

IQWiG-Berichte – Nr. 177

**Pertuzumab –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-10
Version: 1.0
Stand: 27.06.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pertuzumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.03.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-10

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Monika Nothacker, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdiger
- Andreas Gerber-Grote
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Kirsten H. Herrmann
- Ulrike Lampert
- Regine Potthast
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Pertuzumab, Mammatumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Pertuzumab, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	24
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	24
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	25
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	27
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	27
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	28
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	28
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	29
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	29
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	30
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	34
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	34
2.7.2.3.2 Studienpool	35
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	36
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	37
2.7.2.4.3 Ergebnisse	39

2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	42
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	43
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	43
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	43
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	43
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	44
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	44
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	44
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	44
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	45
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	45
3	Kosten der Therapie	46
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	46
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	46
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	46
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	46
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	49
3.2.1	Behandlungsdauer	49
3.2.2	Verbrauch	49
3.2.3	Kosten.....	49
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	50
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	50
3.2.6	Versorgungsanteile	51
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	51
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	52

4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	52
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	52
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	53
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	53
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	53
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
6	Literatur	57
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen	60
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	61

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Pertuzumab	8
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Trastuzumab / Docetaxel	9
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Trastuzumab / Docetaxel.....	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel	12
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation nach Art der Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel.....	15
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel.....	16
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel	17
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel ...	18
Tabelle 11: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel	19
Tabelle 12: Subgruppen: Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Merkmal Ethnie (naive Proportionen), RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel	23
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Trastuzumab / Docetaxel.....	25
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel für Patienten mit viszeraler Metastasierung	26
Tabelle 15: Pertuzumab: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	27
Tabelle 16: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Pertuzumab	28
Tabelle 17: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	53
Tabelle 18: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	53
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	54
Tabelle 20: Nebenwirkungen, naive Proportionen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel.....	60

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCS	Breast Cancer Subscale
CLEOPATRA	Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ER	estrogen receptor (Östrogen Rezeptor)
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	hazard ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDR	incidence density ratio (Inzidenzdichteverhältnis)
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	independent review facility
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
ORR	overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PgR	Progesteron Rezeptor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TOI-PFB	Trial Outcome Index – Physical / Functional / Breast
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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2013 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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 ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<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	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Taxan (Docetaxel, Paclitaxel) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-positivem metastasiertem Brustkrebs sowie im Vergleich zu einer Strahlentherapie bei Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung ist eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie eingegangen.

Ergebnisse

Für die Bewertung lag eine relevante Studie vor (die CLEOPATRA-Studie), die Zulassungsstudie von Pertuzumab. Die CLEOPATRA Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten. Patienten mit metastasiertem Brustkrebs stellten dabei den überwiegenden Anteil (98 %) der Studienpopulation dar. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel oder Placebo / Trastuzumab / Docetaxel zugeteilt. Insgesamt wurden 808 Patienten randomisiert.

In der CLEOPATRA-Studie waren zwar auch Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs ohne vorherige anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung eingeschlossen (19 von 808 Patienten, 2 %). Die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Trastuzumab / Docetaxel) entspricht jedoch nicht der vom G-BA für diese Teilpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie). Aussagen zum Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA waren somit nicht möglich. Zusätzlich ist diese Teilpopulation der Studie zu klein, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu führen. Daher beziehen sich die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse ausschließlich auf die Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die CLEOPATRA-Studie als niedrig eingestuft, sodass grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet werden konnten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor, da die Endpunkte zum einen auf einer nicht validierten Version des FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer) basieren und zum anderen teilweise post-hoc definiert wurden. Auch für die Endpunkte zu UEs lagen keine verwertbaren Daten vor. Ausschlaggebend dafür ist die unterschiedlich lange Behandlungs- und Beobachtungszeit in den beiden Behandlungsarmen der Studie. In der Pertuzumabgruppe wurden die Patienten im Schnitt ca. 6 Monate länger beobachtet als in der Vergleichsgruppe. Darüber hinaus fehlt eine Auswertung der UE in den Patientengruppen, die sich hinsichtlich des Nutzens unterscheiden (viszerale vs. nicht viszerale Metastasierung).

Mortalität (Endpunkt Gesamtüberleben)

Die Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo / Trastuzumab / Docetaxel.

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich der Art der Erkrankung, d. h. der Lokalisation der Metastasen (Interaktionstest: $p = 0,014$). Deshalb war eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten mit viszeraler bzw. nicht viszeraler Metastasierung notwendig.

Die Effektrichtung war in den beiden Subgruppen gegenläufig. Bei Patienten mit viszeraler Metastasierung (Befall von inneren Organen wie Lunge oder Leber) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel gegenüber der Vergleichstherapie. Bei Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung (Befall von beispielsweise Knochen, Lymphknoten, Haut oder Weichteilen) gibt es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel allein für Patienten mit viszeraler Metastasierung vor. Für Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Morbidität

Im Dossier des pU waren keine Daten zur Morbidität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel bezüglich des Endpunkts Morbidität ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen im Dossier des pU keine verwertbaren Daten vor.

Da für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch die Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung) belegt ist, ist es notwendig, zu prüfen, ob es eine solche Effektmodifikation auch für die Schadenendpunkte gibt. Im Fall einer Effektmodifikation muss die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden in den Subgruppen nach Metastasierungsstatus getrennt durchgeführt werden.

Der pU legt im Dossier für die Schadenendpunkte keine Subgruppenanalysen nach Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung) vor. Es bleibt damit unklar, ob für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse die Ergebnisse der Gesamtpopulation der CLEOPATRA Studie herangezogen werden können oder ob Subgruppenergebnisse nach Art der Erkrankung betrachtet werden müssen. Eine Beurteilung des Schadens von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel ist deshalb nicht möglich.

Darüber hinaus stellen die vom pU vorgelegten Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation (und damit auch Beobachtungsdauern) in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 18,5 Monate im Pertuzumabarm und 12,4 Monate im Vergleichsarm) keine adäquate Auswertung dar.

Eine qualitative Betrachtung der naiven Proportionen der unerwünschten Ereignisse zeigt, dass ein größerer Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel möglich ist. Im Fall eines statistisch signifikanten Nachteils von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel ist trotz der Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab ein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausgeschlossen. Ein solcher Nachteil wurde z. B. für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Es verbleibt damit ein möglicher größerer Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel, der wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten aber nicht abschließend bewertbar ist. Insgesamt ist keine Aussage zum Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel möglich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für die beiden Teilpopulationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt voneinander dargestellt.

HER2-positiver metastasierter Brustkrebs

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab / Docetaxel wie folgt bewertet:

Patienten mit viszeraler Metastasierung

Für Patienten mit viszeraler Metastasierung verbleibt in der Gesamtschau auf Endpunktebene ein positiver Effekt. Dieser besteht in einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Für die Endpunkte auf Schadensseite liegen keine adäquaten Auswertungen für Patienten mit viszeraler Metastasierung vor. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Pertuzumab lässt sich nicht ausschließen.

Da die Effektgröße des Zusatznutzens für den Endpunkt Mortalität die Grenze für ein erhebliches Ausmaß klar unterschreitet, wird bei der vorliegenden Datenlage nicht davon ausgegangen, dass ein möglicher Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel den Zusatznutzen infrage stellt. Gleichzeitig besteht wegen der unzureichenden Auswertungen zu Schadenendpunkten eine erhöhte Unsicherheit. Daher wird der Zusatznutzen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Damit gibt es für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel.

Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung

Für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit nicht viszeraler Metastasierung gibt es auf Endpunktebene keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Auch hier liegen für die Endpunkte auf Schadensseite keine adäquaten Auswertungen vor. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Pertuzumab lässt sich nicht ausschließen.

Insgesamt ist für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit nicht viszeraler Metastasierung ein Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel nicht belegt.

HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs

Für Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs lagen keine Daten für einen Vergleich von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel mit einer Strahlentherapie im Dossier vor. Somit ist der Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel bei HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs im Vergleich zur Strahlentherapie nicht belegt.

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

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Pertuzumab wurde gemäß Zulassung [3] für folgende Indikationen durchgeführt: Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. Pertuzumab ist ausschließlich in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zugelassen.

Aus dem Anwendungsgebiet leiten sich 2 Teilpopulationen ab, für die der G-BA jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Die Teilpopulationen sind unter der Angabe der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien in Tabelle 2 dargestellt.

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab, da er keine separate Betrachtung der genannten Teilpopulationen vornimmt, sondern den Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation gegenüber Trastuzumab / Docetaxel ableitet.

Da der pU die Abweichung bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausreichend begründet, wird die Dossierbewertung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ohne Begrenzung der Studiendauer.

Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Pertuzumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Teilpopulation 1: HER2-positiver metastasierter Brustkrebs^a	Trastuzumab + Taxan (Docetaxel, Paclitaxel)	Trastuzumab + Docetaxel
Teilpopulation 2: HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs^a	Strahlentherapie	
a: Patienten, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pertuzumab (bis zum 10.12.2012 abgeschlossene Studien)
- Recherche in Studienregistern zu Pertuzumab (letzte Suche am 09.01.2013)

Eigene Recherchen:

- Recherche in Studienregistern zu Pertuzumab zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 15.04.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab für die Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool. Für die Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs lag keine Studie zum Vergleich von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie) vor.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgelistete Zulassungsstudie CLEOPATRA (Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab) eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Trastuzumab / Docetaxel

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CLEOPATRA	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

HER2-positiver metastasierter Brustkrebs

In die CLEOPATRA-Studie sind fast ausschließlich Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs ohne vorherige anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung eingeschlossen worden (789 von 808 Patienten, 98 %). Daher wird der Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Trastuzumab + Taxane [Docetaxel, Paclitaxel]) in der vorliegenden Bewertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie bewertet.

Der pU schließt die Studie CLEOPATRA ebenfalls in seine Bewertung ein. Allerdings leitet der pU den Zusatznutzen von Pertuzumab nicht separat für die genannte Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, sondern für die gesamte Studienpopulation ab.

HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs

Zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs lag keine relevante Studie vor.

In der CLEOPATRA-Studie waren – zu einem geringen Anteil – auch Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs ohne vorherige anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung eingeschlossen (19 von 808 Patienten, 2 %). Die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Trastuzumab / Docetaxel) entspricht jedoch nicht der vom G-BA für diese Teilpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie). Zusätzlich ist diese Teilpopulation der Studie zu klein, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu führen. Aussagen zum Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA waren somit nicht möglich.

Diese Einschätzung weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU schließt die Studie CLEOPATRA ein und beschreibt den Zusatznutzen von Pertuzumab auch in der Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs gegenüber der Vergleichstherapie der Studie (Trastuzumab / Docetaxel).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dokuments und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung Nutzenbewertung bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Trastuzumab / Docetaxel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CLEOPATRA	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, international, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor keine Chemotherapie oder biologische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.	Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel (N = 402) Placebo / Trastuzumab / Docetaxel (N = 406) Teilpopulationen: metastasierter Brustkrebs (n = 787) lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs (n = 19) keine Angabe (n = 2)	Behandlungsphase: bis Krankheitsprogress, nicht zu beherrschender Toxizität oder Studienende durch Sponsor Beobachtungsphase: nach Beendigung der Studienbehandlung bis zum Tod, Kontaktverlust, Rückziehung der Einwilligung oder Studienende durch Sponsor	Asien, Europa (einschließlich Deutschland), Nordamerika, Südamerika Studienphase 1 2/2008 – 5/2011 Studienphase 2 5/2011 – 5/2012 Studienphase 3 seit 5/2012 Analyse des OS nach 385 Todesfällen	Primär: Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRF (PFS) Sekundär: Gesamtüberleben (OS), Unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>BCS: breast cancer subscale des FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast cancer); HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IRF: independent review facility; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; OS: overall survival; PFS: progression free survival; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
CLEOPATRA	Pertuzumab: Startdosis 840 mg/kg, weitere Dosierung 420 mg/kg, i.v. Infusion alle 3 Wochen Trastuzumab: Startdosis 8 mg/kg, weitere Dosierung 6 mg/kg, i.v. Infusion alle 3 Wochen Docetaxel: 75 mg/m ² , i.v. Infusion alle 3 Wochen für mindestens 6 Zyklen Docetaxel konnte nach Einschätzung des Prüfarztes bei tolerierbarer Toxizität auf 100 mg/m ² erhöht werden	Placebo: i.v. Infusion alle 3 Wochen Trastuzumab: Startdosis 8 mg/kg, weitere Dosierung 6 mg/kg, i.v. Infusion alle 3 Wochen Docetaxel: 75 mg/m ² , i.v. Infusion alle 3 Wochen für mindestens 6 Zyklen Docetaxel konnte nach Einschätzung des Prüfarztes bei tolerierbarer Toxizität auf 100 mg/m ² erhöht werden	supportive care Die Patienten erhielten eine umfassende unterstützende Behandlung, einschließlich Bluttransfusionen, Antibiotika etc., gemäß dem Behandlungs- standard
i.v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Die CLEOPATRA Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde vom pU gesponserte Zulassungsstudie, die derzeit in der 3. Studienperiode (nach 2. Interimsanalyse) weitergeführt wird. Die Studie ist multizentrisch angelegt und wird in westlichen Industrienationen sowie Ländern Asiens und Lateinamerikas durchgeführt. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten. Patienten mit metastasiertem Brustkrebs stellten dabei den überwiegenden Anteil der Studienpopulation dar (390 von 402 Patienten [97 %] im Pertuzumabarm vs. 397 von 406 [98 %] im Vergleichsarm). Die Patienten wurden stratifiziert nach dem vorherigen Behandlungsstatus und nach Region im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel oder Placebo / Trastuzumab / Docetaxel zugeteilt. Insgesamt wurden 808 Patienten randomisiert (402 Patienten im Pertuzumabarm; 406 Patienten im Vergleichsarm).

Während der Studie wurden mehrere Datenschnitte durchgeführt: Der 1. Datenschnitt (Mai 2011, Ende der 1. Studienperiode) wurde nach 381 Fällen von Krankheitsprogression durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurden die finale konfirmatorische Analyse des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) und eine Interimsanalyse für das Gesamtüberleben durchgeführt. Ein Jahr später (Mai 2012, Ende der 2. Studienperiode) erfolgte nach einem 2. Datenschnitt eine weitere Interimsanalyse des Gesamtüberlebens. Da zu diesem Zeitpunkt der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen mit ausreichender Effektstärke statistisch signifikant war, wurde die Studie entblindet und den Patienten des Vergleichsarms ein Cross-Over in den Pertuzumabarm gestattet (Studienperiode 3). Die zweite Interimsanalyse des Gesamtüberlebens war damit zugleich die finale konfirmatorische Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Studienperiode 3 wird derzeit

weitergeführt bis 385 Todesfälle aufgetreten sind. Sie wird voraussichtlich im Laufe des Jahres 2013 enden.

Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe – Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel – wurden gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus verabreicht. Das bedeutet für Pertuzumab eine Startdosis von 840 mg/kg i.v., gefolgt von 420 mg/kg i.v. alle 3 Wochen. Trastuzumab wurde mit einer Startdosis von 8 mg/kg i.v. eingesetzt, gefolgt von 6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen. Docetaxel wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² i.v. alle 3 Wochen für mindestens 6 Zyklen verabreicht. Bei tolerierbarer Toxizität konnte die Dosis auf 100 mg/m² erhöht werden. Die Dosierung von Pertuzumab und Trastuzumab sollte im Folgenden konstant gehalten werden. Sofern die Gabe von Docetaxel aufgrund von Toxizität unterbrochen werden musste, konnte die Therapie mit Pertuzumab und Trastuzumab fortgeführt werden.

Tabelle 6 und Tabelle 7 zeigen die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel

Charakteristika Kategorie	Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel N = 402	Placebo / Trastuzumab / Docetaxel N = 406
CLEOPATRA		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	53,4 (10,9)	53,5 (11,4)
Median (Min, Max)	54,0 (22,8)	54,0 (27,9)
Geschlecht w / m [%]	100 / 0	99,5 / 0,5
Art der Erkrankung, n (%)		
nicht viszeral	88 (21,9)	90 (22,2)
viszeral	314 (78,1)	316 (77,8)
Metastasen / Rezidiv, n (%) ^a		
lokal rezidivierende Erkrankung	11 (2,7)	8 (2,0)
metastatische Erkrankung	390 (97,0)	397 (98,0)
ohne Angabe	1 (0,2)	1 (0,2)
Ethnie, n (%)		
Kaukasisch	245 (60,9)	235 (57,9)
Asiatisch	128 (31,8)	133 (32,8)
Afro-Amerikanisch	10 (2,5)	20 (4,9)
Sonstige	19 (4,7)	18 (4,4)
Region, n (%)		
Europa	154 (38,3)	152 (37,4)
Asien	125 (31,1)	128 (31,5)
Nordamerika	67 (16,7)	68 (16,7)
Südamerika	56 (13,9)	58 (14,3)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	274 (68,2)	248 (61,1)
1	125 (31,1)	157 (38,7)
2	3 (0,7)	0 (0)
3	0 (0)	1 (0,2)
a: eigene Berechnung auf Basis der gesamten Studienpopulation ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

In die Studie wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Allerdings war der Anteil der Männer mit nur 2 Patienten (0,5 %) in der Vergleichsgruppe sehr gering. Hinsichtlich Alter, Herkunft oder Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung) bestanden zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Unterschiede. Die Patienten waren im Mittel 53 Jahre alt. Etwa 40 % der Patienten kamen aus Europa, ein Drittel aus Asien und die übrigen aus Nord- und Südamerika. Zum

überwiegenden Teil (ca. 60 %) waren die Patienten kaukasischer Herkunft und zu einem weiteren Drittel asiatischer Herkunft. Die Krebserkrankung war bei ca. 78 % der Patienten viszeral, das heißt es waren viszerale Organe wie Leber oder Lunge betroffen. Bei den übrigen Patienten waren nicht viszerale Organe wie Haut, Knochen oder Gehirn betroffen.

Der Allgemeinzustand der Patienten, bestimmt mittels ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Status, war insgesamt gut. Über 90 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen wiesen einen ECOG Status von 0 oder 1 auf. Dabei war der Anteil der Patienten mit einem Status 0 in der Pertuzumabgruppe mit 68 % etwas höher als in der Vergleichsgruppe (61 %).

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation nach Art der Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel

Charakteristika Kategorie	Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel N = 402	Placebo / Trastuzumab / Docetaxel N = 406
CLEOPATRA		
Vorheriger Behandlungsstatus, n (%)		
(Neo-)adjuvante Behandlung	184 (45,8)	192 (47,3)
De novo	218 (54,2)	214 (52,7)
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab, n (%)		
Ja	47 (11,7)	41 (10,1)
Vorherige neo-adjuvante Chemotherapie oder biologische Therapie, n (%)		
Ja	50 (12,4)	57 (14,0)
Vorherige adjuvante Chemotherapie oder biologische Therapie, n (%)		
Ja	165 (41,0)	172 (42,4)
Vorherige Behandlung mit Taxanen, n (%)		
Docetaxel	34 (8,5)	38 (9,4)
Paclitaxel	54 (13,4)	57 (14,0)
Taxane (nicht spezifiziert)	1 (0,2)	0 (0)
N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Hinsichtlich der Vorbehandlung bestanden keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CLEOPATRA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die CLEOPATRA-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung zur Teilpopulation von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UE
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - häufigste UE des CTCAE-Grad ≥ 3 ($> 3\%$; Leukopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Anämie, Diarrhö, Ermüdung (Fatigue), linksventrikuläre Dysfunktion)

Daten zur Morbidität lagen nicht vor.

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

Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate (ORR) werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da weder die im Dossier postulierte Patientenrelevanz (beide Endpunkte wurden in dieser Studie ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben) noch die Validität einer Surrogateigenschaft dargelegt wurde. Die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität können nicht herangezogen werden, da sie zum einen auf einer nicht validierten Version des Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer (FACT-B) basieren und zum anderen teilweise post-hoc definiert wurden. Weitere Erklärungen hierzu sind in Abschnitt 2.7.2.4.3 zu finden. Die Auswertungen zu UE konnten nicht herangezogen werden, weil die Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen unterschiedlich lang war und weil keine Auswertungen für die Subgruppe der Patienten mit Zusatznutzen vorlagen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	Häufige UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3^a$
CLEOPATRA	ja	nein ^b	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c
a: Häufigkeit > 3 % in mindestens einem Behandlungsarm b: Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden erhoben, sind aber nicht verwertbar; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung c: Daten zu UE wurden erhoben, sind aber nicht verwertbar; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis							

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	Häufige UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3^a$
CLEOPATRA	niedrig	niedrig	⁻ _b	⁻ _b	⁻ _b	⁻ _b	⁻ _b	⁻ _b
a: Häufigkeit > 3 % in mindestens einem Behandlungsarm b: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis								

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte zu UEs lagen keine verwertbaren Daten vor. Ausschlaggebend dafür ist die unterschiedlich lange Behandlungs- und Beobachtungszeit in den beiden Behandlungsarmen der Studie. Unerwünschte Ereignisse wurden erhoben bis die Patienten die Studie abbrachen oder aufgrund einer Krankheitsprogression oder wegen Toxizität die Behandlung beendet wurde. In der Pertuzumabgruppe wurden die Patienten im Schnitt ca. 6 Monate länger beobachtet als in der Vergleichsgruppe. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungszeit und Beobachtungsdauer können in der Pertuzumabgruppe mehr unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund eines UEs auftreten als in der Vergleichsgruppe. Es liegt damit eine Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab vor.

Die Interpretation der Ergebnisse hängt von der beobachteten Effektrichtung ab. Im Falle eines Vorteils für Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel hinsichtlich unerwünschter Ereignisse muss davon ausgegangen werden, dass der wahre Effekt möglicherweise größer ist. Auch bei statistisch nicht signifikanten Ergebnissen zwischen der Pertuzumabgruppe und dem Vergleichsarm könnte die Verzerrung durch die längere Beobachtungsdauer in der Pertuzumabgruppe höchstens einen Nachteil der Vergleichstherapie verdecken – es ist nicht möglich, dass der wahre Effekt einen Nachteil von Pertuzumab zeigt. Zeigt die verzerrte Auswertung hingegen einen statistisch signifikanten Nachteil von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel, würde ein Effekt zwar eher überschätzt, es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass der wahre Effekt tatsächlich zum Nachteil von Pertuzumab ausfällt. Insgesamt stellen über naive Proportionen geschätzte relative Risiken hier keine adäquate Auswertung dar. Weitere Erläuterungen hierzu sind in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 zu finden.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse zum Vergleich Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel und Placebo / Trastuzumab / Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Zudem wurden Angaben aus Modul 5 des Dossiers ergänzt.

Für die Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs lagen keine Daten zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie) vor.

Tabelle 11: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel		Placebo / Trastuzumab / Docetaxel		Pert / Trast / Doce vs. Pla / Trast / Doce
CLEOPATRA					
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtpopulation	402	n. e. [42; n. e.] ^a	406	37,6 [34; n. e.]	0,66 [0,52; 0,84] ^b < 0,001
Subgruppen nach Art der Erkrankung					
viszerale Metastasierung	314	k. A. ^c	316	k. A. ^c	0,57 [0,44; 0,74] k. A.
nicht viszerale Metastasierung	88	k. A. ^d	90	k. A. ^d	1,42 [0,71; 2,84] k. A.
Interaktion: p = 0,014					
Morbidität			Keine verwertbaren Daten		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Keine verwertbaren Daten		
Nebenwirkungen			Keine verwertbaren Daten		
a: Medianes Überleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht					
b: Stratifiziert nach vorheriger Behandlung und Region					
c: Anteil der verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt in der Subgruppe mit viszeraler Metastasierung: Pertuzumabarm 29,9 %, Vergleichsarm 44,3 %					
d: Anteil der verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt in der Subgruppe mit nicht viszeraler Metastasierung: Pertuzumabarm 21,6 %, Vergleichsarm 15,6 %					
Doce: Docetaxel; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; Pert: Pertuzumab; Pla: Placebo; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Trast: Trastuzumab					

Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für die CLEOPATRA-Studie nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der aus der CLEOPATRA-Studie einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die Teilpopulation von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs. Der pU legt keine Daten zur Behandlung von Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie) vor.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel ergab in der Gesamtpopulation der Studie eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo / Trastuzumab / Docetaxel.

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich der Art der Erkrankung, d.h. der Lokalisation der Metastasen (Interaktionstest: $p = 0,014$). Deshalb war eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten mit viszeraler bzw. nicht viszeraler Metastasierung notwendig.

Die Effektrichtung war in den beiden Subgruppen gegenläufig. Bei Patienten mit viszeraler Metastasierung (Befall von inneren Organen wie Lunge oder Leber) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel gegenüber der Vergleichstherapie. Bei Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung (Befall von beispielsweise Knochen, Lymphknoten, Haut oder Weichteilen) gibt es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel allein für Patienten mit viszeraler Metastasierung vor. Für Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Morbidität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur Morbidität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel bezüglich des Endpunkts Morbidität ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Ein Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen im Dossier des pU keine verwertbaren Daten vor.

Da für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch die Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung) belegt ist, ist es notwendig, zu prüfen, ob es eine solche Effektmodifikation auch für die Schadenendpunkte gibt. Im Fall einer Effektmodifikation muss die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden in den Subgruppen nach Metastasierungsstatus getrennt durchgeführt werden.

Der pU legt im Dossier für die Schadenendpunkte keine Subgruppenanalysen nach Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung) vor. Es bleibt damit unklar, ob für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse die Ergebnisse der Gesamtpopulation der CLEOPATRA-Studie herangezogen werden können oder ob Subgruppenergebnisse nach Art der Erkrankung betrachtet werden müssen. Eine Beurteilung des Schadens von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel ist deshalb nicht möglich.

Darüber hinaus stellen die vom pU vorgelegten Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation (und damit auch Beobachtungsdauern) in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 18,5 Monate im Pertuzumabarm und 12,4 Monate im Vergleichsarm) keine adäquate Auswertung dar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Eine qualitative Betrachtung der naiven Proportionen der unerwünschten Ereignisse zeigt, dass ein größerer Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel möglich ist. Im Fall eines statistisch signifikanten Nachteils von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel ist trotz der Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab ein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausgeschlossen. Ein solcher Nachteil wurde z. B. für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet (siehe die naiven Proportionen zu UE in Anhang A, Tabelle 20 und die Subgruppenanalysen zu SUE weiter unten).

Es verbleibt damit ein möglicher größerer Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel, der wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten aber nicht abschließend bewertbar ist. Insgesamt ist keine Aussage zum Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel möglich.

Subgruppen

Um mögliche Effektunterscheide zwischen Patientengruppen aufzudecken, wurden die Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie für den Endpunkt Gesamtüberleben hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation – zusätzlich zur Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung), die bereits oben beschrieben wurde – durch folgende Merkmale untersucht:

- vorausgehender Behandlungsstatus (de novo / adjuvant oder neoadjuvante Behandlung)
- Region (Europa, Nordamerika, Südamerika, Asien)
- Alter (<65 / ≥65) und (<75 / ≥75)
- Ethnie (kaukasisch / afro-amerikanisch / asiatisch / weitere)
- ER / PgR-Status (ER und / oder PgR positiv / ER und PgR negativ / unbekannt)
- vorherige (neo-)adjuvante Taxanbehandlung (ja / nein)
- vorherige (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab (ja / nein)

Die Schadenendpunkte wurden anhand folgender Subgruppenmerkmale untersucht:

- Region (Europa, Nordamerika, Südamerika, Asien)
- Alter (< 65 / ≥ 65 und < 75 / ≥ 75),
- Ethnie (kaukasisch / afro-amerikanisch / asiatisch / weitere)

Zu den Subgruppenanalysen für die Schadenendpunkte ist kritisch anzumerken, dass keine Untersuchungen der Effektmodifikation durch die Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung) vorliegen, obwohl es für dieses Merkmal einen Beleg für eine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben gibt.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Die Interaktionstests lagen aus dem Dossier vor.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich außer für die bereits oben beschriebene Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung) keine Effektmodifikation.

Unerwünschte Ereignisse

Die Bewertung der vorgelegten Subgruppenmerkmale für die unerwünschten Ereignisse zeigte eine einzige Interaktion. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Ethnie (Interaktionstest: $p = 0,026$). Die Effektschätzer in den Subgruppen weisen auf einen Vorteil von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel für Patienten mit afro-amerikanischen Hintergrund hin, während in den anderen

Subgruppen (Kaukasier, Asiaten, Sonstige) ein Nachteil von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel sichtbar wird.

Wenn man die Subgruppen mit gleichgerichtetem Effekt – Asiaten, Kaukasier und Sonstige – zusammenfasst und den Afro-Amerikanern gegenüberstellt, ergibt sich ebenfalls ein Beleg für eine Effektmodifikation durch diese Subgruppen (Interaktionstest: $p = 0,035$). Dabei ist die zusammengefasste Subgruppe der Patienten asiatischer, kaukasischer und sonstiger Ethnie homogen (p -Wert des Interaktionstests $0,452$). Für die Bewertung wird der Gesamtschätzer der homogenen Subgruppe herangezogen. In dieser Subgruppe zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel (RR [95 %-KI]: $1,36 [1,10; 1,67]$). Damit verbleibt für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein möglicher größerer Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel, der aber wegen des hohen Verzerrungspotenzials aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht abschließend bewertbar ist.

Tabelle 12: Subgruppen: Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Merkmal Ethnie (naive Proportionen), RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel

Studie Merkmal Subgruppe	Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel		Placebo / Trastuzumab / Docetaxel		Pert / Trast / Doce vs. Pla / Trast / Doce	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
CLEOPATRA						
Gesamt	408	148 (36,3)	396	115 (29,0)	1,25 [1,02; 1,53]	0,029
Ethnie						
Kaukasisch	250	75 (30,0)	226	56 (24,8)	1,21 [0,90; 1,63]	0,203
Asiatisch	128	61 (47,7)	133	40 (30,1)	1,58 [1,15; 2,17]	0,004
Afro- Amerikanisch	10	2 (20,0)	20	12 (60,0)	0,33 [0,09; 1,21]	0,058
Sonstige	20	10 (50,0)	17	7 (41,2)	1,21 [0,59; 2,49]	0,600
					Interaktion:	0,026
Homogene Subgruppe der Patienten asiatischer, kaukasischer und sonstiger Ethnie						
Gesamt	398	146 (36,7)	376	103 (27,4)	1,36 [1,10; 1,67]	0,004
Ethnie						
Kaukasisch	250	75 (30,0)	226	56 (24,8)	1,21 [0,90; 1,63]	0,203
Asiatisch	128	61 (47,7)	133	40 (30,1)	1,58 [1,15; 2,17]	0,004
Sonstige	20	10 (50,0)	17	7 (41,2)	1,21 [0,59; 2,49]	0,600
					Interaktion:	0,452
Doce: Docetaxel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Pert: Pertuzumab; Pla: Placebo; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; Trast: Trastuzumab						

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilfragestellung auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [4].

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

HER2-positiver metastasierter Brustkrebs

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Für Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung gibt es keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen. Für weitere Endpunkte (insbesondere auch für die Endpunkte zum Schaden) stehen keine verwertbaren Daten zur Verfügung. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Trastuzumab / Docetaxel

Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Trastuzumab / Docetaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Art der Erkrankung - viszerale Metastasierung	HR: 0,57 [0,44; 0,74] Median: k. A. p-Wert = k. A. Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie Überlebensdauer KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
nicht viszerale Metastasierung	HR: 1,42 [0,71; 2,84] Median: k. A. p-Wert = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität	Keine verwertbaren Daten verfügbar	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar	
Nebenwirkungen	Keine verwertbaren Daten verfügbar	
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben des pU in den Studienunterlagen; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls</p>		

HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs

Für Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs hat der pU keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie) vorgelegt.

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Teilpopulationen von Patienten mit HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs und HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs getrennt dargestellt.

HER2-positiver metastasierter Brustkrebs

Patienten mit viszeraler Metastasierung

Tabelle 14 fasst für Patienten mit viszeraler Metastasierung die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel für Patienten mit viszeraler Metastasierung

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Überlebensdauer: Gesamtmortalität)	Keine Aussage möglich

Auf der Grundlage der verfügbaren, beziehungsweise verwertbaren Ergebnisse verbleibt für Patienten mit viszeraler Metastasierung in der Gesamtschau auf Endpunktebene ein positiver Effekt. Dieser besteht in einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Für die Endpunkte auf Schadensseite liegen keine adäquaten Auswertungen für Patienten mit viszeraler Metastasierung vor. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Pertuzumab lässt sich nicht ausschließen.

Da die Effektgröße des Zusatznutzens für den Endpunkt Mortalität die Grenze für ein erhebliches Ausmaß klar unterschreitet, wird bei der vorliegenden Datenlage nicht davon ausgegangen, dass ein möglicher Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel den Zusatznutzen infrage stellt. Gleichzeitig besteht wegen der unzureichenden Auswertungen zu Schadenendpunkten eine erhöhte Unsicherheit. Daher wird der Zusatznutzen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Damit gibt es für Patienten HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel.

Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung

Für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit nicht viszeraler Metastasierung gibt es auf Endpunktebene keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Auch hier liegen für die Endpunkte auf Schadensseite keine adäquaten Auswertungen vor. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Pertuzumab lässt sich nicht ausschließen.

Insgesamt ist für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit nicht viszeraler Metastasierung ein Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel nicht belegt.

HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs

Für Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs lagen keine Daten für einen Vergleich von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel mit einer Strahlentherapie im Dossier vor (siehe Abschnitt 2.3.1). Somit ist der

Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel bei HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs im Vergleich zur Strahlentherapie nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die beiden Teilpopulationen in der Bewertung von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel ergibt sich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Pertuzumab: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Teilpopulation 1: Behandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs		
mit viszeraler Metastasierung	Trastuzumab + Taxan (Docetaxel)	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
mit nicht viszeraler Metastasierung	Trastuzumab + Taxan (Docetaxel)	Zusatznutzen nicht belegt
Teilpopulation 2: Behandlung des HER2-positiven lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs		
	Strahlentherapie	Zusatznutzen nicht belegt

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beansprucht für beide Teilpopulationen einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

CLEOPATRA

Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(2): 109-119.

Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010; 10(6): 489-491.

Roche. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs. placebo + trastuzumab + docetaxel in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer: research report no. 1046288; study WO20698-TOC4129g; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Roche. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs. placebo + trastuzumab + docetaxel in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer: research report no. 1053649; study WO20698-TOC4129g; update clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Roche. Zusätzliche Analysen zur CLEOPATRA-Studie (WO20698) [unveröffentlicht]. 2013.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Bestehende Zulassung

Pertuzumab ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus dem Anwendungsgebiet leiten sich 2 Teilpopulationen ab. Diese sind in Tabelle 16 unter Angabe der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und der vom pU benannten Vergleichstherapie dargestellt.

Tabelle 16: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Pertuzumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Teilpopulation 1 HER2-positiver metastasierter Brustkrebs	Trastuzumab + Taxan (Docetaxel, Paclitaxel)	Trastuzumab + Docetaxel
Teilpopulation 2 HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs	Strahlentherapie	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind inkonsistent. In Modul 3 benennt der pU für die beiden Teilpopulationen 1 und 2 jeweils Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel (und nicht mit Paclitaxel) als Vergleichstherapie. Gemäß der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien in Modul 4 möchte der pU jedoch auch Studien mit Trastuzumab plus Paclitaxel als Vergleichstherapie einschließen.

Für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (Teilpopulation 1) schränkt der pU nach seinen Angaben in Modul 3 die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ein, da er ausschließlich die Kombination von Trastuzumab mit Docetaxel vorsieht. Der pU begründet diese Einschränkung nicht, er hebt sie mit der Fragestellung der Bewertung und mit den Einschlusskriterien für die Bewertung sogar wieder auf. Die vorliegende Bewertung wird im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Trastuzumab plus [Docetaxel, Paclitaxel]) durchgeführt.

Für Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs (Teilpopulation 2) weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab, der für diese Teilpopulation eine Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie vorsieht. Insgesamt stimmt der pU dem G-BA dahingehend zu, dass die Evidenz für Therapien zur Behandlung des lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebses sehr limitiert ist und sich auch die Aussagen von Leitlinien zur Strahlentherapie und zur systemischen Therapie auf begrenzte Evidenz stützen.

Der pU legt keine Daten vor, die eine gleiche oder bessere Eignung der Therapie mit Trastuzumab + Docetaxel gegenüber einer Strahlentherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs zeigen. In der vorliegenden Bewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Strahlentherapie) für Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs verwendet.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Vorgehen:

Für die Dossierbewertung werden die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Teilpopulationen 1 und 2 herangezogen. Dies ist:

- Trastuzumab plus Taxan (Docetaxel, Paclitaxel) für erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation 1)
- Strahlentherapie für erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation 2)

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel) für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs zu bewerten, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. Der pU nimmt die Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien ohne Begrenzung der Studiendauer und unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte vor.

Der Fragestellung des pU wird nur zum Teil gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Population

Der pU gibt an, den Zusatznutzen von Pertuzumab (plus Trastuzumab plus Docetaxel) für die gemäß Fachinformation definierte Zielpopulation abzuleiten.

Diesem Vorgehen wird gefolgt. Allerdings wird die Zielpopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund der unterschiedlichen Therapieoptionen und den daraus folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in 2 Teilpopulationen unterteilt.

- Teilpopulation 1: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben
- Teilpopulation 2: Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben

Vergleichstherapie

Die Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Bewertung.

Endpunkte

Der pU führt verschiedene Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der Endpunkte unter Einbeziehung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Vorgehen:

- Die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab in der Kombination mit Trastuzumab und Paclitaxel wird für die Teilpopulation 1 (HER2-positiver metastasierter Brustkrebs) und Teilpopulation 2 (HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs) gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Dies ist Trastuzumab plus Docetaxel für Teilpopulation 1 und Strahlentherapie für Teilpopulation 2.

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 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Dieser Methode wird gefolgt.

Studiendesign

Die Angaben des pU zum Studiendesign befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, die eingeschlossene Studie gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die Angaben des pU zu Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) des Dossiers.

Der pU gibt an, die Studienpopulation durch wesentliche demografische Daten und weitere Charakteristika zu beschreiben ohne die konkreten Patientencharakteristika zu nennen. Die in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) dargestellten Parameter sind insgesamt ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Endpunkte

Die Angaben des pU zu Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) des Dossiers.

Der pU führt als patientenrelevante Endpunkte das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, das Tumorsprechen (Gesamtansprechrate), die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse an.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung, und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen, werden ebenfalls in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt an auf studienübergreifende Sensitivitätsanalysen zu verzichten, wenn weniger als 2 Studien vorliegen. In diesem Fall sollen gemäß den Angaben des pU auf Einzelstudienebene verschiedene Auswertungen der Ergebnisse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse angeführt werden. Dieser Methodik wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Die betrachteten Effektmodifikatoren wurden hinreichend genau beschrieben. Die Nichtdurchführung von Subgruppenanalysen bzgl. Geschlecht wird angemessen begründet.

Der pU beschreibt, welche präspezifizierten und post-hoc definierten Subgruppenanalysen in der CLEOPATRA-Studie für die Endpunkte IRF (independent review facility)-bewertetes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben analysiert wurden. Die vom pU genannten Merkmale umfassen: Alter, Ethnie, Region, vorausgehender Behandlungsstatus, Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung), Immunhistochemie (IHC)-HER2-Status, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-Status, Östrogenrezeptor (ER) / Progesteronrezeptor (PgR)-Status, ECOG, Dosisescalation mit Docetaxel auf 100 mg/m², Vorbehandlung mit Trastuzumab, Vorbehandlung mit Taxan, Lokalrezidiv.

Diese Subgruppenanalysen hat der pU post-hoc auch für die weiteren Nutzenendpunkte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt und in Modul 4 berichtet. Für das Merkmal Lokalrezidiv stellt der pU dabei jedoch lediglich den p-Wert des Interaktionstests dar. Für den Endpunkt „Verschlechterung des BCS-Score“ werden keine Interaktionstests dargestellt.

Für die Schadenendpunkte schränkt der pU die zu untersuchenden Effektmodifikatoren auf die Merkmale Alter und Ethnie ein. Eine ausreichende Begründung für diese Beschränkung findet sich nicht. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten sollte nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da sie für alle patientenrelevanten Endpunkte sinnvoll ist. Die vorliegende Bewertung wird insbesondere dadurch eingeschränkt, dass es für die Schadenendpunkte keine Untersuchungen der Effektmodifikation durch die Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung) gibt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt der pU jedoch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht. Er begründet dies mit dem Vorhandensein von Multiplizität bei der großen Anzahl durchgeführter Interaktionstests und illustriert dies anhand kombinatorischer Überlegungen: die beobachtete Anzahl der signifikanten Interaktionstests unterschreitet die theoretisch rein zufällig zu erwartende Anzahl, woraufhin der pU sämtliche Interaktionstests als Zufallsbefunde einstuft. Dieser Argumentation wird aus verschiedenen Gründen nicht gefolgt. Zum einen ist der pU nicht konsistent in seiner Argumentation, als dass er einerseits richtigerweise unterschiedlichen Subgruppenanalysen eine unterschiedliche Ergebnissicherheit beimisst (z. B. a priori vs. post-hoc), andererseits diese unterschiedliche Ergebnissicherheit in seinen kombinatorischen Überlegungen aber nicht weiter berücksichtigt. Zudem verwendet der pU in seinen kombinatorischen Überlegungen auch nicht relevante Endpunkte und Effektmodifikatoren. Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass die sozialrechtliche Notwendigkeit besteht, alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifische Besonderheiten explizit zu berücksichtigen (siehe Methoden des Instituts, Abschnitt 7.1.6 [5]).

Die Auswahl der Subgruppenanalysen wird im Folgenden kommentiert: Das Alter wird aufgrund der sozialrechtlichen Notwendigkeit gemäß § 139a Abs. 2 SGB V relevant. Es werden beide vom pU genannten prädefinierten Trennpunkte (65 und 75 Jahre) berücksichtigt. Darüber hinaus werden der vorausgehende Behandlungsstatus, Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung), ER / PgR-Status, vorherige (neo-)adjuvante Taxanbehandlung und vorherige (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab als Ausprägung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums berücksichtigt. Weiterhin werden die Ethnie und die Region betrachtet, um mögliche Unterschiede im Metabolismus oder zwischen Behandlungsstandards zu berücksichtigen.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Vorgehen:

In der Nutzenbewertung werden Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen herangezogen:

- vorausgehender Behandlungsstatus (de novo / adjuvante oder neoadjuvante Behandlung)
- Region (Europa, Nordamerika, Südamerika, Asien)
- Alter (< 65 / ≥ 65) und (< 75 / ≥ 75)
- Ethnie (kaukasisch / afro-amerikanisch / asiatisch / weitere)
- Art der Erkrankung (viszerale / nicht viszerale Metastasierung)
- ER / PgR-Status (ER und / oder PgR positiv / ER und PgR negativ / unbekannt)
- vorherige (neo-)adjuvante Taxanbehandlung (ja / nein)
- vorherige (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab (ja / nein)

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

HER2-positiver metastasierter Brustkrebs

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Pertuzumab war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Der pU hat zu Recht auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel:

Es ist fraglich, ob die Suche in dem Firmenregister „Roche Trial Protocol Registry and Results Database“ auch abgeschlossene Studien beinhaltete. Eine Überprüfung der Suche nach abgeschlossenen und laufenden Studien ergab 33 Treffer. Zum Vergleich ergab die Suche des pU lediglich 14 Treffer.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und International Clinical Trials Registry Platform

(ICTRP) Search Portal sowie im Firmenregister „Roche Trial Protocol Registry and Results Database“ durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Pertuzumab identifiziert.

HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs

Zum Studienpool für die Teilpopulation mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs hat der pU keine separate Suche durchgeführt.

Der pU gibt bei Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs die zweckmäßige Vergleichstherapie Trastuzumab plus Taxan (Docetaxel, Paclitaxel) an. Damit weicht der pU von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Strahlentherapie, ab.

Die Informationsbeschaffung des pU ist zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der vom pU dargestellte Studienpool enthält die randomisierte kontrollierte Studie CLEOPATRA, in der Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel mit Placebo / Trastuzumab / Docetaxel verglichen wird. Der pU zieht diese Studie heran, um den Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel gegenüber Trastuzumab / Docetaxel für die gesamte Zielpopulation abzuleiten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Pertuzumab-Zielpopulation jedoch in 2 Teilpopulationen unterteilt: Patienten mit metastasiertem Brustkrebs (Teilpopulation 1) und Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs (Teilpopulation 2). Dabei sollten die Patienten in beiden Teilpopulationen jeweils zuvor noch keine anti-HER“-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

In die CLEOPATRA-Studie waren überwiegend Patienten mit metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen (787 von 808 Patienten; 97 %). Daher wurde diese Studie für die Teilpopulation 1 zur Ableitung des Zusatznutzens von Pertuzumab / Docetaxel / Trastuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Trastuzumab plus Taxan [Docetaxel, Paclitaxel]) in die Bewertung eingeschlossen.

Für die Teilpopulation der Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs (Teilpopulation 2) legt der pU keine relevante Studie vor. In der CLEOPATRA-Studie waren zwar Patienten dieser Teilpopulation eingeschlossen (19 von 808 Patienten, 2 %), aber die Studie wurde nicht gegenüber der vom G-BA für diese Teilpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie) durchgeführt wurde. Die Studie war

daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pertuzumab für diese Teilpopulation zu treffen.

Neben der CLEOPATRA-Studie benennt der pU noch 3 weitere Studien, in denen gemäß den Angaben des pU ebenfalls die Zielpopulation von Pertuzumab untersucht wurde (MARIANNE, PERTAIN, EORTC-75111-10114). Diese 3 Studien sind jedoch noch nicht beendet. Darüber hinaus wird Pertuzumab in keiner der 3 Studien in der zulassungskonformen Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel eingesetzt. Entsprechend schließt der pU die genannten Studien in seine Bewertung nicht ein. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

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 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die CLEOPATRA-Studie ist noch nicht abgeschlossen und befindet sich derzeit in ihrer 3. Studienperiode (06/2012 bis Ende 2013) bis insgesamt 385 Todesfälle aufgetreten sein werden. Die geplante finale konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts IRF-bewertetes PFS wurde mit dem ersten Datenschnitt zum 13. Mai 2011 durchgeführt. Zum gleichen Zeitpunkt wurde eine erste Interimsanalyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben durchgeführt. Eine zweite Interimsanalyse des Gesamtüberlebens war 1 Jahr nach dem ersten Datenschnitt geplant. Zum Zeitpunkt dieses 2. Datenschnitts (14. Mai 2012) war der Effekt des Gesamtüberlebens so groß, dass die für diese Interimsanalyse prädefinierten Kriterien für statistische Signifikanz erreicht wurden. Daher erfolgte zum 2. Datenschnitt die finale konfirmatorische Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben. Danach wurde die Studie entblindet und ein Cross-Over ermöglicht. Eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens zum Studienende nach dem Auftreten von 385 Todesfällen soll lediglich deskriptiv sein.

Der pU stellt in Modul 4 die Ergebnisse zu den Endpunkten PFS, ORR und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum 1. Datenschnitt dar (13. Mai 2011). Für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist dieser Datenschnitt nicht nachvollziehbar. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde gemäß den Angaben im Protokoll der Studie mittels des FACT-B-Fragebogens zu jeder Tumorbewertung erhoben, das bedeutet alle 9 Wochen, bis zur Krankheitsprogression, längstens bis zum 12. April 2012. Ab diesem Zeitpunkt erfolgten keine Tumorbewertungen mehr für die Studie. Demnach müssen für den 2. Datenschnitt am 14. Mai 2012 durchaus weitere Daten zur Lebensqualität vorliegen, die aber auch im Studienbericht nicht dokumentiert werden.

Da die Endpunkte PFS und ORR in der vorliegenden Bewertung nicht als patientenrelevante Endpunkte angesehen werden (siehe Abschnitte 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4), erfolgt für diese keine weitere Kommentierung der vom pU gewählten Auswertzeitpunkte.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse stellt der pU in Modul 4 des Dossiers die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt dar. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird für den Nutzenendpunkt Mortalität gefolgt, nicht jedoch für die Endpunkte zu UEs. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die in Modul 4 vorgelegten Ergebnisse für die Endpunkte zu UE werden entgegen der Bewertung des pU aufgrund der stark abweichenden Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen als hoch verzerrt angesehen. Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 18,5 Monate im Pertuzumabarm und 12,4 Monate im Vergleichsarm. Die UE wurden in der Studie nur bis zum Zeitpunkt 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung dokumentiert. Die vom pU über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken für die Endpunkte zu UE stellen aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer (und damit auch Beobachtungsdauer) keine adäquate Auswertung dar und finden daher nur eingeschränkte Berücksichtigung in der Nutzenbewertung. Im Falle von statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Pertuzumab oder aber nicht statistisch signifikanten Unterschieden kann aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab eine Aussage dahingehend abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Pertuzumab nicht möglich ist. Liegt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pertuzumab vor, kann hieraus keine Aussage abgeleitet werden, ein größerer Schaden von Pertuzumab ist aber möglich.

In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. Diese liegen nicht vor. Eine alternative Analyse, die den unterschiedlichen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation zumindest teilweise Rechnung trägt, ist die Auswertung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis bzw. die Gesamtzahl von Ereignissen pro Zeiteinheit (z. B. 100 Patientenjahre) auf Basis der Zeit bis zu einem Ereignis. Zu einigen

Endpunkten legt der pU teilweise als zusätzliche Auswertung die Rate von Ereignissen pro Patientenjahr vor ohne jedoch ein Effektmaß zum Vergleich der Behandlungsgruppen anzugeben. Derartige Analyseverfahren kommen streng genommen nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten bzw. Poisson-verteilten Ereignissen infrage. In der Praxis kann dies jedoch häufig nur bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszeiten als geeignete Approximation angesehen werden.

Um diese patientenbasierten zeitadjustierten Analysen selbst zu berechnen, fehlt die Information der Zeit bis zu einem Ereignis. Da für seltene Ereignisse die Summe der Zeit unter Behandlung als Approximation für die Summe der Zeit bis zu einem Ereignis dienen kann, kann für diese Ereignisse die Rate der Patienten mit Ereignissen pro Patientenjahr (Inzidenzdichte) selbst berechnet werden. Als zugehöriges Effektmaß wird das Inzidenzdichteverhältnis (IDR) verwendet. Aufgrund der Unsicherheit der Approximation muss jedoch auch für alle Endpunkte zu UE, für die das IDR berechnet werden könnte, von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Für die Endpunkte, die in die vorliegende Bewertung eingingen, wurde das IDR nicht berechnet, weil keine Auswertungen zur Effektmodifikation der Schadenendpunkte durch die Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung) vorlagen und damit nicht überprüfbar war, ob die vorliegenden Daten der Gesamtpopulation der Studie für die Bewertung der unerwünschten Ereignisse geeignet waren (siehe Abschnitt 2.4).

Für die Ergebnisse zur linksventrikulären Dysfunktion zeigte sich eine zusätzliche Unsicherheit. Im Dossier bzw. im Studienbericht gab es verschiedene Operationalisierungen von Ereignissen einer linksventrikulären Dysfunktion. Zum Einen legte der pU innerhalb der Auswertung der UE auch Daten zur linksventrikulären Dysfunktion vor, darunter u.a. die Fälle von UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Fälle von linksventrikulärer Dysfunktion sind nach CTCAE ab Grad 3 symptomatisch und damit relevant. Zusätzlich wurden Daten einer weiteren Dokumentation von Fällen symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion durch den Prüfarzt präsentiert. Aus diesen Fällen wurden wiederum die Fälle mit CTCAE-Grad ≥ 3 beschrieben. Es bleibt unklar, wieso die letztgenannte Operationalisierung weniger Fälle aufweist als die Gesamtheit der von den Prüfarzten dokumentierten linksventrikulären Dysfunktionen, die ebenfalls symptomatisch waren. Eine weitere Auswertung von Fällen symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion nach Adjudizierung durch ein Endpunkt-Komitee war nicht aussagekräftig, weil diese Bewertung nach den Informationen im Studienbericht mit der ersten Interimsanalyse eingestellt wurde und deshalb nicht alle Fälle abdeckte. Insgesamt können die Daten wegen der Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Operationalisierungen nicht für die Dossierbewertung herangezogen werden.

Einige wenige UEs, darunter kardiale Ereignisse oder symptomatische linksventrikuläre Dysfunktion jeglicher Ursache, wurden gemäß Studienprotokoll noch über die Behandlungsphase hinaus dokumentiert. Fälle von symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion sollten dabei über einen Zeitraum von weiteren 3 Jahren dokumentiert werden. Bis zum 2. Datenschnitt (Mai 2012) waren in dieser Beobachtungsphase 5 weitere Fälle von

linksventrikulärer Dysfunktion aufgetreten (4 [1,0 %] in der Pertuzumabgruppe und 1 [0,3 %] in der Vergleichsgruppe).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Ergebnisse der Studie CLEOPATRA werden für die Endpunkte zum Schaden als potenziell hoch verzerrt eingestuft.
- Für die Endpunkte zum Schaden werden die vom pU über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern zwischen den Gruppen nur eingeschränkt berücksichtigt. Die Ergebnisse zur linksventrikulären Dysfunktion können nicht herangezogen werden, weil das Dossier für verschiedene Operationalisierungen diskrepante Angaben enthält.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1, 2.7.2.2 und 2.7.2.4.1 bereits beschrieben, wurden einige Endpunkte, Messinstrumente und Analysen, die im Dossier beschrieben werden, bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Nutzenendpunkte

- Gesamtüberleben: eingeschlossen
- progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der pU beschreibt, dass Therapieentscheidungen in der Onkologie von der Krankheitsprogression abhängig gemacht werden. Da eine optimale Behandlung der Erkrankung patientenrelevant sei und nach Auffassung des pU im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren sei, sieht der pU das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt.

Es ist richtig, dass eine optimale Behandlung der Erkrankung relevant für Patienten ist. Diese Feststellung begründet jedoch nicht, dass ein Parameter, der zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, geeignet ist, einen patientenrelevanten Therapieeffekt eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben. Das progressionsfreie Überleben wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Da der pU keine Unterlagen zur Validierung des Surrogats vorlegt, geht die Auswertung dieses Endpunkts nicht in die Bewertung ein.

- Gesamtansprechrates (ORR): nicht eingeschlossen

Das Tumoransprechen wird im Dossier als vollständiges oder partielles Ansprechen operationalisiert jeweils bestimmt durch das IRF und auf Basis der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Der pU stuft das Tumoransprechen als patientenrelevant im Sinne eines Morbiditätskriteriums ein, begründet diese Einschätzung aber nicht.

Das Tumoransprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Da der pU keine Unterlagen zur Validierung des Surrogats vorlegt, geht die Auswertung dieses Endpunkts nicht in die Bewertung ein.

Im Rahmen der Dossierbewertung wurde überprüft, ob für die Endpunkte PFS und ORR eine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde. Dies wäre der Fall, wenn die Endpunkte beispielsweise über die von Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst würden. Das ist für die CLEOPATRA-Studie nicht geschehen. Die Endpunkte PFS und ORR wurden ausschließlich mittels bildgebender Verfahren und mittels zytologischer Untersuchungen erfasst. Die Beurteilung, ob ein Progress eingetreten ist sowie die Beurteilung der Gesamtansprechrates, wurde in dieser Studie jeweils anhand der RECIST-Kriterien [6] vorgenommen.

- Zeit bis Symptomprogression mittels 3 Subskalen des FACT-B (TOI-PFB): nicht eingeschlossen
- Zeit bis zur Verschlechterung des BCS (Breast Cancer Subscale) Score des FACT-B: nicht eingeschlossen

Der FACT-B ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebs. Der Fragebogen setzt sich aus den 4 generischen Subskalen des FACT-G und einer krankheitsspezifischen Subskala zusammen. Der pU legt im Dossier eine Validierung der 3. Version des FACT-B vor [7]. In der CLEOPATRA-Studie wurde die 4. Version verwendet. In dieser Version können die generischen Subskalen durch die 4. Version des FACT-G als validiert angesehen werden [8]. Die Validität der krankheitsspezifischen Subskala BCS (Breast Cancer Subscale) bleibt unklar. Im Vergleich zur validierten 3. Version des FACT-B wurde die krankheitsspezifische Subskala durch eine zusätzliche Frage ergänzt (die der pU gemäß Analyseplan in die Auswertung einbezieht). Der pU legt keine Unterlagen vor, die eine Einschätzung der Validität der geänderten Subskala und damit des Gesamt-Fragebogens erlauben.

Der pU legt im Dossier 2 Responderauswertungen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Er bewertet dabei nicht den vollständigen Fragebogen. Eine Auswertung beschreibt die Response für den TOI-PFB (Trial Outcomes Index – Physical / Functional / Breast), eine aus den 3 Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden, zur Funktionsfähigkeit und zu krankheitsspezifischen Faktoren bestehende Skala. Diese Auswertung wurde im Protokoll präspezifiziert, enthält aber die krankheitsspezifische Subskala fraglicher Validität. Die zweite

Responderauswertung deckt einen Teil des TOI-PFB, nämlich die krankheitsspezifischen Faktoren (die BCS-Subskala) ab. Diese Auswertung wurde nach Datenbankschluss post-hoc geplant. Der pU begründet nicht, warum er post-hoc nicht alle Subskalen, sondern nur die BSC zusätzlich mit einer Responderanalyse ausgewertet hat. Eine post-hoc durchgeführte, selektive Auswertung ist mit hoher Unsicherheit behaftet.

Ein weiteres Problem ergibt sich daraus, dass die Responderkriterien auf Basis der Version 2 des Fragebogens ermittelt wurden [9]. Insbesondere durch die zusätzliche Frage in der BCS-Subskala (und damit einer potenziell höheren Punktzahl in der Auswertung) ist die Eignung des Responsekriteriums unklar.

Daten zur Lebensqualität wurden in der CLEOPATRA-Studie bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression erhoben. Im Studienbericht und im Dossier werden Daten bis zum 1. Datenschnitt dargestellt, nicht aber zum 2. Datenschnitt. Eine Begründung dafür fehlt in den Unterlagen zur Studie.

Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen präsentiert der pU folgende Operationalisierungen:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: nicht eingeschlossen

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 SUEs: eingeschlossen
- Therapieabbruch aufgrund von UEs: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad 3): nicht eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad 4): nicht eingeschlossen
- schwere UEs, die zum Tod führen (CTCAE-Grad 5): nicht eingeschlossen

Schwere UEs der CTCAE-Grad 3, 4 oder 5 sind bereits durch die Darstellung der UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 abgebildet und werden nicht separat berücksichtigt.

- UE von besonderem Interesse: teilweise nicht eingeschlossen

Der pU bezieht einzelne spezifische Nebenwirkungen in seine Bewertung ein, die er anhand von MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Abfragen analysiert. Der Auswahl des pU wird nicht vollständig gefolgt. Für die vorliegende Bewertung erfolgte die Festlegung der patientenrelevanten häufigen Nebenwirkungen anhand des Abgleichs der Fachinformationen von Pertuzumab [3], Trastuzumab [10] und Docetaxel [11]. Folgende schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die mit einer Häufigkeit $> 3\%$ auftraten, werden in der

Dossierbewertung berücksichtigt: Leukopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Anämie, Diarrhö, Ermüdung (Fatigue), linksventrikuläre Dysfunktion. Dies führte im Vergleich zum pU zu einer geringeren Anzahl an betrachteten spezifischen Nebenwirkungen. Mit Ausnahme der Endpunkte Anämie und Ermüdung werden jedoch alle Endpunkte auch vom pU berücksichtigt.

Insgesamt werden folgende Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UE
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - häufigste UE des CTCAE-Grad ≥ 3 (Leukopenie, Neutropenie, Febrile Neutropenie, Anämie, Diarrhö, Ermüdung (Fatigue), linksventrikuläre Dysfunktion)

Die Unsicherheit hinsichtlich der Endpunkte zu UE wurden in der Dossierbewertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4).

Kommentare zu Ergebnissen

Gesamtüberleben

In seiner Ergebnisdarstellung für die Gesamtstudienpopulation führt der pU für Überlebenszeiten jeweils den Median auf. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der Median zum 2. Datenschnitt am 14. Mai 2012 in der Pertuzumabgruppe nicht erreicht, da zum Zeitpunkt der Datenanalysen weniger als 50 % der Patienten verstorben waren. Der pU nähert sich daher rechnerisch dem Median in der Pertuzumabgruppe mittels 2 Szenarien: zum einen unter Annahme einer zugrunde liegenden Exponentialverteilung, zum anderen mittels einer konservativeren Abschätzung der Differenz der Mediane aus der Differenz der unteren Grenzen der Konfidenzintervalle. Aus den Berechnungen ergibt sich ein medianer Überlebensvorteil für die Pertuzumabgruppe, der zwischen 8 und 19 Monaten liegt. Die Berechnungen sind nachvollziehbar.

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 randomisierter kontrollierter Studien 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 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [5].

Der pU weist auf die Evidenzstufe Ib der Studienqualität der eingeschlossenen Studie CLEOPATRA hin. Er merkt zudem an, dass in Ausnahmefällen auf Basis einer einzelnen Studie der Beleg eines Zusatznutzens abgeleitet werden könne. Dies sei für die Studie CLEOPATRA gegeben.

Der pU begründet dies – mit Verweis auf die entsprechende Richtlinie der europäischen Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) [12] – mit dem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie Endpunktebene, der externen Validität, den in der Studie beobachteten statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekten, der hohen Datenqualität, den Subgruppenergebnissen, der Gleichverteilung der Studienzentren sowie der Hypothesenplausibilität der Studie.

Dieser Einschätzung folgt das Institut nicht. In der Regel wird an die Aussage eines Belegs die Anforderung zu stellen sein, dass mindestens 2 Studien hoher Ergebnissicherheit mit gleichgerichteten Effekten verfügbar sind. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an diese Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen. Diese Anforderungen erfüllt die CLEOPATRA-Studie nicht. Zusätzlich verbleibt aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in der Interventions- und Vergleichsgruppe eine Unsicherheit bezüglich der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Auf Basis dieser einzelnen Studie ist somit maximal die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen möglich.

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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht für beide Teilpopulationen – Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs und mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs – einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel gegenüber der Vergleichstherapie Trastuzumab / Docetaxel.

Dabei beruht der beanspruchte Zusatznutzen auf den Ergebnissen zum Gesamtüberleben, aber auch auf den Ergebnissen zum PFS, ORR und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Aus den vorangegangenen Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.2, 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3) ergeben sich Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens für die vorliegende Bewertung. Diese werden hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet. So wurde für die Nutzenbewertung ausschließlich die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Der Berücksichtigung von PFS und ORR als patientenrelevante Endpunkte wurde nicht gefolgt. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten aus verschiedenen Gründen nicht herangezogen werden. Die Daten zur Verträglichkeit wurden vor dem Hintergrund einer verbleibenden Unsicherheit über die Aussagesicherheit interpretiert. Das Verzerrungspotenzial wurde für die Endpunkte zur Verträglichkeit anders als vom pU eingeschätzt. Die Beleglage wird in Abschnitt 2.4 präsentiert.

Die anhand dieser Konsequenzen erstellte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pertuzumab ist Abschnitt 2.5 der Bewertung zu entnehmen.

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 randomisierter kontrollierter Studien 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 weitere 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. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, keine Surrogatendpunkte verwendet zu haben, da er selbst in seiner Bewertung keine Surrogatendpunkte identifiziert hat und stattdessen progressionsfreies Überleben als patientenrelevanten Endpunkt ansieht. Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Das progressionsfreie Überleben sowie die Ansprechrate werden in der vorliegenden Bewertung als Surrogatparameter unklarer Validität angesehen.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Angaben des pU zur Erkrankung sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar und plausibel. Pertuzumab ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Die Angaben des pU zum therapeutischen Bedarf sind in ihrer Darstellung plausibel.

Der pU geht nicht darauf ein, dass der G-BA für die Subgruppe der Patienten mit einem HER2-positiven lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs die Strahlentherapie als Vergleichstherapie vorsieht.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU versucht, in zwei Schritten den Anteil der Zielpopulation in der GKV zu bestimmen. Im ersten Schritt wird die Anzahl der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs geschätzt. Im zweiten Schritt wird die Anzahl der Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs ermittelt. Für letztere Gruppe nimmt der pU an, dass sie nicht mehr mit einem kurativen Ansatz behandelt werden können, d.h. sie werden palliativ behandelt.

Zu Schritt 1: Der pU nutzt zunächst Daten zur Prävalenz. Dazu stellt er fest: „Allerdings liefern weder die Berichte des RKI noch die der epidemiologischen Krebsregister stadienspezifische Prävalenzen“ (Modul 3, S. 37). D. h., der pU sieht für sich keine Möglichkeit, auf Basis dieser Daten stadienspezifische Angaben zur Prävalenz des metastasierten Brustkrebs zu machen. Daher werden im Weiteren Daten zur Inzidenz vom RKI herangezogen [13]. Zur Verteilung auf die Stadien [14,15] werden die Krebsregister München und Schleswig-Holstein herangezogen. Auch dieses Vorgehen hält der pU für nicht geeignet, „da hier Rezidivfälle mit Fernmetastasen nach vorheriger kurativer Behandlung unberücksichtigt blieben“. Diese Argumentation ist nachvollziehbar.

Zu Schritt 2: Aus Leitlinien geht hervor, dass ca. 5 bis 10 % der Patienten, die neben einer brusterhaltenden Operation auch eine Bestrahlung erhalten haben, nach 10 Jahren ein Lokalrezidiv entwickeln [16,17]. Dies bestätigen auch Auswertungen des Tumorregisters

München [14]. 30 % [16] der Patienten mit Lokalrezidiv würden palliativ behandelt, da ihr Lokalrezidiv inoperabel ist; sie kommen damit laut pU für die Behandlung mit Pertuzumab in Frage.

Da Schritt 1 nicht zur Festlegung einer Zielpopulation geführt hat, entwickelt der pU ein „mortalitätsbasiertes Inzidenzmodell“, in dem auch Schritt 2 nicht weiter Berücksichtigung findet. Dazu nimmt der pU an, dass die Patienten, die an Brustkrebs versterben, zuvor palliativ behandelt wurden; d.h. ihr Tumor war so weit fortgeschritten, dass ein kurativer Ansatz nicht mehr in Frage gekommen wäre. Da die mediane Überlebenszeit bei metastasiertem Brustkrebs 2 Jahre beträgt [18], geht der pU davon aus, dass die palliative Behandlung im Mittel 2 Jahre vor dem Tod begonnen wurde. Mangels Daten setzt der pU für die Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs dieselbe mediane Überlebenszeit an.

Der Anteil der Zielpopulation ergibt sich nun daraus, dass der pU für die brustkrebsbedingten Sterbefälle in einem Fenster 2 Jahre vor dem Tod eine palliative Behandlung ansetzt. Abschließend wird aus weiteren Analysen des Münchener Tumorregisters ermittelt, dass 25,6 % der an Brustkrebs verstorbenen Patienten HER2 positiv sind. Dieser Anteil wird auf die im Zeitfenster Verstorbenen angewendet.

Weiterhin berücksichtigt der pU, dass auch langzeitüberlebende Patienten mit metastasiertem Brustkrebs für die Therapie mit Pertuzumab in Frage kommen. Auswertungen der Daten des Münchener Tumorregisters zeigen, dass von 100 Patienten nach 14 Jahren 90,6 % an einem metastasierten Brustkrebs verstorben sind.

Bewertung des Instituts

Der pU gibt selbst zu seinem Vorgehen zu bedenken, dass dies zu einer Überschätzung führt, da nicht alle Patienten in das Indikationsgebiet von Pertuzumab fallen.

Die Angaben des pU sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel. Auch das Institut kann nachvollziehen, dass die Datenlage nicht befriedigend ist. Allerdings gibt es kritische Punkte beim Vorgehen des pU zu diskutieren.

- 1) Der pU unterlässt es, die Indikation des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs angemessen den Stadien des Brustkrebs zuzuordnen. Ab dem Stadium IIB liegen definitionsgemäß Metastasen vor (vgl. A11-26 Dossierbewertung Eribulin [19, S.37]). Wenn sich also laut Krebsregister Schleswig-Holstein unter den neu diagnostizierten Patienten 20,5% im Stadium III und IV (vgl. Dossierbewertung Eribulin [19, S.38]) befinden [20], ergeben sich deutschlandweit 15 396 Patienten, die neu in den Stadien III und IV diagnostiziert werden, wenn man die Prognose des RKI für das Jahr 2012 zugrunde legt, dass 75 100 Patienten (inkl. einem Anteil von 600 Männern) neu an Brustkrebs erkranken [13]. Auch wenn der pU einen anderen Weg der Herleitung der

Zielpopulation wählt, geben diese Daten einen Hinweis darauf, dass die Zielpopulation größer sein dürfte, als vom pU angenommen.

- 2) In der Herleitung des Anteils von Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs sind einige Zahlen nicht mit Quellen unterlegt, z. B. DGHO [17].

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU schätzt mithilfe des oben beschriebenen mortalitätsbasierten Inzidenzmodells die Entwicklung der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs in den Jahren 2013 (4708) bis 2018 (4670).

Diese Schätzung lässt sich auf Basis des mortalitätsbasierten Inzidenzmodells des pU nachvollziehen, auch wenn sie mit Unsicherheit behaftet ist. Dies liegt an der Datenqualität, denn einige Daten wurden extrapoliert und fehlende Daten wurden durch Annahmen ersetzt. Außerdem bestehen begründete Zweifel an der Schätzung, die von einer Abnahme der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs ausgeht. Es ist aufgrund der Alterung der Bevölkerung eher mit einer Zunahme der Gesamtzahl an Patienten mit Brustkrebs zu rechnen, da die Prävalenz des Brustkrebs mit dem Alter ansteigt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU geht davon aus, dass 4190 (Bandbreite 3299 bis 5121) GKV-Patienten in die Zielpopulation von Pertuzumab fallen.

Nach der Subgruppe viszerale vs. nicht-viszerale Metastasen, wie sie im statistischen Analyseplan [21] definiert wurden, kann ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens definiert werden. Für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit nicht viszerale Metastasen, das sind Metastasen in der Brust, in den Knochen, im Knochenmark, in den Lymphknoten, in der Haut und im Binde- und Stützgewebe (soft tissue) ist ein Zusatznutzen nicht belegt (siehe Abschnitt 2.5). Für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszerale Metastasen – das sind laut Studie alle nicht als non-viszerale eingeordneten Gewebe und Strukturen – wurde ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab plus Docetaxel festgestellt.

Es liegen keine robusten Daten vor, um die Anzahl der Patienten in diesen Gruppen differenziert darzustellen.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU folgt den Angaben der Fachinformationen [3,10,22]. Der pU legt Berechnungen für eine über ein Jahr dauernde Behandlung vor, wenn er auch zu bedenken gibt, dass Pertuzumab nur bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr kontrollierbarer Toxizität gegeben werden soll. Diese Angaben sind nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Pertuzumab wird als zu bewertendes Arzneimittel zusätzlich zu Trastuzumab und Docetaxel verabreicht. Zudem sind Trastuzumab und Docetaxel in Kombination die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs.

Der pU geht von einer Behandlung mit Trastuzumab im Abstand von 3 Wochen aus. Damit ergeben sich 17 Behandlungszyklen [3,10]. Nach Fachinformation von Docetaxel gilt aber: Wenn Trastuzumab mit Docetaxel kombiniert wird, wird Trastuzumab wöchentlich verabreicht. In der Studie des pU wurde zwar ein dreiwöchiger Abstand zwischen den Gaben von Trastuzumab in entsprechend höherer Dosierung je Gabe durchgeführt, zu Ermittlung der Jahrestherapiekosten wird im Folgenden aber der Fachinformation gefolgt.

Für Docetaxel legt der pU eine mediane Gabe von 8 Zyklen entsprechend dem Clinical Study Report [23] zugrunde, anstelle den Angaben der Fachinformation zu folgen [22,23]. Die Fachinformation sieht keine Begrenzung auf 8 Zyklen vor. Im Folgenden wird der Fachinformation gefolgt.

Zudem wird der Verwurf nicht angemessen berücksichtigt. Der Verbrauch von Pertuzumab kann zwar so durch die Packungsgrößen abgedeckt werden, dass kein Verwurf entsteht [3]. Für Trastuzumab hingegen gibt der pU einen Jahresverbrauch von 7082,40 mg an; es werden aber 53 Packungen zu 150 mg verbraucht (7950 mg) [10]. Für Docetaxel gibt der pU eine Spanne von 1050 bis 1400 mg an, ohne den Verwurf und die ganzjährige Gabe (s. o.) zu berücksichtigen.

3.2.3 Kosten

Die Darstellung der Kosten für Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel ist korrekt nach Lauer-Taxe.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten für die zusätzlichen notwendigen Leistungen werden vom pU mit 2043 € für das zu bewertende Arzneimittel angegeben und mit 1236 € für die zweckmäßige Vergleichstherapie korrekt angegeben.

Die Berechnungen des pU vernachlässigen jedoch 2 Größen. Zum einen muss bei der Gabe von Dexamethason Verwurf berücksichtigt werden. Zum anderen sind Annahmen zur Häufigkeit von zusätzlich notwendigen Leistungen anders zu veranschlagen: So wird, laut Fachinformation zu Docetaxel, Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel wöchentlich gegeben [22], so dass die praxisklinische Betreuung häufiger veranschlagt werden muss, um die maximal möglichen Jahrestherapiekosten zu ermitteln. Darüber hinaus werden alle Untersuchungen, die bei der Gabe von Docetaxel vorzunehmen sind wie die Überwachung der Leberfunktion, der Nierenfunktion und der Elektrolyte, für das gesamte Jahr berücksichtigt.

Dadurch ergeben sich Kosten von 3898,63 € für das zu bewertende Arzneimittel und von 3091,30 € für die zweckmäßige Vergleichstherapie an.

Zur Einleitung der Therapie muss der HER2-Status bei den Patienten bekannt sein. Das Institut geht davon aus, dass dies zur Routinediagnostik im Rahmen der Behandlung von Patienten mit Brustkrebs gehört und somit keine weiteren Kosten verursacht. Als Untersuchungsmethoden kommen die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und die Immunhistochemie (IHC) in Frage.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt für das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Spanne von 107 138 bis 110 302 € an. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt er 45 676 bis 48 840 € an. Wenn man den Annahmen des pU folgt, sind die Werte nachvollziehbar und korrekt.

Aus den oben genannten Gründen – andere Frequenz der Gaben von Trastuzumab, Berücksichtigung von Verwurf, längere Gabe von Docetaxel und dadurch jeweils mehr zusätzlich notwendige Leistungen – ergeben sich sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie höhere Jahrestherapiekosten von 140 620 € und von 79 158 €, wenn man durchgängig auch die Gabe von 100 mg/m² für Docetaxel bei einer Körperoberfläche von 1,75 m² zugrunde legt.

Der pU berichtet keine Kosten für die Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs.

3.2.6 Versorgungsanteile

Die Angaben des pU zur aktuellen Versorgungssituation, zu den Kontraindikationen und Therapieabbruchraten sowie zur ambulanten und stationären Versorgung werden transparent und ausführlich dargestellt. Angaben zu den Versorgungsanteilen und deren Entwicklung werden gemacht. Der pU geht davon aus, dass die Anzahl aller Patienten, die für die Therapie infrage kommen könnten, aufgrund des Therapievorteils ansteigen wird. Diese Annahmen sind spekulativ und können eine Über- oder Unterschätzung darstellen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU präsentiert eine nachvollziehbare Schätzung der Zielpopulation, auch wenn sie mit Unsicherheit behaftet ist.

Die Kosten für den Verbrauch sind vom pU nicht entsprechend der Fachinformationen berechnet worden. Unter Berücksichtigung der Angaben der Fachinformation und der Gabe in Zyklen über ein ganzes Jahr ergeben sich somit um etwa 30 000 € höhere maximale Jahrestherapiekosten sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie als vom pU selbst angegeben.

Der pU berichtet weiterhin weder Kosten für eine Testung auf HER2 noch für die Strahlentherapie. Daher kann dies nicht bewertet werden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 4.2, 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Pertuzumab und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus international erscheinen umfassend. Es lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Angaben zu Gegenanzeigen und Nebenwirkungen fehlen jedoch.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pertuzumab ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel sind je nach Teilpopulation und Subgruppen, unterschiedlich.

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Teilpopulation 1: Behandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs		
mit viszeraler Metastasierung	Trastuzumab + Taxan (Docetaxel)	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
mit nicht viszeraler Metastasierung	Trastuzumab + Taxan (Docetaxel)	Zusatznutzen nicht belegt
Teilpopulation 2: Behandlung des HER2-positiven lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs		
	Strahlentherapie	Zusatznutzen nicht belegt

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Pertuzumab	4190 (3299 bis 5121)	Diese Angabe ist nachvollziehbar, wenn auch mit Unsicherheit behaftet.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (pU) ^a	Kommentar des Instituts
Pertuzumab mit Trastuzumab und Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	107 138 – 110 302	Für das zu bewertende Arzneimittel: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel liegen die maximalen Jahrestherapiekosten bei 140 620 €. Der Unterschied ergibt sich zum einen durch die Berücksichtigung von Verwurf, zum anderen wurden weitere Angaben der Fachinformationen zugrunde gelegt.
Trastuzumab und Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	45 676 – 48 840	Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Trastuzumab und Docetaxel betragen die maximalen Jahrestherapiekosten 79 158 €. Der Unterschied ergibt sich zum einen durch die Berechnung von Verwurf, zum anderen wurden weitere Angaben der Fachinformationen zugrunde gelegt.
a: Angaben des pU HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Anforderungen an die Diagnostik

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Behandlungsdauer

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

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

- *Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Pertuzumab und während der Behandlung bei jedem dritten Zyklus untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt.*
- *Nach jeder Infusion von Pertuzumab wird eine Beobachtungszeit von 30 bis 60 Minuten empfohlen, bevor eine nachfolgende Infusion von Trastuzumab oder Docetaxel verabreicht wird.*
- *Frauen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter müssen während sie Pertuzumab erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Dosis von Pertuzumab eine effiziente Kontrazeption durchführen.*
- *Pertuzumab wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen. Dosisanpassungen / Therapieunterbrechungen*
- *Patienten können die Therapie bei Auftreten einer reversiblen, Chemotherapie-induzierten Myelosuppression fortsetzen, sollen aber während dieser Zeit engmaschig auf Komplikationen einer Neutropenie überwacht werden.*
- *Wenn der Patient eine Infusionsreaktion entwickelt, kann die Infusionsrate verlangsamt oder die Infusion unterbrochen werden. Sobald die Symptome abklingen, kann die Infusion wieder aufgenommen werden.*
- *Beim Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion mit Abfall der LVEF unter 40% und bei Zeichen und Symptomen, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hinweisen, muss die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab für mindestens 3 Wochen unterbrochen werden.*

- *Bei Patienten mit leichter/mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Pertuzumab erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung können aufgrund begrenzter Daten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.*
- *Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pertuzumab wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.*
- *Bei älteren Patienten ≥ 65 ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten > 75 Jahre liegen nur sehr begrenzte Daten vor.*

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- *In einer Substudie wurden keine PK Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel beobachtet.*
- *Die populationspharmakokinetische Analyse ergab keine Anzeichen für Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder Docetaxel.*
- *Vier Studien ergaben keine Hinweise auf PK Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und zytotoxischer Substanzen.*
- *Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.“*

6 Literatur

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). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 11.06.2013 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO_2013-06-11.pdf.
3. Roche. Perjeta 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2013 [Zugriff: 18.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V_.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 06.06.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
6. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92(3): 205-216.
7. Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulskey DS, Lloyd SR et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast quality-of-life instrument. J Clin Oncol 1997; 15(3): 974-986.
8. Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: validation of version 4 of the core questionnaire. Qual Life Res 1999; 8(7): 604.
9. Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. J Clin Epidemiol 2004; 57(9): 898-910.
10. Roche. Herceptin 150 mg: Fachinformation [online]. 01.2013 [Zugriff: 28.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Hospira. Docetaxel Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2010 [Zugriff: 28.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 04.06.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
13. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: RKI; 2012. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?blob=publicationFile.
14. Tumorregister München. Überleben C50: Mammakarzinom (Frauen) [online]. 29.06.2011 [Zugriff: 22.05.2012]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf.
15. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Katalinic A. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. Lübeck: Schmidt-Römhild; 2011. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 9). URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.pdf>.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 17.07.2012]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
17. Wörmann B, Overkamp F, Rick O, Possinger K. Mammakarzinom der Frau [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 03.2011 [Zugriff: 17.07.2012]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/archiv/mammakarzinom-der-frau/20130208T163243>.
18. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen); Überleben bei Metastase [online]. 22.01.2013 [Zugriff: 17.06.2013]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_08_20130607_met_her2.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eribulin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-26 [online]. 30.01.2012 [Zugriff: 17.06.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 116). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-26_Eribulin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
20. Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. J Natl Compr Canc Netw 2006; 4(Suppl 3): S1-S22.
21. Roche. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs. placebo + trastuzumab + docetaxel in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer: research report no. 1046288; study WO20698-TOC4129g; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

22. Onkovis. Doce onkovis 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 28.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Roche. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs. placebo + trastuzumab + docetaxel in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer: research report no. 1053649; study WO20698-TOC4129g; update clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
24. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen

Tabelle 20: Nebenwirkungen, naive Proportionen – RCT, direkter Vergleich:

Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel		Placebo / Trastuzumab / Docetaxel		Pert / Trast / Doce vs. Pla / Trast / Doce RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
CLEOPATRA					
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamt	408	408 (100)	396	391 (98,7)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Gesamt	408	148 (36,3)	396	115 (29,0)	1,25 [1,02; 1,53] 0,029
Subgruppe der Kaukasier, Asiaten, Sonstige	398	146 (36,7)	376	103 (27,4)	1,39 [1,10; 1,67] 0,004
Therapieabbrüche aufgrund von UEs					
Gesamt	408	125 (30,6)	396	114 (28,8)	1,06 [0,86; 1,32] 0,567
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Gesamt	408	311 (76,2)	396	291 (73,5)	1,04 [0,96; 1,12] 0,371
Häufigste UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (> 3 %)					
Leukopenie	408	50 (12,3)	396	59 (14,9)	0,82 [0,58; 1,17] 0,292 ^a
Neutropenie	408	200 (49,0)	396	182 (46,0)	1,07 [0,92; 1,23] 0,392 ^a
Febrile Neutropenie	408	56 (13,7)	396	30 (7,6)	1,81 [1,19; 2,76] 0,005
Anämie	408	10 (2,5)	396	14 (3,5)	0,69 [0,31; 1,54] 0,378 ^a
Diarrhö	408	37 (9,1)	396	20 (5,1)	1,80 [1,06; 3,04] 0,027 ^a
Ermüdung (Fatigue)	408	9 (2,2)	396	13 (3,3)	0,67 [0,29; 1,55] 0,378 ^a
Linksventrikuläre Dysfunktion	408	5 (1,2)	396	13 (3,3)	0,37 [0,13; 1,04] 0,0498 ^{a,b}
a: Schätzer, zugehöriges KI und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [24])) selbst berechnet					
b: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Doce: Docetaxel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Pert: Pertuzumab; Pla: Placebo; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; Trast: Trastuzumab					

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Nothacker, Monika	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Range, Margitta; BAG Selbsthilfe, FSH nach Krebs e.V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?