324 (13,4)	-	0,89 [0,73; 1,09] 0,2626
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 ⁸	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 ⁸	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 QOL-BR23 (1. Datenschnitt)</u>				
Körperbild				
Ende der Anti-HER2- Therapie	406 / 1.521 (26,7)	469 / 1.573 (29,8)	-	0,90 [0,80; 1,01] 0,0654
36 Monate Follow-up ⁸	271 / 1.342 (20,2)	298 / 1.304 (22,9)	-	0,88 [0,76; 1,02] 0,0947
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 ⁸	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 ⁸	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 ⁸	191 / 1.340 (14,3)	188 / 1.304 (14,4)	-	0,99 [0,82; 1,19] 0,9183
1. Datenschnitt: 19. Dezember 2016				
2. Datenschnitt: 19. Juni 2019				
3. Datenschnitt: 10. Januar 2022				
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				

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>(Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und <i>In-Situ</i> Karzinomen jedweder Lokalisation) oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten.</p> <p>⁶ Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs</p> <p>⁷ Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines Fernrezidivs erleiden</p> <p>⁸ 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; 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; 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; RR: Relatives Risiko; Trast: Trastuzumab</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: 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 10. Januar 2022

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 (3. Datenschnitt)			
Patienten mit UE	1.782 / 1.783 (> 99,9)	1.813 / 1.822 (99,5)	1,00 [1,00; 1,01] 0,0101
Patienten mit UE ≥ Grad 3	1.142 / 1.783 (64,0)	1.056 / 1.822 (58,0)	1,11 [1,05; 1,16] 0,0002
Patienten mit UE Grad 3	751 / 1.783 (42,1)	683 / 1.822 (37,5)	1,12 [1,04; 1,22] 0,0045
Patienten mit UE Grad 4	382 / 1.783 (21,4)	362 / 1.822 (19,9)	1,08 [0,95; 1,23] 0,2485
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 Behandlungsabbruch wegen UE	220 / 1.783 (12,3)	219 / 1.822 (12,0)	1,03 [0,86; 1,22] 0,7697
Spezifische Verträglichkeit (AESI; 3. Datenschnitt)			
Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre 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)*	954 / 1.783 (53,5)	898 / 1.822 (49,3)	1,09 [1,02; 1,16] 0,0113
Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR)*	1.109 / 1.783 (62,2)	996 / 1.822 (54,7)	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
3. Datenschnitt: 10. Januar 2022			
* 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 %; AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; 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			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. 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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier wie auch Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) ‚Points to consider‘ der europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency, EMA) mit einer pivotalen Studie die Aussagesicherheit ‚Beleg‘ erlauben. Darüber hinaus zeigt keiner der Endpunkte bei seiner Erhebung eine Einschränkung bezüglich der Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz, sodass für alle Endpunkte die **Ergebnissicherheit Beleg** vorliegt.

Wichtigstes Therapieziel für onkologische Patienten in der kurativen Situation ist eine Heilung. Die Aussicht auf eine Heilung wird bei einem Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs erheblich reduziert, und bei Patienten mit einem Fernrezidiv ist eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Heilung ausgeschlossen. Jedes verhinderte Rezidiv ist für die Patienten eine Chance auf ein Überleben ohne erneute 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 auch alle Rezidiv-bezogenen Endpunkte unmittelbar patientenrelevant. Gerade die Patienten im nach Ablauf der Befristung erneut zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet der PH FDC s.c. mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs haben ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko und profitieren von dem statistisch signifikant verringerten Mortalitätsrisiko, dem signifikant reduzierten Risiko ein Rezidiv der Erkrankung zu erleiden, der verlängerten Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und der statistisch signifikant reduzierten Rezidivrate. Dem statistisch signifikant verringerten Risiko ein Fernrezidiv zu erleiden (2. +3. DS) kommt hier eine besonders hohe Bedeutung zu, da ein Fernrezidiv den unmittelbaren Übergang in die palliative Situation bedeutet und eine Heilung der Brustkrebserkrankung nicht mehr möglich ist.

Aufgrund der bereits mit Trastuzumab Roche erreichten niedrigen Mortalitätsraten ist heute bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (Early Breast Cancer, eBC) eine Aussage zum Gesamtüberleben erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Für die Zwischenzeit ist das DFS nicht nur als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität, sondern auch als Surrogat für OS von medizinischen Fachgesellschaften akzeptiert. DFS wurde für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS validiert und aus dieser Surrogatvalidierung wurde von Roche in den früheren Verfahren im adjuvanten Therapiesetting des frühen Brustkrebs ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben abgeleitet. Der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben für die Zulassungspopulation im 3. DS bestätigt im Hinblick auf den Effektschätzer die Prädiktion in der Surrogatvalidierung (HR = 0,77) mit einer HR von 0,798 bereits fast genau.

Die signifikanten OS-Daten des 3. DS bestätigen die Einschätzung, dass eine signifikante Verbesserung im DFS mit einem Vorteil im Gesamtüberleben einhergeht.

Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche erreicht in der Zulassungspopulation im aktuellen 3. DS eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um mehr als 20 %. Dies entspricht einer Größenordnung, wie sie Anthrazykline, Taxane oder Aromatasehemmer erreicht haben und damit zu akzeptierten aktuellen Therapiestandards wurden und ist in der Effektstärke als beträchtlich zu werten. Die Zugabe von Pertuzumab Roche in der adjuvanten Therapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem frühem Brustkrebs erhöht damit für die Patienten die Chance auf Heilung beträchtlich.

Danach leitet sich in der Kategorie **Mortalität** für Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT ab.

In der Kategorie Morbidität bestehen statistisch signifikante Vorteile für die patientenrelevanten Endpunkte DFS und DRFI. Die signifikante Risikoreduktion für das Auftreten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines DFS-Rezidivs beträgt 28 % im 3. DS (bereits 22 % bzw. 25 % im 1. bzw. 2. DS). Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs sinkt ebenfalls signifikant um 28 % im 3. DS (bereits 22 % bzw. 25 % im 1. bzw. 2. DS). Die Vermeidung von Rezidiven ist von höchster klinischer Relevanz für die Patienten.

Daraus lässt sich für die Zulassungspopulation in der Kategorie **Morbidität** ebenfalls ein **Beleg für einen beträchtlichen 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.

Nach der European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO MCBS) zur Beurteilung des klinischen Nutzens erreichen die erzielten DFS-Verbesserungen die höchste Kategorie A, was einem substantiellen klinischen Nutzen entspricht. Die signifikanten OS-Ergebnisse des 3. DS bestätigen die klinische Relevanz der durch Pertuzumab Roche erreichten beträchtlichen Vorteile.

Gesamtfazit:

In der Gesamtschau zeigen sich 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, keine Nachteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine vergleichbare Verträglichkeit. Dies ist gerade in der kurativen Therapiesituation bei Patienten der Zulassungspopulation mit einem erhöhten Rezidivrisiko von größter Bedeutung und damit 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 auf die Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe übertragbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der randomisierten klinischen Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer ¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Mortalität		
OS	Signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben zugunsten von Pertuzumab Roche zum 3. DS (bei 370 von final geplanten 640 OS-Ereignissen in der Gesamtpopulation). Das Risiko am Brustkrebs zu versterben, sinkt signifikant um mehr als 20 % im Pertuzumab Roche-Arm. 3. DS: HR = 0,798; 95 % KI [0,638; 0,996]; p = 0,0460 2. DS: HR = 0,82; 95 % KI [0,64; 1,06]; p = 0,1360 1. DS: HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856	Beträchtlich
Morbidität		
DFS	Das Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, wird statistisch signifikant um 28 % im 3. DS gesenkt (nach jeweils signifikanten 22 % im 1. DS und 25 % beim 2. DS). 3. DS: HR = 0,72; 95 % KI [0,62; 0,85]; p < 0,0001 2. DS: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015 1. DS: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188 Zudem erleiden statistisch signifikant weniger Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ein DFS-Rezidiv (inkl. Tod). 3. DS: RR = 0,74; 95 % KI [0,64; 0,86]; p < 0,0001	Beträchtlich
DRFI	Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs, welches den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation markiert, wird statistisch signifikant um 28 % im 3. DS gesenkt. 3. DS: HR = 0,72; 95 % KI [0,58; 0,89], p = 0,0026 2. DS: HR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,94]; p = 0,0112 1. DS: HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551 Signifikant weniger Patienten entwickeln im Pertuzumab Roche-Arm Fernrezidive. 3. DS: RR = 0,73; 95 % KI [0,60; 0,89]; p = 0,0016	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Fortsetzung Morbidität (1. Datenschnitt)		
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-up² 	Dauerhafte Verschlechterungen von Symptomen zeigen sich nicht. Zu einzelnen Zeitpunkten gibt es Effekte sowohl zugunsten des Pertuzumab Roche- als 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 = 1,25; 95 % KI [1,11; 1,40]; p = 0,0003 - Appetitlosigkeit: RR = 1,35; 95 % KI [1,13; 1,62]; p = 0,0011 - Diarrhö: RR = 2,23; 95 % KI [1,92; 2,58]; p < 0,0001 - Symptome im Brustbereich: RR = 1,23; 95 % KI [1,06; 1,44]; 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; 0,98]; p = 0,0308 	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt)		
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-up² 	Die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche zeigt keine Unterschiede bzgl. der patientenberichteten 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-, emotionale-, kognitive-, soziale Funktion - Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive 	Kein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Verträglichkeit (3. Datenschnitt)		
Generelle Verträglichkeit	<p>Die höhere Inzidenz von UE, UE \geq Grad 3, UE Grad 3 und SUE unter Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie führte zu keiner erhöhten Rate von Behandlungsabbrüchen (Pertuzumab Roche-Arm vs. Vergleichsarm: 12,3 % vs. 12,0 %). UE \geq Grad 3 und SUE waren im Studienverlauf überwiegend reversibel (Pertuzumab Roche-Arm vs. Vergleichsarm: 93,8 % vs. 93,0 % resp. 93,0 % vs. 93,0 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit UE: RR = 1,00; 95 % KI [1,00; 1,01]; 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 = 1,12; 95 % KI [1,04; 1,22]; p = 0,0045 - 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 plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie und sind im klinischen Versorgungsalltag gut behandelbar.</p>	Kein
Spezifische Verträglichkeit (AESI)	<p>Die meisten UE von speziellem Interesse, die unter Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie vermehrt auftraten, waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat, behandelbar und reversibel.</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 = 1,09; 95 % KI [1,02; 1,16]; p = 0,0113 - 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: Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer ¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
<p>Bewertung des Zusatznutzens:</p> <p>Die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale definiert DFS als maßgeblichen übergeordneten Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien bei unreifen Daten zu OS. Für Pertuzumab Roche liegt nach der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (Stand 05.2022) ein substantieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor.</p> <p>Die OS-Ergebnisse der 3. Interimanalyse bestätigen die Ergebnisse der im vorherigen Verfahren vorgelegten Berechnungen zur Surrogatvalidierung und belegen die klinische Relevanz des Endpunkts DFS für das Gesamtüberleben. Es zeigt sich ein signifikanter Mortalitätsvorteil für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche. Das Sterberisiko wird signifikant um mehr als 20 % reduziert.</p> <p>Basierend auf den statistisch signifikanten Vorteilen im Gesamtüberleben und der Morbidität bezüglich Rezidiven und Fernrezidiven besteht für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zulassungspopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>		
<p>Legende:</p> <p>1. Datenschnitt: 19. Dezember 2016 2. Datenschnitt: 19. Juni 2019 3. Datenschnitt: 10. Januar 2022</p> <p>¹ Effektschätzer für Time-to-event Endpunkte ist die Hazard Ratio (HR), für binäre Endpunkte das relative Risiko (RR)</p> <p>² 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; KI: Konfidenzintervall; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; 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 Zulassungspopulation 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. 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 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. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens und die Erhöhung der Chance auf eine Heilung des Patienten, d.h. das Verhindern des Wiederauftretens der Erkrankung in Form eines Rezidivs ist v.a. für die Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko (Zulassungspopulation) das wichtigste Therapieziel. Pertuzumab Roche zeigt in der Studie APHINITY sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens als auch des Auftretens von Rezidiven signifikante und klinisch äußerst relevante Vorteile für diese Patienten.

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 66.800 Neuerkrankungen (Prognose des Robert Koch-Instituts [RKI] für 2022) die häufigste Krebserkrankung und auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland (18.591 Todesfälle in 2020).

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. 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. Weiterhin hat jeder dritte Patient mit HER2-positivem frühem Brustkrebs 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 durch die adjuvante Gabe von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um mehr als 20 % sowie sowohl des DFS-Risikos als auch des Risikos für Fernmetastasen um je 28 % (3. DS) gezeigt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	2.807 (1.914 – 3.064)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	Beträchtlich	2.807 (1.914 – 3.064)

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 1-13 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 1-13: 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	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)	89.830,67 € - 95.268,38 €

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

Geben Sie in Tabelle 1-14 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: 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			
A	Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	43.094,13 € - 56.429,83 €
<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 1-15: 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 Taxan-basierte Standardchemotherapie einschließen. Phesgo ist an Tag 1 des ersten Taxan-haltigen 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 linksventrikulärer Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz), 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.