

IQWiG-Berichte – Nr. 669

**Pertuzumab
(Mammakarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-41
Version: 1.0
Stand: 27.09.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.06.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-41

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Michael Köhler
- Ulrich Grouven
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Daniela Preukschat
- Christoph Schürmann
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Pertuzumab, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT01358877

Keywords: Pertuzumab, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01358877

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	12
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	13
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	24
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	26
2.4.3 Ergebnisse	27
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	39
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	45
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	55
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	60
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	62
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	62
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	62
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	62
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	63
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	65
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	65
2.7.2.3.2 Studienpool	66

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	66
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	67
2.7.2.4.3	Ergebnisse	67
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	76
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	76
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	76
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	76
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	76
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	77
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	78
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	78
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	78
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	78
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	78
3	Kosten der Therapie	85
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	85
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	85
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	85
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	85
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	91
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	91
3.2.1	Behandlungsdauer	92
3.2.2	Verbrauch	93
3.2.3	Kosten.....	94
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	95
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	96

3.2.6	Versorgungsanteile	98
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	98
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	99
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	99
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	99
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	100
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	101
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
5	Literatur	105
Anhang A	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	111
Anhang B	– Subgruppen nach geografischer Region für SUE	117
Anhang C	– Kaplan-Meier-Kurven.....	118
Anhang D	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pertuzumab.....	4
Tabelle 3: Pertuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pertuzumab.....	12
Tabelle 5: Studienpool – Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	21
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (Gesamtpopulation).....	23
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	24
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	26
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	27
Tabelle 14: Ergebnisse Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	28
Tabelle 15: Ergebnisse (Symptome) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	30
Tabelle 16: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	33

Tabelle 17: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	40
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	47
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie; Subgruppe: Alter < 65 Jahre.....	56
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie; Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre.....	58
Tabelle 21: Pertuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	59
Tabelle 22: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88
Tabelle 23: Chemotherapieregime aus der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY	91
Tabelle 24: Pertuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	99
Tabelle 25: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	100
Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	101
Tabelle 27: Häufige UE (in der SOC oder im PT ≥ 20 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	111
Tabelle 28: Häufige SUE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	113
Tabelle 29: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	114
Tabelle 30: Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3; in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (Gesamtpopulation)	115
Tabelle 31: Subgruppen (SUE, Merkmal geografische Region) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) ..	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie APHINITY	18
Abbildung 2: Behandlungseffekte für DFS und Gesamtüberleben auf Studienebene, alle Studien, nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen	83
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, RCT, direkter Vergleich, Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	118

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Doxorubicin, Cyclophosphamid
AEGT	Adverse Event Group Terms
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization 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
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAC	5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2 (Human epidermal Growth Factor 2)
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg
pT	Primärtumor
pTNM-Klassifikation	pathologische Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation

Abkürzung	Bedeutung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effect
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor Node Metastasis (Tumor, Lymphknoten, Metastasen)
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pertuzumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.06.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pertuzumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.06.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung). Pertuzumab wird ausschließlich in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie verabreicht.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, festgelegt. Die Durchführung eines Anthrazyklin-haltigen Therapieprotokolls ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden, sondern sequenziell. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pertuzumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	adjuvante Therapie von HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie APHINITY. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit frühem, HER2-positivem Brustkrebs eingeschlossen wurden. Die Primärtumore und ggf. die befallenen Lymphknoten wurden vor Studienbeginn operativ entfernt. Die insgesamt 4805 Patientinnen und Patienten wurden innerhalb von 56 Tagen nach der Operation randomisiert im Verhältnis 1:1 einem der beiden Behandlungsarme (Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie oder Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie) zugeordnet.

Die Zulassung von Pertuzumab umfasst Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung. Dies traf auf etwa drei Viertel der Studienpopulation zu. Soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich alle folgenden Angaben auf diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten nach der Operation eine adjuvante Chemotherapie. Diese konnte anthrazyklinhaltig oder anthrazyklinfrei sein und enthielt in jedem Fall ein Taxan. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zudem eine anti-HER2-Therapie bestehend aus Pertuzumab und Trastuzumab im Interventionsarm und Placebo und Trastuzumab im Vergleichsarm. Die anti-HER2-Behandlung erfolgte über 52 Wochen. Sie begann gleichzeitig mit der taxanhaltigen Chemotherapie und nach Abschluss einer etwaigen Anthrazyklinbehandlung.

Sofern indiziert, erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante Strahlentherapie parallel zur anti-HER2-Behandlung nach Abschluss der Chemotherapie. Hormonrezeptorpositive Patientinnen sollten außerdem mit einer endokrinen Therapie aus Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer behandelt werden.

Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte sind u. a. krankheitsfreies Überleben (hier insbesondere Rezidive), Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtüberleben und Nebenwirkungen.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie APHINITY als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist für die Ergebnisse der meisten Endpunkte niedrig. Lediglich für die Ergebnisse von Endpunkten, die über die Symptom- und Funktionsskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -BR23 erhoben wurden, wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Der pU zieht außerdem die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (DFS) als Surrogat heran, um einen Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens abzuleiten. Er bezieht sich hierzu im Wesentlichen auf eine von ihm finanzierte Validierungsstudie, der zufolge DFS bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die sich einer adjuvanten Therapie mit einem anti-HER2-Antikörper unterziehen, ein valides Surrogat für das Gesamtüberleben sei.

Basierend auf den Ergebnissen der vorgelegten Validierungsstudie lässt sich im vorliegenden Fall aber kein Effekt auf das Gesamtüberleben ableiten.

Morbidität – Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt.

Morbidität – Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu 2 verschiedenen Zeitpunkten (Ende der anti-HER2-Therapie, 36-Monats-Follow-up) betrachtet.

Fatigue, Diarrhö, Symptome im Brustbereich

Bei den Endpunkten Fatigue, Diarrhö und Symptome im Brustbereich zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen Unterschiede nur zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie vor, für Diarrhö zu beiden Zeitpunkten. Die Unterschiede zum Zeitpunkt Ende der HER2-Therapie fallen alle zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie aus. Der Unterschied zum 36-Monats-Follow-up für Diarrhö ist zwar zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie, dieser ist aber für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Damit liegt für die Endpunkte Fatigue, Diarrhö und Symptome im Brustbereich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie vor.

Appetitlosigkeit

Für den Endpunkt Appetitlosigkeit zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Allerdings zeigt sich zu diesem Zeitpunkt eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter, wobei für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vorliegt. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für die weiteren Endpunkte Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall zeigt sich jeweils für beide Zeitpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu 2 verschiedenen Zeitpunkten (Ende der anti-HER2-Therapie, 36-Monats-Follow-up) betrachtet.

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie für diesen Zeitpunkt.

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab und Chemotherapie vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Nebenwirkungen – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Allerdings zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region. Dabei unterscheidet sich das Ergebnis in der für die Nutzenbewertung bedeutsamen Region Westeuropa vom Ergebnis für die Gesamtpopulation. Für Westeuropa liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Aufgrund des Ergebnisses für die Region Westeuropa ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für schwere UE daher nicht belegt.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen von Pertuzumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – spezifische UE

Diarrhö (UE und SUE)

Sowohl für Diarrhö insgesamt als auch für schwerwiegende Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich für Diarrhö ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Herzinsuffizienz (SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Da das Alter einen relevanten, über mehrere Endpunkte konsistenten Effektmodifikator darstellt, wird nachfolgend die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und \geq 65 Jahre getrennt abgeleitet.

Patientinnen und Patienten < 65 Jahre

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre positive und negative Effekte für Pertuzumab.

Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Rezidive einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Rollenfunktion und emotionale Funktion zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up) Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen.

Dem gegenüber stehen Hinweise auf negative Effekte geringen und beträchtlichen Ausmaßes bei SUE und spezifischen UE. Diese sind in der Behandlungsphase teilweise auch in patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik (Diarrhöen) abgebildet.

Insgesamt wiegen in dieser Situation die negativen Effekte während der Behandlungsphase die positiven Effekte von Pertuzumab auf. Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren mit HER2-positivem frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko ein Zusatznutzen von Pertuzumab als adjuvante Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem Therapieschema, Trastuzumab ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend, nicht belegt.

Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre

In der Gesamtschau ergeben sich auch für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre positive und negative Effekte für Pertuzumab.

Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Rezidive einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für die emotionale Funktion als Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Dem gegenüber stehen Hinweise auf negative Effekte geringen und beträchtlichen Ausmaßes bei SUE und spezifischen UE. Zusätzlich finden sich für die Behandlungsphase Anhaltspunkte für Belastungen durch die Symptomatik in mehreren Endpunkten (Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Diarrhöen) geringen und beträchtlichen Ausmaßes sowie der körperlichen Funktion als Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ausmaß: gering). Insgesamt zeigen sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre stärkere Belastungen durch die Therapien als für die jüngeren Patientinnen und Patienten.

Zusammenfassend überwiegen in dieser Situation für die Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre die negativen gegenüber den positiven Effekten von Pertuzumab, und es wird von einem geringeren Nutzen ausgegangen. Da die Aussagesicherheit bei den zusätzlichen Nachteilen nicht über einen Anhaltspunkt hinausgeht, ergibt sich hier entsprechend ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab.

Tabelle 3: Pertuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Therapie von HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt ▪ Alter ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung). Pertuzumab wird ausschließlich in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie verabreicht.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, festgelegt. Die Durchführung eines Anthrazyklin-haltigen Therapieprotokolls ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden, sondern sequenziell. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pertuzumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	adjuvante Therapie von HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pertuzumab (Stand zum 03.04.2018)
- bibliografische Recherche zu Pertuzumab (letzte Suche am 03.04.2018)
- Suche in Studienregistern zu Pertuzumab (letzte Suche am 04.04.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pertuzumab (letzte Suche am 10.07.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
BIG-4-11 / BO25126 / TOC4939 (APHINITY ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
APHINITY	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit frühem komplett reseziertem, HER2-positivem Brustkrebs, die eine adjuvante Therapie erhalten.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 2400) ▪ Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 2404) <p>Davon relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, da nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (n = 1811) ▪ Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (n = 1823) 	<p>Operation bis Beginn der Behandlung: maximal 8 Wochen</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: 3–4 Zyklen vor Beginn der anti-HER2-Behandlung ▪ 52 Wochen anti-HER2-Behandlung (Pertuzumab + Trastuzumab) <p>Beobachtung^b: bis ca. 10 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten</p>	<p>548 Zentren in 42 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Chile, China, Deutschland, Dänemark, El Salvador, Frankreich, Guatemala, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Panama, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Slowenien, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>11/2011–laufend</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30.11.2012 (nur Sicherheitsendpunkte) ▪ 22.02.2013 (nur Sicherheitsendpunkte) ▪ 19.12.2016 (primärer Datenschnitt) ▪ 15.05.2017 (3-Monats-Safety-Report) 	<p>primär: invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)</p> <p>sekundär: krankheitsfreies Überleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtüberleben, UE</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben
HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie

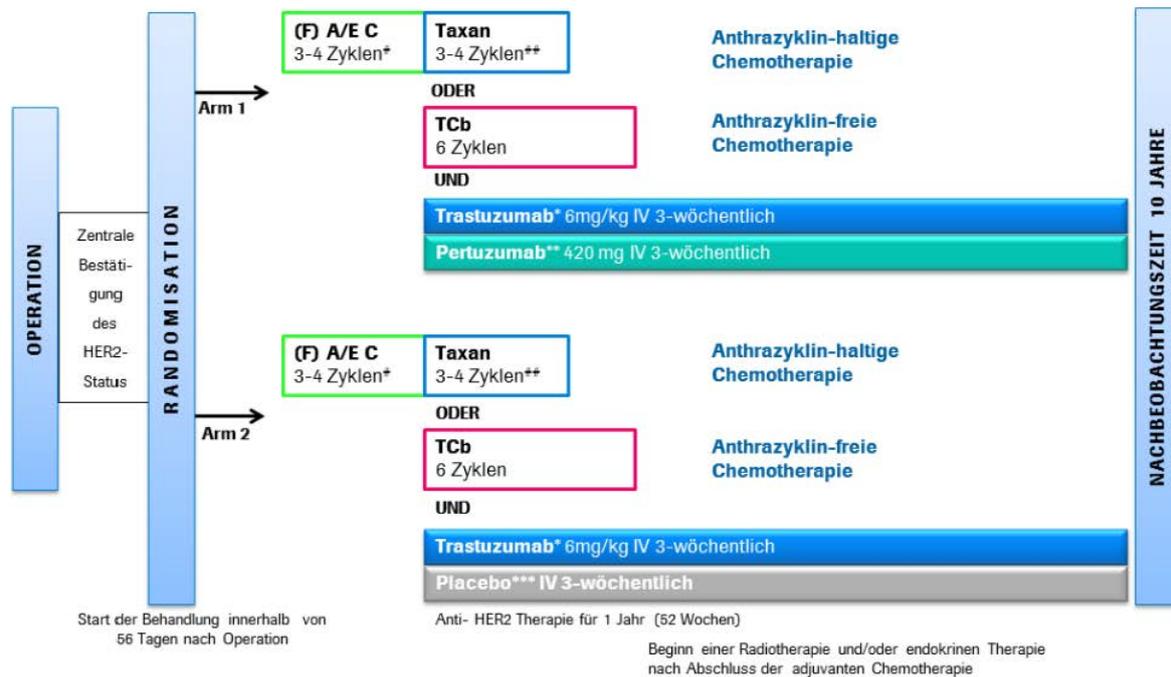
Studie	Intervention	Vergleich
APHINITY	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pertuzumab^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 840 mg i. v. ▫ Zyklus 2 bis maximal 18: 420 mg i. v., alle 3 Wochen ▪ Trastuzumab^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 8 mg/kg, i. v. ▫ Zyklus 2 bis maximal 18: 6 mg/kg, i. v., alle 3 Wochen <p>beginnend mit dem Beginn der taxanhaltigen Chemotherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1 bis maximal 18: i. v., alle 3 Wochen ▪ Trastuzumab^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 8 mg/kg, i. v. ▫ Zyklus 2 bis maximal 18: 6 mg/kg, i. v., alle 3 Wochen <p>beginnend mit dem Beginn der taxanhaltigen Chemotherapie</p>
mögliche Chemotherapien (beide Behandlungsarme)		
Anthrazyklin-haltige Chemotherapie^b:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 bis 4 Zyklen FEC (5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid) i. v., alle 3 Wochen oder ▪ 3 bis 4 Zyklen FAC (5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid) i. v., alle 3 Wochen oder ▪ 4 Zyklen AC (Doxorubicin + Cyclophosphamid) i. v., alle 3 Wochen (oder dosisdicht alle 2 Wochen) oder ▪ 4 Zyklen EC (Epirubicin + Cyclophosphamid) i. v., alle 3 Wochen (oder dosisdicht alle 2 Wochen) <p>jeweils gefolgt von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 bis 4 Zyklen Docetaxel i. v., alle 3 Wochen^c oder ▪ 12 Zyklen Paclitaxel i. v., wöchentlich 		
Anthrazyklin-freie Chemotherapie^d:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Zyklen Docetaxel + Carboplatin i. v., alle 3 Wochen 		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
APHINITY	Vor- und Begleitbehandlung	
	<p>verbotene Vortherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti-HER2-Therapien ▪ Krebstherapien im Rahmen klinischer Studien ▪ systemische Chemotherapien ▪ Strahlentherapien <p>verbotene Begleittherapien (bis zum Rezidiv):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere zytotoxische Chemotherapien, Strahlentherapie (außer adjuvanter Strahlentherapie), Immuntherapien, biologische Krebstherapien und Krebstherapien, die auch zur Behandlung rheumatoider Arthritis eingesetzt werden (z. B. Methotrexat) ▪ zielgerichtete Krebstherapien (z. B. Lapatinib, Neratinib) ▪ chronische Behandlung mit Steroiden oder kurzzeitige Behandlung mit über 20 mg Dexamethason pro Tag über 7 Tage (oder Äquivalent) ▪ alle experimentellen Therapien ▪ Neubeginn einer Phytotherapie nach Studienbeginn ▪ hormonelle Empfängnisverhütung außer bereits vorhandener progesteronhaltiger Intrauterinpressare ▪ Östrogensatztherapie 	
	<p>a: keine Dosisreduktion erlaubt b: Dosierung: 5-Fluorouracil: 500 bis 600 mg/m², Epirubicin: 90 bis 120 mg/m², Doxorubicin: 50 mg/m², wenn mit Fluorouracil verabreicht oder 60 mg/m², wenn ohne Fluorouracil verabreicht, Cyclophosphamid: 500 bis 600 mg/m², Docetaxel: 75 bis 100 mg/m², Paclitaxel: 80 mg/m²; maximale kumulative Dosis 360 mg/m² Doxorubicin und 720 mg/m² Epirubicin c: mehrere Schemata möglich: 75 mg/m² über 4 Zyklen, oder 75 mg/m² im 1. Zyklus, dann Eskalation auf 100 mg/m², oder 100 mg/m² in 3 bis 4 Zyklen d: Dosierung: Docetaxel: 75 mg/m², Carboplatin: AUC 6 mg/ml/min, maximal 900 mg AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid; AUC: area under the curve; EC: Epirubicin + Cyclophosphamid; FAC: 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid; FEC: 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>	

Die Studie APHINITY ist eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit frühem, HER2-positivem Brustkrebs eingeschlossen wurden. Die Primärtumore und ggf. die befallenen Lymphknoten wurden vor Studienbeginn operativ entfernt. Die insgesamt 4805 Patientinnen und Patienten wurden innerhalb von 56 Tagen nach der Operation randomisiert im Verhältnis 1:1 einem der beiden Behandlungsarme (Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie oder Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie) zugeordnet. Dabei wurde nach Nodalstatus, Art des adjuvanten Chemotherapieregimes, Hormonrezeptorstatus, geografischer Region und Protokollversion stratifiziert (ab Protokollversion B erfolgte kein Einschluss nodalnegativer Patientinnen und Patienten mehr).



A: Doxorubicin; Cb: Carboplatin; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; IV: intravenös; T: Taxan

Abbildung 1: Design der Studie APHINITY

Die Studie begann im November 2011 und ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Der a priori geplante primäre Datenschnitt erfolgte am 19.12.2016. Für diesen liegen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Weitere Interimsanalysen zum Gesamtüberleben sind ungefähr 2,5 und 5 Jahre nach der primären Analyse geplant. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens soll erfolgen, wenn 640 Todesfälle eingetreten sind (ungefähr 9 bis 10 Jahre nachdem die letzte Patientin oder Patient randomisiert wurde).

Die Zulassung von Pertuzumab umfasst Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung [3]. Dies traf auf etwa drei Viertel der Studienpopulation zu. Der pU stellt in Modul 4 A und 5 des Dossiers Studienergebnisse für diese Teilpopulation dar. Soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich alle folgenden Angaben auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten nach der Operation eine adjuvante Chemotherapie. Diese konnte anthrazyklinhaltig oder anthrazyklinfrei sein. Im Falle einer Anthrazyklinbehandlung erhielten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zunächst für 3 bis 4 Zyklen (8 bis 12 Wochen) einer Kombination aus Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid, mit oder ohne 5-Fluorouracil (im letzteren Fall über 4 Zyklen). Daran schloss sich eine taxanbasierte Chemotherapie an. Diese konnte über 3 bis 4 Zyklen mit

Docetaxel oder über 12 wöchentliche Zyklen mit Paclitaxel erfolgen. Im Falle einer anthrazyklinfreien Chemotherapie erhielten die Patientinnen und Patienten 6 Zyklen (18 Wochen) einer kombinierten Therapie aus Docetaxel und Carboplatin. Diese Chemotherapieregime wurden gleichermaßen in beiden Behandlungsarmen angewendet.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine anti-HER2-Therapie bestehend aus Pertuzumab und Trastuzumab im Interventionsarm und Placebo und Trastuzumab im Vergleichsarm. Die anti-HER2-Behandlung erfolgte über 52 Wochen. Sie begann gleichzeitig mit der taxanhaltigen Chemotherapie, also nach Abschluss einer etwaigen Anthrazyklinbehandlung.

Sofern indiziert, erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante Strahlentherapie parallel zur anti-HER2-Behandlung nach Abschluss der Chemotherapie. Hormonrezeptorpositive Patientinnen sollten außerdem mit einer endokrinen Therapie aus Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer behandelt werden.

Sowohl für Anthrazykline als auch für anti-HER2-Antikörper besteht das Risiko kardiotoxischer Nebenwirkungen. Angaben dazu, für welche Patientinnen und Patienten eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie infrage kam, finden sich im Dossier des pU nicht. Die Auswahl der Chemotherapie erfolgte durch den Prüfarzt vor Randomisierung. Allerdings wurden in die Studie keine Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen oder einer linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) unter 55 % eingeschlossen. Die LVEF wurde während des Studienverlaufs überwacht. Im Studienprotokoll wurde ein Algorithmus festgelegt, nach dem die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab unterbrochen oder abgebrochen werden sollte. Danach führte ein anhaltender Abfall der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte und unter 50 % insgesamt zum Abbruch der Behandlung.

Nach Auftreten eines operablen Rezidivs konnte nach Einschätzung des Studienarztes eine erneute Behandlung mit Trastuzumab begonnen werden. Die Ergebnisse dieser Behandlung wurden nicht mehr im Rahmen der Studie erfasst. Angaben, wie bei Auftreten eines Rezidivs während der 52-wöchigen anti-HER2-Therapie zu verfahren ist, finden sich im Dossier des pU nicht.

Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte sind u. a. krankheitsfreies Überleben (hier insbesondere Rezidive), Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtüberleben und Nebenwirkungen.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
APHINITY	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis 10 Jahre nach Randomisierung
Morbidität	
krankheitsfreies Überleben	bis 10 Jahre nach Randomisierung
Symptome (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	nach letzter Dosis der Studienmedikation, in der Follow-up-Phase, zu Monat 18, 24 und 36 (jeweils ± 28 Tage) nach Studienbeginn
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	nach letzter Dosis der Studienmedikation, in der Follow-up-Phase, zu Monat 18, 24 und 36 (jeweils ± 28 Tage) nach Studienbeginn
Nebenwirkungen	
UE	bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^a
a: Ausgenommen hiervon sind SUE, die als mit der Behandlung in Verbindung stehend angesehen wurden, kardiale Ereignisse und sekundäre Krebserkrankungen (ohne Brustkrebs); diese wurden über die 28-Tage-Frist hinaus erfasst. EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Questionnaire; EORTC QLQ-BR23: EORTC Fragebogen, brustkrebsspezifische Symptome und Lebensqualität; European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Questionnaire: RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Die Beobachtung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgte zwar nicht über den gesamten Studienzeitraum, immerhin aber bis 36 Monate nach Randomisierung. Diese Endpunkte wurden damit über einen relevanten Zeitraum, nämlich bis zu 2 Jahre nach Abschluss der Behandlung, beobachtet.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt. Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) erhoben. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch Endpunkte zu Nebenwirkungen – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie Charakteristika Kategorie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie
APHINITY	N ^a = 1811	N ^a = 1823
Alter [Jahre]		
MW (SD)	51,5 (10,8)	51,4 (10,7)
Median [Min; Max]	51 [24; 86]	51 [19; 85]
Geschlecht [w / m], %	99,9 / 0,1	99,7 / 0,3
Ethnie, n (%)		
weiß	1252 (69,3)	1255 (68,9)
schwarz	25 (1,4)	31 (1,7)
asiatisch	477 (26,4)	484 (26,6)
sonstige	52 (2,9)	51 (2,8)
Geografische Region		
USA / Kanada	360 (15,0)	340 (14,1)
Westeuropa	1145 (47,7)	1140 (47,4)
Asien / Pazifik	603 (25,1)	632 (26,3)
Lateinamerika	56 (2,3)	61 (2,5)
Andere	236 (9,8)	231 (9,6)
ECOG-PS, n (%)		
0	1576 (88,6)	1568 (86,2)
1	203 (11,4)	252 (11,4)
weiblicher Reproduktionsstatus, n (%)		
prämenopausal	873 (48,3)	885 (48,7)
postmenopausal	933 (51,6)	929 (51,2)
unbekannt	3 (0,2)	2 (0,1)
Hormonrezeptorstatus		
Negativ (ER und PgR-negativ)	864 (47,7)	858 (47,1)
Positiv (ER und / oder PgR-positiv)	947 (52,3)	965 (52,9)
Nodalstatus		
N0 und Tumor ≤ 1 cm	51 (2,8)	43 (2,4)
N0 und Tumor > 1cm	257 (14,2)	278 (15,2)
N1-3 positive Lymphknoten	907 (50,1)	900 (49,4)
N ≥ 4 positive Lymphknoten	596 (32,9)	602 (33,0)
Art der adjuvanten Chemotherapie		
anthrazyklinhaltig	1439 (79,5)	1448 (79,4)
anthrazyklinfrei	372 (20,5)	375 (20,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie
Lokoregionäre Radiotherapie		
ja	1347 (74,4)	1350 (74,1)
nein	464 (25,6)	473 (25,9)
Therapieabbruch ^b , n (%)	278 (15,4)	241 (13,2)
Studienabbruch ^c , n (%)	103 (5,7) ^d	98 (5,4) ^d
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Abbruch von Pertuzumab oder Placebo c: während der Behandlungsphase; während der Follow-up-Phase brachen weitere 286 (15,8 %) bzw. 336 (18,4 %) Patientinnen und Patienten die Studie ab d: eigene Berechnung der Prozentangabe ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PgR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Indikationsbedingt besteht die Studienpopulation der APHINITY-Studie fast ausschließlich aus Frauen. Im Mittel sind die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation etwa 51 Jahre alt. Beinahe 70 % sind weiß, weitere 26 % asiatischer Herkunft. Schwerpunktmäßig kommen die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit fast der Hälfte der Population aus Westeuropa, zu etwa einem Viertel aus dem asiatisch-pazifischen Raum und zu knapp 15 % aus Nordamerika. Weitere Länder und Regionen sind mit geringen Anteilen vertreten. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten war gut bis leicht eingeschränkt.

Patientinnen mit hormonrezeptorpositiver und -negativer Erkrankung sind etwa zu gleichen Anteilen in der Teilpopulation vertreten. Bei über 80 % der Patientinnen und Patienten wurde ein Lymphknotenbefall festgestellt, überwiegend mit 1 bis 3 positiven Knoten. Bei Lymphknotenstatus N0 lag die Tumorgröße bei über 80 % der Fälle über 1 cm im Durchmesser.

Etwa 80 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie. Eine lokoregionäre Radiotherapie wurde bei drei Viertel der Patientinnen und Patienten durchgeführt. Angaben zu endokrinen Therapien finden sich im Dossier des pU nicht.

Bei etwa 14 % der Patientinnen und Patienten wurde die Therapie mit Pertuzumab oder Placebo nicht zu Ende geführt. Etwas mehr als 5 % brachen die Studie insgesamt vorzeitig ab.

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte. Diese Angaben liegen im Dossier des pU nur für die Gesamtpopulation der Studie vor, nicht aber für die relevante Teilpopulation.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (Gesamtpopulation)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie
APHINITY	N = 2400	N = 2404
Behandlungsdauer ^a [Wochen], Median [Min; Max]		
Gesamt	64 [4; 80]	64 [4; 74]
Anthrazyklin-haltige Chemotherapie	11 [4; 26]	13 [4;18]
Pertuzumab / Placebo + Trastuzumab (+ Taxane)	55 [4; 59]	55 [4; 70]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben und Rezidive		
Median [Min; Max]	45,3 [0; 59]	45,4 [0; 59]
Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	36 [0; 36] ^b	36 [0;36] ^b
Anzahl der Patientinnen und Patienten in der letzten Auswertung zu Monat 36 (%)	2094 (87,3)	2097 (87,2)
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Anzahl Patientinnen und Patienten, die die anti-HER2- Behandlung vollendet haben (%)	2028 (85,8 ^a)	2100 (87,3 ^a)
a: Die Angabe bezieht sich auf die as-treated-Population der Studie (2364 vs. 2405 Patientinnen und Patienten)		
b: Eigene Berechnung anhand der Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die zu den Erhebungszeitpunkten Daten vorlagen.		
HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus		

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie APHINITY war für alle Endpunkte in beiden Behandlungsarmen im Median gleich lang. Daher ergeben sich bei der Interpretation der Ergebnisse keine Einschränkungen aus unterschiedlichen Beobachtungsdauern.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
APHINITY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie APHINITY als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate SUE
 - Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
 - Gesamtrate Abbruch wegen UE
 - Gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt. Er umfasst die Komponenten ipsilaterales invasives lokales Rezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Rezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), duktales Carcinoma in situ (DCIS; ipsilateral oder kontralateral) und Tod jeglicher Ursache. Als Ereignis gewertet wurde das jeweils 1. Auftreten einer dieser Komponenten. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der beim Endpunkt Rezidivrate die Komponente Tod jeglicher Ursache nicht berücksichtigt. Die Einzelkomponenten werden in Tabelle 14 dargestellt.

In der vorliegenden Indikation ist eine kontinuierliche Verschlechterung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht zu erwarten. Vielmehr ist davon auszugehen, dass während der Behandlungsphase die patientenberichteten Endpunkte primär Belastungen durch unerwünschte Ereignisse der jeweiligen Therapie widerspiegeln, im weiteren Studienverlauf sich hingegen die Beeinträchtigungen durch den Krankheitsverlauf (Auftreten eines Rezidivs) abbilden. Daher kann der zeitliche Verlauf von Verschlechterungen in diesen Endpunkten mit der Darstellung nur eines Zeitpunkts nicht ausreichend abgebildet werden. Für die Symptom- und Funktionsskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -BR23 werden deshalb die Ergebnisse für die Zeitpunkte Ende der anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up dargestellt.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, Funktionsskalen)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Diarrhö (UE, PT)	Diarrhö (SUE, PT)	Herzinsuffizienz (SUE, PT)	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE, SOC)	
APHINITY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a: umfasst die Ereignisse ipsilaterales invasives lokales Rezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Rezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), DCIS und Tod aufgrund jeglicher Ursache

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: duktales Carcinoma in situ; DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of life Questionnaire core 30; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie	Studien- ebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, Funktionsskalen)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Diarrhö (UE, PT)	Diarrhö (SUE, PT)	Herzinsuffizienz (SUE, PT)	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE, SOC)
APHINITY	N	N	N	H ^b	H ^b	N	N	N	N	N	N	N

a: umfasst die Ereignisse ipsilaterales invasives lokales Rezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Rezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), DCIS und Tod aufgrund jeglicher Ursache
 b: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: duktales Carcinoma in situ; DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of life Questionnaire core 30; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist für die Ergebnisse der meisten Endpunkte niedrig. Lediglich für die Ergebnisse von Endpunkten, die über die Symptom- und Funktionsskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -BR23 erhoben wurden, wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Dies ist mit einem hohen Anteil von über 10 % an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation begründet, die nicht in die Auswertung eingingen. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auch der auch für diese Ergebnisse ein geringes Verzerrungspotenzial sieht.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie mit Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie, jeweils als adjuvante Therapie, bei Patientinnen und Patienten mit frühem, HER2-positivem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Ergebnisse zu häufigen UE befinden sich in Anhang A. Eine Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben ist in Anhang C dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
APHINITY					
Mortalität					
Gesamtüberleben	1811	72 (4,0) Mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. e.; n. e.]	1823	80 (4,4) Mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. e.; n. e.]	HR ^a : 0,89 [0,65; 1,23] 0,486
Morbidität					
Rezidive ^b	1811	166 (9,2)	1823	211 (11,6)	0,79 [0,65; 0,96]; 0,018 ^c
Fernrezidiv	1811	100 (5,5)	1823	121 (6,6)	0,83 [0,64; 1,08]; 0,212 ^c
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	1811	22 (1,2)	1823	21 (1,2)	1,05 [0,58; 1,91]; 0,907 ^c
ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv	1811	20 (1,1)	1823	36 (2,0)	0,56 [0,33; 0,96]; 0,034 ^c
Tod (vor Eintreten eines Rezidivs)	1811	16 (0,9)	1823	14 (0,8)	1,15 [0,56; 2,35]; 0,770 ^c
kontralateraler invasiver Brustkrebs	1811	5 (0,3)	1823	11 (0,6)	0,46 [0,16; 1,31]; 0,147 ^c
DCIS (ipsilateral oder kontralateral)	1811	3 (0,2)	1823	8 (0,4)	0,38 [0,10; 1,42]; 0,143 ^c
ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv	1811	k. A. ^d	1823	k. A. ^d	-

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	1783	1782 (> 99,9)	1822	1811 (99,4)	-
SUE	1783	508 (28,5)	1822	444 (24,4)	1,17 [1,05; 1,30] 0,005
schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)	1783	1128 (63,3)	1822	1043 (57,2)	1,11 [1,05; 1,17] < 0,001
Abbruch wegen UE	1783	219 (12,3)	1822	219 (12,0)	1,02 [0,86; 1,22] 0,809
Diarrhö	1783	1252 (70,2)	1822	812 (44,6)	1,58 [1,48; 1,67] < 0,001 ^c
Diarrhö (schwerwiegend)	1783	41 (2,3)	1822	14 (0,8)	2,99 [1,64; 5,47] < 0,001 ^c
Herzinsuffizienz (schwerwiegend)	1783	25 (1,4)	1822	12 (0,7)	2,13 [1,07; 4,22] 0,027 ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwerwiegend)	1783	30 (1,7)	1822	13 (0,7)	2,36 [1,23; 4,51] 0,007 ^c
<p>a: Cox Modell stratifiziert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion; p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test</p> <p>b: Rezidivrate gemäß Operationalisierung für DFS; die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt</p> <p>c: eigene Berechnung: RR, 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])</p> <p>d: Da sich die Patientenzahlen aller anderen Einzelereignisse zu 166 bzw. 211 aufaddieren, traten in der Studie vermutlich keine ipsilateralen invasiven lokalen Rezidive auf.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: duktales Karzinom in situ; DFS: krankheitsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Symptome) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
APHINITY					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Fatigue					-
Ende der anti-HER2- Therapie	1538	703 (45,7)	1597	642 (40,2)	1,14 [1,05; 1,24] 0,001
36-Monats-Follow- up	1361	437 (32,1)	1327	474 (35,7)	0,90 [0,81; 1,00] 0,054
Übelkeit und Erbrechen					
Ende der anti-HER2- Therapie	1542	184 (11,9)	1598	176 (11,0)	1,08 [0,89; 1,32] 0,411
36-Monats-Follow- up	1363	125 (9,2)	1328	132 (9,9)	0,92 [0,73; 1,15] 0,453
Schmerz					
Ende der anti-HER2- Therapie	1541	420 (27,3)	1597	461 (28,9)	0,94 [0,84; 1,05] 0,297
36-Monats-Follow- up	1362	316 (23,2)	1328	318 (23,9)	0,97 [0,84; 1,11] 0,643
Dyspnoe					
Ende der anti-HER2- Therapie	1539	392 (25,5)	1592	375 (23,6)	1,08 [0,96; 1,22] 0,214
36-Monats-Follow- up	1361	278 (20,4)	1321	303 (22,9)	0,90 [0,78; 1,03] 0,133
Schlaflosigkeit					
Ende der anti-HER2- Therapie	1538	430 (28,0)	1591	405 (25,5)	1,10 [0,98; 1,24] 0,104
36-Monats-Follow- up	1362	318 (23,3)	1322	333 (25,2)	0,93 [0,81; 1,06] 0,279

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Symptome) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Appetitlosigkeit					
Ende der anti-HER2- Therapie	1538	235 (15,3)	1594	180 (11,3)	1,35 [1,13; 1,62] 0,001
36-Monats-Follow- up	1361	121 (8,9)	1326	125 (9,4)	0,95 [0,75; 1,20] 0,647
Verstopfung					
Ende der anti-HER2- Therapie	1538	202 (13,1)	1593	248 (15,6)	0,84 [0,71; 1,00] 0,055
36-Monats-Follow- up	1363	219 (16,1)	1321	201 (15,2)	1,06 [0,89; 1,26] 0,537
Diarrhö					
Ende der anti-HER2- Therapie	1532	458 (29,9)	1590	213 (13,4)	2,23 [1,92; 2,58] < 0,001
36-Monats-Follow- up	1358	100 (7,4)	1322	128 (9,7)	0,76 [0,59; 0,97] 0,031
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen) – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
Ende der anti-HER2- Therapie	1535	416 (27,1)	1591	426 (26,8)	1,02 [0,91; 1,14] 0,742
36-Monats-Follow- up	1358	313 (23,0)	1321	318 (24,1)	0,96 [0,83; 1,10] 0,522
Symptome im Brustbereich					
Ende der anti-HER2- Therapie	1532	292 (19,1)	1580	246 (15,6)	1,23 [1,05; 1,43] 0,009
36-Monats-Follow- up	1355	154 (11,4)	1318	141 (10,7)	1,06 [0,85; 1,31] 0,610

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Symptome) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Symptome im Armbereich					
Ende der anti-HER2- Therapie	1532	417 (27,2)	1581	454 (28,7)	0,94 [0,84; 1,05] 0,296
36-Monats-Follow- up	1355	320 (23,6)	1320	336 (25,5)	0,92 [0,81; 1,05] 0,227
Belastung durch Haarausfall					
Ende der anti-HER2- Therapie	57	10 (17,5)	54	16 (29,6)	0,59 [0,29; 1,19] 0,137 ^b
36-Monats-Follow- up	73	18 (24,7)	77	20 (26,0)	0,89 [0,50; 1,58] 0,696
<p>a: RR und p-Wert aus Log-Binomial-Regression adjustiert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion b: eigene Berechnung: RR, 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of life Questionnaire core 30; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
APHINITY					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Globaler Gesundheitsstatus					
Ende der anti-HER2- Therapie	1532	428 (27,9)	1589	421 (26,5)	1,05 [0,94; 1,18] 0,416
36-Monats-Follow- up	1357	295 (21,7)	1320	320 (24,2)	0,89 [0,78; 1,02] 0,106
Körperliche Funktion					
Ende der anti-HER2- Therapie	1543	358 (23,2)	1597	361 (22,6)	1,03 [0,90; 1,17] 0,664
36-Monats-Follow- up	1363	236 (17,3)	1329	234 (17,6)	0,98 [0,83; 1,15] 0,800
Rollenfunktion					
Ende der anti-HER2- Therapie	1540	383 (24,9)	1594	368 (23,1)	1,08 [0,95; 1,22] 0,221
36-Monats-Follow- up	1362	216 (15,9)	1327	243 (18,3)	0,87 [0,73; 1,03] 0,098
Emotionale Funktion					
Ende der anti-HER2- Therapie	1535	388 (25,3)	1593	393 (24,7)	1,02 [0,91; 1,16] 0,715
36-Monats-Follow- up	1359	302 (22,2)	1324	337 (25,5)	0,87 [0,76; 1,00] 0,047
Kognitive Funktion					
Ende der anti-HER2- Therapie	1536	607 (39,5)	1592	632 (39,7)	1,00 [0,91; 1,09] 0,923
36-Monats-Follow- up	1360	490 (36,0)	1324	494 (37,3)	0,96 [0,97; 1,06] 0,436

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Soziale Funktion					
Ende der anti-HER2- Therapie	1535	349 (22,7)	1590	376 (23,6)	0,96 [0,85; 1,09] 0,540
36-Monats-Follow- up	1360	209 (15,4)	1323	237 (17,9)	0,86 [0,73; 1,02] 0,085
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Körperbild					
Ende der anti-HER2- Therapie	1521	578 (38,0)	1573	642 (40,8)	0,93 [0,86; 1,02] 0,126
36-Monats-Follow- up	1342	388 (28,9)	1304	411 (31,5)	0,92 [0,82; 1,03] 0,145
Sexuelle Aktivität					
Ende der anti-HER2- Therapie	1456	336 (23,1)	1509	358 (23,7)	0,97 [0,85; 1,11] 0,680
36-Monats-Follow- up	1279	258 (20,2)	1251	269 (21,5)	0,93 [0,80; 1,09] 0,377
Freude an Sex					
Ende der anti-HER2- Therapie	437	147 (33,6)	481	159 (33,1)	1,02 [0,85; 1,23] 0,829
36-Monats-Follow- up	383	113 (29,5)	402	118 (29,4)	1,03 [0,83; 1,27] 0,822
Zukunftsperspektive					
Ende der anti-HER2- Therapie	1518	272 (17,9)	1576	292 (18,5)	0,97 [0,84; 1,13] 0,697
36-Monats-Follow- up	1340	191 (14,3)	1304	188 (14,4)	0,99 [0,82; 1,19] 0,918
a: RR und p-Wert aus Log-Binomial-Regression adjustiert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion					
EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of life Questionnaire core 30; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die patientenberichteten Endpunkte, die mit den Skalen der EORTC-Fragebogen erhoben wurden, aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte und für alle weiteren Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für das Gesamtüberleben einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Abgesehen davon, dass die erforderlichen Kriterien für die Ableitung eines Belegs aus einer einzigen Studie in diesem Fall nicht erfüllt sind (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1), beruht die Einschätzung des pU nicht auf den Ergebnissen für das Gesamtüberleben selbst, sondern auf dem krankheitsfreien Überleben (DFS), das der pU als valides Surrogat für das Gesamtüberleben darstellt. Der pU legt hierzu eine von ihm finanzierte Validierungsstudie vor [5-7]. Diese wird in Abschnitt 2.7.2.9.4 der Nutzenbewertung ausführlich beschrieben.

Basierend auf den Ergebnissen der vorgelegten Validierungsstudie lässt sich im vorliegenden Fall kein Effekt auf das Gesamtüberleben ableiten. Für das DFS zeigt sich in der Studie APHINITY ein Hazard Ratio von 0,78 mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) von 0,64 bis 0,96. Die von den Autoren der Validierungsstudie berechneten Surrogate Threshold Effects (STE) bewegen sich je nach Analyse zwischen 0,62 und 0,85. Um aus den Ergebnissen für einen Surrogatendpunkt eine Aussage über den patientenrelevanten Endpunkt tätigen zu können, muss das 95 %-KI für den Surrogatendpunkt, hier also DFS, vollständig unterhalb des STE liegen. Dies ist in der Studie APHINITY nicht der Fall. Folglich kann in diesem Fall aus einem statistisch signifikanten Effekt für das DFS nicht auf einen Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben geschlossen werden.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Bei den Einzelkomponenten dieses Endpunkts zeigt sich nur für ipsilaterale invasive regionäre Brustkrebsrezidive ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ebenfalls zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie.

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu 2 verschiedenen Zeitpunkten (Ende der anti-HER2-Therapie, 36-Monats-Follow-up) betrachtet. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte der Symptomatik beschrieben, für die sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zu mindestens einem Zeitpunkt zeigen.

Fatigue, Diarrhö, Symptome im Brustbereich

Bei den Endpunkten Fatigue, Diarrhö und Symptome im Brustbereich zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen Unterschiede nur zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie vor, für Diarrhö zu beiden Zeitpunkten. Die Unterschiede zum Zeitpunkt Ende der HER2-Therapie fallen alle zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie aus. Der Unterschied zum 36-Monats-Follow-up für Diarrhö ist zwar zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie, dieser ist aber für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Damit liegt für die Endpunkte Fatigue, Diarrhö und Symptome im Brustbereich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie vor.

Appetitlosigkeit

Für den Endpunkt Appetitlosigkeit zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Allerdings zeigt sich zu diesem Zeitpunkt eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter, wobei nur für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vorliegt. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für die weiteren Endpunkte Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall zeigt sich jeweils für beide Zeitpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Dies weicht in Bezug auf die betrachteten Zeitpunkte und den Einbezug von Subgruppenergebnissen von der Einschätzung des pU ab. Zudem stellt der pU die Ergebnisse zwar dar, leitet daraus aber keinen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen für Pertuzumab ab, da sich nach seiner Einschätzung keine dauerhaften Verschlechterungen zeigen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu 2 verschiedenen Zeitpunkten (Ende der anti-HER2-Therapie, 36-Monats-Follow-up) betrachtet. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte beschrieben, für die sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zu mindestens einem Zeitpunkt zeigen.

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie für diesen Zeitpunkt.

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten

ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Der pU leitet für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt keinen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen ab.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für UE insgesamt keinen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen ableitet.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Allerdings zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region. Dabei unterscheidet sich das Ergebnis in der für die Nutzenbewertung bedeutsamen Region Westeuropa vom Ergebnis für die Gesamtpopulation. Hier liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Aufgrund des Ergebnisses für die Region Westeuropa ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für schwere UE daher nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen von Pertuzumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UE

Diarrhö (UE und SUE)

Sowohl für Diarrhö insgesamt als auch für schwerwiegende Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich für Diarrhö ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für UE insgesamt keinen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen ableitet.

Herzinsuffizienz (SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für UE insgesamt keinen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen ableitet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für UE insgesamt keinen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geografische Region (USA / Kanada; Westeuropa; Asien-Pazifik; Lateinamerika; andere)
- Nodalstatus und Tumorgröße (N0 und Tumor ≤ 1 cm; N0 und Tumor > 1 cm; N 1bis 3 positive Lymphknoten; N ≥ 4 positive Lymphknoten)

Der pU stellt in seinem Dossier nur zu diesen Merkmalen vollständige Subgruppenanalysen für alle Endpunkte dar. Weitere potenzielle Effektmodifikatoren, die in der Studie APHINITY präspezifiziert waren, untersucht der pU nur für die Nutzenendpunkte. Sie werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen. Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da in der relevanten Teilpopulation insgesamt nur 8 männliche Patienten vertreten sind.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 17: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
APHINITY						
Morbidität						
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Übelkeit und Erbrechen (Ende der anti-HER2-Therapie)						
Alter						
< 65 Jahre	1361	151 (11,1)	1423	161 (11,3)	0,98 [0,80; 1,21]	0,855
≥ 65 Jahre	181	33 (18,2)	175	15 (8,6)	2,13 [1,20; 3,78]	0,010
Gesamt					Interaktion:	0,010
Appetitlosigkeit (Ende der anti-HER2-Therapie)						
Alter						
< 65 Jahre	1358	192 (14,1)	1419	165 (11,6)	1,22 [1,00; 1,48]	0,049
≥ 65 Jahre	180	43 (23,9)	175	15 (8,6)	2,79 [1,61; 4,83]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,003
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
körperliche Funktion (Ende der anti-HER2-Therapie)						
Alter						
< 65 Jahre	1362	290 (21,3)	1422	316 (22,2)	0,96 [0,83; 1,10]	0,552
≥ 65 Jahre	181	68 (37,6)	175	45 (25,7)	1,46 [1,07; 2,00]	0,018
Gesamt					Interaktion:	0,015

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Rollenfunktion (36-Monats-Follow-up)						
Geografische Region						
USA / Kanada	178	29 (16,3)	155	18 (11,6)	1,40 [0,81; 2,43]	0,225
Westeuropa	588	104 (17,7)	577	125 (21,7)	0,82 [0,65; 1,03]	0,089
Asien / Pazifik	415	66 (15,9)	428	67 (15,7)	1,02 [0,74; 1,39]	0,921
Lateinamerika	34	1 (2,9)	36	7 (19,4)	0,15 [0,02; 1,17]	0,070
Andere	147	16 (10,9)	131	26 (19,8)	0,55 [0,31; 0,98]	0,041
Gesamt					Interaktion:	0,024
Rollenfunktion (36-Monats-Follow-up)						
Alter						
< 65 Jahre	1209	173 (14,3)	1185	212 (17,9)	0,80 [0,67; 0,96]	0,017
≥ 65 Jahre	153	43 (28,1)	142	31 (21,8)	1,29 [0,86; 1,92]	0,217
Gesamt					Interaktion:	0,033
kognitive Funktion (36-Monats-Follow-up)						
Geografische Region						
USA / Kanada	178	68 (38,2)	155	49 (31,6)	1,21 [0,90; 1,63]	0,212
Westeuropa	587	220 (37,5)	574	203 (35,4)	1,06 [0,91; 1,23]	0,455
Asien / Pazifik	414	152 (36,7)	428	175 (40,9)	0,90 [0,76; 1,06]	0,215
Lateinamerika	34	13 (38,2)	36	14 (38,9)	0,98 [0,54; 1,78]	0,955
Andere	147	37 (25,2)	131	53 (40,5)	0,62 [0,44; 0,88]	0,008
Gesamt					Interaktion:	0,030

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
soziale Funktion (Ende der anti-HER2-Therapie)						
Geografische Region						
USA / Kanada	213	45 (21,1)	224	45 (20,1)	1,05 [0,73; 1,52]	0,789
Westeuropa	661	178 (26,9)	674	181 (26,9)	1,00 [0,84; 1,20]	0,976
Asien / Pazifik	461	95 (20,6)	487	90 (18,5)	1,12 [0,86; 1,44]	0,409
Lateinamerika	38	6 (15,8)	42	15 (35,7)	0,44 [0,19; 1,02]	0,057
Andere	162	25 (15,4)	163	45 (27,6)	0,56 [0,36; 0,87]	0,009
Gesamt					Interaktion:	0,019
Nebenwirkungen						
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)						
Geografische Region						
USA / Kanada	262	182 (69,5)	252	141 (56,0)	1,24 [1,08; 1,42]	0,002
Westeuropa	814	510 (62,7)	824	513 (62,3)	1,01 [0,93; 1,08]	0,869
Asien / Pazifik	482	336 (69,7)	517	300 (58,0)	1,20 [1,09; 1,32]	< 0,001
Lateinamerika	42	20 (47,6)	45	24 (53,3)	0,89 [0,59; 1,36]	0,596
Andere	183	80 (43,7)	184	65 (35,3)	1,24 [0,96; 1,60]	0,102
Gesamt					Interaktion:	0,009
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of life Questionnaire core 30; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Morbidität

Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter.

In der Altersgruppe < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Appetitlosigkeit

Für den Endpunkt Appetitlosigkeit zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter.

Dabei zeigt sich in beiden Altersgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Für die Gruppen der Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ist das Ausmaß dieses Zusatznutzens für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für nur für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter.

In der Altersgruppe < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigen sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up statistisch signifikante Interaktionen mit den Merkmalen geografische Region und Alter.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich nur für die Region „andere“, die Osteuropa, Australien, Neuseeland und Südafrika umfasst. Dieser fällt zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie aus. In anderen Regionen, einschließlich Westeuropa, zeigt sich wie auch für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Region Westeuropa von Bedeutung. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist für Patientinnen und Patienten für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

In der Altersgruppe < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich nur für die Region „andere“, die Osteuropa, Australien, Neuseeland und Südafrika umfasst. Dieser fällt zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie aus. In anderen Regionen, einschließlich Westeuropa, zeigt sich wie auch für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Region Westeuropa von Bedeutung. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist für den Endpunkt kognitive Funktion damit nicht belegt.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich nur für die Region „andere“, die Osteuropa, Australien, Neuseeland und Südafrika umfasst. Dieser fällt zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie aus. In anderen Regionen, einschließlich Westeuropa, zeigt sich wie auch für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Region Westeuropa von Bedeutung. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist für den Endpunkt soziale Funktion damit nicht belegt.

Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region.

Statistisch signifikante Unterschiede, jeweils zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie, zeigen sich für die Regionen USA / Kanada und Asien / Pazifik. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Region Westeuropa von Bedeutung, für die aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist für den Endpunkt schwere UE damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Der Endpunkt Rezidive wird als schwer / schwerwiegend angesehen. Zum einen wird der Tod als Rezidivereignis gewertet, zum anderen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Die Symptomskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -BR23 werden als nicht schwere / nicht schwerwiegende Endpunkte angesehen, da aus dem Dossier des pU nicht hervorgeht, dass die Symptome der Patientinnen und Patienten in einem Bereich liegen, der als schwer / schwerwiegend anzusehen wäre. Zudem liegen keine Informationen zu absoluten Schwellenwerten der EORTC-Skalen vor, die auf einer Skala einen Übergang von nicht schwerer zu schwerer Ausprägung eines Symptoms oder Folgekomplikation markieren.

Bei den spezifischen UE, die in die Bewertung eingehen, handelt es sich bis auf den Endpunkt Diarrhö in der Studie APHINITY um SUE. Der Endpunkt Diarrhö (UE) ist daher nicht schwer / schwerwiegend, alle anderen UE dagegen schwerwiegend.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,65; 1,23] p = 0,486	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive	9,2 vs. 11,6 0,79 [0,65; 0,96] p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
EORTC-QLQ C30 und -BR23: Symptomskalen		
Fatigue Ende der anti-HER2- Therapie	45,7 vs. 40,2 1,14 [1,05; 1,24] 0,88 [0,81; 0,95] ^c p = 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
36-Monats-Follow-up	32,1 vs. 35,7 0,90 [0,81; 1,00] p = 0,054	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen Ende der anti-HER2- Therapie Alter		
< 65 Jahre	11,1 vs. 11,3 0,98 [0,80; 1,21] p = 0,855	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	18,2 vs. 8,6 2,13 [1,20; 3,78] 0,47 [0,26; 0,83] ^c p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
36-Monats-Follow-up	9,2 vs. 9,9 0,92 [0,73; 1,15] p = 0,453	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz		
Ende der anti-HER2-Therapie	27,3 vs. 28,9 0,94 [0,84; 1,05] p = 0,297	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up	23,2 vs. 23,9 0,97 [0,84; 1,11] p = 0,643	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe		
Ende der anti-HER2-Therapie	25,5 vs. 23,6 1,08 [0,96; 1,22] p = 0,214	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up	20,4 vs. 22,9 0,90 [0,78; 1,03] p = 0,133	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit		
Ende der anti-HER2-Therapie	28,0 vs. 25,5 1,10 [0,98; 1,24] p = 0,104	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up	23,3 vs. 25,2 0,93 [0,81; 1,06] p = 0,279	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Appetitlosigkeit Ende der anti-HER2-Therapie Alter < 65 Jahre	14,1 vs. 11,6 1,22 [1,00; 1,48] 0,82 [0,68; 1,00] ^c p = 0,049	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
	≥ 65 Jahre	
36-Monats-Follow-up	8,9 vs. 9,4 0,95 [0,75; 1,20] p = 0,647	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung Ende der anti-HER2-Therapie 36-Monats-Follow-up	13,1 vs. 15,6 0,84 [0,71; 1,00] p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	16,1 vs. 15,2 1,06 [0,89; 1,26] p = 0,537	
Diarrhö Ende der anti-HER2-Therapie 36-Monats-Follow-up	29,9 vs. 13,4 2,23 [1,92; 2,58] 0,45 [0,39; 0,52] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
	7,4 vs. 9,7 0,76 [0,59; 0,97] p = 0,031	

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen der systemischen Therapie Ende der anti-HER2-Therapie 36-Monats-Follow-up	 27,1 vs. 26,8 1,02 [0,91; 1,14] p = 0,742 23,0 vs. 24,1 0,96 [0,83; 1,10] p = 0,522	 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich Ende der anti-HER2-Therapie 36-Monats-Follow-up	 19,1 vs. 15,6 1,23 [1,05; 1,43] 0,81 [0,70; 0,95] ^c p = 0,009 11,4 vs. 10,7 1,06 [0,85; 1,31] p = 0,610	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich Ende der anti-HER2-Therapie 36-Monats-Follow-up	 27,2 vs. 28,7 0,94 [0,84; 1,05] p = 0,296 23,6 vs. 25,5 0,92 [0,81; 1,05] p = 0,227	 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall Ende der anti-HER2-Therapie 36-Monats-Follow-up	 17,5 vs. 29,6 0,59 [0,29; 1,19] p = 0,137 24,7 vs. 26,0 0,89 [0,50; 1,58] p = 0,696	 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ C30 und -BR23: Funktionsskalen		
Globaler Gesundheitsstatus		
Ende der anti-HER2-Therapie	27,9 vs. 26,5 1,05 [0,94; 1,18] p = 0,416	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up	21,7 vs. 24,2 0,89 [0,78; 1,02] p = 0,106	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion		
Ende der anti-HER2-Therapie		
Alter		
< 65 Jahre	21,3 vs. 22,2 0,96 [0,83; 1,10] p = 0,552	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	37,6 vs. 25,7 1,46 [1,07; 2,00] 0,68 [0,50; 0,93] ^c p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
36-Monats-Follow-up	17,3 vs. 17,6 0,98 [0,83; 1,15] p = 0,800	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Rollenfunktion		
Ende der anti-HER2-Therapie	24,9 vs. 23,1 1,08 [0,95; 1,22] p = 0,221	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up		
Geografische Region Westeuropa	17,7 vs. 21,7 0,82 [0,65; 1,03] p = 0,089	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Alter		
< 65 Jahre	14,3 vs. 17,9 0,80 [0,67; 0,96] p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	28,1 vs. 21,8 1,29 [0,86; 1,92] p = 0,217	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion		
Ende der anti-HER2-Therapie	25,3 vs. 24,7 1,02 [0,91; 1,16] p = 0,715	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up	22,2 vs. 25,5 0,87 [0,76; 1,00] p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Kognitive Funktion		
Ende der anti-HER2-Therapie	39,5 vs. 39,7 1,00 [0,91; 1,09] p = 0,923	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up		
Geografische Region Westeuropa	37,5 vs. 35,4 1,06 [0,91; 1,23] p = 0,455	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Soziale Funktion Ende der anti-HER2-Therapie 36-Monats-Follow-up	22,7 vs. 23,6 0,96 [0,85; 1,09] p = 0,540 15,4 vs. 17,9 0,86 [0,73; 1,02] p = 0,085	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild Ende der anti-HER2-Therapie 36-Monats-Follow-up	38,0 vs. 40,8 0,93 [0,86; 1,02] p = 0,126 28,9 vs. 31,5 0,92 [0,82; 1,03] p = 0,145	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Aktivität Ende der anti-HER2-Therapie 36-Monats-Follow-up	23,1 vs. 23,7 0,97 [0,85; 1,11] p = 0,680 20,2 vs. 21,5 0,93 [0,80; 1,09] p = 0,377	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex Ende der anti-HER2-Therapie 36-Monats-Follow-up	33,6 vs. 33,1 1,02 [0,85; 1,23] p = 0,829 29,5 vs. 29,4 1,03 [0,83; 1,27] p = 0,822	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive Ende der anti-HER2-Therapie 36-Monats-Follow-up	17,9 vs. 18,5 0,97 [0,84; 1,13] p = 0,697 14,3 vs. 14,4 0,99 [0,82; 1,19] p = 0,918	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUE	28,5 vs. 24,4 1,17 [1,05; 1,30] 0,85 [0,77; 0,95] ^c p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Geografische Region Westeuropa	62,7 vs. 62,3 1,01 [0,93; 1,08] p = 0,869	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	12,3 vs. 12,0 1,02 [0,86; 1,22] p = 0,809	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö	70,2 vs. 44,6 1,58 [1,48; 1,67] 0,63 [0,60; 0,68] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (SUE)	2,3 vs. 0,8 2,99 [1,64; 5,47] 0,33 [0,18; 0,61] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Herzinsuffizienz (SUE)	1,4 vs. 0,7 2,13 [1,07; 4,22] 0,47 [0,24; 0,93] ^c p = 0,027	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)	1,7 vs. 0,7 2,36 [1,23; 4,51] 0,42 [0,22; 0,81] ^c p = 0,007	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
d: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.
EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of life Questionnaire core 30; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Da das Alter einen relevanten, über mehrere Endpunkte konsistenten Effektmodifikator darstellt, wird nachfolgend die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre getrennt abgeleitet.

Patientinnen und Patienten < 65 Jahre

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie; Subgruppe: Alter < 65 Jahre

Positive Effekte	Negative Effekte
Rezidive: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen)	-
Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (gesundheitsbezogene Lebensqualität; Zeitpunkt: 36-Monats-Follow-up)	-
Emotionale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (gesundheitsbezogene Lebensqualität; Zeitpunkt: 36-Monats-Follow-up)	-
-	SUE: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)
-	Diarrhö (abgebildet in UE, SUE und Symptomskala Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)
-	Herzinsuffizienz: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)
-	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)
HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2	

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre positive und negative Effekte für Pertuzumab.

Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Rezidive einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Rollenfunktion und emotionale Funktion zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up) Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen.

Dem gegenüber stehen Hinweise auf negative Effekte geringen und beträchtlichen Ausmaßes bei SUE und spezifischen UE. Diese sind in der Behandlungsphase teilweise auch durch die patientenberichtete Symptomatik (Diarrhöen) abgebildet.

In der vorliegenden Situation stehen Nachteile während der Behandlungsphase (UE-Erhebung bis Behandlungsende) Vorteilen nach einem Nachbeobachtungszeit von weiteren 2 Jahren (36-Monats-Follow-up) gegenüber. Dabei ist jedoch davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der berichteten SUEs (insbesondere schwerwiegende Herzinsuffizienzen) nicht reversibel sind und über die Behandlung hinaus bestehen bleiben. Gleichzeitig sind die beobachteten

Vorteile bei den Rezidiven klein (Ausmaß: gering) und betreffen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur 2 von insgesamt 9 verschiedenen Dimensionen, der verwendeten Instrumente.

Insgesamt wiegen in dieser Situation die negativen Effekte die positiven Effekte von Pertuzumab auf. Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren mit HER2-positivem frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko ein Zusatznutzen von Pertuzumab als adjuvante Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem Therapieschema, Trastuzumab ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend, nicht belegt.

Patientinnen und Patienten \geq 65 Jahre

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie; Subgruppe: Alter \geq 65 Jahre

Positive Effekte	Negative Effekte
Rezidive: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen)	-
-	Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen; Zeitpunkt: Ende der anti-HER2-Therapie)
-	Appetitlosigkeit: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen; Zeitpunkt: Ende der anti-HER2-Therapie)
-	Körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering (gesundheitsbezogene Lebensqualität; Zeitpunkt: Ende der anti-HER2-Therapie)
Emotionale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (gesundheitsbezogene Lebensqualität; Zeitpunkt: 36-Monats-Follow-up)	-
-	SUE: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)
-	Diarrhö (abgebildet in UE, SUE und Symptomskala Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)
-	Herzinsuffizienz: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)
-	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)
HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2	

In der Gesamtschau ergeben sich auch für Patientinnen und Patienten \geq 65 Jahre positive und negative Effekte für Pertuzumab.

Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Rezidive einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für die emotionale Funktion als 1 von 9 erhobenen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Dem gegenüber stehen Hinweise auf negative Effekte geringen und beträchtlichen Ausmaßes bei SUE und spezifischen UE. Zusätzlich finden sich für die Behandlungsphase Anhaltspunkte für Belastungen durch die Symptomatik in mehreren Endpunkten (Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Diarrhöen) geringen und beträchtlichen Ausmaßes sowie der körperlichen Funktion als 1 von 9 erhobenen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ausmaß: gering). Insgesamt zeigen sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre stärkere Belastungen durch die Therapien als für die jüngeren Patientinnen und Patienten.

Zusammenfassend überwiegen in dieser Situation für die Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre die negativen gegenüber den positiven Effekten von Pertuzumab und es wird von einem geringeren Nutzen ausgegangen. Da die Aussagesicherheit bei den zusätzlichen Nachteilen nicht über einen Anhaltspunkt hinausgeht, ergibt sich hier entsprechend ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu längerfristigen Effekten der Therapie mit Pertuzumab in der vorliegenden Indikation können keine Aussagen gemacht werden, da die Beobachtungszeit in der Studie APHINITY zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts nur etwa 3,5 Jahre betrug.

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Pertuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Therapie von HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt ▪ Alter ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

APHINITY

Chugai Pharmaceutical. A study of pertuzumab in addition to chemotherapy and herceptin (trastuzumab) as adjuvant therapy in patients with HER2-positive primary breast cancer [online]. In: Japic Clinical Trials Information. 30.01.2014 [Zugriff: 16.07.2018]. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121794>.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.07.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022902-41.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 22.12.2017 [Zugriff: 16.07.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022902-41/results>.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer: study 1075429; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

F. Hoffmann-La Roche, Genentech. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. [Zugriff: 16.07.2018]. URL: <http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=092-11>.

Hoffmann-La Roche. A study of pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab as adjuvant therapy in participants with human epidermal growth receptor 2 (HER2)-positive primary breast cancer (APHINITY): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.06.2018 [Zugriff: 16.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358877>.

Hoffmann-La Roche A study of pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab as adjuvant therapy in participants with human epidermal growth receptor 2 (HER2)-positive primary breast cancer (APHINITY): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.06.2018 [Zugriff: 16.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01358877>.

Roche Pharma. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer: study 1075429; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Von Minckwitz G, Procter M, De Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(2): 122-131.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er folgt damit der Vorgabe des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienaushwahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber einem Therapieschema mit Trastuzumab und Chemotherapie als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte.

Die Fragestellung des pU ist bis auf folgenden Aspekt sachgerecht: Bei der Formulierung der Intervention nennt der pU konkrete Chemotherapien, die in Kombination mit Pertuzumab und Trastuzumab zu verabreichen sind (Doxorubicin oder Epirubicin mit Cyclophosphamid und ggf. Fluorouracil, gefolgt von Docetaxel oder Paclitaxel; oder anthrazyklinfreie Kombination von Docetaxel und Carboplatin). Dies geht über die Angaben in der Fachinformation zu Pertuzumab – Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie – hinaus [3]. Der pU hat jedoch in seinen Einschlusskriterien alle zugelassenen Chemotherapien benannt, sodass diese die Identifizierung eines vollständigen Studienpools ermöglichen.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind weitgehend sachgerecht. Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 zu finden.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die eingeschlossenen Studien gemäß den Standards des CONSORT-Statements zu beschreiben. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Patientencharakteristika

Der pU nennt in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers eine Reihe von Patientencharakteristika, mit denen die Patientenpopulation beschrieben werden soll. Diese werden nicht vollständig in der vorliegenden Nutzenbewertung wiedergegeben. Für die Beschreibung der Population sind Alter, Geschlecht, Ethnie, geografische Region, weiblicher Reproduktionsstatus, ECOG-PS, Hormonrezeptorstatus, Lymphknotenbefall, Tumorgroße, Art der adjuvanten Chemotherapie und Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokoregionärer Radiotherapie ausreichend. Zusätzlich wird die Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher dargestellt.

Endpunkte

Der pU schließt folgende Endpunkte in seine Nutzenbewertung ein: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, DFS-Rezidivrate, Zeit bis zum DFS-Rezidiv, brustkrebspezifische Rezidivrate, brustkrebsfreies Intervall, Fernrezidivrate, fernrezidivfreies Intervall, Symptomatik anhand der Symptomskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -BR23, gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Funktionsskalen dieser Fragebogen, sowie Verträglichkeit.

Die Auswahl der Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3, zur Surrogatfunktion von DFS siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Effektmaße, Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU präsentiert zur Auswertung dichotomer Endpunkte in der Studie APHINITY die Effektmaße relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert der pU auf dem RR. Die genannten Effektmaße wurden mithilfe von Regressionsmodellen berechnet. Für die Analyse von binären Endpunkten, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Ausnahme: geografische Region) in das Modell miteinbezogen.

Für Ereigniszeitanalysen verwendet der pU Cox-Regressionsmodelle unter Berücksichtigung der bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Ausnahme: geografische Region) sowie Kaplan-Meier-Analysen. Der pU verwendet als Effektmaß das Hazard Ratio (HR) sowie p-Werte aus dem Log-Rank-Test.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Dies ist sachgerecht.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu Sensitivitätsanalysen. Der pU beschreibt keine für die Nutzenbewertung relevanten Sensitivitätsanalysen.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Das Dossier enthält in Modul 4 in den Abschnitten 4.2.5.2, 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU geht von einer relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstestes von kleiner 0,05 aus. Der pU berechnet den Test auf Interaktion basierend auf dem RR durch Hinzufügen eines

Interaktionsterms (Behandlung x Subgruppenfaktor) im entsprechenden Regressionsmodell. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Bei der Bewertung von Subgruppenergebnissen fordert der pU neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests die Erfüllung weiterer Kriterien. Zum einen prüft er die Konsistenz der signifikanten Ergebnisse über alle Endpunkte hinweg sowie die Effektrichtung in den einzelnen Subgruppen und der Gesamtpopulation. Der pU begründet dies mit der großen Anzahl durchgeführter Interaktionstests und zieht basierend auf kombinatorischen Überlegungen signifikante Subgruppenergebnisse nur dann als relevant heran, wenn die beobachtete Anzahl der signifikanten Interaktionstests die theoretisch rein zufällig zu erwartende Anzahl überschreitet. Andernfalls stuft der pU signifikante Interaktionstests als Zufallsbefunde ein. Darüber hinaus fordert der pU für den Einbezug signifikanter Subgruppenergebnisse das Vorliegen einer medizinisch-biologischen Rationale, schränkt aber selber ein, dass nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklärbar sei.

Die kombinatorischen Überlegungen des pU beinhalten für die Nutzenbewertung nicht relevante Endpunkte, Operationalisierungen, Zeitpunkte und Effektmodifikatoren. Zudem basieren sie auf der unrealistischen Annahme der Unabhängigkeit der Endpunkte. Diesem Vorgehen wird daher nicht gefolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden gemäß den Methoden des Instituts signifikante Interaktionen relevanter Effektmodifikatoren grundsätzlich herangezogen und in der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse bewertet.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt in seine Bewertung die Studie APHINITY zum Vergleich von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Trastuzumab und Chemotherapie ein. Nach Prüfung der Informationsbeschaffung und der Vollständigkeit des Studienpools (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1) gibt es keine weiteren Studien, die für die vorliegende Bewertung relevant wären. Der Studienpool des pU ist damit vollständig.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Studie APHINITY ist eine RCT mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit frühem, HER2-positivem Brustkrebs, die eine adjuvante Therapie, bestehend aus einer anti-HER2-Therapie und einer Chemotherapie erhalten. Verglichen wird die Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie mit Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie.

Pertuzumab und Trastuzumab wurden dabei jeweils über einen Zeitraum von 12 Monaten verabreicht.

Die Chemotherapie konnte entweder als anthrazyklinhaltiges oder anthrazyklinfreies Regime gestaltet werden. Falls Anthrazykline verabreicht wurden, geschah dies vor Beginn der anti-HER2-Therapie. An die Anthrazyklintherapie schloss sich eine Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel an, die parallel zur anti-HER2-Therapie erfolgte. Bei anthrazyklinfreier Therapie erfolgte eine Behandlung mit Docetaxel und Carboplatin parallel zur anti-HER2-Therapie. Dies trifft auf beide Studienarme zu. Die Vergleichstherapie aus Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie entspricht somit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Eine detaillierte Beschreibung der Studie APHINITY befindet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die Studienpopulation umfasst nicht ausschließlich nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten. Allerdings stellt der pU die Studienergebnisse auch für diese relevante Teilpopulation dar.

Zusammenfassend ist die Studie APHINITY für die Nutzenbewertung relevant.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext anhand der Merkmale Geschlecht, Alter, Ethnie, Allgemeinzustand, Histologie des Karzinoms und Art der Chemotherapieregime der in die Studie APHINITY eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Darüber hinausgehende Angaben macht der pU nicht.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller herangezogenen Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt mit Ausnahme der Responderanalysen basierend auf den Symptom- bzw. Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23. Für die zugehörigen Ergebnisse wird aufgrund des hohen Anteil von Patienten, die nicht in die Analysen eingehen, von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Datenschnitte

Für die Studie APHINITY liegen bisher 4 Datenschnitte vor (30.11.2012, 22.02.2013, 19.12.2016, 15.05.2017), in denen jedoch nicht durchgehend Ergebnisse für alle relevanten Endpunkte berichtet wurden. Die ersten 3 Datenschnitte waren für die Studie präspezifiziert. Zu den ersten beiden Datenschnitten wurden Endpunkte zur Sicherheit des Arzneimittels ausgewertet. Für den primären Datenschnitt vom Dezember 2016 liegen Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Beim 4. Datenschnitt vom Mai 2017 handelt es sich um ein 3-Monats-Sicherheitsupdate, welches von der FDA angefordert wurde. Nach Angaben des pU werden in dieser Studienphase nach Abschluss der anti-HER2-Therapie für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu unerwünschten Ereignissen nur SUE, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wurde, sowie kardiale Ereignisse erhoben und berichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich der Datenschnitt vom 19.12.2016 relevant, da der spätere Datenschnitt vom 15.05.2017 keine Ergebnisse für die in der vorliegenden Bewertung relevanten UE-Endpunkte umfasst.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie APHINITY war das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jedweder Ursache.

Der pU zieht außer den Todesfällen auch die Ergebnisse zum DFS als Surrogat heran, um einen Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens abzuleiten. Er begründet dies mit den niedrigen Mortalitätsraten bei frühem Brustkrebs, aufgrund derer eine Aussage zum Gesamtüberleben erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich sei. Er bezieht sich hierzu im Wesentlichen auf eine von ihm finanzierte Validierungsstudie, der zufolge DFS bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die sich einer adjuvanten Therapie mit einem anti-HER2-Antikörper unterziehen, ein valides Surrogat für das Gesamtüberleben sei [5-7].

Dem Vorgehen des pU wird in diesem Punkt nicht gefolgt. Aufgrund der Ergebnisse der vorgelegten Validierungsstudie ist der beobachtete Effekt beim DFS nicht groß genug, um daraus Aussagen auf einen möglichen statistisch signifikanten Effekt für das Gesamtüberleben treffen zu können. Details und Konsequenzen der Surrogatvalidierung sind in Abschnitt 2.7.2.9.4 der vorliegenden Nutzenbewertung näher beschrieben.

Morbidität

- Rezidive (Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv): eingeschlossen
- DFS: nicht eingeschlossen

- DFS-Rezidivrate (nicht identisch zu den oben genannten Rezidiven): nicht eingeschlossen
- Zeit bis zum DFS-Rezidiv: nicht eingeschlossen
- Brustkrebspezifische Rezidivrate: nicht eingeschlossen
- Brustkrebsfreies Intervall: nicht eingeschlossen
- Fernrezidivrate: eingeschlossen als Komponente des Endpunkts krankheitsfreies Überleben (Rezidivrate)
- Fernrezidivfreies Intervall: nicht eingeschlossen

Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurden. Für die individuelle Patientin bzw. Patienten bleibt aber unklar, ob die Therapie (einschließlich der hier betrachteten adjuvanten Behandlung) zu einer Heilung der Erkrankung geführt hat. In dieser Patientengruppe stellt ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Alle oben genannten Endpunkte betrachten in unterschiedlicher Operationalisierung den Komplex „Rezidiv der Erkrankung“, operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und erstem Auftreten eines Rezidivs. Dabei überschneiden sich die verschiedenen Operationalisierungen, da es sich bei allen außer der Fernrezidivrate und dem fernrezidivfreien Intervall um kombinierte Endpunkte handelt, die einige oder alle der folgenden Komponenten umfassen:

- Ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv
- Ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv
- Fernrezidiv
- Kontralateraler invasiver Brustkrebs
- Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)
- DCIS (ipsilateral oder kontralateral)
- Tod jeglicher Ursache

Alle diese Komponenten werden als patientenrelevant angesehen. Da auch DCIS behandlungsbedürftig sein können, werden sie in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In die Nutzenbewertung wird daher eine kombinierte Ereignisrate der Rezidive eingeschlossen, die alle oben genannten Ereignisse einschließt.

Der einzige vom pU eingeschlossene Endpunkt, der alle relevanten Ereignisse (einschließlich sekundäre Primärkarzinome und Tod jeglicher Ursache) in sich vereint, ist das DFS. Dabei handelt es sich um eine Ereigniszeitanalyse, die nicht nur die Ereignisrate berücksichtigt,

sondern auch den Zeitpunkt, zu dem ein Rezidivereignis auftritt. Es ist daher möglich, dass bei ähnlichen Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet wird. Dabei bleibt jedoch unklar, welche Bedeutung – insbesondere für den Krankheitsverlauf – eine geringfügige Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs hat. Denn die Frage, ob der Anteil der Patientinnen ohne Rezidiv (und damit mit Erfolg der Behandlung) sich zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet, wird erst durch die langfristige Beobachtung beurteilbar. Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie betrug lediglich etwa 3,5 Jahre. Daher wird in der vorliegenden Situation eine Analyse, die die Zeit bis zum Ereignis berücksichtigt, nicht als geeignet angesehen. Für die Nutzenbewertung wird daher nur die Ereignisrate der Rezidive eingeschlossen.

Bei allen anderen Endpunkten des pU fehlen einzelne Komponenten. So wird bei dem vom pU als DFS-Rezidivrate bezeichneten Endpunkt der Tod nicht als Ereignis gewertet, und für den Endpunkt „Zeit bis zum DFS-Rezidiv“ werden Todesfälle lediglich zensiert. Beim Endpunkt „brustkrebspezifische Rezidivrate“ fehlt außer dem Tod auch die Komponente sekundäres Primärkarzinom.

Wenn der Tod nicht als Rezidivereignis gezählt wird, ist es denkbar, dass durch unterschiedliche Sterberaten in den Studienarmen ein vermeintlicher Vorteil bezogen auf die Rezidivrate entsteht, da die verstorbenen Patientinnen und Patienten nicht mehr unter Risiko für ein Rezidivereignis sind. Daher ist es notwendig, Operationalisierungen zu betrachten, die den Tod jeglicher Ursache als Ereignis werten. Zudem werden so auch Todesfälle einbezogen, die im Studienverlauf eventuell fälschlich nicht als krankheitsbezogen erkannt wurden. Folglich sind diese Endpunkte nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

- Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen): eingeschlossen

Die Symptomatik wurde in der Studie APHINITY mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 [9] in Kombination mit dem brustkrebspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 [10] erfasst.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Zudem werden finanzielle Schwierigkeiten mit einem Item erhoben. Das Modul BR23 wurde speziell für die Erfassung brustkrebspezifischer Aspekte entwickelt. Es umfasst die Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum

globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine höhere Belastung durch Symptome [11]. Die einzelnen Komponenten der Fragebogen werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Subskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ betrachtet der pU nicht als patientenrelevant und stellt sie daher nicht dar. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Als Operationalisierung wählt der pU eine Responderanalyse, die alle Patientinnen und Patienten einschließt, die eine klinisch relevante Verschlechterung zeigen. Diese wird als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Der pU stellt in Modul 4 A die jeweiligen Anteile der Responder zu folgenden Zeitpunkten dar, wobei Responder von früheren Zeitpunkten nicht berücksichtigt wurden:

- Ende der Taxan-Therapie
- Ende der anti-HER2-Therapie
- 18-Monats-Follow-up (18 Monate nach Randomisierung)
- 36-Monats-Follow-up (36 Monate nach Randomisierung)

In Modul 5 des Dossiers finden sich außerdem die Zeitpunkte Ende der Anthrazyklin-Therapie, Woche 25 und 24-Monats-Follow-up.

In der vorliegenden Indikation mit einem kurativen Therapieansatz kann nicht von einer progredienten Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität ausgegangen werden, zumal der Tumor vor Beginn der systemischen Therapie operativ entfernt wurde. Sowohl Symptome als auch Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität können in dieser Therapiesituation auf Folgen der Operation und Nebenwirkungen der systemischen Therapien zurückzuführen sein. Daher reicht es hier nicht aus, ausschließlich die Responderanteile zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zu betrachten. Vielmehr ist es sinnvoll, die Therapiephase und die Follow-up-Phase getrennt zu betrachten. Um den Verlauf von Symptomen und Lebensqualität über die ganze Studiendauer darzustellen, werden daher die Auswertungen zu den Zeitpunkten Ende der anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Wie unter der Endpunktkategorie Morbidität beschrieben erheben die Instrumente EORTC QLQ-C30 und -BR23 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 enthält eine Skala

zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), das brustkrebspezifische Modul BR23 4 Funktionsskalen (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive).

Als Operationalisierung wählt der pU eine Responderanalyse, die alle Patientinnen und Patienten einschließt, die eine klinisch relevante Verschlechterung zeigen. Diese wird als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Die Zeitpunkte der Erhebung werden im Bericht dargestellt wie unter Symptomatik beschrieben.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad 3): nicht eingeschlossen
- Gesamtrate lebensbedrohliche UE (CTCAE Grad 4): nicht eingeschlossen
- Gesamtrate tödliche UE (CTCAE Grad 5): nicht eingeschlossen

Die einzelnen Auswertungen von UE der Grade 3, 4, oder 5 werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, damit schwere UE nur einmal in die Bewertung des Zusatznutzens eingehen.

- Gesamtrate Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- Spezifische UE (häufige UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT): eingeschlossen, aber keine Daten zu schweren UE für die relevante Teilpopulation vorhanden

Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Diarrhö (UE, PT)
- Diarrhö (SUE, PT)
- Herzinsuffizienz (SUE, PT)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE, SOC)

In der APHINITY-Studie wurden dabei alle symptomatischen Herzinsuffizienzen, die auf eine verminderte Auswurfleistung der linken Herzkammer zurückzuführen sind (symptomatic left ventricular systolic dysfunction) als SUE berichtet.

Der pU schließt neben den UE-Gesamtraten eine Reihe weiterer Endpunkte zu Nebenwirkungen ein:

- Ausgewählte UE: nicht eingeschlossen

Der pU wertet mehrere unterschiedlich operationalisierte UE-Endpunkte aus. Diese umfassen: infusionsbedingte Reaktionen, Leukopenie, febrile Neutropenie, thromboembolisches Ereignis, Mukositis, Diarrhö, interstitielle Lungenerkrankung, arzneimittelbedingte Leberstörung, Hautausschlag. Diese Endpunkte sind teilweise als Standardised MedDRA-Queries, teils als von Roche selbst definierte UE-Gruppen (Adverse Event Group Terms [AEGT]) oder Kombination aus beidem, teils als PT und teils als Kombination aus PTs und High Level Terms (HLT) operationalisiert. Da für die AEGT nicht klar ist, welche UE im Einzelnen darunterfallen und die Auswahl des pU eine Vollständigkeit der wichtigen UE nicht gewährleistet, werden die ausgewählten UE des pU nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Diese UE wurden allerdings, sofern patientenrelevant, bei der Auswahl spezifischer UE auf Ebene der SOC und PT ebenfalls gesichtet.

- Häufige UE Grad ≥ 3 : nicht eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 A mehrere UE mit Schweregrad ≥ 3 dar. Nach Angaben in Modul 4 A handelt es sich hierbei 10 häufigsten UE in beiden Studienarmen. Für die relevante Teilpopulation liegt jedoch keine vollständige Aufstellung aller schweren UE nach SOC und PT vor, sodass nicht abgeschätzt werden kann, ob diese Auswahl vollständig ist bzw. schwere UE, die nur in einem Studienarm häufig auftreten, enthalten sind. Damit ist eine umfassende Bewertung schwerer Nebenwirkungen nicht möglich. Schwere UE werden daher nur über die Gesamtrate in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Eine Übersicht schwerer UE bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie findet sich in Anhang A.

- Primärer kardialer Endpunkt: nicht eingeschlossen

Beim primären kardialen Endpunkt der Studie APHINITY handelt es sich um eine Kombination der Komponenten:

- Herzinsuffizienz mit Klasse III oder IV gemäß Klassifikation der New York Heart Association und Rückgang der LVEF um 10 Prozentpunkte unter den Ausgangswert und LVEF < 50 % sowie

- Definitiver oder wahrscheinlicher Herztod

Der Endpunkt wird nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da schwerwiegende einschließlich symptomatischer Herzinsuffizienzen bereits über die Auswahl häufiger UE identifiziert wurden (PT: Herzinsuffizienz [SUE], siehe oben). Zudem schließt der primäre kardiale Endpunkt offensichtlich nicht alle patientenrelevanten Ereignisse ein.

- Sekundärer kardialer Endpunkt: nicht eingeschlossen

Der sekundäre kardiale Endpunkt war definiert als asymptomatischer oder leicht symptomatischer signifikanter LVEF-Rückgang, erhoben anhand von Multiple Gated Acquisition Scan oder Echokardiogramm. Ein signifikanter LVEF-Abfall war definiert als eine absolute Abnahme von mindestens 10 Prozentpunkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn und als ein LVEF von unter 50 %. Der pU berichtet nicht, wie viele der LVEF-Rückgänge symptomatisch waren. Asymptomatische LVEF-Rückgänge sind jedoch nicht sicher patientenrelevant. Daher wird dieser Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Weitere kardiale UE: nicht eingeschlossen

Außer den beiden genannten kardialen Endpunkten betrachtet der pU auch die Endpunkte akutes Koronarsyndrom (PT), akuter Myokardinfarkt (PT), schwere Herzrhythmusstörungen (SMQ Herzrhythmusstörungen sowie die PTs atrioventrikuläre Extrasystole, ventrikuläre Dyskinesie, ventrikuläre Hyperkinesie und ventrikuläre Hypokinesie) und LVEF verkleinert. Diese Ereignisse wären bei entsprechender Häufigkeit über die oben genannte UE-Auswahl identifiziert worden oder haben nicht zwingend eine besondere Bedeutung für das Krankheitsbild. Für den Endpunkt LVEF verkleinert trifft letzteres unter Umständen zwar zu, jedoch sollten hier vor allem asymptomatische Ereignisse erfasst werden, die eine Behandlung erforderten oder zum Absetzen der anti-HER2-Medikation führten. Das Absetzen der Behandlung ist jedoch bereits unter dem Endpunkt „Abbruch wegen UE“ erfasst, und nähere Angaben zur Behandlung bei LVEF-Abfall liegen im Dossier nicht vor. Daher wird dieser Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt in seinem Dossier eine Reihe von Subgruppenanalysen dar, die in der Studie APHINITY für den primären Endpunkt präspezifiziert waren. Allerdings untersucht er nicht alle Effektmodifikatoren für alle Endpunkte. Die folgenden Subgruppenanalysen stehen nur für Nutzenendpunkte zur Verfügung:

- Alter I (< 40 Jahre; 40–49 Jahre; 50–64 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß; schwarz; asiatisch; sonstige)
- Geografische Region I (USA; Kanada / Westeuropa / Australien / Neuseeland / Südafrika; Osteuropa; Asien-Pazifik; Lateinamerika)

- Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings (prämenopausal; postmenopausal)
- Protokollversion (Protokoll A; Protokoll B)
- Nodalstatus (N0; ≥ 1 positiver Lymphknoten)
- Tumorgröße (0 bis < 2 cm; ≥ 2 bis < 5 cm; ≥ 5 cm)
- Hormonrezeptorstatus (ER-positiv und / oder PgR-positiv; ER-negativ und PgR-negativ)
- Histologisches Grading (Grad 1; Grad 2; Grad 3)
- Art der adjuvanten Chemotherapie (Anthrazyklin-haltiges Regime; Anthrazyklin-freies Regime)
- Art der Primärtumoroperation (brusterhaltend; Mastektomie)
- Lokoregionäre Radiotherapie (ja; nein)

Die genannten Subgruppenanalysen liegen für Endpunkte zu UE nicht vor. Für alle eingeschlossenen Endpunkte untersucht der pU nur die folgenden 4 Effektmodifikatoren:

- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Alter II (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geografische Region II (USA / Kanada; Westeuropa; Asien-Pazifik; Lateinamerika; andere)
- Nodalstatus und Tumorgröße (N0 und Tumor ≤ 1 cm; N0 und Tumor > 1 cm; N 1 bis 3 positive Lymphknoten; N ≥ 4 positive Lymphknoten)

Der pU begründet in seinem Dossier nicht, warum er lediglich diese 4 Effektmodifikatoren für alle Endpunkte untersucht. Die Auswahl dieser 4 Merkmale wird mit den Erfordernissen der frühen Nutzenbewertung begründet, aber nicht, warum die anderen Effektmodifikatoren nur für Nutzenendpunkte untersucht werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur die Merkmale Alter II, Geografische Region II sowie Nodalstatus und Tumorgröße herangezogen, da die isolierte Betrachtung von Effektmodifikatoren für einzelne Endpunkte nicht sinnvoll ist. Auf die Darstellung des Merkmals Geschlecht wird verzichtet, da die relevante Teilpopulation insgesamt nur 8 Männer umfasst, sodass eine sinnvolle Aussage zu geschlechtsspezifischen Effekten nicht möglich ist.

Bezüglich der geografischen Region ist die Subgruppe Westeuropa von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung, da hier Patientinnen und Patienten enthalten sind, die im deutschen Versorgungskontext behandelt wurden. Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Interaktion eines Endpunkts mit dem Merkmal geografische Region wird eine Aussage zum Zusatznutzen daher anhand der Ergebnisse in dieser Subgruppe getroffen.

Für schwere UE tritt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Vergleichstherapie in der Gesamtpopulation auf, nicht aber in der Region Westeuropa (siehe Tabelle 17). Aufgrund der Lage des Effektschätzers und der hohen Patientenzahl ist hier nicht von fehlender Power in der Subgruppenanalyse auszugehen. Für SUE gilt dies nicht, hier zeigt sich ein Nachteil von Pertuzumab sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subgruppe Westeuropa (siehe Anhang B, Tabelle 31). Der Grund für die Diskrepanz zwischen den zwei Gesamtraten schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen ist unklar.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pertuzumab herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pertuzumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pertuzumab herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Aus Sicht des pU lässt sich aus der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie APHINITY ein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten. Hierzu zitiert er Anforderungen aus dem Methodenpapier des IQWiG, wonach für die Ableitung eines Beleges aus einer Studie mindestens 1000 Patientinnen und Patienten je Behandlungsarm in mindestens 10 Zentren eingeschlossen werden sollen [8]. Dies sei in der Studie APHINITY erfüllt. Zudem seien aus Sicht des pU weitere Kriterien zu erfüllen, die in der EMA-Guideline „Points to Consider on Application with: 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study“ aufgeführt sind [12]. Diese umfassen interne Validität, externe Validität, statistische Signifikanz deutlich unter 5 %-Niveau, klinische Relevanz, Datenqualität, interne Konsistenz der Daten, keine Effekte von Studienzentren und Plausibilität der Hypothese. Der pU betrachtet diese Punkte sämtlich als erfüllt.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt, insbesondere bezüglich der statistischen Signifikanz und Effekte der Studienzentren. Der pU betrachtet den p-Wert von 0,0188, wie er

für den Effekt im Endpunkt DFS errechnet wurde, als deutliches Unterschreiten des 5 %-Niveaus. Im Methodenpapier des IQWiG wird hier jedoch eine Schwelle von $< 0,001$ angesetzt. Von den Endpunkten, die in die vorliegende Bewertung eingeschlossen werden, zeigen die Gesamtrate schwerer UE sowie Diarrhö (UE und SUE) derart niedrige p-Werte. Darüber hinaus müssen die Ergebnisse innerhalb einer Studie konsistent sein, d. h. für die interessierende (Teil-)Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Eine Subgruppenauswertung nach Region, wie sie im Dossier des pU vorliegt, kann diese Anforderung unter Umständen erfüllen. Allerdings liegen Subgruppenanalysen nach Region von den interessierenden Endpunkten nur für schwere UE vor. Für diese zeigen sich sowohl eine signifikante Interaktion als auch unterschiedliche Effekte für einzelne Regionen, bzw. liegt nur für 2 Regionen überhaupt ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Damit kann nicht von einer Konsistenz über alle Zentren ausgegangen werden.

Zusammenfassend kann aus der Studie APHINITY maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, für die Endpunkte der EORTC-Fragebogen aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials sogar nur Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.4.2).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Pertuzumab einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab, basierend auf einem beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Erstens sind die Ergebnisse der Studie APHINITY nicht geeignet, einen Beleg aus einer einzelnen Studie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1). Zweitens leitet der pU den Zusatznutzen bei der Mortalität aus dem Effekt beim Endpunkt DFS ab, den er als valides Surrogat für das Gesamtüberleben ansieht. Die Effektgröße ist jedoch nicht ausreichend, um daraus eine Aussage zum langfristigen Effekt auf das Gesamtüberleben zu treffen. Die Ausführungen des pU zur Surrogatvalidität des DFS werden in Abschnitt 2.7.2.9.4 der vorliegenden Bewertung ausführlich beschrieben.

Drittens zieht der pU zur Bewertung der Morbidität mehrere Endpunkte und Operationalisierungen heran, die von der betrachteten Operationalisierung des Endpunktes „Rezidive“ in der vorliegenden Bewertung abweichen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Weiter berücksichtigt der pU nicht die Nachteile von Pertuzumab bei verschiedenen Endpunkten zu Nebenwirkungen und patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik. Die in Modul 4 A dargestellten Nachteile von Pertuzumab bei SUE und schweren UE seien gut diagnostizierbar, reversibel und im Falle der Diarrhöen mit einfachen Maßnahmen behandelbar. Daher leitet der pU für Nebenwirkungen insgesamt keine Zusatznutzen ab. Das ist nicht adäquat, da auf diese Weise die Nachteile von Pertuzumab nicht in die Abwägung des Zusatznutzens eingehen.

Zusammenfassend führen die Nachteile von Pertuzumab bei Symptomen und Nebenwirkungen dazu, dass ein Zusatznutzen von Pertuzumab insgesamt nicht belegt ist und für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sogar ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab vorliegt (siehe Abschnitt 2.5.2).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pertuzumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pertuzumab herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU zieht in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt DFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben heran und leitet auf dieser Grundlage einen Zusatznutzen von Pertuzumab für das Gesamtüberleben ab. Er beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus dem DFS Aussagen zum Gesamtüberleben abgeleitet werden können.

Begründet wird dies mit den niedrigen Mortalitätsraten bei HER2-positivem frühem Brustkrebs. Eine belastbare Aussage zum Gesamtüberleben sei erst nach sehr langer Beobachtungszeit möglich. Das Auftreten von Rezidiven hingegen resultiere in Morbidität und sei Ausdruck des Scheiterns der kurativen Behandlung. Zudem enthalte das DFS als zusammengesetzter Endpunkt auch die Komponente Gesamtüberleben, wodurch auch eine direkte inhaltliche Nähe gegeben sei.

Der pU stützt sich auf die Ergebnisse einer von ihm finanzierten Validierungsstudie, durchgeführt von Burzykowski et al. [5-7]. Methodik und Ergebnisse der Validierung sowie die Interpretation der Ergebnisse werden im Folgenden beschrieben.

Beschreibung und Bewertung der Validierungsstudie

Methodik

Ziel der Studie von Burzykowski et al. war die Untersuchung der Validität von DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben in der adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs. Dazu wurden Korrelationen für die Endpunkte Gesamtüberleben und DFS auf individueller Ebene und auf Studienebene (d. h. Korrelation der Behandlungseffekte) berechnet, wobei für letztere hauptsächlich gewichtete Regressionsmodelle eingesetzt wurden. Die Robustheit der Ergebnisse wurde durch Kreuzvalidierung untersucht. Außerdem wurde der Zusammenhang auch für verschiedene Subgruppen ermittelt. In allen Fällen wurde neben der geschätzten Korrelation auch der STE berechnet.

Einschlusskriterien

Die Autoren der Validierungsstudie schließen RCT mit Patientinnen und Patienten ein, die an HER2-positivem frühem Brustkrebs erkrankt sind und adjuvant behandelt werden. Die Patientinnen und Patienten mussten eine adjuvante Chemotherapie erhalten, zudem musste in wenigstens einem Studienarm ein anti-HER2-Antikörper über die Dauer von 12 Monaten verabreicht werden. Die Vergleichstherapien sollten entweder eine Chemotherapie ohne anti-HER2-Therapie oder eine anti-HER2-Therapie mit geringerer Dosierung (oder kürzerer Anwendungsdauer) oder eine Beobachtung ohne weitere Therapie umfassen. Die Fragestellungen der Studien sollten sich auf den anti-HER2-Antikörper beziehen.

Die Einschlusskriterien des pU sind im Hinblick auf die vorgesehenen Vergleichstherapien recht heterogen und entsprechen in Bezug auf die Therapiestrategie nicht der Fragestellung der APHINITY-Studie, auf die die Validierung angewendet werden soll. Dort wird eine Behandlung mit 2 anti-HER2-Antikörpern plus Chemotherapie mit einer Kombination aus einem Antikörper plus Chemotherapie bei gleicher Behandlungsdauer verglichen. In den eingeschlossenen Studien wird in wenigstens einer Behandlungsgruppe mit Trastuzumab ein Wirkstoff der gleichen Wirkstoffgruppe wie Pertuzumab eingeschlossen. Die Vergleichsgruppen unterscheiden sich zwischen den Studien jedoch teils erheblich. Sie umfassen u. a. verkürzte Therapiezeiträume für Trastuzumab, Behandlung mit HER2-gerichteten Tyrosinkinaseinhibitoren oder Chemotherapie ohne zusätzliche anti-HER2-Therapie (siehe unten). Hinzu kommt, dass in keiner Studie eine duale anti-HER2-Antikörpertherapie analog der APHINITY-Studie zum Einsatz kam. Damit ist ein Vergleich analog zur APHINITY-Studie in der Surrogatvalidierung nicht abgebildet, sodass sich die Ergebnisse der Validierung nur begrenzt auf die hier betrachtete Situation übertragen lassen. Dies stellt jedoch die Eignung der Surrogatvalidierung mit Blick auf die vorliegende

Nutzenbewertung nicht grundsätzliche infrage, da die eingeschlossene Patientenpopulation, Wirkstoffklasse und die betrachtete Therapielinie der Fragestellung entspricht.

Studien, für die nur zu einem der beiden Endpunkte Daten vorlagen, weil die primäre Analyse noch nicht stattgefunden hatte oder weil von den Studienautoren keine Daten zur Verfügung gestellt wurden, wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen.

Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung von RCTs für die Surrogatvalidierung von DFS hat der pU bibliografische Recherchen und Suchen in Studienregistern bis Oktober 2016 durchgeführt.

Die bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT für eine Surrogatvalidierung ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Die Suchstrategien wurden nicht in ausreichender Sensitivität in den Datenbanken umgesetzt. Der pU hat jeweils nach Endpunkten gesucht und das Ergebnis mit einer AND-Verknüpfung verbunden. Eine Untersuchung von Jin et al. [13] weist jedoch darauf hin, dass Informationen zu Endpunkten in Abstracts nicht ausreichend berichtet werden. Darüber hinaus hat der pU in MEDLINE sowie Embase eine Update-Recherche durchgeführt und diese Suche mit einer tagesgenauen Limitierung im Feld „Publication Date“ ausgeführt. Da dieses Feld nicht immer tagesgenaue Angaben enthält, sondern beispielsweise auch nur den Monat und das Jahr der Veröffentlichung [14] werden solche Referenzen mit einer tagesgenauen Limitierung nach dem „Publication Date“ nicht erfasst. In diesem Zusammenhang wird empfohlen, für die zeitliche Limitierung von Recherchen nicht das Publikationsdatum, sondern das Erfassungsdatum in der Datenbank zu verwenden [15].

Der pU führte zudem eine Suche in Studienregistern durch. Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Es ist daher aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht sichergestellt, dass alle Studien gefunden wurden, die von potenzieller Relevanz für die Surrogatvalidierung sind.

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools wurde eine orientierende Recherche in mehreren systematischen Übersichtsarbeiten durchgeführt. Dabei wurde keine weitere für die Surrogatvalidierung relevante Studie identifiziert. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Mängel in der Informationsbeschaffung keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools hatten.

Studienpool

Die Autoren schließen 8 Studien ein [16-22], die den Einschlusskriterien entsprechen. Insgesamt gingen Daten von 21480 Patientinnen und Patienten in die Surrogatvalidierung ein. In einigen Studien wurden mehr als 2 Gruppen miteinander verglichen, sodass insgesamt 12 Vergleiche in die Validierung eingeschlossen werden konnten. In jedem der

Interventionsarme bestand das Therapieregime aus Chemotherapie und 12 Monaten Trastuzumab, entweder parallel oder sequenziell, wobei in letzterem Fall die Behandlung mit Trastuzumab erst nach Ende der Chemotherapie begonnen wurde [18,22]. In einem Fall wurde auch eine Kombination aus Chemotherapie, Trastuzumab und Lapatinib als Intervention herangezogen [16].

In 4 Fällen wurde die 12-monatige Trastuzumabtherapie mit einer niedriger dosierten, kürzer verabreichten oder andersartigen anti-HER2-Therapie verglichen. Dabei handelte es sich einmal um Chemotherapie + Lapatinib über 12 Monate, einmal Trastuzumab über 12 Wochen gefolgt von Lapatinib über 34 Wochen, jeweils in Kombination mit Chemotherapie (beide in [16]), einmal Paclitaxel + Trastuzumab über 12 Wochen gefolgt von einer weiteren Chemotherapie [19], und einmal Docetaxel + Trastuzumab über 6 Monate [17]. Bei den anderen Vergleichen diente eine Chemotherapie als Komparator, entweder nach der Randomisierung (4 Vergleiche aus 3 Studien [20,22] oder vor der Randomisierung verabreicht, sodass in der Vergleichsgruppe parallel zur Trastuzumab-Behandlung im Interventionsarm keine aktive Behandlung erfolgte (2 Studien, [18,21])).

In allen Studien wurde mit Trastuzumab im Interventionsarm ein anti-HER2-Antikörper verabreicht, also ein Präparat derselben Wirkstoffklasse wie Pertuzumab. Die Therapie erfolgte über 12 Monate in Kombination mit Chemotherapie, was den Zulassungen von Trastuzumab und Pertuzumab entspricht [3,23]. Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasst die Zielpopulation von Pertuzumab, geht aber über diese hinaus. Die Autoren führen aber eine Subgruppenanalyse durch, die nur solche Patientinnen einschließt, von denen bekannt ist, dass sie der Zielpopulation entsprechen (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ).

Ergebnisse

Die Autoren der Validierungsstudie untersuchen die Assoziation zwischen DFS und Gesamtüberleben sowohl auf Patientenebene als auch auf Studienebene. Für die Zwecke der Nutzenbewertung sind die Ergebnisse auf Studienebene relevant, da hier vom Effekt eines Endpunkts in einer Studie auf den möglichen Effekt eines anderen Endpunkts geschlossen werden soll. Im Folgenden werden daher die wesentlichen Ergebnisse der Auswertung auf Studienebene beschrieben.

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wird allgemein als gut beschrieben, weitere Angaben zur Aussagesicherheit finden sich im Bericht zur Validierungsstudie nicht. Lediglich die Studie HORG [17] wird diesbezüglich umfangreich beschrieben, da hier methodische Schwierigkeiten vorlagen, die auch nach Kontaktaufnahme mit den Autoren der Studie nicht vollständig bereinigt werden konnten. So zeigten sich zwischen beiden Studienarmen unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten und unterschiedliche Verteilung von Zensierungen, sowohl für DFS als auch für Gesamtüberleben. Zudem zeigten sich gegenläufige Effektschätzer für beide Endpunkte, was in keiner anderen Studie beobachtet werden konnte. Bei Betrachtung der Assoziation zwischen beiden Endpunkten zeigt sich, dass die Studie

HORG diesbezüglich ein Ausreißer ist, der sich deutlich anders verhält als die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien. Daher haben die Autoren der Validierungsstudie alle Analysen sowohl mit als auch ohne HORG durchgeführt, wobei sich allerdings zeigte, dass die Ergebnisse diesbezüglich weitgehend robust waren.

Die Autoren führen unter anderem eine Subgruppenanalyse durch, in die sie ausschließlich Patientinnen mit nodalpositiver oder hormonrezeptornegativer Erkrankung einschließen. Da diese Teilpopulation der Zulassungspopulation von Pertuzumab entspricht, werden im Folgenden nur die Ergebnisse dieser Analyse betrachtet.

Unter Einbezug aller 8 relevanten RCT ergibt sich bei Anwendung eines linearen Regressionsmodells unter Gewichtung der Todesfälle jeder Studie ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,74$ (95 %-KI: [0,48; 1]); bei Ausschluss der Studie HORG ergibt sich $R^2 = 0,85$ (95 %-KI: [0,68; 1]). Gemäß dem IQWiG-Bericht zur Aussagekraft von Surrogatparametern in der Onkologie [24] liegt damit eine mittlere Korrelation der Effekte vor ($R = 0,86$, 95 %-KI: [0,69; 1] bzw. $0,92$, 95 %-KI: [0,83; 1]), aus der eine uneingeschränkte Validität des Surrogats nicht ableitbar ist. Hierzu wäre eine hohe Korrelation nötig, definiert als untere Grenze des 95 %-KI $\geq 0,85$. Die Validität des Surrogats ist damit unklar. Ob in dieser Situation aus einem Effekt für den Endpunkt DFS auch auf einen Effekt für das Gesamtüberleben geschlossen werden kann, kann gegebenenfalls mit dem STE beurteilt werden. Je nach Gewichtung entsprechend der Anzahl der erwarteten Todesfälle einer zukünftigen Studie berechnen die Autoren den STE. Daraus resultieren STE zwischen 0,62 (bei 100 erwarteten Todesfällen) und 0,84 (bei 800 Todesfällen), jeweils unter Einschluss aller RCT (bei Ausschluss der Studie HORG: 0,64 bis 0,85).

Abbildung 2 zeigt die Behandlungseffekte für DFS und Gesamtüberleben in der Zielpopulation.

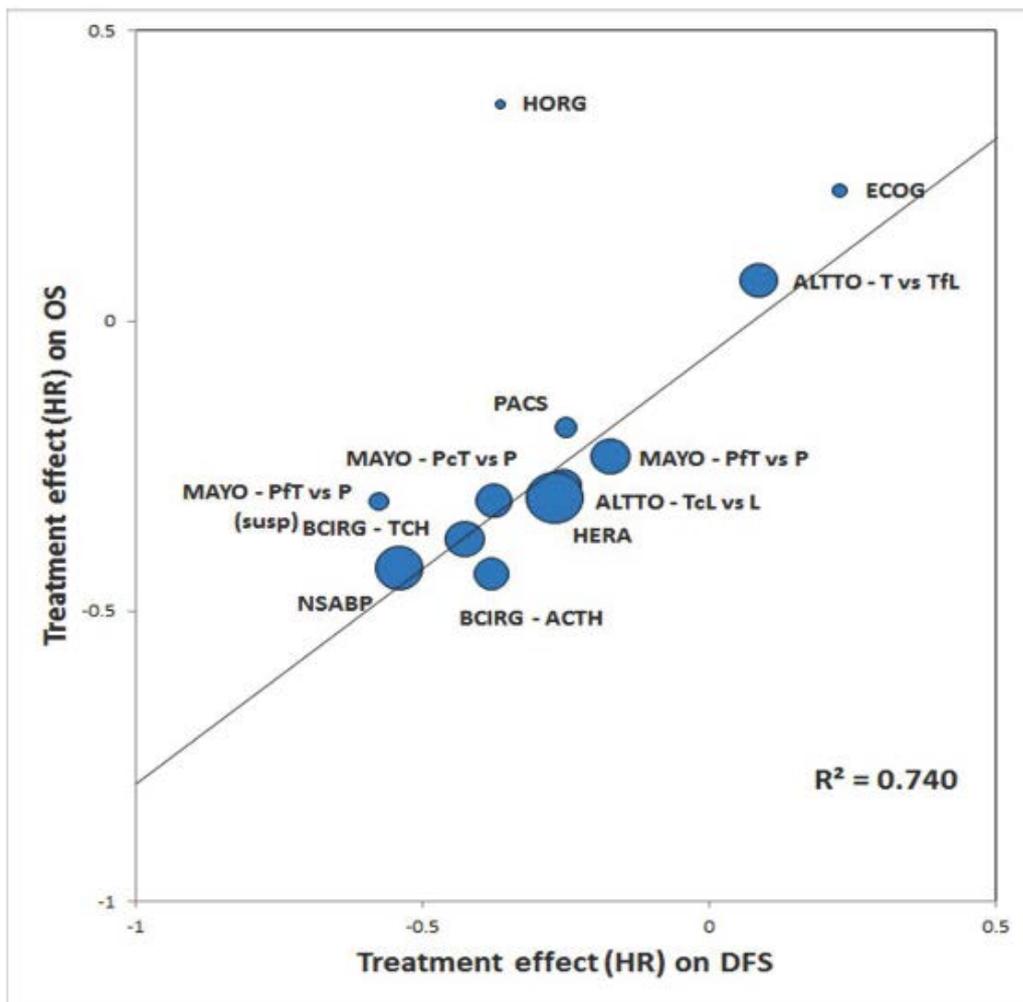


Abbildung 2: Behandlungseffekte für DFS und Gesamtüberleben auf Studienebene, alle Studien, nodalpositive oder hormonrezeptorneegative Patientinnen

Zusammenfassung

Die Validierungsstudie ist geeignet, die Validität von DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die eine adjuvante Therapie mit anti-HER2-Antikörpern erhalten, zu untersuchen. Die Validierung ergibt eine mittlere Korrelation der Effekte beider Endpunkte, sodass bei Betrachtung zukünftiger Studien die Effektschätzer für den Endpunkt DFS den errechneten STE-Werten gegenübergestellt werden müssen.

Anwendung der Ergebnisse auf die Studie APHINITY

Die Gemeinsamkeiten der in die Validierung eingeschlossenen Studien mit APHINITY werden als ausreichend angesehen, um sie für die vorliegende Bewertung heranzuziehen. Die Ergebnisse zum DFS in der Studie erlauben jedoch davon unabhängig keine Schlüsse auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dies wird im Folgenden erläutert.

In der Studie APHINITY sind zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts 152 Patientinnen und Patienten verstorben. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens soll erfolgen, wenn 640 Todesfälle eingetreten sind. Damit wäre das Ergebnis einer Analyse des DFS mit einem STE im Bereich 0,80 bis 0,82 zu vergleichen (abgeleitet zu den Angaben für 400 und 800 erwartete Todesfälle, für die STEs von 0,78 bis 0,85 angegeben werden). Das Hazard Ratio für den Endpunkt DFS beträgt 0,78, 95 %-KI: [0,64; 0,96]. Damit liegt das Konfidenzintervall für das DFS nicht vollständig unterhalb des STE. Für den vorliegenden Datenschnitt kann daher aus dem Effekt für DFS nicht auf einen statistisch signifikanten Effekt für das Gesamtüberleben geschlossen werden. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben kann sich daher nur ergeben, wenn die Ergebnisse zum eigentlichen Endpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil zeigen.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Grundlage des Effekts für das DFS einen statistisch signifikanten Effekt für das Gesamtüberleben ableitet. Er argumentiert, dass eine hohe Korrelation zwischen beiden Endpunkten auf Patientenebene vorliege, was die Voraussetzung zur Betrachtung der Assoziation auf Studienebene sei. Weiterhin schätzt er den Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben aus der Regressionsgleichung des Validierungsmodells (für die Population der nodalpositiven, hormonrezeptornegativen Patientinnen). Dabei setzt er lediglich die Effektschätzung und Konfidenzintervallgrenzen des Effekts auf DFS in die Regressionsgleichung ein, berücksichtigt aber nicht die Unsicherheit des Modells, die durch die Fehlerterme der Regressionsparameter gegeben ist. Somit ist das vom pU angegebene KI für den Effekt auf das Gesamtüberleben zu schmal und auch aus diesem Grund nicht verwertbar.

Insgesamt ist damit ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht belegt, da sich zum einen für den Endpunkt selbst kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt und zum anderen der Effekt für den Endpunkt DFS nicht ausreichend groß ist, um eine Aussage zum Gesamtüberleben zuzulassen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A, Abschnitt 3.2 des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Brustkrebs nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation von Pertuzumab [3] als adjuvante behandelbare Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Der pU zitiert die Fachinformation von Pertuzumab, in der ein hohes Rezidivrisiko bei HER2-positiven Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium durch das Vorliegen einer nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Erkrankung definiert ist [3].

Gemäß Fachinformation von Pertuzumab ist die Zielpopulation zusätzlich auf Erwachsene beschränkt [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht im Anwendungsgebiet einen relevanten therapeutischen Bedarf. Der pU gibt an, dass immer noch viele Patientinnen und Patienten ein Rezidiv erleiden, was die Notwendigkeit besserer adjuvanter Therapieoptionen verdeutlicht. Laut pU war etwa jede 3. Patientin bzw. jeder 3. Patient mit HER2-positivem frühem Brustkrebs nach 10 Jahren trotz adjuvanter Standardtherapie mit Trastuzumab nicht mehr krankheitsfrei und benötigte eine zumeist palliative Therapie.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Über 6 Schritte ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Abgesehen vom 1. Schritt berechnet er je Schritt einen aus seiner Sicht plausibelsten Wert und zusätzlich unter Verwendung alternativer Quellen und Annahmen eine untere sowie obere Grenze, um Unsicherheiten zu berücksichtigen. Die 6 Schritte sind im Folgenden dargestellt.

1) Anzahl der Neuerkrankungen an Brustkrebs

Hierzu entnimmt der pU zunächst aus der Datenbank des Robert Koch-Instituts (RKI) die Inzidenzraten von Brustkrebs (Code C50 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) aufgeteilt nach Geschlecht, Altersgruppen (in 5-Jahres-Spannen) und Jahren (2004 bis 2014) mit Datenstand vom 29.11.2017 [25]. Anschließend prognostiziert der pU die Inzidenzraten

für die Jahre 2015 bis 2023. Hierbei schreibt der pU die Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen vom Jahr 2014 konstant fort. Der pU begründet dies damit, dass der transiente Effekt des Mammografie-Screenings nicht überproportional berücksichtigt werden solle. Die Inzidenzraten der verbleibenden Altersgruppen und aller Altersgruppen der Männer wurden laut pU anhand einer Joinpoint-Regressionsanalyse mit Jahr als Prädiktor und Inzidenzrate als Zielvariable vorhergesagt. Anschließend wurden für das Jahr 2018 die dafür vorhergesagten Inzidenzraten mit den entsprechenden Bevölkerungszahlen gemäß Statistischem Bundesamt [26] nach Geschlecht und Altersgruppen multipliziert und summiert. Dadurch schätzt der pU 72 744 Neuerkrankungen an Brustkrebs für das Jahr 2018.

- 2) Anteil der Patientinnen und Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden

Der pU ermittelt zunächst auf Basis von Daten des Tumorregisters München (TRM) einen Anteil von 92,5 % [27] mit frühem Brustkrebs. Die ausgewertete Population waren hierbei in den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2015 Patientinnen und Patienten, für die eine pathologische Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation (pTNM-Klassifikation) erstellt wurde. Der oben genannte Anteil bezieht sich auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die die Stadien T1/2/3/4 in Kombination mit M0 (Operationalisierung von frühem Brustkrebs durch den pU) aufwiesen. Dieser Anteil von 92,5 % ist aus Sicht des pU der plausibelste Wert. Dies begründet der pU damit, dass die Quelle des TRM sehr belastbar sei und lediglich zu 12 % der Patientinnen und Patienten Angaben zur pTNM-Klassifikation fehlten. Allerdings weist der pU darauf hin, dass das TRM nicht repräsentativ für Deutschland als Ganzes sei. Daher ermittelt er für den Anteil mit frühem Stadium bei Erstdiagnose zusätzlich eine Spanne von 90 % bis 94,5 % auf Basis von Berichten von Landeskrebsregistern [28-35]. Diese enthalten teilweise keine Angaben gemäß Tumor-Lymphknoten-Metastasen(TNM)-Klassifikation [36], sondern gemäß Union internationale contre le cancer [UICC]. In diesen Fällen operationalisiert der pU frühen Brustkrebs als das Vorliegen des UICC-Stadiums I, II oder III. Der pU multipliziert die oben genannten Anteilswerte mit der Patientenzahl aus Schritt 1. Somit schätzt der pU 67 288 (Spanne: 65 469 bis 68 743) neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit frühem Brustkrebs im Jahr 2018.

- 3) Anteil der Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs

Hierzu zieht der pU zunächst eine Analyse des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) heran [37], der er für das Diagnosejahr 2016 einen Anteil von 13,62 % mit HER2-Positivität entnimmt. Der pU ermittelt zusätzlich auf Basis von 2 weiteren Auswertungen, in die weniger Patientinnen und Patienten eingingen und die sich auf frühere Zeiträume beziehen (Biomarker-Studie Roche [38], TRM [39]), eine Spanne von 12,1 % bis 15 %. Anschließend multipliziert der pU den aus seiner Sicht plausibelsten Wert 13,62 % mit den 67 288 und die obere Grenze 15 % mit den 68 743 Patientinnen und Patienten aus Schritt 2. Für die untere Grenze gibt der pU – ohne

Darstellung der Berechnung – 7896 Patientinnen und Patienten an. Somit schätzt der pU 9165 (Spanne: 7896 bis 10 311) neu erkrankte HER2-positive Patientinnen und Patienten mit frühem Brustkrebs im Jahr 2018.

- 4) Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Therapie infrage kommen

Hierzu verweist der pU zunächst auf ein früheres Dossier [40]. Darin wurde für das Jahr 2015 eine Zielpopulation für Pertuzumab in der Neoadjuvanz berechnet. Für das Jahr 2018 betrage unter Einbeziehung der Aktualisierung der Prognose zur Brustkrebsinzidenz, der relevanten Stadienverteilung und des Anteils mit HER2-Positivität die Zielpopulation für Pertuzumab in der Neoadjuvanz einen aus Sicht des pU plausibelsten Wert von 3711 Patientinnen und Patienten. Der pU ermittelt analog zum früheren Dossier zusätzlich eine Spanne durch Variation der Stadienanteile des TRM mit $\pm 2\%$ und – entsprechend dem Vorgehen in Schritt 3 – des Anteils mit HER2-Positivität von 12,1 % bis 15 %. Als Ergebnis gibt der pU eine Spanne von 3114 bis 4310 Patientinnen und Patienten in der Neoadjuvanz an. Anschließend zieht er diese Anzahlen von den entsprechenden Anzahlen aus Schritt 3 ab. Somit schätzt der pU 5454 (Spanne: 3586 bis 7197) neu erkrankte HER2-positive Patientinnen und Patienten mit frühem Brustkrebs, die im Jahr 2018 für eine adjuvante Behandlung infrage kommen.

- 5) Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein hohes Rezidivrisiko (nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) aufweisen

Hierzu zieht der pU zunächst eine Auswertung der Datenbank des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT) [41] heran. In die Auswertung gingen Daten von 6473 Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom ein, die sich im Zeitraum 01.01.2003 bis 31.03.2017 im NCT vorgestellt und ihre Behandlung begonnen hatten. Darunter sind 682 ausgewertete Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, von denen 64,1 % ein hohes Rezidivrisiko aufweisen. Aus Sicht des pU ist dies der plausibelste Wert und die obere Grenze. Der pU gibt zusätzlich an, die oben genannte Biomarker-Studie Roche [38] zeige, dass von den analysierten Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs 52,9 % ein hohes Rezidivrisiko aufwiesen. Diesen Anteil verwendet der pU als untere Grenze. Somit multipliziert der pU diese Anteilswerte mit den entsprechenden Patientenzahlen aus Schritt 4. Dadurch schätzt der pU 3495 (Spanne: 1895 bis 4612) im Jahr 2018 neu erkrankte HER2-positive Patientinnen und Patienten mit frühem Brustkrebs, die für eine adjuvante Behandlung infrage kommen und ein hohes Rezidivrisiko aufweisen.

- 6) Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV

Hierzu multipliziert der pU den GKV-Anteil (86,3 %) [26,42] mit den Patientenzahlen aus Schritt 5. Dadurch schätzt der pU in der GKV 3015 (Spanne: 1635 bis 3979) im Jahr 2018 neu erkrankte HER2-positive Patientinnen und Patienten mit frühem Brustkrebs, die für eine adjuvante Behandlung infrage kommen und ein hohes Rezidivrisiko aufweisen.

Die oben beschriebenen Schritte sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

Tabelle 22: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Brustkrebs-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2018 (basierend auf Inzidenzraten gemäß RKI für die Jahre 2004 bis 2014, aus denen der pU Inzidenzraten für das Jahr 2018 prognostiziert und mit Bevölkerungszahlen gemäß Statistischem Bundesamt [26] multipliziert)	72 744
2	davon Anzahl Patientinnen und Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden: gemäß pU plausibelster Wert: $72\,744 * 0,925^a = 67\,288$ untere Grenze: $72\,744 * 0,90^b = 65\,469^c$ obere Grenze: $72\,744 * 0,945^b = 68\,743$	67 288 (65 469 ^c –68 743)
3	davon Anzahl Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs: gemäß pU plausibelster Wert: $67\,288 * 0,1362^d = 9165$ untere Grenze: 7896 (ohne Darstellung der Berechnung) obere Grenze: $68\,743 * 0,15^e = 10\,311$	9165 (7896–10 311)
4	davon Anzahl Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Therapie infrage kommen: gemäß pU plausibelster Wert: $9165 - 3711^f = 5454$ untere Grenze: $7896 - 4310^f = 3586$ obere Grenze: $10\,311 - 3114^f = 7197$	5454 (3586–7197)
5	davon Anzahl Patientinnen und Patienten, die ein hohes Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) aufweisen: gemäß pU plausibelster Wert: $5454 * 0,641^g = 3495^c$ untere Grenze: $3586 * 0,529^e = 1895^c$ obere Grenze: $7197 * 0,641^g = 4612^c$	3495 ^c (1895 ^c –4612 ^c)
6	davon Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV: gemäß pU plausibelster Wert: $3495^c * 0,863^h = 3015^c$ untere Grenze: $1895^c * 0,863^h = 1635$ obere Grenze: $4612^c * 0,863^h = 3979^c$	3015 ^c (1635–3979 ^c)
a: basierend auf einer Auswertung des TRM [27] b: basierend auf Auswertungen von Landeskrebsregistern [28-35] c: vom pU angegebene gerundete Zahl d: basierend auf einer Analyse des IQTIG [37] e: basierend auf Biomarker-Studie Roche [38] f: gemäß pU plausibelster Wert sowie untere und obere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für Pertuzumab in der Neoadjuvanz im Jahr 2018 infrage kommen g: basierend auf einer Auswertung der Datenbank des NCT [41] h: vom pU angegebener GKV-Anteil GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IQTIG: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; NCT: Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RKI: Robert Koch-Institut; TRM: Tumorregister München		

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. In den Schritten 1 und 4 stellen die vom pU angegebenen Zahlen wegen seines Vorgehens eine Unterschätzung dar. Dies gilt potenziell auch insgesamt für die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter der Annahme, dass die

Unterschätzung nicht durch die teilweise bestehenden Unsicherheiten aufgewogen wird. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1)

Für die Ausgangspopulation zieht der pU für das Jahr 2018 ausschließlich die Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen heran. Der pU gibt an, Prävalenzdaten seien zur Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet, da es sich im neu zugelassenen Anwendungsgebiet um neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten handele, die nach der Diagnose adjuvant therapiert würden. Für diese Angabe liefert der pU keine Quelle. Es ist nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten, die vor dem aktuellen Jahr diagnostiziert wurden, im aktuellen Jahr die Kriterien des Anwendungsgebiets von Pertuzumab in der Adjuvanz erfüllen. Hierzu zählen Patientinnen und Patienten mit lokalem Rezidiv, für die eine adjuvante Chemotherapie eine Therapieoption darstellt [43,44]. Der pU liefert in Modul 3 A keine Angaben zur Anzahl dieser Patientinnen und Patienten. Da der pU sie in der Ausgangspopulation nicht berücksichtigt, unterschätzt er die Ausgangspopulation in diesem Schritt.

Der pU gibt an, Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren aufgrund der vernachlässigbar geringen Anzahl nicht herausgerechnet zu haben, was somit zu einer geringfügigen Überschätzung der Zielpopulation führe. Jedoch ist der Auswertung des pU zu entnehmen, dass die von ihm prognostizierten Inzidenzraten und somit die Fallzahlen in den Altersgruppen unter 20 Jahren 0 sind [45]. Daraus ist keine geringfügige Überschätzung der Zielpopulation abzuleiten.

Zu Schritt 2)

In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass früher Brustkrebs in der Regel Patientinnen und Patienten umfasst, die keine Fernmetastasen und gemäß TNM-Klassifikation [36] ein Stadium des Primärtumors (pT) ab pT1c (1 bis 2 cm in größter Ausdehnung) und / oder Lymphknotenbefall aufweisen. Dies umfasst auch Patientinnen und Patienten, bei denen < T1 und Lymphknotenbefall vorliegt, die jedoch von der Operationalisierung des pU (T1/2/3/4 in Kombination mit M0) nicht umfasst sind. Es ist somit nicht auszuschließen, dass sich die Anteilswerte für frühen Brustkrebs in Abhängigkeit von dessen Operationalisierung unterscheiden. Daher besteht eine Unsicherheit für die vom pU ermittelten Anteile der Patientinnen und Patienten mit frühem Brustkrebs.

Zu Schritt 3)

Der pU gibt an, dass sich der Anteil von 13,62 % mit HER2-positivem Brustkrebs auf Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom als singulärem Erstkarzinom im Stadium M0 beziehe. Einer Bundesauswertung des IQTIG zum Erfassungsjahr 2016 ist jedoch zu entnehmen, dass sich der Anteil auf alle Patientinnen mit Primärerkrankung und Histologie „invasives Mammakarzinom (Primärtumor)“ und abgeschlossener operativer Therapie und bekanntem HER2-Status bezieht [46], also nicht auf das Stadium M0 beschränkt ist. Dennoch ist der Anteil von 13,62 % in der Größenordnung plausibel: Einerseits liegt gemäß

Biomarker-Studie Roche im Stadium M0 ein lediglich geringfügig niedrigerer Anteil vor (12,1 %). Andererseits ergibt sich aus der Auswertung des TRM [39] für Patientinnen und Patienten im Stadium M0 ein lediglich geringfügig höherer Anteil. Der pU beziffert diesen Anteil mit 15 %. Eine eigene Berechnung auf Basis der Quelle [39] ergibt einen Anteil von $(841 + 317) / 8228 = 14,07 \%$.

Zu Schritt 4)

Die Rechenschritte inklusive Zwischenergebnisse stellt der pU für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung mit Pertuzumab infrage kommen, nicht dar.

Von der Zielpopulation der adjuvant behandelbaren Patientinnen und Patienten schließt der pU alle neoadjuvant behandelbaren aus. Es sind jedoch für das vorliegende Anwendungsgebiet diejenigen nicht auszuschließen, die zwar bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, bei denen jedoch zusätzlich eine adjuvante Behandlung indiziert ist. So ist der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) zu entnehmen, dass nach neoadjuvanter Behandlung und unzureichendem Ansprechen eine Mastektomie ± Rekonstruktion mit anschließender Chemotherapie ± Trastuzumab erfolgen kann [47]. Auch ist der Fachinformation von Pertuzumab [3] nicht zu entnehmen, dass Patientinnen und Patienten, die neoadjuvant behandelt wurden, nicht zusätzlich – sofern indiziert – adjuvant behandelt werden dürfen. Durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten, für die trotz neoadjuvanter Behandlung zusätzlich eine adjuvante Behandlung indiziert ist, unterschätzt der pU die Patientenzahlen in diesem Schritt.

Zu Schritt 5)

Für den vom pU veranschlagten Anteilswert von 64,1 % mit hohem Rezidivrisiko bei HER2-positivem frühem Brustkrebs besteht eine Unsicherheit: Es gingen in die Auswertung nicht nur adjuvant, sondern auch neoadjuvant behandelte Patientinnen und Patienten ein. Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Anteile mit hohem Rezidivrisiko zwischen beiden Populationen unterscheiden. Darüber hinaus ist unklar, wie früher Brustkrebs für diese Auswertung operationalisiert wurde.

Für die untere Grenze gibt der pU an, in der Biomarker-Studie Roche seien 155 Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs eingeschlossen, von denen 52,9 % ein hohes Rezidivrisiko aufwiesen. Für diese Zahlen besteht eine Unsicherheit, da sie der vom pU zitierten Quelle [38] nicht zu entnehmen sind.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko infrage kommen, bis zum Jahr 2023 jährlich leicht erhöht.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5.2 zu entnehmen. In der Nutzenbewertung wurden in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen und Patienten (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet (siehe Abschnitt 2.5.2). Zu Anteilen dieser Patientengruppen an der Zielpopulation liegen in Modul 3 A keine Angaben vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

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

Vom pU berücksichtigte Chemotherapieregime

Bei der Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs sowie der Kosten orientiert sich der pU sowohl für Pertuzumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie an den in der Tabelle 23 aufgeführten Therapieprotokollen aus der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY. Dies begründet der pU damit, dass ihm zufolge sich die Therapieprotokolle mit den in relevanten Leitlinien empfohlenen Schemata und Dosierungen decken.

Tabelle 23: Chemotherapieregime aus der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY

Chemotherapieregime mit Pertuzumab	Chemotherapieregime ohne Pertuzumab
FEC, Docetaxel, Trastuzumab + Pertuzumab	FEC, Docetaxel, Trastuzumab
FAC, Docetaxel, Trastuzumab + Pertuzumab	FAC, Docetaxel, Trastuzumab
EC, Docetaxel, Trastuzumab + Pertuzumab	EC, Docetaxel, Trastuzumab
AC, Docetaxel, Trastuzumab + Pertuzumab	AC, Docetaxel, Trastuzumab
Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab + Pertuzumab	Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab
FEC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab + Pertuzumab	FEC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab
FAC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab + Pertuzumab	FAC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab
EC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab + Pertuzumab	EC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab
AC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab + Pertuzumab	AC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab

AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid; EC: Epirubicin, Cyclophosphamid; FAC: 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid; FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; q1w: 1-mal pro Woche

Zusätzlich macht der pU Angaben für die Chemotherapieregime Doxorubicin, Cyclophosphamid (AC), Paclitaxel alle 3 Wochen, Trastuzumab ± Pertuzumab, die nicht Bestandteil der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY waren.

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Dosierungen mit den Empfehlungen der Fachinformationen abgeglichen. Ist einzelnen Fachinformationen für das jeweilige Chemotherapieregime keine Dosierungsempfehlung zu entnehmen, so wird auf Abweichungen zwischen den vom pU angegebenen Dosierungen und – sofern vorhanden – Dosierungsempfehlungen in Leitlinien geprüft.

Vom pU unberücksichtigte Chemotherapieregime

Es ist unklar, weshalb der pU die Behandlung mit Paclitaxel alle 3 Wochen auf die Vorbehandlung mit AC beschränkt. Der Fachinformation von Paclitaxel ist zur Dosierung zu entnehmen: „alle 3 Wochen für 4 Zyklen im Anschluss an eine [...] AC-Therapie“, wobei in der Fachinformation die Abkürzung AC für Anthrazykline und Cyclophosphamid steht [48]. Folglich kann Paclitaxel alle 3 Wochen auch nach allen anderen in Tabelle 23 aufgeführten Anthrazyklin-basierten Behandlungen angewendet werden. Dies sind

- 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid (FEC),
- 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid (FAC) und
- Epirubicin, Cyclophosphamid (EC).

Obwohl für Pertuzumab die Kombination mit einem Taxan nicht zwingend ist [3], berücksichtigt der pU keine Taxan-freien Therapieprotokolle. Dies begründet er damit, dass spezifische Empfehlungen der Leitlinien für die Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs Taxan-haltige Chemotherapieregime umfassten [43,44,49,50]. Auch berücksichtigt der pU die Kombination einer Anti-HER2-Therapie mit Docetaxel und Cyclophosphamid oder einer Monochemotherapie mit wöchentlich verabreichtem Paclitaxel nicht. Dies begründet er damit, dass diese Kombinationen bisher nur von Daten aus nicht vergleichenden Phase-II-Studien unterstützt würden, jedoch nicht in Leitlinien abgebildet seien. Für diese Behandlungsoptionen macht der pU somit keine Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten.

Angaben zu endokrinen Therapien

Bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus kann das Therapieschema zusätzlich eine endokrine Therapie umfassen. Hierzu macht der pU keine entsprechenden Angaben (Behandlungsdauer, Verbrauch, Kosten).

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe in den jeweiligen Chemotherapieregimen decken sich weitgehend mit den Fachinformationen und Leitlinien. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für Chemotherapieregime, die eine Anthrazyklin-basierte Behandlung umfassen, beträgt die Dauer der gesamten Behandlung – sofern kein Therapieabbruch im 1. Jahr vorliegt – mehr als 1 Jahr. Hierbei fällt ein Teil der Behandlung mit Trastuzumab ± Pertuzumab – also sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie – in das 2. Jahr. Der pU nimmt keine Aufteilung der Behandlung auf das 1. und 2. Jahr vor.

Für Pertuzumab und Trastuzumab gibt der pU jeweils 17 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr an, obwohl der Fachinformation von Pertuzumab bis zu 18 Behandlungen zu entnehmen sind [3]. Da Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab anzuwenden ist, können für beide Wirkstoffe in Kombination bis zu 18 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr anfallen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind gemäß Fachinformationen die folgenden Behandlungsdauern zusätzlich zu berücksichtigen, zu denen der pU keine Angaben macht:

- Trastuzumab an 52 Behandlungstagen (1-mal pro Woche statt ausschließlich alle 3 Wochen) [51]
- Docetaxel bei Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieregimen an 6 Behandlungstagen (6 statt maximal 4 Zyklen) [51]

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zur Dosierung der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe in den jeweiligen Chemotherapieregimen decken sich weitgehend mit den Fachinformationen. Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach dem Körpergewicht bzw. der Körperoberfläche richtet, legt der pU die Du Bois-Formel [52] sowie die Körpermaße der durchschnittlichen Bundesbürgerin (≥ 18 Jahre: 68,4 kg, 165 cm) gemäß Statistischem Bundesamt für das Jahr 2013 [53] zugrunde. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 verfügbar, die zum Stand des Dossiers noch nicht vorlagen (durchschnittliche Bundesbürgerin ≥ 18 Jahre: 68,7 kg, 166 cm) [54].

Sind den Fachinformationen für das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Dosierungsangaben zu entnehmen, zieht der pU die Dosierungen der Studie APHINITY heran. Abweichungen und Ergänzungen werden im Folgenden beschrieben und beziehen sich auf die Chemotherapieregime sowohl mit als auch – sofern nicht anders angegeben – ohne Pertuzumab.

Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel: höherer Verbrauch

Für diese Wirkstoffe kann bei einer höheren Anzahl an Behandlungstagen als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.1) ein höherer Verbrauch entstehen. Zusätzlich kann in Kombination mit Pertuzumab für Trastuzumab bei Injektion einer subkutanen Fixdosis von 600 mg alle 3 Wochen [3] ein höherer Verbrauch entstehen als vom pU angegeben, der lediglich den Verbrauch von Trastuzumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht ermittelt.

Carboplatin: mediane Dosierung aus Studie APHINITY

Für Carboplatin gibt der pU an, die Dosis werde anhand der Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verwendet. Die Berechnung der Dosis anhand der Calvert-Formel ist auch der Fachinformation von Carboplatin zu entnehmen [55]. Gemäß pU sei die GFR individuell sehr unterschiedlich und nehme ab einem Alter von 20 bis 30 Jahren um ca. 1 ml/min/1,73 m² pro Jahr ab, wobei dies der vom pU zitierten Quelle [56] nicht zu entnehmen ist. Zur Bestimmung des Verbrauchs von Carboplatin zieht der pU die mediane Dosierung für die Pertuzumab-haltigen Chemotherapieregime aus dem Pertuzumab-Arm und für die Chemotherapieregime ohne Pertuzumab aus dem Vergleichsarm der Studie APHINITY heran.

Paclitaxel alle 3 Wochen: Überschätzung der oberen Grenze des Verbrauchs

Für Paclitaxel alle 3 Wochen gibt der pU eine untere Grenze des Verbrauchs an, die der in der Fachinformation empfohlenen Dosis von 175 mg/m² Körperoberfläche entspricht [48]. Zusätzlich gibt der pU eine obere Grenze des Verbrauchs an, die er für eine Dosis von 225 mg/m² berechnet. Laut pU gehöre diese Dosis gemäß der S3-Leitlinie [44] ebenfalls zum Therapiestandard. Der Leitlinie ist diese Dosis jedoch nicht zu entnehmen. Für die vorliegende Bewertung wird daher für Paclitaxel alle 3 Wochen ausschließlich die Dosis von 175 mg/m² Körperoberfläche herangezogen, sodass die obere Grenze des vom pU ermittelten Verbrauchs für Paclitaxel alle 3 Wochen eine Überschätzung darstellt.

Fehlende Berücksichtigung des Verwurfs

Der pU berechnet jeglichen Verbrauch ohne Verwurf. Hierzu argumentiert er, die Arzneimittel seien für mehr als 1 Anwendungsgebiet zugelassen und würden regelmäßig verordnet; dies ermögliche eine Weiterverwendung derselben Packung für andere Patientinnen und Patienten. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt, da der pU nicht belegt, dass eine Weiterverwendung im Praxisalltag der Regelfall sei. Darüber hinaus weist der pU korrekt darauf hin, dass die medikamentenspezifische Haltbarkeit laut Fachinformation zu beachten ist. Teilweise wird darin auf die sofortige Verwendung und den nötigen Verwurf von Restmengen [51,57] oder den Verbrauch innerhalb sehr kurzer Zeitfenster nach Verdünnung (Docetaxel: 8 Stunden [58]) oder nach Anbruch der Durchstechflasche (Doxorubicin und Epirubicin: unmittelbar zu verwenden, höchstens 24 Stunden aufzubewahren [59,60]) hingewiesen. Insgesamt erfolgt daher die vorliegende Bewertung unter Berücksichtigung des Verwurfs. Dadurch liegt der Verbrauch für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Paclitaxel alle 3 Wochen (siehe oben) und Pertuzumab – höher als vom pU angegeben.

3.2.3 Kosten

Die vom pU angegebenen Kosten der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe geben für die von ihm veranschlagten Packungen den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2018 – von den abzuleitenden Rabatten bei Arzneimitteln mit Festbetrag abgesehen (siehe unten) – korrekt wieder. Es ist jedoch zu beachten, dass bei Berücksichtigung von Verwurf zu einem großen

Teil Packungen mit Wirkstoffstärken und Größen zu veranschlagen sind, die von den vom pU veranschlagten abweichen. Zusätzlich ist Folgendes zu beachten:

- Für Trastuzumab berücksichtigt der pU keine biosimilaren Antikörper. Er begründet dies damit, dass für sie keine Aussagen zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit getroffen werden könnten, und zitiert zu den 3 biosimilaren Antikörpern mit den Handelsnamen Kanjinti, Ontruzant und Herzuma jeweils die Summary of opinion der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) [61-63]. Die Argumentation des pU ist nicht nachvollziehbar, da in den von ihm zitierten Quellen jeweils eine gegenüber Herceptin (Handelsname des originalen Trastuzumab-Präparats) vergleichbare Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit angegeben ist. Folglich sind biosimilare Antikörper von Trastuzumab zu berücksichtigen.
- Für Docetaxel 160 mg berücksichtigt der pU nicht die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung.
- Die Herleitung des Rabatts für Arzneimittel mit Festbetrag (5-Fluorouracil und Doxorubicin) durch den pU ist inkorrekt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU den Fachinformationen entnimmt, stellt er zu einem großen Teil korrekt dar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Der pU gibt an, die maximal anfallenden Kosten darzustellen. Dies trifft jedoch für zusätzliche GKV-Leistungen, die für folgende Wirkstoffe notwendig sind, nicht zu:
 - Pertuzumab und Trastuzumab, falls die Behandlung in Kombination an 18 statt – wie vom pU angegeben – 17 Tagen erfolgt (siehe Abschnitt 3.2.1),
 - Trastuzumab, da der pU die Kosten für eine Überprüfung der Herzfunktion auch nach Behandlungsende alle 6 Monate für 24 Monate [51] nicht berücksichtigt,
 - Paclitaxel, da der pU die Kosten für die Begleitmedikationen Dexamethason und Diphenhydramin ohne Berücksichtigung von Verwurf veranschlagt,
 - Docetaxel bei Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieregimen, da der pU hierfür 4 Zyklen veranschlagt, obwohl auch 6 Zyklen möglich sind (siehe Abschnitt 3.2.1), und da er die Kosten für die Begleitmedikation Dexamethason veranschlagt (ohne Berücksichtigung von Verwurf), nicht jedoch für einen Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) (für beide Begleitmedikationen ist der Fachinformation eine kann-Formulierung zu entnehmen [58], sodass nicht alle Patientinnen und Patienten davon betroffen sind).

- Der pU veranschlagt bei AC und EC (jeweils dosisdicht) G-CSF und führt hierzu aus, dass dies der Empfehlung im Studienprotokoll der Studie APHINITY entspricht. Den Fachinformationen ist eine Gabe von G-CSF jedoch nicht zu entnehmen [59,60,64].
- Der pU setzt für G-CSF den Wirkstoff Pegfilgrastim an. Ein günstigerer G-CSF ist Lipegfilgrastim.
- Für Prämedikation, Infusionen und die nachfolgende Beobachtung werden in den Fachinformationen teilweise Zeiträume angegeben. Werden dabei jeweils die Obergrenzen der Zeiträume veranschlagt, können längere praxisklinische Betreuungen anfallen als vom pU angegeben.
- Die Operationalisierung und Häufigkeit einiger Untersuchungen ist in den Fachinformationen nicht konkretisiert. Hier nimmt der pU eigene Einschätzungen zur Operationalisierung (beispielsweise Farbduplex und Myokardszintigrafie) sowie zur Häufigkeit (Blut-, Leber- und Nierenkontrollen sowie Thorax-Aufnahmen) vor.
- Einige vom pU veranschlagte Leistungen sind den jeweiligen Fachinformationen nicht zu entnehmen (beispielsweise Elektrolyt-Überwachung für Docetaxel [58] und vor 1. Paclitaxel-Gabe; Überwachung der Leberfunktion vor und bei jeder Paclitaxel-Gabe [48]). Der pU nimmt an, dass die entsprechenden Werte in der klinischen Praxis bei jeder Gabe von Docetaxel bzw. Paclitaxel, Carboplatin bzw. FEC, EC, FAC bzw. AC getestet würden.
- Die Herleitung des Rabatts für Arzneimittel mit Festbetrag (Dexamethason, Diphenhydramin) durch den pU ist inkorrekt.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe berücksichtigt der pU weitgehend korrekt. Der pU stellt dabei die maximal anfallenden Kosten gemäß den Obergrenzen der von ihm veranschlagten Behandlungsdauern dar. Die Kosten können einerseits auch geringer ausfallen, wenn auch die Untergrenzen berücksichtigt werden. Andererseits können die Kosten auch höher ausfallen, wenn für Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel mehr Behandlungstage anfallen als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.1). Zusätzlich ist zu beachten, dass für Epirubicin als gebrauchsfertige Lösung ausschließlich dann eine Zubereitungspauschale anzusetzen ist, wenn eine Verdünnung erfolgt. Die Verdünnung ist für Epirubicin nicht zwingend [60].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe in den jeweiligen Chemotherapieregimen. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 26 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Die Arzneimittelkosten sind je Chemotherapieregime unterschätzt. Dies hat folgende Gründe:

- Der pU berücksichtigt nicht den Verwurf.
- Der pU berücksichtigt in der Summe für die Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieregime nicht die Kosten für FEC, FAC, EC bzw. AC. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Therapieschema benannt hat, das ggf. ein Anthrazyklin enthält, sind die zugehörigen Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen. Für die entsprechenden Therapieschemata, in denen zusätzlich das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab gegeben wird, sind zwecks Vergleichbarkeit ebenfalls die ggf. anfallenden Kosten für die Anthrazyklin-basierte Behandlung (FEC, FAC, EC bzw. AC) zu berücksichtigen.
- Der pU berücksichtigt in Kombination mit Pertuzumab für Trastuzumab nicht den höheren Verbrauch, der bei Injektion einer subkutanen Fixdosis von 600 mg alle 3 Wochen entsteht.

Die Arzneimittelkosten können zusätzlich steigen, wenn für Pertuzumab und Trastuzumab insgesamt 18 statt – wie vom pU – 17 Behandlungstage und für Docetaxel bei Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieregimen 6 statt – wie vom pU – maximal 4 Zyklen angesetzt werden (siehe Abschnitt 3.2.1).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Die Kosten für einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können höher ausfallen als vom pU angegeben, wenn die zugrunde liegenden Wirkstoffe häufiger verabreicht werden als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.1), die nach Therapieende anfallenden Kosten für Untersuchungen sowie für Begleitmedikation der Verwurf sowie teilweise längere praxis-klinische Betreuungen berücksichtigt werden. Der pU veranschlagt andererseits einige zusätzliche GKV-Leistungen, deren Notwendigkeit oder Häufigkeit den jeweiligen Fachinformationen nicht zu entnehmen ist. Somit können für diese GKV-Leistungen die Kosten niedriger oder höher ausfallen als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe gibt der pU weitgehend korrekt an. Die Kosten können niedriger bzw. höher liegen, wenn weniger bzw. mehr Behandlungstage anfallen als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitte 3.2.1 und 3.2.4). Zusätzlich ist zu beachten, dass für Epirubicin als gebrauchsfertige Lösung die Zubereitungspauschale bei einer Verdünnung anzusetzen ist, die jedoch nicht zwingend erfolgt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU zieht zunächst 5 % der Patientinnen und Patienten ab, die wegen Kontraindikationen, schlechtem Allgemeinzustand oder Ablehnung der Therapie keine Chemotherapie erhalten. Von den verbleibenden Patientinnen und Patienten zieht der pU 7 % ab, die die Chemotherapie nicht in Kombination mit Trastuzumab erhalten. Für 64 % der verbleibenden Patientinnen und Patienten geht der pU davon aus, dass sie tatsächlich in den ersten 12 Monaten nach Zulassung mit Pertuzumab behandelt werden, davon 97 % (897 bis 2183 Patientinnen und Patienten) ambulant und 3 % (28 bis 68 Patientinnen und Patienten) stationär. Für die ambulanten weist der pU die Jahrestherapiekosten für die GKV aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist potenziell unterschätzt unter der Annahme, dass die Unterschätzung nicht durch teilweise bestehende Unsicherheiten aufgewogen wird. Diese Bewertung hat folgende Gründe:

- Der pU berücksichtigt nicht diejenigen Patientinnen und Patienten, die vor dem aktuellen Jahr diagnostiziert wurden und im aktuellen Jahr die Kriterien des Anwendungsgebiets von Pertuzumab in der Adjuvanz erfüllen.
- Der pU schließt diejenigen Patientinnen und Patienten aus, die zwar bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, bei denen jedoch zusätzlich eine adjuvante Behandlung indiziert ist.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient sind je Chemotherapieregime unterschätzt, da der pU den Verwurf sowie ggf. in der Summe die Kosten für die Anthrazyklin-basierte Behandlung (FEC, FAC, EC bzw. AC) nicht berücksichtigt. Darüber hinaus dürfen Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel länger angewendet werden als vom pU angegeben. Zusätzlich kann in Kombination mit Pertuzumab der Verbrauch für Trastuzumab höher ausfallen als vom pU angegeben. Dadurch können die zugehörigen Kosten zusätzlich steigen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können in einigen Fällen höher bzw. niedriger liegen als vom pU angegeben. Der pU setzt für alle Lösungen mit Zytostatika und monoklonalen Antikörpern Kosten für die Herstellung der Zubereitung gemäß Hilfstaxe an. Dieses Vorgehen ist korrekt, wobei dies für Epirubicin als gebrauchsfertige Lösung ausschließlich dann zutrifft, wenn eine Verdünnung erfolgt.

Bei Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieregimen fällt ein Teil der Kosten, die durch Trastuzumab ± Pertuzumab entstehen, erst im 2. Jahr an.

Bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus kann das Therapieschema zusätzlich eine endokrine Therapie umfassen. Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten, die damit verbunden sind, stellt der pU nicht dar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pertuzumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

- in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab sind je nach Alter der Patientinnen und Patienten unterschiedlich.

Tabelle 24 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 24: Pertuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Therapie von HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend	<ul style="list-style-type: none">▪ Alter < 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt▪ Alter ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 25: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pertuzumab	Erwachsene mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ^b , die für eine adjuvante Behandlung infrage kommen, davon	3015 (1635–3979)	Die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten ist potenziell unterschätzt unter der Annahme, dass die Unterschätzung nicht durch teilweise bestehende Unsicherheiten aufgewogen wird. Diese Bewertung hat folgende Gründe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die vor dem aktuellen Jahr diagnostiziert wurden und im aktuellen Jahr die Kriterien des Anwendungsgebiets von Pertuzumab in der Adjuvanz erfüllen ▪ Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die zwar bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, bei denen jedoch zusätzlich eine adjuvante Behandlung indiziert ist
	< 65 Jahre	keine Angaben	-
	≥ 65 Jahre	keine Angaben	-
<p>a: Angaben des pU b: definiert als das Vorliegen einer nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Erkrankung [65] GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel ^a , zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b})	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar	
Chemotherapieregime mit Pertuzumab	Erwachsene mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ^d , die für eine adjuvante Behandlung infrage kommen		<p>Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der pU den Verwurf nicht berücksichtigt, ▪ der pU ggf. in der Summe die Kosten für die Anthrazyklin-basierte Behandlung (FEC, FAC, EC bzw. AC) nicht berücksichtigt, ▪ Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel länger angewendet werden dürfen als vom pU angegeben und ▪ in Kombination mit Pertuzumab der Verbrauch für Trastuzumab höher ausfallen kann als vom pU angegeben. <p>Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können in einigen Fällen höher bzw. niedriger liegen als vom pU angegeben. Außerdem fallen Kosten für die Zubereitung von Lösungen mit Zytostatika im Fall von Epirubicin ausschließlich dann an, wenn eine Verdünnung erfolgt.</p> <p>Bei Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieregimen fällt ein Teil der Kosten, die durch Trastuzumab ± Pertuzumab entstehen, erst im 2. Jahr an.</p> <p>Bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus kann das Therapieschema zusätzlich eine endokrine Therapie umfassen. Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten, die damit verbunden sind, stellt der pU nicht dar.</p>	
FEC, Docetaxel, Trastuzumab + Pertuzumab		98 352,71–100 181,91		
FAC, Docetaxel, Trastuzumab + Pertuzumab		98 920,34–100 748,54		
EC, Docetaxel, Trastuzumab + Pertuzumab		104 586,03–106 414,23		
AC, Docetaxel, Trastuzumab + Pertuzumab		105 165,86–106 994,06		
Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab + Pertuzumab		102 109,25		
FEC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab + Pertuzumab		101 238,42		
FAC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab + Pertuzumab		101 805,05		
EC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab + Pertuzumab		107 483,94		
AC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab + Pertuzumab		108 050,57		
AC, Paclitaxel (q3w), Trastuzumab + Pertuzumab		105 336,16–106 542,85		
Chemotherapieregime ohne Pertuzumab				
FEC, Docetaxel, Trastuzumab		46 306,31–48 134,51		
FAC, Docetaxel, Trastuzumab		46 872,94–48 701,14		
EC, Docetaxel, Trastuzumab	52 538,63–54 366,83			
AC, Docetaxel, Trastuzumab	53 118,46–54 946,66			
Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab	50 061,85			
FEC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab	49 191,02			
FAC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab	49 757,65			
EC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab	55 436,54			
AC, Paclitaxel (q1w), Trastuzumab	56 003,17			
AC, Paclitaxel (q3w), Trastuzumab	53 288,76–54 495,45			

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

a: Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie zieht der pU die Chemotherapieregime der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY sowie die Chemotherapieregime AC, Paclitaxel (q3w), Trastuzumab ± Pertuzumab heran. Der pU berücksichtigt ausschließlich Taxan-haltige Chemotherapieregime, obwohl für das zu bewertende Arzneimittel die Fachinformation von Pertuzumab Taxan-freie Chemotherapieregime nicht ausschließt [3].

b: Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.

c: Angaben des pU

d: definiert als das Vorliegen einer nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Erkrankung [3]

AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid; EC: Epirubicin, Cyclophosphamid; FAC: 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid; FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer; q1w: 1-mal pro Woche; q3w: alle 3 Wochen

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Diagnostik

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

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

Dauer der Behandlung

Brustkrebs im Frühstadium

[...]

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

Dosisanpassungen

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

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Roche. Perjeta: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 02.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
5. HealthEcon. DFS validation: short report of the systematic search in clinical trial registries and bibliographic databases. 2018.
6. Burzykowski T, Buyse M, Quinaux E, Saad ED, Squifflet P. Evaluation of disease-free survival and other time-to-event endpoints as surrogates for overall survival in the systemic therapy of HER-2-positive early breast cancer: statistical report 4 [unveröffentlicht]. 2018.
7. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, Quinaux E, Delalogue S, Mavroudis D et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant therapy of HER-2-positive, early breast cancer [Manuskript]. 2018.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
10. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, Te Velde A, Muller M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2756-2768.
11. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.

12. European Medicines Agency. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 28.03.2018]. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/a1ab/121b54404998e4e5d08044eb8f47a2364911.pdf>.
13. Jin L, Hua F, Cao Q. Reporting quality of randomized controlled trial abstracts published in leading laser medicine journals: an assessment using the CONSORT for abstracts guidelines. *Lasers Med Sci* 2016; 31(8): 1583-1590.
14. National Center for Biotechnology Information. PubMed help [online]. 26.07.2018 [Zugriff: 06.09.2018]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827>.
15. European Network for Health Technology Assessment. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness: version 1.1 [online]. 12.2016 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://eunetha.eu/sites/default/files/Guideline_Information_Retrieval_V1-1.pdf.
16. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, De Azambuja E, Dueck AC, Viale G et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1034-1042.
17. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol* 2015; 26(7): 1333-1340.
18. Spielmann M, Roche H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6129-6134.
19. Schneider BP, O'Neill A, Shen F, Sledge GW, Thor AD, Kahanic SP et al. Pilot trial of paclitaxel-trastuzumab adjuvant therapy for early stage breast cancer: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2198). *Br J Cancer* 2015; 113(12): 1651-1657.
20. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1273-1283.
21. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659-1672.
22. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673-1684.
23. Roche. Herceptin i.v.: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 02.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
25. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Brustdrüse (C50); Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner [online]. 11.2017 [Zugriff: 28.12.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. 27.03.2017 [Zugriff: 09.10.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.html.
27. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival. 2017.
28. Bremer Krebsregister. Jahresbericht 2016 des Bremer Krebsregisters [online]. [Zugriff: 20.12.2017]. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2016.pdf>.
29. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen 2014 [online]. 06.2017 [Zugriff: 20.12.2017]. URL: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2014/EKN%20JB2014_Gesamtbericht.pdf.
30. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters: Jahresbericht. 2015.
31. Institut für Krebsepidemiologie. Krebs in Schleswig-Holstein: Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011 [online]. 2014 [Zugriff: 20.12.2017]. URL: http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf.
32. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011 [online]. [Zugriff: 20.12.2017]. URL: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs_in_hessen_2015_0.pdf.
33. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz: Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2016 für das Diagnosejahr 2013 [online]. 11.2016 [Zugriff: 20.12.2017]. URL: http://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/Krebsregisterbericht_2016.pdf.

34. Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz, Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2010–2012 [online]. 20.12.2017. URL: <http://www.hamburg.de/contentblob/10723820/46beb74068606da80db4eb019796f86f/data/krebsdokumentation-2013-bis-2015.pdf>.
35. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Jahresbericht 2016 [online]. 03.2017 [Zugriff: 20.12.2017]. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR_Jahresbericht_2016.pdf.
36. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ et al. Breast cancer: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67(4): 290-303.
37. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Qualitätsreport 2016 [online]. [Zugriff: 14.12.2017]. URL: https://iqtig.org/downloads/ergebnisse/qualitaetsreport/IQTIG_Qualitaetsreport-2016.pdf.
38. Rüschoff J, Lebeau A, Kreipe H, Sinn P, Gerharz CD, Koch W et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany. Mod Pathol 2017; 30(2): 217-226.
39. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen: eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen [online]. 02.2016. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_18_20160301_subtypenM1Poster.pdf.
40. Roche Pharma. Pertuzumab (Perjeta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A: neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses [online]. 18.08.2015 [Zugriff: 08.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-940/2015-08-18_Modul3A_Pertuzumab.pdf.
41. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg. Datenbank des NCT Heidelberg: Abschlussbericht zu Projekt High RiskHER2 eBC HD. 2017.
42. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt [online]. 03.2017 [Zugriff: 04.07.2017]. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf.
43. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau: Leitlinie [online]. 01.2018 [Zugriff: 05.03.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.

44. Deutsche Krebsgesellschaft. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.0; AWMF-Register-Nummer: 032-045OL [online]. 12.2017 [Zugriff: 05.03.2018]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>.
45. Roche. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell Pertuzumab. 2018.
46. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016: Mammachirurgie; Qualitätsindikatoren [online]. 12.07.2017 [Zugriff: 06.09.2018]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/18n1mamma/QSKH_18n1-MAMMA_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf.
47. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5): v8-v30.
48. TEVA. Paclitaxel-GRY 6 mg/ml: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 02.07.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
49. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer: version 1.2018 [online]. In: *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 03.2018 [Zugriff: 03.04.2018]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
50. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. 10.03.2018 [Zugriff: 03.04.2018]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf.
51. F. Hoffmann-La Roche, Genentech. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer [online]. In: *Clinical Trials Peruvian Registry*. [Zugriff: 16.07.2018]. URL: <http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=092-11>.
52. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known: 1916. *Nutrition* 1989; 5(5): 303-311.
53. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der weiblichen Bevölkerung im Jahr 2013 in Deutschland [online]. 11.2014 [Zugriff: 27.07.2017]. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D.
54. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 01.08.2018 [Zugriff: 23.08.2018]. URL: www.gbe-bund.de.
55. Onkovis. Carboplatin onkovis 10 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 02.07.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

56. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch: Gesetzliche Krankenversicherung; (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 17. August 2017 (BGBl. I S.3214) geändert worden ist [online]. 17.08.2017 [Zugriff: 22.04.2018]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf.
57. Ribosepharm. Ribofluor: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 29.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
58. Axios Pharma. Docetaxel axios 20 mg/ml: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 29.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
59. TEVA. Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 29.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
60. Onkovis. Epirubicin onkovis 2 mg/ml: Injektionslösung; Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 29.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
61. European Medicines Agency. Ontruzant: trastuzumab; EMA/CHMP/532508/2017 [online]. 09.2017 [Zugriff: 03.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004323/WC500234791.pdf.
62. European Medicines Agency. Herzuma: trastuzumab; EMA/CHMP/774782/2017 [online]. 12.2017 [Zugriff: 03.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002575/WC500240426.pdf.
63. European Medicines Agency. Kanjinti: trastuzumab; EMA/CHMP/22098/2018 [online]. 03.2018 [Zugriff: 03.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004361/WC500246366.pdf.
64. Baxter Oncology. Endoxan: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 29.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
65. F. Hoffmann-La Roche. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer: study 1075429; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 27: Häufige UE (in der SOC oder im PT ≥ 20 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
APHINITY		
Gesamtrate UE	1782 (> 99,9)	1811 (99,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	929 (52,1)	875 (48,0)
Anaemie	493 (27,7)	424 (23,3)
Neutropenie	453 (25,4)	414 (22,7)
Augenerkrankungen	452 (25,4)	449 (24,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1686 (94,6)	1620 (88,9)
Obstipation	498 (27,9)	544 (29,9)
Diarrhoe	1252 (70,2)	812 (44,6)
Uebelkeit	1231 (69,0)	1180 (64,8)
Stomatitis	514 (28,8)	430 (23,6)
Erbrechen	600 (33,7)	565 (31,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1493 (83,7)	1463 (80,3)
Asthenie	372 (20,9)	365 (20,0)
Ermuedung	861 (48,3)	797 (43,7)
Schleimhautentzuendung	402 (22,5)	307 (16,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1078 (60,5)	1049 (57,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	466 (26,1)	435 (23,9)
Untersuchungen	749 (42,0)	792 (43,5)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	621 (34,8)	550 (30,2)
Appetit vermindert	421 (23,6)	367 (20,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1106 (62,0)	1173 (64,4)
Arthralgie	497 (27,9)	552 (30,3)
Myalgie	459 (25,7)	522 (28,6)
Erkrankungen des Nervensystems	1248 (70,0)	1208 (66,3)
Geschmacksstoerung	452 (25,4)	374 (20,5)
Kopfschmerz	396 (22,2)	416 (22,8)
Psychiatrische Erkrankungen	471 (26,4)	445 (24,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige UE (in der SOC oder im PT ≥ 20 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	844 (47,3)	778 (42,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1555 (87,2)	1514 (83,1)
Alopezie	1196 (67,1)	1211 (66,5)
Ausschlag	454 (25,5)	362 (19,9)
Gefaesserkrankungen	620 (34,8)	667 (36,6)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige SUE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
APHINITY		
Gesamtrate SUE	508 (28,5)	444 (24,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	191 (10,7)	186 (10,2)
Febrile Neutropenie	151 (8,5)	143 (7,8)
Neutropenie	19 (1,1)	21 (1,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	124 (7,0)	110 (6,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	86 (4,8)	57 (3,1)
Diarrhoe	41 (2,3)	14 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	45 (2,5)	53 (2,9)
Fieber	26 (1,5)	36 (2,0)
Herzerkrankungen	36 (2,0)	28 (1,5)
Herzinsuffizienz	25 (1,4)	12 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (1,2)	26 (1,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (1,5)	17 (0,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (1,7)	13 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (1,3)	16 (0,9)
Gefaesserkrankungen	16 (0,9)	19 (1,0)
Untersuchungen	19 (1,1)	15 (0,8)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
APHINITY		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	219 (12,3)	219 (12,0)
Untersuchungen	42 (2,4)	65 (3,6)
Auswurfraction verkleinert	32 (1,8)	48 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	50 (2,8)	38 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	42 (2,4)	15 (0,8)
Diarrhoe	26 (1,5)	6 (0,3)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Für schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 liegen im Dossier des pU keine vollständigen Daten zu SOC und PT für die relevante Teilpopulation vor. Tabelle 30 zeigt die häufigsten schweren UE für die Gesamtpopulation der Studie. Die Gesamtrate der schweren UE für die relevante Teilpopulation wird in Abschnitt 2.4.3 berichtet.

Tabelle 30: Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 ; in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 2364 ^b	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 2405 ^b
APHINITY		
Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	1518 (64,2)	1379 (57,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	781 (33,0)	715 (29,7)
Neutropenie	385 (16,3)	377 (15,7)
Febrile Neutropenie	286 (12,1)	266 (11,1)
Anaemie	163 (6,9)	113 (4,7)
Leukopenie	103 (4,4)	105 (4,4)
Thrombozytopenie	26 (1,1)	27 (1,1)
Untersuchungen	378 (16,0)	374 (15,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	228 (9,6)	230 (9,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	111 (4,7)	76 (3,2)
Auswurfraction verkleinert	38 (1,6)	42 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	379 (16,0)	224 (9,3)
Diarrhoe	232 (9,8)	90 (3,7)
Uebelkeit	57 (2,4)	60 (2,5)
Erbrechen	55 (2,3)	43 (1,8)
Stomatitis	53 (2,2)	25 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	184 (7,8)	154 (6,4)
Ermuedung	92 (3,9)	61 (2,5)
Asthenie	32 (1,4)	41 (1,7)
Schleimhautentzuendung	40 (1,7)	17 (0,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	172 (7,3)	148 (6,2)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstörungen	125 (5,3)	57 (2,4)
Hypokaliaemie	45 (1,9)	16 (0,7)
Dehydratation	28 (1,2)	5 (0,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 ; in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

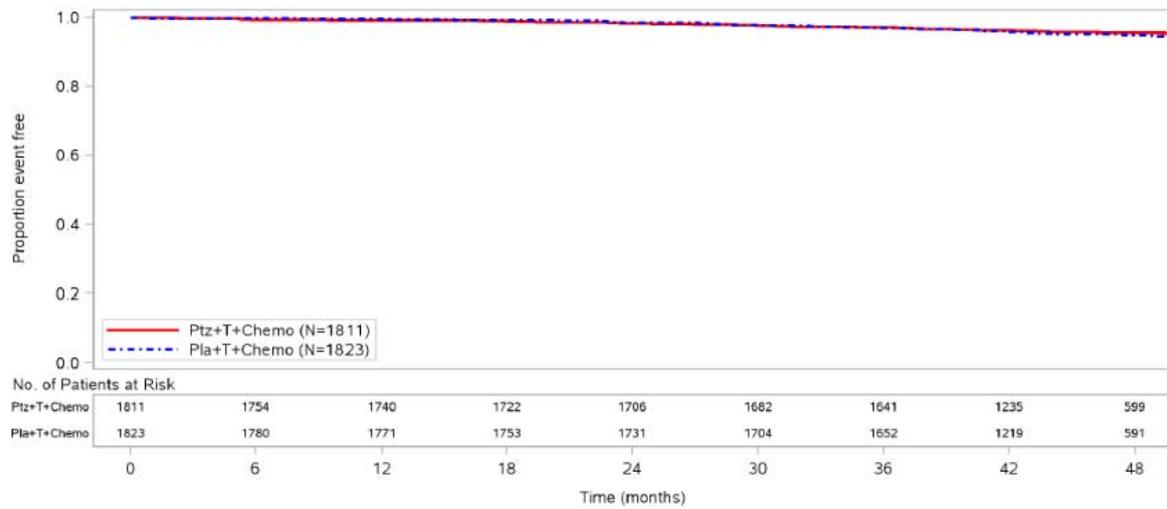
Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 2364 ^b	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 2405 ^b
Erkrankungen des Nervensystems	103 (4,4)	79 (3,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	87 (3,7)	57 (2,4)
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	28 (1,2)	10 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	61 (2,6)	79 (3,3)
Myalgie	22 (0,9)	31 (1,3)
Arthralgie	21 (0,9)	27 (1,1)
Gefaesserkrankungen	49 (2,1)	62 (2,6)
Hypertonie	31 (1,3)	41 (1,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	43 (1,8)	58 (2,4)
Menstruation unregelmässig	24 (1,0)	35 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	43 (1,8)	34 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (1,5)	28 (1,2)
Herzerkrankungen	34 (1,4)	26 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	24 (1,0)	17 (0,7)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: In den Anhangstabellen des Studienberichts werden UE mit Grad ≥ 3 getrennt nach Art der Chemotherapie berichtet, wobei sich die Patientenzahlen zu 2362 bzw. 2404 pro Behandlungsarm aufaddieren. Die Prozentangaben in der Tabelle beziehen sich auf die im Tabellenkopf genannte Anzahl von Patienten, die laut Angabe des pU das Safety Set darstellen.		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Subgruppen nach geografischer Region für SUE

Tabelle 31: Subgruppen (SUE, Merkmal geografische Region) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
APHINITY						
Nebenwirkungen						
SUE						
Geografische Region						
USA / Kanada	262	65 (24,8)	252	71 (28,2)	0,88 [0,66; 1,18]	0,388
Westeuropa	814	261 (32,1)	824	226 (27,4)	1,17 [1,01; 1,36]	0,041
Asien / Pazifik	482	133 (27,6)	517	114 (22,1)	1,25 [1,01; 1,55]	0,043
Lateinamerika	42	14 (33,3)	45	6 (13,3)	2,50 [1,06; 5,90]	0,037
Andere	183	35 (19,1)	184	27 (14,7)	1,30 [0,82; 2,06]	0,257
Gesamt						0,104
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven



Pla: Placebo; Ptz: Pertuzumab; T: Trastuzumab

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, RCT, direkter Vergleich, Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.