

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pertuzumab (*Perjeta*[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.08.2015

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..... | 10 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 12 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 14 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 20 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 23 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 28 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 7 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 12 |
| Tabelle 1-8: Ergebnisse zur Sicherheit (Gesamte Behandlungsphase)..... | 15 |
| Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 16 |
| Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 22 |
| Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 22 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 23 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 24 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 25 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 26 |
| Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 27 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BET | Brusterhaltende Therapie |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| D | Docetaxel |
| DFS | Disease-Free Survival (krankheitsfreies Überleben) |
| EMA | European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur) |
| FAC | Antrazyklinhaltige Chemotherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid |
| FEC | Antrazyklinhaltige Chemotherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HER2/3 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/3 |
| HR | Hazard Ratio |
| IHC | ImmunoHistoChemistry (Immunhistochemie) |
| INN | International Nonproprietary Name |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISH | In-situ-Hybridisierung |
| KI | Konfidenzintervall |
| LVEF | Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) |
| NCI-CTCAE | National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| OS | Overall Survival (Gesamtüberleben) |
| P | Pertuzumab |
| pCR | Pathological Complete Response (pathologische Komplettremission) |
| PFS | Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben) |
| PI3K | Phosphoinositid-3-Kinase |
| PK | Pharmakokinetik |
| RCT | Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RR | Relatives Risiko |
| rRR | Reverses relatives Risiko |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| T | Trastuzumab Roche |
| tpCR | Total pathological complete response (totale pathologische Komplettremission) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

| | |
|------------------|---|
| Name: | Prof. Dr. med. Jörg Ruof |
| Position: | Head HTA & Value Strategy |
| Adresse: | Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen |
| Telefon: | +49 7624 14-3166 |
| Fax: | +49 7624 14-3208 |
| E-Mail: | grenzach.nutzenbewertung@roche.com |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Etwa 15 % der primären Mammakarzinome zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. Diese resultiert in einer aggressiven Tumorbiologie und einer deutlich schlechteren Prognose. Gleichzeitig bietet sie aber auch die Möglichkeit einer zielgerichteten, HER2-spezifischen Therapie, so dass sich die Erkrankung effektiv behandeln lässt.

Pertuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und der erste therapeutisch eingesetzte HER2-Dimerisierungs-Inhibitor. Er bindet spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne des HER2-Rezeptors und verhindert damit die Bildung des HER2 / HER3-Heterodimers. HER3 kann den Phosphoinositid-3-Kinase-Signalweg aktivieren und dadurch die Akt (Serin-Threonin-Kinasen)-Familie aktivieren. Diese löst Prozesse aus, die die Zellzykluskontrolle modifizieren, das Überleben von Tumorzellen fördern und deren Absterben unterdrücken. Pertuzumab hemmt die Auslösung des PI3K- sowie des Mitogen-aktivierten Protein Kinase-Signalweges. Zusätzlich wirkt Pertuzumab über eine Aktivierung der Antikörper-abhängigen, zellulären Zytotoxizität.

Eine Trastuzumab Roche¹-basierte Therapie ist Standard in der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs. Pertuzumab und Trastuzumab Roche binden an unterschiedliche

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

Domänen des HER2-Rezeptors und wirken damit komplementär. Gemeinsam blockieren sie wichtige Signalwege für die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen komplementär und ermöglichen dadurch eine umfassendere Wirkung als jede Substanz alleine. Die Doppelblockade des HER2-Rezeptors eignet sich insbesondere für die neoadjuvante Therapie, um in diesem kurzen Zeitraum die bestmögliche Wirksamkeit zu erzielen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|--------------------------------------|---|
| „Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).“ | 28.07.2015 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|--------------------------------------|
| „Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.“ | 04.03.2013 |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|------------------------|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses | Trastuzumab Roche plus Docetaxel |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Ein Beratungsgespräch zur ZVT fand am 13.10.2014 statt. Der G-BA hat für das zu diesem Zeitpunkt vorläufige Anwendungsgebiet „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend“ als ZVT benannt und in der Niederschrift formuliert, „dass die Erwägungen zu einer anthrazyklinfreien bzw. -haltigen Therapie im Dossier darzulegen sind“. Für das finale, aus dem Zulassungsprozess resultierende Anwendungsgebiet hat der G-BA bestätigt, dass sich daraus keine Änderung für die ZVT ergibt.

Roche stimmt dem G-BA zu, dass die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet den Behandlungsstandard Trastuzumab Roche und eine Chemotherapie enthalten muss.

Für die begleitende Chemotherapie gibt es kein einheitlich akzeptiertes Standardregime. Die Leitlinien empfehlen verschiedene Therapieoptionen, die Taxane, Anthrazykline und Carboplatin enthalten können. Für die im Indikationstext beschriebene Patientenpopulation mit HER2-positivem primärem Brustkrebs wird kein spezifisches Therapieregime genannt.

Zur Vermeidung von Kardiotoxizität wird in den Leitlinien von der simultanen Gabe von Trastuzumab Roche und Anthrazyklinen abgeraten. Aktuelle Leitlinien empfehlen bereits anthrazyklinfreie Regime in der Neoadjuvanz. Derzeit untersuchen weitere Studien die Wirksamkeit neoadjuvanter Anti-HER2-Therapien in Kombination mit anthrazyklinfreier, zum Teil ausschließlich taxanbasierter Chemotherapie.

Nach Ansicht von Roche ist deshalb die Kombination aus Trastuzumab Roche und Docetaxel eine adäquate ZVT für die neoadjuvante Therapie von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

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)

Aus dem Vergleich von Arm B (Trastuzumab Roche / Pertuzumab / Docetaxel) und A (Trastuzumab Roche / Docetaxel) der NeoSphere-Studie stellt sich der Zusatznutzen wie folgt dar:

Morbidität

Unter T/P/D erreichten signifikant mehr Patienten (39,3 %) eine **totale** pathologische Komplettremission (**tpCR**, definiert als Abwesenheit von Tumorzellen in Brust und Lymphknoten) als unter T/D (21,5 %; RR = 1,83; 95 % KI [1,19; 2,81] p = 0,0042, stratifizierter CMH Test). Die Steigerung um 17,8 % ist klinisch relevant. Vergleichbare Effekte zeigten sich für weitere pCR-Definitionen.

Die pathologische Komplettremission (pCR) ist der Standardendpunkt in neoadjuvanten Studien und bildet den Therapieeffekt unmittelbar ab. Dagegen sind nachgelagerte Endpunkte bei vergleichsweise längeren klinischen Verläufen durch Folgetherapien und konkurrierende Risiken im weiteren Krankheitsverlauf beeinflusst. Die pCR gilt im klinischen Alltag als patientenrelevant, ist von Zulassungsbehörden akzeptiert und für Patienten der Endpunkt mit der größten Relevanz.

Das **klinische Tumoransprechen** unterschied sich zwischen beiden Studienarmen nicht signifikant.

Die **Rate an brusterhaltenden Operationen (BET)** bei Patienten mit T2-T3-Tumoren betrug 33,3 % unter T/P/D und 31,3 % unter T/D. Die Konversionsrate von geplanter Mastektomie zu BET lag unter T/P/D bei 23,2 % und unter T/D bei 22,6 % (RR = 1,03; 95 % KI [0,53; 1,99], p = 0,9348). Gründe für die Wahl der Operationsart wurden nicht erfasst. Der Therapieeffekt lässt sich mit dieser Operationalisierung von BET daher nicht darstellen.

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Es zeigte sich ein Trend zugunsten von Pertuzumab (HR: 0,60; 95 % KI [0,28; 1,27], p = 0,1846). Das mediane DFS betrug unter T/P/D 67,2 Monate, unter T/D wurde es nicht erreicht. Nach 5 Jahren waren 85,1 % der Patienten unter T/P/D und 82,5 % unter T/D krankheitsfrei.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Progressionsfreies Überleben (PFS): Es zeigte sich ein Trend zugunsten von Pertuzumab (HR: 0,69; 95 % KI [0,34; 1,40], p = 0,3008). Das mediane PFS betrug unter T/P/D 70,6 Monate, unter T/D wurde es nicht erreicht. Nach 5 Jahren waren 84,1 % der Patienten unter T/P/D und 82,2 % unter T/D progressionsfrei.

Sicherheit

Tabelle 1-8: Ergebnisse zur Sicherheit (Gesamte Behandlungsphase)

| | Patienten mit Ereignis n / N (%) | | T/P/D vs. T/D |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------|--|
| | T/P/D | T/D | RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert |
| UE | 105 / 107 (98,1) | 107 / 107 (100,0) | 0,98 [0,96; 1,01] n. z. 0,1573 |
| SUE | 22 / 107 (20,6) | 21 / 107 (19,6) | 1,05 [0,61; 1,79] 0,95 [0,56; 1,63] 0,8646 |
| Abbruch wegen UE | 5 / 107 (4,7) | 0 / 107 (0,0) | n. b. |
| UE ≥ Grad 3 | 78 / 107 (72,9) | 87 / 107 (81,3) | 0,90 [0,77; 1,04] n. z. 0,1453 |
| Todesfälle | 8 / 107 (7,5) | 6 / 107 (5,6) | 1,33 [0,48; 3,71] 0,75 [0,27; 2,09] 0,5819 |

Die UE waren in beiden Armen ausgewogen verteilt. Alle UE waren bekannt, vorhersehbar, leicht diagnostizierbar, behandelbar und bis auf Einzelfälle reversibel. Das kardiotoxische Potenzial der Anti-HER2-Therapie blieb auch bei Hinzunahme von Pertuzumab unverändert.

Subgruppenanalysen: Für die tpCR ergab sich kein Beleg oder Hinweis für eine Interaktion mit Patienten- oder Krankheitscharakteristika. Für die weiteren Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte gab es vereinzelt Hinweise. Sie folgen jedoch keinem einheitlichen Trend, sind medizinisch nicht konsistent erklärbar und daher Zufallsbefunde. Die Effekte von Pertuzumab waren für alle Patienten der Studienpopulation mit verschieden stark ausgeprägtem Rezidivrisiko vergleichbar. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird daher nicht nach Subgruppen differenziert.

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 | Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Der Nachweis des Zusatznutzens von Pertuzumab basiert auf der kontrollierten, randomisierten klinischen Studie NeoSphere. Die Studie erfüllt die Kriterien der EMA für eine pivotale Studie und damit die Anforderungen an die Ergebniskategorie „Hinweis“ für einen Zusatznutzen. Sie deckt das komplette in der Fachinformation angegebene Anwendungsgebiet ab.

Morbidität

Die Anzahl der Patienten mit einer totalen pathologischen Komplettremission (tpCR) stieg unter T/P/D vs. T/D statistisch signifikant und klinisch relevant um 17,8 %. Diese Verbesserung der tpCR-Rate mit einem anthrazyklinfreien Therapieschema wurde bisher nicht erreicht und entspricht **einem beträchtlichen Zusatznutzen**.

Das **klinische Tumoransprechen** war nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie unter P/T/D höher als unter T/D (87,0 % vs. 79,4 %), jedoch ohne statistische Signifikanz (RR = 1,10; 95 % KI [0,97; 1,24], p = 0,1559). Für diesen Endpunkt ergibt sich **kein Zusatznutzen**.

Die **Rate an brusterhaltenden Operationen (BET)** bei Patienten mit T2-T3-Tumoren betrug 33,3 % unter T/P/D und 31,3 % unter T/D. Die Konversionsrate von geplanter Mastektomie zu BET lag unter T/P/D bei 23,2 % und unter T/D bei 22,6 % (RR = 1,03; 95 % KI [0,53; 1,99], p = 0,9348). Gründe für die Wahl der Operationsart können medizinisch-operative Faktoren und Präferenzen von Arzt und Patient gewesen sein. Sie wurden nicht erfasst. Der Therapieeffekt lässt sich mit dieser Operationalisierung von BET daher nicht darstellen. Für diesen Endpunkt ergibt sich **kein Zusatznutzen**.

Krankheitsfreies Überleben (DFS): Es zeigte sich ein Trend zugunsten von Pertuzumab (HR: 0,60; 95 % KI [0,28; 1,27], p = 0,1846). Das mediane DFS betrug unter T/P/D 67,2 Monate, unter T/D wurde es nicht erreicht. Nach 5 Jahren hatten unter T/P/D weniger Patienten ein Rezidiv oder waren verstorben (14,9 %) als unter T/D (17,5 %). Unter T/P/D blieben 85,1 % der Patienten bis zum Beobachtungsende krankheitsfrei, verglichen mit 82,5 % unter T/D. Es wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Progressionsfreies Überleben (PFS): Es zeigte sich ein Trend zugunsten von Pertuzumab (HR: 0,69; 95 % KI [0,34; 1,40], p = 0,3008). Das mediane PFS betrug unter T/P/D 70,6 Monate, unter T/D wurde es nicht erreicht. Nach 5 Jahren hatten unter T/P/D weniger Patienten eine Krankheitsprogression oder waren verstorben (15,9 %) als unter T/D (17,8 %). Unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

T/P/D blieben 84,1 % der Patienten progressionsfrei, verglichen mit 82,2 % unter T/D. Es wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind für die Beurteilung des Zusatznutzens in der neoadjuvanten Behandlung von primärem Brustkrebs nicht aussagekräftig. Sie bilden über die gesamte kurze Therapiephase vor allem die psychische Belastung des Patienten infolge der Diagnose ab und nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels. Spezifische Fragebögen existieren daher nicht und Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der NeoSphere-Studie nicht erhoben. Es kann **keine Aussage zum Zusatznutzen** getroffen werden.

Sicherheit

Die unter der dualen Anti-HER2-Therapie aufgetretenen UE waren in beiden Armen ausgewogen verteilt. Alle waren bekannt, vorhersehbar, leicht diagnostizierbar, behandelbar und bis auf Einzelfälle reversibel. Es ergaben sich weder positive noch negative Effekte aus der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel. Das kardiotoxische Potenzial der Anti-HER2-Therapie blieb auch bei Hinzunahme von Pertuzumab unverändert. Hinsichtlich der Sicherheit der Therapie ergibt sich **kein Zusatznutzen, aber auch kein erhöhtes Risiko für den Patienten**.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie nicht als Wirksamkeitsendpunkt definiert. Die Analyse erfordert teilweise lange Nachbeobachtungszeiten, da der Endpunkt oft erst nach vielen Jahren erreicht werden kann. Der prognostische Wert der pCR als Surrogat für Gesamtüberleben ist auf patientenindividueller Ebene durch mehrere Analysen bestätigt. Wie sich die Effektstärke für die pCR in eine Effektstärke für das Gesamtüberleben überträgt, kann nicht abschließend beurteilt werden, da eine formale Validierung der pCR als Surrogatendpunkt für Gesamtüberleben nach IQWiG-Kriterien derzeit nicht möglich ist. Aus formalen Gründen ist der Zusatznutzen für die Mortalität daher **nicht quantifizierbar**.

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel ermöglicht einer statistisch signifikant und klinisch relevant höheren Anzahl von Patienten das Erreichen einer tpCR bei vergleichbarer Sicherheit. Dies bedeutet für Patienten eine verbesserte Chance auf dauerhafte Abwesenheit der Krankheit und eine verbesserte Langzeitprognose bis hin zur möglichen Heilung.

Der Zusatznutzen von Pertuzumab basiert auf der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Erhöhung der tpCR-Rate um 17,8 % bei vergleichbarer Sicherheit. Diese Verbesserung der tpCR-Rate durch Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und einer anthrazyklinfreien Chemotherapie wurde bisher nicht erreicht und entspricht damit einem beträchtlichen Zusatznutzen. Die Daten der NeoSphere-Studie zeigen keine Unterschiede

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen Subgruppen bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens. Es ist davon auszugehen, dass alle Patienten der Zielpopulation von einer Therapie mit T/P/D profitieren werden.

Für die Anwendung von T/P/D in der neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ergibt sich ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, dessen Ausmaß mindestens beträchtlich ist.**

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)

Mit über 75.000 neuen Fällen pro Jahr ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Der Anteil von Männern liegt unter 1 %. 90 % der Fälle werden im primären Stadium diagnostiziert. Ca. 15 % der primären Mammakarzinome sind HER2-positiv und haben damit eine schlechtere Prognose.

Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko sind Hochrisikopatienten.

Patienten mit **lokal fortgeschrittenem Brustkrebs** können aufgrund der Tumorausdehnung in Brustwand, Rippen und umgebende Muskeln bereits inoperabel sein. Mit zunehmendem pT-Status und Lymphknotenbefall sinken die 10-Jahres-Überlebensraten.

Bei Patienten mit **entzündlichem Brustkrebs** besteht eine Tendenz zur frühen Fernmetastasierung. Sie haben die geringste Gesamtüberlebensrate.

Patienten mit **frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko** umfassen alle Patienten mit einer Tumorgröße > 2 cm, da diese im Vergleich zu T1-Tumoren ein erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv haben. Aufgrund der Größe sind diese Tumoren schwieriger zu operieren und mit steigender Tumorgröße sinken die relativen 10-Jahres-Überlebensraten.

Trotz der prognostischen Unterschiede der Teilpopulationen zeigten sich keine Unterschiede in der Wirkung der neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel, so dass der Zusatznutzen für die gesamte Population besteht. Im Anwendungsgebiet kommen 3.839 GKV-versicherte Patienten für eine neoadjuvante Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel in Frage. Unter Berücksichtigung des klinischen Alltags wird in den ersten 12 Monaten nach Zulassung von 493 ambulant behandelten Patienten ausgegangen.

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)

Trotz des therapeutischen Fortschritts in der neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs sprechen einige Patienten nicht auf die Therapie mit dem aktuellen Standard Trastuzumab Roche und Chemotherapie an. Von den Patienten mit einem Therapieansprechen erreichen nicht alle die prognostisch wichtige pCR und damit eine verbesserte Chance auf Heilung. Nicht jeder Patient mit einer pCR wird brusterhaltend operiert, obwohl dies die bevorzugte Operationsmethode sein sollte. Etwa 75 % der Patienten bleiben durch die neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche rezidivfrei. Jeder vierte Patient verstirbt jedoch innerhalb von 5 Jahren. Der therapeutische Bedarf ist in diesem Therapiesetting mit kurativer Zielsetzung daher hoch.

Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel ermöglicht eine umfassendere Blockade wichtiger Signalwege für die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen und damit eine noch effektivere Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs. In der Neoadjuvanz führte die duale Anti-HER2-Therapie zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Steigerung der pCR-Rate bei vergleichbarer Sicherheit.

Da zielgerichtete Brustkrebstherapien erst seit jüngerer Zeit zur Verfügung stehen, sind noch keine Aussagen zum Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Therapie mit der dualen Anti-HER2-Blockade möglich. Diese werden durch lange Überlebenszeiten und nachfolgende Therapien beeinflusst. Im metastasierten Setting wurde die deutliche Überlegenheit von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab Roche und Docetaxel im Hinblick auf das Gesamtüberleben bereits gezeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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 | Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses | 3.839 (2.909 – 4.850) 493* |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * tatsächlich ambulant behandelte Patienten | | |

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 | Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses | Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko | Nicht quantifizierbar, mindestens jedoch beträchtlich | 3.839 493* |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * tatsächlich ambulant behandelte Patienten | | | | |

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 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 für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro* | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro** |
|------------------------|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses | Gesamt*** 59.052,46 €- 72.214,59 € Neoadjuvanz 27.035,63 €- 47.073,77 € Postneoadjuvanz 25.140,82 €- 32.016,83 € | Gesamt*** 226.702.394 €- 277.231.811 € Neoadjuvanz 103.789.784 €- 180.716.203 € Postneoadjuvanz 96.515.608 €- 122.912.610 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung zugelassen. Gemäß Fachinformation erhalten Patienten im Anschluss an die Operation postneoadjuvant weiterhin Trastuzumab Roche bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr. Aus diesem Grund werden im Folgenden die Kosten für das gesamte Therapieschema (neoadjuvant und postneoadjuvant) angegeben. Für das zu bewertende Arzneimittel werden gemäß Fachinformation verschiedene Therapieschemata benannt, durch die unterschiedlich hohe Kosten entstehen. Hier angegeben sind die sich aus der Therapie mit Pertuzumab ergebenden minimalen und maximalen Kosten. Detaillierte Kosten zu allen zugelassenen Schemata finden sich in Modul 3, Abschnitt 3.3.5.

** Die Berechnung basiert auf 3.839 GKV-versicherten Patienten. Unter Berücksichtigung des klinischen Alltags ist in den ersten 12 Monaten nach Zulassung jedoch nur von 493 ambulant behandelten Patienten auszugehen.

*** Die Gesamtkosten ergeben sich nicht durch die Addition der Kosten der Therapie aus Neoadjuvanz und Postneoadjuvanz. Die minimalen und maximalen Kosten für die Neoadjuvanz entstehen jeweils durch ein anderes Schema (min: TRYPHAENA Arm B, max: TRYPHAENA Arm C) als die minimalen und maximalen Kosten für die Postneoadjuvanz (min: TRYPHAENA Arm A/C, max: TRYPHAENA Arm B). Detaillierte Kosten zu allen zugelassenen Schemata finden sich in Modul 3, Abschnitt 3.3.5.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro** |
| 226.702.394 €- 277.231.811 € |
| (29.112.863 €- 35.601.793 €) ^a |
| ** Die Berechnung basiert auf 3.839 GKV-versicherten Patienten. Unter Berücksichtigung des klinischen Alltags ist in den ersten 12 Monaten nach Zulassung jedoch nur von 493 ambulant behandelten Patienten auszugehen. |
| a: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich in den ersten 12 Monaten nach Zulassung ambulant behandelten Patienten (493) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet. |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro* | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro** |
|------------------------|---|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses | Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko | Gesamt*** 59.052,46 €- 72.214,59 € Neoadjuvanz 27.035,63 €- 47.073,77 € Postneoadjuvanz 25.140,82 €- 32.016,83 € | Gesamt*** 226.702.394 €- 277.231.811 € Neoadjuvanz 103.789.784 €- 180.716.203 € Postneoadjuvanz 96.515.608 €- 122.912.610 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung zugelassen. Gemäß Fachinformation erhalten Patienten im Anschluss an die Operation postneoadjuvant weiterhin Trastuzumab Roche bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr. Aus diesem Grund werden im Folgenden die Kosten für das gesamte Therapieschema (neoadjuvant und postneoadjuvant) angegeben. Für das zu bewertende Arzneimittel werden gemäß Fachinformation verschiedene Therapieschemata benannt, durch die unterschiedlich hohe Kosten entstehen. Hier angegeben sind die sich aus der Therapie mit Pertuzumab ergebenden minimalen und maximalen Kosten. Detaillierte Kosten zu allen zugelassenen Schemata finden sich in Modul 3, Abschnitt 3.3.5.

** Die Berechnung basiert auf 3.839 GKV-versicherten Patienten. Unter Berücksichtigung des klinischen Alltags ist in den ersten 12 Monaten nach Zulassung jedoch nur von 493 ambulant behandelten Patienten auszugehen.

*** Die Gesamtkosten ergeben sich nicht durch die Addition der Kosten der Therapie aus Neoadjuvanz und Postneoadjuvanz. Die minimalen und maximalen Kosten für die Neoadjuvanz entstehen jeweils durch ein anderes Schema (min: TRYPHAENA Arm B, max: TRYPHAENA Arm C) als die minimalen und maximalen Kosten für die Postneoadjuvanz (min: TRYPHAENA Arm A/C, max: TRYPHAENA Arm B). Detaillierte Kosten zu allen zugelassenen Schemata finden sich in Modul 3, Abschnitt 3.3.5.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro** |
| 226.702.394 €- 277.231.811 € |
| (29.112.863 €- 35.601.793 €) ^a |
| ** Die Berechnung basiert auf 3.839 GKV-versicherten Patienten. Unter Berücksichtigung des klinischen Alltags ist in den ersten 12 Monaten nach Zulassung jedoch nur von 493 ambulant behandelten Patienten auszugehen. |
| a: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich in den ersten 12 Monaten nach Zulassung ambulant behandelten Patienten (493) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet. |

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten 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 | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*** |
|------------------------|---|---|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses | Trastuzumab Roche und Docetaxel* | Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko | Gesamt 47.696,09 €- 48.079,00 € Neoadjuvanz 16.028,75 € Postneoadjuvanz 31.667,34 €- 32.050,25 € | Gesamt 183.105.290 €- 184.575.281 € Neoadjuvanz 61.534.371 € Postneoadjuvanz 121.570.918 €- 123.040.910 € |
| A | Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses | Trastuzumab Roche und Paclitaxel* | Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko | Gesamt 46.633,46 €- 47.016,37 € Neoadjuvanz 14.966,12 € Postneoadjuvanz 31.667,34 €- 32.050,25 € | Gesamt 179.025.853 €- 180.495.844 € Neoadjuvanz 57.454.935 € Postneoadjuvanz 121.570.918 €- 123.040.910 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Eine adäquate ZVT ist aus Sicht von Roche Trastuzumab Roche und Docetaxel. Gemäß aktuellem Therapiestandard folgt auf die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zwingend eine postneoadjuvante Gabe von Trastuzumab Roche bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr (17 Zyklen). Die Kostenberechnung zur ZVT ist daher um Angaben zur anschließenden postneoadjuvanten Therapie ergänzt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden hier ebenfalls die maximal anfallenden Kosten dargestellt. Darin ist die postneoadjuvante Gabe von FEC berücksichtigt, wie sie in der für die Nutzenbewertung relevanten NeoSphere-Studie eingesetzt wird. Detaillierte Kosten zur adäquaten ZVT aus Sicht von Roche finden sich in Modul 3, Abschnitt 3.3.5.

Gemäß G-BA ist die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend“. Folglich kommen aus Sicht des G-BA neben der ZVT Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel weitere Therapieschemata in Frage. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit sind die Kosten für diese Therapieschemata ebenfalls dargestellt. Auch hierfür beinhaltet die Kostenberechnung die neoadjuvante und postneoadjuvante Behandlungsphase. Gemäß diesen Schemata und aus Gründen der Vergleichbarkeit wird hier für eine ZVT aus Trastuzumab Roche und Docetaxel auch die Option der postneoadjuvanten Gabe von FAC berücksichtigt. Für die ZVT Trastuzumab Roche in Kombination mit Paclitaxel werden die Kosten für die postneoadjuvante Gabe von FEC bzw. FAC berücksichtigt. Angegeben sind die sich aus der Behandlung mit den Schemata ergebenden minimalen und maximalen Kosten. Detaillierte Kosten zu allen Schemata, die aus Sicht des G-BA als ZVT in Frage kommen, finden sich in Modul 3, Abschnitt 3.3.5.

** Die Berechnung basiert auf 3.839 GKV-versicherten Patienten. Unter Berücksichtigung des klinischen Alltags ist in den ersten 12 Monaten nach Zulassung jedoch nur von 493 ambulant behandelten Patienten auszugehen.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anforderungen an die Diagnostik

Für die Therapie mit Pertuzumab kommen nur Patienten mit HER2-positivem Tumorstatus, definiert durch einen immunohistochemischen Wert (IHC) von 3+ und/oder eine *In-situ*-Hybridisierung (ISH) mit einer Ratio von $\geq 2,0$, jeweils mit einem validierten Test ermittelt, in Frage.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Behandlungsdauer

Pertuzumab sollte neoadjuvant über 3 - 6 Zyklen in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie als Teil eines Behandlungsschemas des frühen Brustkrebses gegeben werden.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

- Die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) muss vor Therapiebeginn mit Pertuzumab und während der neoadjuvanten Behandlung alle 6 Wochen untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt.
- Nach jeder Infusion von Pertuzumab wird eine Beobachtungszeit von 30 bis 60 Minuten empfohlen, bevor eine Infusion von Trastuzumab Roche oder Docetaxel folgt.
- Pertuzumab wird nicht zur Anwendung in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption empfohlen.

Dosisanpassungen / Therapieunterbrechungen

- Patienten können die Therapie bei Auftreten einer reversiblen, Chemotherapie-induzierten Myelosuppression fortsetzen, sollen in dieser Zeit aber engmaschig auf Komplikationen einer Neutropenie überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei der Entwicklung einer Infusionsreaktion kann die Infusionsrate verlangsamt oder die Infusion unterbrochen werden. Sobald die Symptome abklingen, kann die Infusion fortgesetzt werden.
- Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distresssyndrom sollte die Infusion sofort abgebrochen werden.
- Beim Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion mit Abfall der LVEF unter 40 % oder bei Symptomen, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hinweisen, muss die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab Roche für mindestens 3 Wochen unterbrochen werden.
- Bei Patienten mit leichter/mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Pertuzumab erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung können aufgrund begrenzter Daten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pertuzumab wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.
- Bei älteren Patienten ≥ 65 ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten > 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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