

IQWiG-Berichte – Nr. 343

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

Dossierbewertung

Auftrag: A15-34
Version: 1.0
Stand: 27.11.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.08.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-34

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:

- Teresa Labahn
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Andreas Gerber-Grote
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram

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
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
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	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	7
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.4.3 Ergebnisse	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	26
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	27
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	27
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	30
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	31
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	33
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	33
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	34
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	34
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	35
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	37
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	37
2.7.2.3.2 Studienpool	38

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	38
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	42
2.7.2.4.3	Ergebnisse	43
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	51
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	51
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	51
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	51
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	51
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	52
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	53
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	53
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	53
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	53
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	53
3	Kosten der Therapie	55
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	55
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	55
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	55
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	55
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	57
3.2.1	Behandlungsdauer	57
3.2.2	Verbrauch	58
3.2.3	Kosten.....	58
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	59
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	59

3.2.6	Versorgungsanteile	60
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	60
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	61
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	61
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) .	61
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	62
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	62
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	63
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	64
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
6	Literatur	68
Anhang A – Überlebenszeitanalyse		72
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		73
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Pertuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel.....	8
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel	9
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel, Studie NeoSphere.....	11
Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel	16
Tabelle 8: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel.....	18
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel	19
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel.....	20
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel	21
Tabelle 12: Ergebnisse (Endpunkte zu Mortalität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, unerwünschten Ereignissen) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel.....	23
Tabelle 13: Ergebnisse (Endpunkte zu Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel	24
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel.....	29
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel	30
Tabelle 16: Pertuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	31
Tabelle 17: Pertuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	62
Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	63
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	64
Tabelle 20: Häufige UE (bei ≥ 10 % der Patientinnen in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel.....	73

Tabelle 21: Häufige SUE (im SOC bei ≥ 3 % und im PT bei ≥ 1 % der Patientinnen in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel.....	75
Tabelle 22: Häufige UE, die zum Abbruch geführt haben (bei mindestens 1 Patientin in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel.....	76
Tabelle 23: Häufige schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 (im SOC bei ≥ 5 % und im PT bei ≥ 1 % der Patientinnen in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie NeoSphere (relevante Studienarme).....	12
Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse für den Endpunkt Rezidive (ausgewertet über das krankheitsfreie Überleben; Morbidität: Zeit von der Operation bis zum Auftreten eines Krankheitsrezidivs [in den Studienunterlagen als Krankheitsprogression bezeichnet] oder dem Tod) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (TPD) vs. Trastuzumab + Docetaxel (TD), Studie NeoSphere.....	72

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
pCR	pathological complete response (pathologische Komplettremission)
pTNM	pathologischer Tumor, Nodal und Metastasen Status
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained Virologic Response
TNM	Tumor Node Metastasis (Tumor, Lymphknoten, Metastasen)
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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 20.08.2015 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.

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

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 pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 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 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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 des pharmazeutischen Unternehmers	
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 A, 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 20.08.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend, festgelegt. Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.

Der pU schloss sich dieser Festlegung an und wählte Trastuzumab und Docetaxel als Vergleichstherapie.

Der Wahl der Vergleichstherapie durch den pU wurde gefolgt. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (NeoSphere). Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie (RCT). In die Studie eingeschlossen wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem invasivem Brustkrebs mit einem Durchmesser des Primärtumors von > 2 cm und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ≤ 1 . Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebiets für die in der Studie untersuchte Patientenpopulation wurden insgesamt als erfüllt angesehen.

Insgesamt wurden 417 Patientinnen zu 4 Studienarmen randomisiert. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden jedoch nur 2 Studienarme herangezogen: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel und Trastuzumab + Docetaxel.

Die Studie lässt sich in 3 Phasen einteilen: die neoadjuvante Behandlungsphase, an die sich die Operation angeschlossen hat, die adjuvante Behandlungsphase und die Nachbe-

bachtungsphase. Die Patientinnen beider Studienarme erhielten in der neoadjuvanten Studienphase ein Therapieregime bestehend aus Trastuzumab gefolgt von Docetaxel. Die Patientinnen im Studienarm mit der zu prüfenden Intervention erhielten zusätzlich Pertuzumab. In der adjuvanten Behandlungsphase erhielten die Patientinnen in beiden relevanten Studienarmen das gleiche Therapieregime: Trastuzumab, teilweise parallel mit dem FEC-Regime (FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid).

Die in der Studie untersuchten Therapieregime entsprachen hinsichtlich der Dosierungen und Anzahl von Therapiezyklen den Beschreibungen in den entsprechenden Fachinformationen beziehungsweise lagen in einem von den in den Leitlinien genannten möglichen Dosierungsbereich. Aufgrund der Art der Anwendung des Therapieregimes in der adjuvanten Behandlungsphase ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext jedoch eingeschränkt. Diese Einschränkung resultierte zum einen daraus, dass in der Studie eine parallele Anwendung von Trastuzumab und dem anthrazyklinhaltigen FEC-Regime erfolgte, obwohl diese Kombination in der Fachinformation von Trastuzumab nicht empfohlen wird. Zum anderen wurde die Chemotherapie in einen neoadjuvanten und einen adjuvanten Teil aufgeteilt, obwohl in Leitlinien von einer Aufteilung abgeraten wird. Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen wurden die Aussagen zum Zusatznutzen von Pertuzumab auf Basis der NeoSphere-Studie auf die untersuchten Therapieregime eingeschränkt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die pathologische Komplettremission (pCR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Rezidive, brusterhaltende Operationen und unerwünschte Ereignisse (UE). Die Erhebung der Gesamtmortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse als Anzahl der Todesfälle und über die Krankheitsprogression, das Krankheitsrezidiv oder den Abbruch hinaus nicht systematisch. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie NeoSphere als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Für die Endpunkte Rezidive, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3 wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Endpunkte brusterhaltende Operationen und Abbruch wegen UE wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Todesfälle zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastu-

zumab + Docetaxel für den Endpunkt Gesamtmortalität, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigte sich in beiden Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt Rezidive, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Brusterhaltende Operationen

Für den Endpunkt brusterhaltende Operationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt brusterhaltende Operationen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE und schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3

Für die Gesamtrate SUE und schwere UE nach CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für die Endpunkte SUE und schwere UE nach CTCAE-Grad ≥ 3 , ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel. Bei 4 von 6 erfassten UE, die zum Therapieabbruch im Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel-Arm führten, handelte es sich dabei um kardiale Ereignisse. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pertuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleibt für Pertuzumab ein negativer Effekt (Anhaltspunkt) für einen höheren Schaden im Endpunkt Abbruch wegen UE (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen) mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar.

In den weiteren Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. In der Studie wurde zudem die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Aussage gilt jedoch ausschließlich für die in der Studie NeoSphere untersuchten Therapieregime. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pertuzumab.

Tabelle 2: Pertuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert.	ein Therapieschema, Trastuzumab , ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend ^b	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend, festgelegt. Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.

Der pU schloss sich dieser Festlegung an und wählte Trastuzumab und Docetaxel als Vergleichstherapie. Die Angaben des pU hinsichtlich der Wahl der Taxankomponente waren dabei zwar inkonsistent (siehe Abschnitt 2.7.1), dies blieb für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU nach Studien mit beiden Taxanen recherchiert und keine relevante Studie mit Paclitaxel identifiziert hat.

Der Wahl der Vergleichstherapie durch den pU wurde gefolgt. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pertuzumab (Stand zum 17.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Pertuzumab (letzte Suche am 15.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Pertuzumab (letzte Suche am 17.06.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pertuzumab (letzte Suche am 04.09.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie WO20697 (im Folgenden als NeoSphere bezeichnet) 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)
NeoSphere (W020697)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Pertuzumab stimmt mit dem des pU überein.

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

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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
NeoSphere	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit einem Durchmesser des Primärtumors von > 2 cm und einem ECOG-PS ≤ 1	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (N = 107) Trastuzumab + Docetaxel (N = 107) Trastuzumab + Pertuzumab (N = 107) ^b Pertuzumab + Docetaxel (N = 96) ^b	Screening ^c : ▪ Tag -7 bis Tag -1 Behandlungsphase: ▪ neoadjuvant: Zyklus 1 bis 4 (bis Woche 12) ▪ Brustoperation: (zwischen Woche 13 und 14) ▪ adjuvant: Zyklus 5 bis 17 ^d (ab Woche 15 bis 54) Beobachtungsphase: ▪ endpunktspezifisch, maximal bis 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin oder bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression / eines Rezidivs bei allen Patientinnen	59 Studienzentren in 16 Ländern: Australien, Brasilien, Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Peru, Polen, Republik Korea, Russische Föderation, Schweden, Spanien, Schweiz, Taiwan, Thailand, Vereinigtes Königreich 12/2007 bis 10/2014 Datenschnitte: 1. 22.12.2009 2. 09.03.2012 3. 12.07.2013 4. 20.10.2014	primär: pathologische Komplettremission sekundär: Rezidive, brusterhaltende Operationen, UE (einschließlich Todesfällen) ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

c: In ausgewählten Studienzentren wurde ein „Off-Set Dosierungsschema“ durchgeführt, um initiale biologische Effekte der Antikörpertherapie im Tumorgewebe zu untersuchen. Dabei erhielten die Patientinnen 7 Tage vor dem offiziellen Dosierungsschema die Antikörpertherapie. Am Studientag 1 (Zyklus 1) wurde eine Biopsie durchgeführt und der fehlende Teil der ersten Studienmedikation verabreicht. Insgesamt haben 31 (14,5 %) Patientinnen der relevanten Studienarme das „Off-Set Dosierungsschema“ erhalten. Für diese Patientinnen wurde die Screeningphase von Tag –14 bis Tag –8 durchgeführt.

d: Dauer der adjuvanten Behandlungsphase ist ausschließlich für die relevanten Studienarme dargestellt.

e: keine systematische Erhebung von Todesfällen außerhalb der Erhebung der UE

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel, Studie NeoSphere

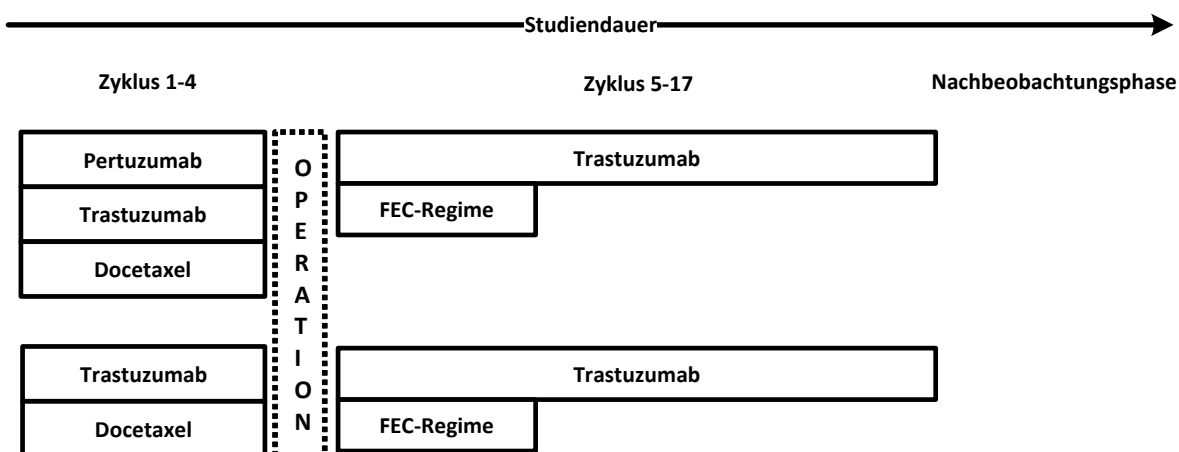
Intervention	Vergleich
Neoadjuvante Behandlungsphase (Zyklus 1 bis 4)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pertuzumab^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 840 mg i.v. ▫ Zyklus 2–4: 420 mg/kg i.v. alle 3 Wochen ▪ Trastuzumab^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 8 mg/kg i.v. ▫ Zyklus 2–4: 6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen ▪ Docetaxel^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 75 mg/m² i.v. ▫ Zyklus 2–4: 100 mg/m² i.v. alle 3 Wochen, sofern keine dosislimitierende Toxizität auftrat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 8 mg/kg i.v. ▫ Zyklus 2–4: 6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen ▪ Docetaxel^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 75 mg/m² i.v. ▫ Zyklus 2–4: 100 mg/m² i.v. alle 3 Wochen, sofern keine dosislimitierende Toxizität auftrat
Brustoperation	
Adjuvante Behandlungsphase (Zyklus 5 bis 17)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab^a: 6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen von Zyklus 5 bis 17, bis zu insgesamt 1 Jahr; ▪ davon parallele Anwendung mit dem FEC-Regime^c, bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 5-Fluorouracil 600 mg/m² i.v. (maximal 1200 mg) ▫ Epirubicin 90 mg/m² i.v. ▫ Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. (maximal 1200 mg) <p>alle 3 Wochen von Zyklus 5 bis 7</p>	
Begleittherapien	
erlaubte Therapien:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vormedikation zur Behandlung von Begleiterkrankungen konnte während der Studienbehandlung weitergeführt werden ▪ Im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie konnten die Patientinnen entsprechend den lokalen Therapiestandards eine Radiotherapie und / oder Hormonbehandlung erhalten. 	
nicht erlaubte Therapien:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapien zur Behandlung des Brustkrebses: zytotoxische Chemotherapie, Radiotherapie (außer die adjuvante Radiotherapie nach Abschluss der Chemotherapie), Immuntherapie und biologische Anti-Krebs-Therapien ▪ Behandlung mit Steroiden, ausgenommen Hormonersatztherapie und kurzzeitige Gabe von Kortikosteroiden ▪ hochdosierte systemische Kortikosteroide (> 20 mg Dexamethason pro Tag [oder Äquivalent]) für > 7 aufeinanderfolgende Tage ▪ Beginn einer Behandlung mit pflanzlichen Arzneimitteln ▪ hormonelle Methoden (oral, injiziert oder implantiert) zur Kontrazeption 	
a: keine Dosismodifikationen erlaubt	
b: Dosisreduktionen sollten gemäß Fachinformation durchgeführt werden. Eine stufenweise Reduktion war von 100 mg/m ² auf 75 mg/m ² sowie von 75 mg/m ² auf 60 mg/m ² erlaubt. Die reduzierte Dosis sollte beibehalten werden.	
c: FEC-Regime: Dosisverzögerungen oder -reduktionen waren gemäß Fachinformation und entsprechend des lokalen Therapiestandards erlaubt.	
FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; i.v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

Studiendesign

Die Studie NeoSphere war eine offene, randomisierte kontrollierte Studie (RCT). Die Studie wurde in insgesamt 16 Ländern – verteilt auf die Regionen Europa, Nord- und Südamerika und Asien-Pazifik – durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem invasivem Brustkrebs mit einem Durchmesser des Primärtumors von > 2 cm und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ≤ 1 . Für die Teilnahme waren Patientinnen geeignet, bei denen eine Brust betroffen war. Die Diagnose musste histologisch bestätigt werden. Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebiets für die in der Studie untersuchte Patientenpopulation wurden insgesamt als erfüllt angesehen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Insgesamt wurden 417 Patientinnen im Verhältnis 1:1:1:1 zu 4 Studienarmen randomisiert: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel, Trastuzumab + Docetaxel, Trastuzumab + Pertuzumab oder Pertuzumab + Docetaxel. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Brustkrebstyp (operabler [T2-3, N0-1, M0], lokal fortgeschrittener [T2-3, N2-3, M0; T4a-c, N0-3, M0] oder entzündlicher [T4d, N0-3, M0] Brustkrebs) und Östrogen- und / oder Progesteronrezeptorpositivität. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden jedoch nur 2 Studienarme herangezogen: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel und Trastuzumab + Docetaxel. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

In Abbildung 1 ist das Design der Studie NeoSphere (relevante Studienarme) schematisch dargestellt.



FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid

Abbildung 1: Design der Studie NeoSphere (relevante Studienarme)

Die Studie lässt sich in 3 Phasen einteilen: die neoadjuvante Behandlungsphase (4 Zyklen), an die sich die Operation angeschlossen hat, die adjuvante Behandlungsphase (weitere 13 Zyklen) und die Nachbeobachtungsphase. Ein Therapiezyklus hatte jeweils eine Dauer von 3 Wochen. Nach Ende der adjuvanten Behandlungsphase wurden die Patientinnen maximal bis

5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin oder bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression (oder eines Rezidivs) bei allen Patientinnen nachbeobachtet (für geplante Untersuchungen siehe Tabelle 6).

Die Patientinnen beider Studienarme erhielten in der neoadjuvanten Studienphase am Tag 1 des jeweiligen Zyklus ein Therapieregime bestehend aus folgenden Wirkstoffen: Trastuzumab (Zyklus 1: 8 mg/kg; ab Zyklus 2: 6 mg/kg) gefolgt von Docetaxel (Zyklus 1: 75 mg/m²; ab Zyklus 2: 100 mg/m²). Die Patientinnen im Studienarm mit der zu prüfenden Intervention erhielten zusätzlich am gleichen Tag Pertuzumab (Zyklus 1: 840 mg; ab Zyklus 2: 420 mg), verabreicht nach der Trastuzumab-Infusion.

In der adjuvanten Behandlungsphase erhielten die Patientinnen in beiden relevanten Studienarmen das gleiche Therapieregime. Zwischen den Zyklen 5 bis 7 wurde am Tag 1 des jeweiligen Zyklus Trastuzumab (6 mg/kg) verabreicht, gefolgt vom FEC-Regime (5-Fluorouracil [600 mg/m²], Epirubicin [90 mg/m²] und Cyclophosphamid [600 mg/m²]). Ab dem Zyklus 8 erfolgte ausschließlich eine Trastuzumab-Gabe (6 mg/kg), bis insgesamt 1 Jahr Behandlung mit Trastuzumab erreicht wurde.

Die in der Studie untersuchten Therapieregime entsprachen hinsichtlich der Dosierungen und Anzahl von Therapiezyklen den Beschreibungen in den entsprechenden Fachinformationen [3,4] beziehungsweise lagen in einem von den in den Leitlinien genannten möglichen Dosierungsbereich [5,6] (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.1).

Aufgrund der Art der Anwendung des Therapieregimes in der adjuvanten Behandlungsphase ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext jedoch eingeschränkt. Diese Einschränkung resultierte zum einen daraus, dass in der Studie eine parallele Anwendung von Trastuzumab und dem anthrazyklinhaltigen FEC-Regime erfolgte, obwohl diese Kombination in der Fachinformation von Trastuzumab nicht empfohlen wird. Zum anderen wurde die Chemotherapie in einen neoadjuvanten und einen adjuvanten Teil aufgeteilt, obwohl in Leitlinien von einer Aufteilung abgeraten wird (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Ungeachtet dieser Problematik erfüllt die Studie NeoSphere bezüglich der eingesetzten Wirkstoffe die Anforderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wurde zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen wurden die Aussagen zum Zusatznutzen von Pertuzumab auf Basis der NeoSphere-Studie auf die untersuchten Therapieregime eingeschränkt.

Endpunkte und Datenschnitte

Der primäre Endpunkt der Studie war die pathologische Komplettremission (pCR; vom pU in Modul 4 A des Dossiers als pathologische Komplettremission in der Brust bezeichnet). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Rezidive, brusterhaltende Operationen und UE. Die Erhebung der Gesamtmortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) als Anzahl der Todesfälle. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht.

Tabelle 6 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
NeoSphere	
Mortalität	
Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es erfolgte keine systematische Erhebung der Mortalität über Krankheitsprogression, -rezidiv oder (vermutlich Studien-)Abbruch hinaus. Zur Verfügung stehende Daten wurden erfasst und im Studienbericht im Rahmen der Analyse der unerwünschten Ereignisse dargestellt.
Morbidität	
Rezidive ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression (Rezidiv) oder dem Tod ▪ Untersuchung auf Krankheitsrezidive erfolgte <ul style="list-style-type: none"> ▫ in der adjuvanten Behandlungsphase durch klinische Untersuchung / Untersuchung der Brust (entsprechend lokaler Praxis) bei jedem Zyklus; eine obligate Mammografie war nur zum Ende der adjuvanten Behandlungsphase vorgesehen ▫ nach dem Abschluss der adjuvanten Behandlungsphase durch klinische Untersuchung (alle 3 Monate im 1. Jahr, nachfolgend alle 6 Monate für 3 Jahre) und (bei Bedarf) bildgebende Verfahren; eine obligate Mammografie war nicht vorgesehen ▫ bis maximal 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin oder bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression (oder Rezidivs) bei allen Patientinnen
brusterhaltende Operationen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ausgewertet zu dem Zeitpunkt, als der letzte Patient operiert worden war; keine Nachbeobachtung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt wurde nicht erhoben
Nebenwirkungen	
UE / SUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zu 28 Tage^b nach der letzten Dosis von Pertuzumab und / oder Chemotherapie
<p>a: dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben b: Die symptomatische LVSD (Grad ≥ 3; Einteilung nach NCI CTCAE und der NYHA-Klassifikation) wurde als SUE unter der Bezeichnung „kongestive Herzinsuffizienz“ erfasst und wurden bis zu 24 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation dokumentiert. LVSD: linksventrikuläre systolische Funktionsstörung; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>	

Von den eingeschlossenen Endpunkten wurde die Gesamtmortalität in der Studie NeoSphere über die Krankheitsprogression, das Krankheitsrezidiv oder den Abbruch hinaus nicht systematisch erhoben. Die Untersuchungen auf ein Krankheitsrezidiv erfolgten bis maximal 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin oder bis zum Auftreten einer Progression / eines Rezidivs oder dem Tod bei allen Patientinnen. Für den Endpunkt brusterhaltende

Operationen, der einmal zum Zeitpunkt der Operation erhoben wurde, war keine Nachbeobachtung notwendig. Nebenwirkungen wurden bis zu 28 Tage nach Behandlungsende erhoben, bestimmte kardiale Ereignisse bis zu 24 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation.

Während der Studie wurden insgesamt 4 Datenschnitte durchgeführt. Der 1. Datenschnitt (vom 22.12.2009) erfolgte zu dem Datum, an dem die letzte Patientin operiert wurde. Der 2. Datenschnitt (vom 09.03.2012) erfolgte, nachdem alle Patientinnen die adjuvante Behandlungsphase beendet hatten. Der 3. Datenschnitt (vom 12.07.2013) wurde in der Mitte der Nachbeobachtungsphase ausgewertet. Sowohl der 2. als auch der 3. Datenschnitt umfassten ausschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen. Der nach Studienende erfolgte finale 4. Datenschnitt (vom 20.10.2014) umfasste unter anderem Daten zum Auftreten der Krankheitsrezidive und zu unerwünschten Ereignissen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
 Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie Charakteristika Kategorie	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N^a = 107	Trastuzumab + Docetaxel N^a = 107
NeoSphere		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	50 (10)	51 (9)
Median [Min, Max]	50 [28, 77]	50 [32, 74]
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	100 / 0
Ethnie, n (%)		
schwarz	2 (1,9)	0 (0)
kaukasisch	77 (72,0)	80 (74,8)
orientalisch ^b	23 (21,5)	25 (23,4)
andere	5 (4,7)	2 (1,9)
weiblicher Reproduktionsstatus, n (%)		
postmenopausal	45 (42,1)	48 (44,9)
chirurgisch sterilisiert	7 (6,5)	7 (6,5)
kontinuierliche Verhütung	55 (51,4)	52 (48,6)
ECOG-PS, n (%)		
0	96 (89,7)	100 (94,3)
1	11 (10,3)	6 (5,7)
Tumorgröße [mm]		
Median ^c [Min, Max]	55 [20, 150]	50 [20, 200]
histologischer Tumorgrad, n (%)		
gut differenziert	2 (1,9)	1 (0,9)
mäßig differenziert	33 (30,8)	37 (34,6)
schlecht differenziert	34 (31,8)	31 (29,0)
unbekannter Tumorgrad	38 (35,5)	38 (35,5)
Hormonrezeptorstatus		
ER– und PR–	57 (53,3)	57 (53,3)
ER+ und / oder PR+	50 (46,7)	50 (46,7)
Brustkrebstyp ^d , n (%)		
entzündlich	10 (9,3)	7 (6,5)
lokal fortgeschritten	32 (29,9)	36 (33,6)
früh ^e	65 (60,7)	64 (59,8)
Nodalstatus, n (%)		
nodal positiv (N1 / N2 / N3)	75 (70,8)	75 (70,1)
nodal negativ (N0)	31 (29,3)	32 (30,0)
Therapieabbruch, n (%)	13 (12,1) ^f	9 (8,4) ^f
neoadj. Behandlungsphase	5 (4,7) ^f	4 (3,7) ^f
adjuvante Behandlungsphase	8 (7,5) ^f	5 (4,7) ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N ^a = 107	Trastuzumab + Docetaxel N ^a = 107
Studienabbruch, n (%)	24 (22,4) ^f	30 (28,0) ^f
neoadj. Behandlungsphase	3 (2,8) ^f	1 (0,9) ^f
adjuvante Behandlungsphase	2 (1,9) ^f	8 (7,5) ^f
Nachbeobachtungsphase	19 (17,8) ^f	21 (19,6) ^f
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: Diskrepanz in der Benennung dieser Kategorie zwischen Angaben im Studienbericht und der Publikation zur Studie NeoSphere. In der Publikation wird diese Kategorie als „asiatisch“ bezeichnet. c: Diskrepanz Angaben zwischen Modul 4 A und Modul 5 des Dossiers sowie der Publikation zur Studie NeoSphere. Angaben stammen aus Modul 5 des Dossiers. d: Stadieneinordnung nach TNM-Klassifikation (T: Durchmesser des Primärtumors; N: regionäre Lymphknotenmetastasen, M: Fernmetastasen): entzündlich: T4d, N0-3, M0; lokal fortgeschritten: T2-3, N2-3, M0; T4a-c, N0-3, M0; früh: T2-3, N0-1, M0 e: in den Studienunterlagen des pU und in der Publikation zur Studie als „operable“ (operabel) bezeichnet f: eigene Berechnung ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER+/-: östrogenrezeptorpositiv / -negativ; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen in Kategorie; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen; neoadj.: neoadjuvant; PR+/-: progesteronrezeptorpositiv / -negativ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNM: Tumor Node Metastasis (Tumor, Lymphknoten, Metastasen); w: weiblich; vs.: versus</p>		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren im Wesentlichen zwischen den beiden relevanten Behandlungsarmen vergleichbar. Die Patientinnen waren im Mittel 50 Jahre alt und überwiegend kaukasischer Herkunft. Auch Charakteristika, die zur Beurteilung des Rezidivrisikos von Bedeutung sind – wie zum Beispiel Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus, histologischer Tumorgrad – waren zwischen den Behandlungsarmen ähnlich verteilt. Der Anteil der Patientinnen mit Therapieabbruch im Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel-Arm war etwas höher als der Anteil im Trastuzumab + Docetaxel-Arm (12,1 % versus 8,4 %). Der Anteil der Patientinnen mit Studienabbruch hingegen war im Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel-Arm insgesamt etwas geringer als im Trastuzumab + Docetaxel-Arm (22,4 % versus 28,0 %).

Dauer von Behandlung und Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 8: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie	Pertuzumab +Trastuzumab + Docetaxel N = 107	Trastuzumab + Docetaxel N = 107
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
NeoSphere		
Behandlungsdauer [Wochen]		
neoadjuvante Behandlungsphase		
Median [Min, Max]	17,0 [5, 23]	17,0 [8, 26]
adjuvante Behandlungsphase		
Median [Min, Max]	41,0 [2, 57]	41,0 [12, 48]
Beobachtungsdauer [Wochen]		
gesamte Studienphase		
Median [Min, Max]	266,0 [6, 329]	263,0 [13, 304]
Morbidität (Rezidive ^a)		
Median [Min, Max]	249,0 [k. A.]	246 [k. A.]
Nebenwirkungen		
Median ^b [Min, Max]	62,0 [k. A.]	62,0 [k. A.]
a: ab dem Zeitpunkt der Operation erhoben; geschätzt aus den Angaben zur neoadjuvanten Phase und der gesamten Studienphase		
b: Angaben geschätzt aus der Zeit unter Behandlung unter Berücksichtigung der Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen für Nebenwirkungen.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die medianen Behandlungsdauern waren in beiden Behandlungsarmen sowohl für die neoadjuvante als auch für die adjuvante Behandlungsphase vergleichbar. Ebenfalls vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen waren die Beobachtungsdauern für die relevanten Endpunkte.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NeoSphere	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign und eine teilweise unsystematische Datenerhebung ergeben, sind in den Abschnitten 2.4 und 2.7.2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

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

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Rezidive
 - brusterhaltende Operationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - schwere UE Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

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

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Rezidive ^b	Brusterhaltende Operationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3
NeoSphere	ja ^a	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja
a: wurde in der Studie über die Krankheitsprogression, das Krankheitsrezidiv oder den Abbruch hinaus nicht systematisch erhoben b: dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben c: Endpunkt wurde nicht erhoben CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

Für alle relevanten Endpunkte – bis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in der Studie NeoSphere nicht erhoben wurde – waren in den vorliegenden Unterlagen Daten verfügbar. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Rezidive und Endpunkte zum Schaden wurde in der vorliegenden Bewertung der 4. Datenschnitt vom 20.10.2014 herangezogen. Für den Endpunkt brusterhaltende Operationen wurde der 1. Datenschnitt vom 22.12.2009 zugrunde gelegt (zur Auswahl siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Rezidive ^b	Brusterhaltende Operationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3
NeoSphere	N	H ^a	N	H ^c	– ^d	N	H ^e	N
<p>a: wurde in der Studie über die Krankheitsprogression, das Krankheitsrezidiv oder den Abbruch hinaus nicht systematisch erhoben</p> <p>b: dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben</p> <p>c: offenes Studiendesign; Entscheidung zur brusterhaltenden Operation möglicherweise durch subjektive Erwartungshaltungen der Patientin oder des Prüfarztes beeinflusst</p> <p>d: Endpunkt wurde nicht erhoben</p> <p>e: offenes Studiendesign</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>								

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Ausschlaggebend für diese Einschätzung ist, dass die Erhebung dieses Endpunkts in der Studie NeoSphere über die Krankheitsprogression, das Krankheitsrezidiv oder den Abbruch hinaus nicht systematisch erfolgte. Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU, der die Todesfälle unter den Endpunkten zu Nebenwirkungen eingeschlossen hat und das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte gemeinsam mit niedrig bewertet hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für die Endpunkte Rezidive (dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben), SUE und schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Endpunkte SUE und schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 entspricht dies der Einschätzung des pU. Die Rezidive wurden vom pU ausschließlich über den Endpunkt krankheitsfreies Überleben betrachtet, für den der pU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen ist.

Für die Endpunkte brusterhaltende Operationen und Abbruch wegen UE wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Dies ist für beide Endpunkte im offenen Studiendesign der Studie NeoSphere begründet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung für oder gegen einen Therapieabbruch beziehungsweise zu einer brusterhaltenden

Operation oder zu einer Mastektomie durch subjektive Erwartungshaltungen der Patientin und des behandelnden Arztes beeinflusst wurde. Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU, der für beide Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet hat. Den Endpunkt brusterhaltende Operationen hat der pU zudem anhand einer anderen Teilpopulation der Studie und in einer anderen Operationalisierung betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel versus Trastuzumab + Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt Rezidive, dargestellt über das krankheitsfreie Überleben, ist in Abbildung 2, Anhang A abgebildet.

Tabelle 12: Ergebnisse (Endpunkte zu Mortalität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, unerwünschten Ereignissen) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
NeoSphere (Datenschnitt 20.10.2014)					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	107	8 (7,5)	107	6 (5,6)	1,33 [0,48; 3,71]; 0,682 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt wurde nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UE (ergänzende Darstellung)	107	105 (98,1)	107	107 (100,0)	entfällt
SUE	107	22 (20,6)	107	21 (19,6)	1,05 [0,61; 1,79]; 0,922 ^b
Abbruch wegen UE	107	6 (5,6) ^c	107	0 (0)	– ^d 0,014 ^b
schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	107	78 (72,9)	107	87 (81,3)	0,90 [0,77; 1,04]; 0,151 ^b
<p>a: Daten zur Gesamtmortalität wurden nach Krankheitsprogression, Rezidiv oder Abbruch nicht systematisch erhoben. Sofern Daten verfügbar waren, wurden diese erfasst.</p> <p>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])</p> <p>c: Vom pU wurden in Tabelle 4-49 in Modul 4 A des Dossiers nur 5 Patientinnen mit Ereignis berichtet. Wie der pU im sich anschließenden Textabschnitt beschreibt, gab es eine zusätzliche Patientin mit Ereignis, die jedoch aufgrund eines Datenbankfehlers nicht in der Tabelle enthalten ist.</p> <p>d: Effektschätzer (RR) mit 95 %-KI nicht präzise schätzbar</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Endpunkte zu Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
NeoSphere (Datenschnitt 20.10.2014)					
Morbidität					
brusterhaltende Operationen ^a	107	27 (25,2)	107	25 (23,4)	1,08 [0,67; 1,73] ^b ; 0,819 ^c
Rezidive:					
Rezidivrate	101 ^d	14 (13,9) ^e	103 ^d	18 (17,5)	0,79 [0,42; 1,51] ^b ; 0,532 ^c
	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
krankheitsfreies Überleben	101 ^d	67,2 [67,2; 72,2] 15 (14,9) ^f	103 ^d	n. e. 18 (17,5)	0,60 [0,28; 1,27]; 0,185
a: ausgewertet zum Datenschnitt vom 22.12.2009					
b: eigene Berechnung					
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])					
d: Anzahl an Patientinnen, bei denen eine Operation durchgeführt wurde					
e: Unklarheit in der Anzahl der Patientinnen mit Rezidiv in den Studienunterlagen des pU (13 beziehungsweise 14 Patientinnen)					
f: In der Auswertung des krankheitsfreien Überlebens wurden neben Rezidiven auch 2 Todesfälle (im Pertuzumab + Trastuzumab +Docetaxel-Arm) erfasst. 1 weitere Patientin mit Krankheitsprogression ging nicht in das krankheitsfreie Überleben ein, jedoch vermutlich in die Rezidivrate.					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Für die Bewertung von Pertuzumab lag nur eine relevante Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für die Studie NeoSphere nicht erfüllt [8]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Todesfälle zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt Gesamtmortalität, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU hat demgegenüber auf Basis einer hohen Assoziation zwischen dem nicht patientenrelevanten Endpunkt pCR (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4) und der Gesamtmortalität geschlussfolgert, dass für den Endpunkt Gesamtmortalität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliege.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigte sich in beiden Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt Rezidive, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU hat im Dossier ausschließlich das Ergebnis zu Überlebenszeitanalysen für krankheitsfreies Überleben vorgelegt und leitet aus dieser Analyse ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Brusterhaltende Operationen

Für den Endpunkt brusterhaltende Operationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt brusterhaltende Operationen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, die jedoch auf einer anderen Operationalisierung und Teilpopulation der Studie beruhte, die aus Sicht des pU zudem nicht geeignet war, den Therapieerfolg von Pertuzumab darzustellen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU hat demgegenüber angegeben, dass keine Aussagen zum Zusatznutzen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität möglich seien.

Nebenwirkungen

SUE

Für die Gesamtrate SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt SUE, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel. Bei 4 von 6 erfassten UE, die zum Therapieabbruch im Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel-Arm führten, handelte es sich dabei um kardiale Ereignisse (siehe Tabelle 22 in Anhang B). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Diese Einschätzung weicht von der der pU ab, der keinen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel abgeleitet hat.

Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3

Für die schweren UE nach CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektunterschiede zwischen den Patientengruppen aufzudecken, wurden folgende potenzielle Effektmodifikationen untersucht:

- Alter (< 65 / \geq 65 Jahre)
- Ethnie (kaukasisch / schwarz / orientalisches / andere)
- geografische Region (Asien-Pazifik / Europa / Amerika)
- Brustkrebstyp (operabel / lokal fortgeschritten / entzündlich)

- Hormonrezeptorstatus (progesteronrezeptorpositiv [PR+] und / oder östrogenrezeptorpositiv [ER+] / progesteronrezeptornegativ [PR–] und östrogenrezeptornegativ [ER–])

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Subgruppenanalysen zu den oben genannten Merkmalen lagen für die Mehrheit der in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte vor.

Für den Endpunkt brusterhaltende Operationen wurde jedoch eine andere Operationalisierung herangezogen, als die, für die der pU Subgruppenanalysen vorgelegt hat. Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt in der relevanten Operationalisierung konnten anhand der vorliegenden Daten nicht selbst berechnet werden.

Subgruppenanalysen zum Endpunkt Rezidive lagen für die Auswertung als Rezidivrate nicht vor. Vom pU wurden jedoch Subgruppenanalysen für die Auswertung über das krankheitsfreie Überleben vorgelegt und für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Aus keiner der Subgruppenanalysen ergab sich ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergab sich für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Merkmal geografische Region, den Endpunkt Rezidive (dargestellt über das krankheitsfreie Überleben) für die Merkmale geografische Region und Hormonrezeptorstatus und den Endpunkt SUE für das Merkmal Alter. Da sich für diese Endpunkte weder für die Gesamtpopulation noch für eine der Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten, wurde auf die Darstellung der einzelnen Subgruppenergebnisse verzichtet.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pertuzumab für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei 2 von insgesamt 6 Ereignissen, die im Pertuzumab-Arm zum Therapieabbruch

geführt haben, jeweils um SUE handelte, und bei den weiteren 4 nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, dass sie ebenfalls schwerwiegend waren, wurde der Endpunkt Abbruch wegen UE der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel Quantil der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	7,5 % vs. 5,6 % RR: 1,33 [0,48; 3,71] p = 0,682	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive:		
Rezidivrate	13,9 % vs. 17,5 % RR: 0,79 [0,42; 1,51] p = 0,532	Zusatznutzen nicht belegt
krankheitsfreies Überleben	14,9 % vs. 17,5 % HR: 0,60 [0,28; 1,27] Median: 67,2 vs. n. e. p = 0,185	Zusatznutzen nicht belegt
brusterhaltende Operationen	25,2 % vs. 23,4 % RR: 1,08 [0,67; 1,73] p = 0,819	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt nicht untersucht		
Nebenwirkungen		
SUE	20,6 % vs. 19,6 % RR: 1,05 [0,61; 1,79] p = 0,922	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	5,6 % vs. 0 % RR: – ^c p = 0,014 ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar ^e
schwere UE CTCAE- Grad ≥ 3	72,9 % vs. 81,3 % RR: 0,90 [0,77; 1,04] p = 0,151	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<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 (KI₀) c: Effektschätzer (RR) mit 95 %-KI nicht präzise schätzbar d: Die Beurteilung der statistischen Signifikanz wird anhand des p-Wertes vorgenommen [8]. e: Das Ausmaß ist für diesen Endpunkt nicht bestimmbar, da das RR mit 95 %-KI nicht präzise schätzbar ist. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel

Positive Effekte	Negative Effekte
-	Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Abbruch wegen UE)
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleibt für Pertuzumab ein negativer Effekt (Anhaltspunkt) für einen höheren Schaden im Endpunkt Abbruch wegen UE (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen) mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar.

In den weiteren Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. In der Studie wurde zudem die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Aussage gilt jedoch ausschließlich für die in der Studie NeoSphere untersuchten Therapieregime. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Pertuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert.	ein Therapieschema, Trastuzumab , ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend ^b	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis des nicht patientenrelevanten Endpunkts pCR einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

NeoSphere

F. Hoffmann-La Roche. A randomised, multicenter, multinational phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.09.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001105-13.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, multinational phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer: study WO20697; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, multinational phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer: study WO20697; update clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, multinational phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer: study WO20697; update 2 clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, multinational phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer: study WO20697; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 25-32.

Hoffmann La Roche. A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer: study WO20697; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Hoffmann-La Roche. A study of pertuzumab in combination with herceptin in patients with HER2 positive breast cancer: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 07.09.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545688>.

Roche. A randomized, multicenter, multinational phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer: study WO20697; clinical study protocol version D [unveröffentlicht]. 2009.

Roche. Zusatzauswertung der Primärdaten der NeoSphere-Studie [unveröffentlicht]. 2015.

Roche. A study of pertuzumab in combination with herceptin in patients with HER2 positive breast cancer: trial information [online]. In: *Roche Clinical Trial Protocol Registry*. 08.05.2015 [Zugriff: 19.06.2015]. URL: <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=WO20697>.

Roche. A randomized, open label study to compare the complete pathological response rate achieved with 4 combinations of Herceptin, docetaxel and pertuzumab in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer: trial results [online]. In: *Roche Clinical Trial Results Database*. 01.06.2011 [Zugriff: 19.06.2015]. URL: <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=WO20697>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt: ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend. Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.

Aus der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU in Abschnitt 3.1 des Dossiers Trastuzumab Roche (im Folgenden: Trastuzumab) plus Docetaxel gewählt.

In seiner Begründung zur Wahl von Docetaxel als Komponente der Vergleichstherapie in Abschnitt 3.1.2 (Modul 3 A) beschrieb der pU mit Bezug auf verschiedene Leitlinien [5,9,10], dass ein einheitlich akzeptiertes Standardregime für die begleitende Chemotherapie in Verbindung mit einer einfachen oder doppelten Blockade des HER2-Rezeptors nicht existiere. Leitlinien würden verschiedene Therapieoptionen empfehlen. Er führte darüber hinaus auf, dass für die Kombination von Trastuzumab und einem Taxan in den Leitlinien eine simultane Gabe empfohlen wird. Dieser Begründung des pU wurde gefolgt.

Im gleichen Abschnitt des Dossiers argumentierte der pU darüber hinaus, warum er Anthrazykline nicht als Komponente der Vergleichstherapie betrachtet. Er führte aus, dass nach Daten aus klinischen Studien die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin für Patienten mit guter kardialer Funktion zwar grundsätzlich möglich sei. Patienten, die mit Trastuzumab behandelt werden, hätten jedoch ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz oder eine asymptomatische kardiale Dysfunktion, insbesondere wenn sie zuvor eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten hätten. Daher würden Leitlinien keine simultane Gabe von Trastuzumab und Anthrazyklinen empfehlen.

Die Einschätzung des pU, dass Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin) grundsätzlich nicht als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommen, wird nicht geteilt. Sie steht sogar im Widerspruch zur eigenen Argumentation des pU, dass die Leitlinien unterschiedliche Therapieoptionen (die unter anderem auch Anthrazykline enthalten) empfehlen. Dennoch ist es richtig, dass aufgrund des erhöhten Risikos für Kardiotoxizität der Einsatz von Anthrazyklinen und insbesondere simultan mit Trastuzumab nicht empfohlen wird [5,6,11] und demzufolge besonders sorgfältig abzuwägen ist.

Grundsätzlich wären daher für die Nutzenbewertung auch Studien relevant, in denen als Komponente der neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleichsarm Anthrazykline eingesetzt wurden. Voraussetzung dafür wäre jedoch, dass in diese Studien für diese Behandlung

geeignete Populationen eingeschlossen sein müssten. Dies hatte jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, weil keine Studien identifiziert wurden, in denen in der neoadjuvanten Behandlungsphase eine anthrazyklinhaltige Therapie im Vergleichsarm eingesetzt wurde.

Ergänzend ist anzumerken, dass die Angaben des pU zur Vergleichstherapie im Dossier inkonsistent waren. Entgegen seiner Wahl des Taxans Docetaxel in Abschnitt 3.1 des Dossiers benannte der pU zum Beispiel in seiner Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 oder in 4.2.2 beide Taxane (Paclitaxel oder Docetaxel) als Vergleichstherapie. Darüber hinaus ist die Einschränkung auf einen bestimmten Hersteller für den Wirkstoff Trastuzumab nicht sachgerecht. Die genannte Inkonsistenz und Einschränkung auf „Trastuzumab Roche“ hatte für die vorliegende Dossierbewertung jedoch ebenfalls keine Konsequenz, da dies nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt hat.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.1 ist, ob für die Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie (Intervention) im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (Patientenpopulation) im Vergleich zu Trastuzumab und einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel [zweckmäßige Vergleichstherapie]) ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte besteht.

Der Fragestellung des pU wurde gefolgt. Wie in Abschnitt 2.7.1 beschrieben, war der pU bei der Benennung seiner Vergleichstherapie insgesamt inkonsistent, was für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch keine Konsequenz hatte. Weiteren vom pU genannten Kriterien wurde größtenteils gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Intervention

In seiner Fragestellung hat der pU als Intervention Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie benannt. In der weiteren Beschreibung gab er jedoch an, dass die zu bewertende Intervention Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel sei und schränkte damit die Chemotherapiekomponente auf den Wirkstoff Docetaxel ein.

Dieser Beschränkung wurde nicht gefolgt, da sie nicht explizit aus der Fachinformation von Pertuzumab resultiert und Docetaxel nur eine der möglichen Wirkstoffkomponenten der chemotherapeutischen Behandlung darstellt. Da der pU jedoch in seinen Kriterien für den

Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung als Intervention Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie anführte und in seiner Recherche nach Studien die Chemotherapie nicht auf Docetaxel beschränkte, blieb das Vorgehen des pU ohne Konsequenz.

Endpunkte

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

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

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

Verzerrungsaspekte

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

Der pU hat in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT und Nicht-RCT beschrieben. Er bezog sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wurde gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

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

Studiendesign

Der pU hat angegeben, die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studien im vorliegenden Dossier nach Vorgaben des CONSORT-Statements für jede Studie separat ausgefüllt zu haben. Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU hat die aus seiner Sicht therapierelevanten Charakteristika angegeben, anhand derer er die Studienpopulationen beschreibt. Dabei differenzierte er zwischen demografischen und allgemeinen Charakteristika und Krankheitscharakteristika. Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation. In

die vorliegende Nutzenbewertung wurden lediglich ergänzend die Kriterien Therapie- und Studienabbruch dargestellt, während einige vom pU dargestellte Patientencharakteristika nicht aufgenommen wurden.

Endpunkte

Der pU hat als patientenrelevante Endpunkte die pCR, das klinische Tumoransprechen, die Rate an brusterhaltenden Operationen, das krankheitsfreie Überleben, das progressionsfreie Überleben, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse aufgeführt. Er hat geschildert, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

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 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 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Analysen ausschließlich den nicht berücksichtigten Endpunkt pCR betreffen. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wurde gefolgt.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3. Die Kommentierung der vom pU in diesem Abschnitt präsentierten und als Subgruppenanalyse bezeichneten Auswertungen zur Patientenpopulation mit hohem Rezidivrisiko erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.1.

Indirekte Vergleiche

Der pU hat 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 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Positiv hervorzuheben ist die zusätzliche transparente Dokumentation des Selektionsprozesses anhand eines Flussdiagramms im Anhang 4-D1.

Studienselektion

Der pU hat in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, in Abschnitt 4.3.1.1.1 des Dossiers beschrieben, aus welchem Grund die jeweiligen Studien nicht berücksichtigt werden. Die angegebenen Gründe sind nicht für alle Studien nachvollziehbar. Beispielsweise hat der pU für die Studien GeparSepto und GeparOcto als Ausschlussgrund angegeben, dass das Einschlusskriterium Intervention (E2) verletzt werde. Den vorliegenden Informationen nach ist aufgrund der Gabe von Pertuzumab in beiden Studienarmen der betreffenden Studien eher das Einschlusskriterium Vergleichstherapie (E3) verletzt. Eine unterschiedliche Einschätzung der

Ausschlussgründe für die beschriebenen Studien hat jedoch keine Konsequenz, da keine der Studien als relevant erachtet wurde.

Zusammenfassung

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

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

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab enthält 1 randomisierte kontrollierte Studie (Studie NeoSphere), in der Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel mit Trastuzumab + Docetaxel verglichen wurde.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie wird gefolgt. Einzelne Aspekte zur Studienrelevanz werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Der pU hat eine RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab (NeoSphere) eingeschlossen. Die Angaben zum Studiendesign dieser Studie sind nachvollziehbar beschrieben. Dennoch ergaben sich aus den Angaben offene Punkte zur Patientenpopulation sowie zur Anwendung der Therapieregime in der Studie (insbesondere in der adjuvanten Behandlungsphase), die im Folgenden kommentiert werden. Darüber hinaus wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (insbesondere mit Blick auf die identifizierten Unsicherheiten) erörtert.

Einschluss von Patientinnen mit frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko in die Studie

Laut Zulassung wird Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko eingesetzt

[3]. In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass der lokal fortgeschrittene und der entzündliche Brustkrebs unabhängig vom Hormonrezeptorstatus als Hochrisikoformen eingestuft werden. Bei frühem Brustkrebs sollten Tumorgröße, Grading, Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen (Nodalstatus) für die Risikobewertung berücksichtigt werden.

In der Studie NeoSphere wurden Patientinnen mit frühem, HER2-positivem Brustkrebs eingeschlossen, deren Primärtumor > 2 cm im Durchmesser hatte. Die eingeschlossenen Patientinnen wurden unter anderem über die Stadieneinordnung der TNM-Klassifikation stratifiziert: früher Brustkrebs, in den Studienunterlagen als operabel bezeichnet (T2-3, N0-1, M0); lokal fortgeschrittener Brustkrebs: T2-3, N2-3, M0; T4a-c, N0-3, M0) oder entzündlicher Brustkrebs (T4d, N0-3, M0).

Etwa 60 % der eingeschlossenen Patientinnen hatten einen frühen (operablen) Brustkrebs. Für diese Patientinnen wurde geprüft, ob sie ein hohes Rezidivrisiko aufwiesen. In Abschnitt 4.2.5.5 (Modul 4 A) führte der pU aus, dass die HER2-Positivität der Patientinnen selbst schon einen grundlegenden Risikofaktor für Rezidive darstelle. Zudem wiesen alle Patientinnen einen Tumor > 2 cm auf. In der Studie NeoSphere hätten zudem bei etwa 90 % der Patientinnen mindestens 2 der Risikofaktoren Nodalstatus, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus oder Grading vorgelegen. Daher würden laut pU alle Studienpatienten mit frühem Brustkrebs als Patienten mit hohem Rezidivrisiko betrachtet.

Die Aussage, dass bei etwa 90 % der Patientinnen mindestens 2 der 4 genannten Risikofaktoren vorgelegen hätten, konnte nicht überprüft werden, da der pU entsprechende Daten nicht vorgelegt hat. Der Einschätzung des pU, dass bei den Patientinnen der Studie NeoSphere mit dem Vorliegen der HER2-Positivität und eines Primärtumors von > 2 cm im Durchmesser bedeutsame Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven vorliegen, wurde dennoch gefolgt (zum Beispiel [9,12]). Für die Bewertung wurden daher die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation herangezogen.

Zusätzlich hat der pU im gleichen Abschnitt 4.2.5.5 die vom pU als Subgruppenanalysen bezeichneten Untersuchungen vorgelegt, in denen er 3 Klassifikationen für Patienten mit unterschiedlich ausgeprägtem niedrigem Rezidivrisiko – innerhalb des Gesamtkollektivs – betrachtete. Der pU führte aus, dass sich diese Patientinnen durch eine unterschiedliche Anzahl folgender Faktoren für die Risikobewertung unterscheiden:

- Nodalstatus 0
- Nodalstatus 0 und hormonrezeptorpositiv
- Nodalstatus 0, hormonrezeptorpositiv und Grading < 3

Der pU schätzte die Höhe des Rezidivrisikos der genannten 3 Klassifikationen absteigend ein. Für jede der 3 Klassifikationen versuchte der pU mittels Interaktionstests zu zeigen, dass zwischen den Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko sowie den anderen Patientinnen kein

Unterschied hinsichtlich der Ergebnisse zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten bestand. Für alle aus Sicht des pU als patientenrelevant gesehenen Endpunkte stellte er die p-Werte für die Interaktionstests dar.

Der Ansatz des pU ist nicht ausreichend, um auf die Äquivalenz der Studienergebnisse in den Teilpopulationen zu schließen. So kann es trotz eines nicht signifikanten Interaktionstests zu Situationen kommen, in denen zwischen Teilpopulationen relevant unterschiedliche Effekte existieren. Für den Ausschluss einer Interaktion ist zusätzlich die Kenntnis der Ergebnisse in den Teilpopulationen erforderlich. Der pU schloss dagegen allein aus dem p-Wert eines Interaktionstests ohne Betrachtung der einzelnen Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen auf eine Äquivalenz der Ergebnisse bezüglich Gesamtpopulation und den über das Rezidivrisiko definierten Teilpopulationen. Diesem Vorgehen des pU wurde nicht gefolgt, da ein Interaktionstest allein nicht zum Nachweis der Gleichwertigkeit geeignet ist. Dies hatte jedoch insofern keine Konsequenz, als den Ausführungen des pU zur Population mit frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko aufgrund der Überprüfung der eingeschlossenen Populationen mit Blick auf die möglichen Risikofaktoren (siehe oben) gefolgt wurde.

Anwendung der Chemotherapieregime in der Studie

Neoadjuvante Behandlungsphase: Trastuzumab + Docetaxel

In der Studie NeoSphere wurden die Patientinnen in der neoadjuvanten Behandlungsphase in den relevanten Studienarmen mit einer Kombination aus Trastuzumab + Docetaxel behandelt. Dabei erhielten die Patientinnen folgende Wirkstoffe: Trastuzumab in einer Startdosis von 8 mg/kg und in den darauffolgenden 3 Zyklen in einer Dosis von 6 mg/kg; Docetaxel an Tag 1 mit einer Dosierung von 75 mg/m² und in den darauffolgenden Zyklen von 100 mg/m². Im Abgleich mit den Fachinformationen der beiden Wirkstoffe Trastuzumab [4] und Docetaxel [13] fanden sich zwar keine expliziten Hinweise zur Dosierung bei gemeinsamer Anwendung in der neoadjuvanten Therapiesituation. Aufgrund des in den Leitlinien genannten Dosisbereichs für diese Kombination [5,6] und der Hinweise aus den Fachinformationen zur adjuvanten Therapiesituation wurde die Anwendung dieser Wirkstoffkombination in der Studie jedoch als adäquat angesehen.

Adjuvante Behandlungsphase: simultane Anwendung von Trastuzumab und FEC-Regime

In der Studie NeoSphere erhielten die Patientinnen der beiden relevanten Behandlungsarme in den Zyklen 5–7 in der adjuvanten Behandlungsphase ein Therapieregime bestehend aus Trastuzumab parallel zum FEC-Regime (5-Fluorouracil [600 mg/m²], Epirubicin [90 mg/m²] und Cyclophosphamid [600 mg/m²]). Das in der Studie angewandte FEC-Regime wurde in einem Dosisbereich eingesetzt, der in Leitlinien beschrieben wird [5,6]. Daher wurde die Dosierung der 3 Wirkstoffe als adäquat angesehen. Auch die Dosierung von Trastuzumab (6 mg/kg intravenös) entsprach den Vorgaben der Fachinformation [4].

Gemäß Angaben der Fachinformation von Trastuzumab [4] sollen Trastuzumab und Anthrazykline in der adjuvanten Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium jedoch nicht

gleichzeitig in Kombination verabreicht werden. Aufgrund eines erhöhten Risikos für Kardiotoxizität empfehlen Leitlinien eine sequenzielle statt simultane Anwendung von Trastuzumab und Anthrazyklinen (z. B. [5,6,11]). Auf eine entsprechende Anfrage beim Paul-Ehrlich-Institut wurde die Einschätzung, dass in der adjuvanten Therapiesituation eine sequenzielle Abfolge der Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin nahegelegt wird, bestätigt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der simultanen Anwendung von Trastuzumab und einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie als eingeschränkt eingeschätzt.

Der pU selbst hat in Abschnitt 3.1.2 (Modul 3 A) zur Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben, dass Leitlinien aufgrund des erhöhten Risikos für kardiale Nebenwirkungen eine simultane Gabe von Trastuzumab und Anthrazyklinen nicht empfehlen. Er thematisierte jedoch bei der Beschreibung der Studie NeoSphere nicht, dass die Anwendung der Chemotherapie in der Studie abweichend von den Empfehlungen der Leitlinien erfolgte und beschrieb in Abschnitt 4.4.1 (Modul 4 A) sogar, dass diese Art der Chemotherapie einen Therapiestandard darstellt.

Aufteilung der Chemotherapie in einen neoadjuvanten und einen adjuvanten Teil

In der NeoSphere-Studie wurden die Patientinnen sowohl in der neoadjuvanten als auch in der adjuvanten Behandlungsphase mit Chemotherapeutika behandelt. In der neoadjuvanten Behandlungsphase erhielten sie 4 Zyklen Docetaxel zusammen mit Pertuzumab und / oder Trastuzumab, in der adjuvanten Behandlungsphase erhielten alle Patientinnen für 3 Zyklen das FEC-Regime parallel zu Trastuzumab.

Im Abgleich mit den aktuellen Behandlungsleitlinien (beispielsweise [5,6,9-11]) wird aber deutlich, dass diese Art der Aufteilung der Chemotherapie als eher unüblich anzusehen ist. Beispielsweise soll eine Chemotherapie gemäß Empfehlungen der aktuell gültigen S3-Leitlinie [5] vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Gemäß der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO [11]) wird sogar explizit von einer Aufteilung der Chemotherapie in präoperative und postoperative Phasen abgeraten. Eine adjuvante systemische Therapie (zum Beispiel Chemotherapie) nach bereits erfolgter neoadjuvanter systemischer Therapie wird in der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [9] nur im Falle von ungenügendem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie empfohlen. Die Patientinnen in der Studie NeoSphere haben jedoch – unabhängig von ihrem Ansprechen – sowohl neoadjuvant als auch adjuvant eine Chemotherapie erhalten, beziehungsweise die Chemotherapie war entgegen den Empfehlungen in 2 Phasen getrennt. Die Art der Anwendung der Chemotherapie wurde ebenfalls von der European Medicines Agency (EMA) im Zulassungsverfahren kritisiert [14]. Insgesamt wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus genannten Gründen als eingeschränkt eingeschätzt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU hat in Abschnitt 4.3.1.2.1 (Modul 4 A) beschrieben, warum er die Ergebnisse der Studie NeoSphere für auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar hält. Er begründete dies zum einen mit der Vergleichbarkeit der Patientenpopulation der Studie NeoSphere mit Patienten im deutschen Versorgungskontext hinsichtlich allgemeiner Patientencharakteristika, krankheitsspezifischer sowie behandlungsbezogener Charakteristika.

Zudem beschrieb der pU in den behandlungsbezogenen Charakteristika zur Chemotherapie, dass die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN [6]) die Aufteilung in eine neoadjuvante anthrazyklinfreie Chemotherapie und eine adjuvante anthrazyklinhaltige Chemotherapie empfehle. Mit Verweis auf die Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien wie zum Beispiel [5,9] schlussfolgerte der pU, dass die NeoSphere-Studie hinsichtlich der behandlungsbezogenen Aspekte Zyklenzahl und Chemotherapiekombinationen eine adäquate systemische Therapieoption in der Neoadjuvanz für den deutschen Versorgungskontext darstelle.

Es gibt zwar keine Hinweise darauf, dass sich die in der Studie untersuchte Population von der Population im Versorgungskontext wesentlich unterscheidet. Wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben, schränkt die (simultane) Art der Anwendung von Trastuzumab mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie (FEC-Regime) sowie die Aufteilung der Chemotherapie in einen neoadjuvanten und einen adjuvanten Teil, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ein.

In der NCCN-Leitlinie [6], auf die der pU verweist, wird zudem eine solche Aufteilung der Chemotherapie, wie vom pU beschrieben, nicht explizit empfohlen, sondern lediglich unter „andere Regime“ genannt.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wurde gefolgt. Der Bewertung für die Endpunkte wurde teilweise gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Der pU bewertete das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität, gemeinsam mit den anderen Endpunkten zu den Nebenwirkungen, mit niedrig. Das Vorgehen des pU, das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen, eingeschlossen der Gesamtmortalität, gemeinsam zu bewerten, ist nicht adäquat. Für diese Endpunkte können grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen.

Der Bewertung für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde nicht gefolgt. Nach Angaben im Studienbericht erfolgte die Erhebung dieses Endpunkts nach einer Krankheitsprogression, einem Auftreten eines Rezidivs oder nach dem Abbruch nicht systematisch. Aufgrund der geringen beobachteten Ereignisraten kann nicht ausgeschlossen werden, dass nicht dokumentierte Todesfälle einen verzerrenden Einfluss haben. Ein Verweis des pU auf die Erhebung im Rahmen der Good Pharmacovigilance Practice ist nicht hilfreich. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität mit hoch bewertet.

Der Bewertung des Verzerrungspotenzials als niedrig für die Endpunkte SUE sowie die schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurde gefolgt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde aufgrund des offenen Studiendesigns mit hoch bewertet. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die Entscheidung, die Therapie abubrechen, durch subjektive Erwartungshaltungen beeinflusst war.

Der Endpunkt brusterhaltende Operationen wurde für die gesamte Studienpopulation bewertet und nicht nur eingeschränkt auf die Teilpopulation der Patientinnen mit T2- oder T3-Tumoren. Zudem wurde für diesen Endpunkt eine andere als die vom pU gewählte Operationalisierung herangezogen. Der Endpunkt Rezidive über die Darstellung als Rezidivrate wurde anhand der Studieninformationen selbst berechnet. Daher wurde für beide Endpunkte das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt brusterhaltende Operationen wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung zu einer brusterhaltenden Operation beziehungsweise zu einer Mastektomie durch die Erwartungshaltungen der Patientin und des behandelnden Arztes beeinflusst wurde. Für den Endpunkt Rezidive, dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, wurde das Verzerrungspotenzial mit niedrig bewertet.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Datenschnitte

Für die Studie NeoSphere lagen insgesamt 4 Datenschnitte vor (22.12.2009, 09.03.2012, 12.07.2013, 20.10.2014), in denen jedoch nicht durchgehend Ergebnisse für alle relevanten Endpunkte berichtet wurden. Die Datenschnitte 1 und 4 waren in der Studie prädefiniert. Für den 2. sowie den 3. Datenschnitt war dies aus den Studienunterlagen unklar. Für alle Endpunkte – bis auf die Endpunkte brusterhaltende Operationen und spezifische UE – wurde in der vorliegenden Bewertung der 4. Datenschnitt vom 20.10.2014 herangezogen, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer eine höhere Aussagekraft als frühere Datenschnitte aufweist.

Da der Endpunkt brusterhaltende Operationen unmittelbar zum Zeitpunkt der Operation erhoben wurde, wurde für diesen Endpunkt auf die Auswertungen zum 1. Datenschnitt vom 22.12.2009 zurückgegriffen, an dem die letzte Patientin operiert wurde.

Für die Identifikation von spezifischen UE lagen keine (vollständigen) Auswertungen aller relevanten Schadenendpunkte auf Ebene der SOC und PT anhand des 4. Datenschnitts vor. Aus diesem Grund wurden die Analysen zum Datenschnitt 2 vom 09.03.2012 herangezogen, für den solche Auswertungen verfügbar waren. Auf Ebene der Gesamtrate der Patientinnen mit einem Ereignis sowie einzelnen vom pU aufgeführten UE lagen keine großen Unterschiede zwischen dem 2. und den folgenden Datenschnitten vor. Es wurde daher davon ausgegangen, dass durch die Verwendung der Ergebnisse des 2. Datenschnitts alle potenziellen spezifischen UE identifiziert wurden.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der Studie NeoSphere nicht als Wirksamkeitsendpunkt definiert, sondern als Anzahl der Todesfälle im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst. Dabei erfolgte keine systematische Erhebung über die Krankheitsprogression, das Krankheitsrezidiv oder den Abbruch hinaus. Der pU begründete dies in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers damit, dass im frühen Krankheitsstadium kaum mit krankheitsbedingten Todesfällen zu rechnen sei und die Analyse des Gesamtüberlebens teilweise lange Nachbeobachtungszeiten erfordere. Aus Sicht des pU ist es daher sinnvoll, für die Bewertung der frühen Therapiesituation einen Surrogatendpunkt zu verwenden – als diesen betrachtete der pU den Endpunkt pCR.

Die Argumentation des pU ist größtenteils nicht sachgerecht. Es ist zwar nachvollziehbar, dass die Erhebung der Gesamtmortalität im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langen Nachbeobachtungszeit mit Schwierigkeiten verbunden ist. Dies begründet jedoch nicht, dass die Daten zur Gesamtmortalität – insbesondere in einer Studie zu einer onkologischen Indikation – in der vorliegenden Studie NeoSphere nicht systematisch erhoben wurden. Der Behauptung des pU, dass im frühen Krankheitsstadium kaum mit krankheitsbedingten Todesfällen zu rechnen sei, widersprechen auch die in der Studie tatsächlich aufgetretenen Todesfälle. Laut Angaben in den Studienunterlagen waren die in der Studie dokumentierten Todesfälle mehrheitlich auf ein Rezidiv beziehungsweise Metastasierungen zurückzuführen.

Um verlässliche Aussagen zur Gesamtmortalität über einen Surrogatendpunkt zu treffen, muss darüber hinaus sichergestellt sein, dass dieser Surrogatendpunkt validiert ist. Solche Nachweise liegen jedoch für den Endpunkt pCR nicht vor (siehe Textabschnitt zur pCR weiter unten und Abschnitt 2.7.2.9.4).

Morbidität

- pathologische Komplettremission: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt pCR war in der Studie NeoSphere primär definiert als Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorresektat nach der Operation. Diese Definition wurde vom pU als pCR in der Brust bezeichnet. Darüber hinaus hat der pU Auswertungen zu weiteren Operationalisierungen der pCR vorgelegt: Totale pCR (zusätzlich negative Lymphknoten) und pCR gemäß Definition der GermanBreastGroup (zusätzlich negative Lymphknoten und Abwesenheit vom duktalem Karzinom in situ und lobulärem Karzinom in situ). Als relevante Definition der pCR zog der pU zur Ableitung des Zusatznutzens im Dossier die totale pCR mit Hinweis auf die Empfehlungen der EMA [15] und Food and Drug Administration (FDA) [16] heran.

Der pU betrachtete die pCR als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt. Weiterhin stuft der pU diesen Endpunkt als Surrogatparameter für den Endpunkt Gesamtmortalität ein. Nachfolgend werden Argumente des pU zusammenfassend erläutert; dabei wird beschrieben, warum der Endpunkt pCR nicht herangezogen wurde.

Pathologische Komplettremission als patientenrelevanter Endpunkt

Die Betrachtung des pU der pCR als patientenrelevanten Endpunkt beruht im Wesentlichen darauf, dass das Erreichen einer pCR aus Sicht des pU für Patienten die vollständige lokale Beseitigung der Tumorzellen und Tumorfreiheit bedeute. In diesem Zusammenhang verwies der pU darauf, dass eine pCR mit einer Nichtnachweisbarkeit einer viralen oder bakteriellen Erkrankung, beispielsweise in Form eines Sustained Virologic Response (SVR) vergleichbar ist. Darüber hinaus kann über diesen Endpunkt aus Sicht des pU der unmittelbare Effekt der neoadjuvanten Therapie gemessen werden. Dies sei patientenrelevant im Sinne einer Vermeidung zusätzlicher therapiebedingter Morbidität.

Unabhängig von der möglichen Definition wird die pCR in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant angesehen, da das Vorliegen der pCR nicht – wie vom pU behauptet – mit der Tumorfreiheit und Heilung der Erkrankung gleichzusetzen ist. Der Vergleich mit dem Erreichen eines SVR ist nicht angemessen, da es trotz einer pCR bei einem relevanten Anteil von Patienten zu Rezidiven kommt [17,18]. Das Argument des pU, dass das Erreichen einer pCR zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, ist zwar nachvollziehbar. Diese Feststellung begründet jedoch nicht, dass ein Parameter, der zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, per se geeignet ist, einen patientenrelevanten Therapieeffekt eines Wirkstoffs im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben.

Pathologische Komplettremission als Surrogat für die Gesamtmortalität

Aufgrund der hohen Assoziation zwischen dem Endpunkt pCR und der Gesamtmortalität auf patientenindividueller Ebene schlussfolgerte der pU (trotz fehlender Validierung) eine Surrogatvalidität der pCR.

Anhand der Ergebnisse aktueller Publikationen [17,18] kann die Surrogatvalidität der pCR für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht als nachgewiesen angesehen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Diese Einschätzung wird durch die aktuellen Diskussionen der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden EMA und FDA ebenfalls gestützt [15,16]. Die pCR wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatendpunkt unklarer Validität eingestuft.

- Rezidive: eingeschlossen

Bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachteten Patientinnen (Patientinnen im frühen Krankheitsstadium) handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wird. Bei diesen Patientinnen ist in vielen Fällen davon auszugehen, dass sie nach Abschluss ihrer neoadjuvanten Therapie verbunden mit der Operation in Remission sind. Remission wird dabei verstanden als R0-Resektion (kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar), das Verbleiben von Tumorzellen außerhalb der Lokalisation des Primärtumors ist möglich, kann für die individuelle Patientin aber nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt damit für die individuelle Patientin trotz R0-Resektion unklar, ob die Therapie zu einer Heilung der Erkrankung geführt hat. In dieser Patientengruppe stellt ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Die in der Studie NeoSphere ab dem Zeitpunkt der Operation vorgesehenen Untersuchungen auf ein Krankheitsrezidiv umfassten regelmäßige klinische Untersuchungen beziehungsweise Untersuchungen der Brust, die entsprechend den lokalen Empfehlungen durchgeführt wurden. Eine obligate mammografische Untersuchung der Brust war lediglich am Ende der adjuvanten Behandlungsphase vorgesehen. Für die lokalen Empfehlungen zur Untersuchung der Brust blieb unklar, ob diese die regelmäßige Durchführung von Mammografien vorsahen. Dies stellt insofern eine Unsicherheit dar, als Mammografien gemäß lokaler Empfehlung in Intervallen durchgeführt sein können, die kleiner waren als beispielsweise in der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie zur Nachsorge vorgesehen [5]. Häufige Mammografien könnten zu einer Überdiagnose von Rezidiven führen. Die Patientenrelevanz der in der Studie diagnostizierten Rezidive wurde durch die beschriebenen möglichen Abweichungen jedoch nicht infrage gestellt. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Diagnose aller Rezidive (in den meisten Fällen bereits mit [Fern-]Metastasierung) im Rahmen der ungeplanten Studienvsiten erfolgte und es sich bei den entsprechenden Untersuchungen daher wahrscheinlich nicht um Routineuntersuchungen handelte. Nur bei 1 Patientin wurde das Rezidiv

durch eine Mammografie diagnostiziert. Es wurde daher davon ausgegangen, dass Rezidive nicht durch zu kleine Intervalle zwischen den Routineuntersuchungen entdeckt wurden.

Der pU hat im Modul 4 A die Endpunkte krankheitsfreies Überleben beziehungsweise progressionsfreies Überleben als patientenrelevant betrachtet, die unter anderem die Ereignisse der Rezidive einschließen. Das krankheitsfreie Überleben wurde in der Studie NeoSphere als Zeit von der Operation bis zum Auftreten eines Krankheitsrezidivs (in den Studienunterlagen als Krankheitsprogression bezeichnet) oder dem Tod definiert. Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie NeoSphere bei allen Patientinnen ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder des Todes erhoben.

Grundsätzlich werden in der untersuchten therapeutischen Situation die Auswertungen als relevant angesehen, die (ab dem Zeitpunkt der Randomisierung) Informationen zu aufgetretenen Todesfällen und (ab dem Zeitpunkt der Operation) die Anzahl der Patientinnen mit Rezidiv beinhalten. Weder das krankheitsfreie noch das progressionsfreie Überleben haben mit ihren jeweiligen Operationalisierungen ausschließlich die interessierenden Ereignisse untersucht. Das krankheitsfreie Überleben stellt durch seine Operationalisierung in der Studie NeoSphere (und in dem Fall, in dem wenige Todesfälle dokumentiert wurden), jedoch eine Annäherung an die Anzahl der Patienten mit Rezidiv dar. Die für diesen Endpunkt angewandte Überlebenszeitanalyse berücksichtigt dabei jedoch nicht nur das interessierende Ereignis (Rezidiv) selbst, sondern auch den Zeitpunkt zu dem das Ereignis aufgetreten ist. Es bleibt dabei unklar, welche Bedeutung insbesondere für den Krankheitsverlauf eine geringfügige Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs hat. Denn die Frage, ob der Anteil der Patientinnen ohne Rezidiv (und damit mit Erfolg der kurativen Behandlung) sich zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet, wird erst durch die langfristige Beobachtung beurteilbar. Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie betrug etwa 5 Jahre. Geringe zeitliche Unterschiede im krankheitsfreien Überleben zwischen den Behandlungsarmen innerhalb eines für diesen Endpunkt relativ kurzen Beobachtungszeitraums, stellen eine Unsicherheit dar. Um dies zu berücksichtigen, wurde für die Betrachtung des Endpunkts Rezidive sowohl die vom pU vorgelegte Überlebenszeitanalyse (Hazard Ratio) des krankheitsfreien Überlebens als auch die Rezidivrate (relatives Risiko) herangezogen.

- krankheitsfreies Überleben: zum Einschluss des Endpunkts Rezidive siehe Textabschnitt oben
- progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen
- klinisches Tumoransprechen: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt klinisches Tumoransprechen wurde in der Studie NeoSphere bei der letzten Untersuchung in der neoadjuvanten Behandlungsphase auf Basis der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) gegebenenfalls unter Hinzunahme der Einschätzung des Prüfarztes zur Tumorprogression erhoben und umfasste das vollständige Ansprechen und das

teilweise Ansprechen. Dieser Endpunkt ist nicht geeignet, um den tatsächlich patientenrelevanten Endpunkt (Heilung) abzubilden und wurde nicht für die Bewertung herangezogen.

- Rate an brusterhaltenden Operationen: eingeschlossen; jedoch in einer anderen Operationalisierung

Der pU stellte in Modul 4 A des Dossiers im Endpunkt Rate an brusterhaltenden Operationen Auswertungen dar, die den jeweiligen Anteil an Patientinnen beschreiben, die statt einer ursprünglich (bei Studienbeginn) geplanten Mastektomie eine brusterhaltende Operation erhalten haben (Konversionsrate). Dabei betrachtete der pU ausschließlich die Patientinnen mit T2- oder T3-Tumoren (T2: Tumorgröße > 2 cm bis 5 cm im größten Durchmesser; T3: > 5 cm), da für Patientinnen mit T4-Tumoren (T4: Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut) beziehungsweise diejenigen mit T4d-Tumoren (entzündlicher Brustkrebs) nach Leitlinienempfehlung eine Mastektomie indiziert sei. Der pU ergänzte jedoch, dass aufgrund fehlender Dokumentation der Gründe für die Wahl der Operationsart die von ihm herangezogene Operationalisierung nicht geeignet sei, den Therapieerfolg von Pertuzumab zu beurteilen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Endpunkt brusterhaltende Operationen eingeschlossen, jedoch nicht in der vom pU herangezogenen Operationalisierung. Die Möglichkeit einer brusterhaltenen Operation wurde unabhängig von der T-Klassifikation als patientenrelevant gesehen. Aus diesem Grund wurde die Rate der Patientinnen der Gesamtpopulation, die brusterhaltend operiert werden, für die Bewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie NeoSphere nicht erhoben, da die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Beurteilung des Zusatznutzens eines Arzneimittels in der neoadjuvanten Behandlung aus Sicht des pU nicht aussagekräftig seien. Um dies zu begründen, hat der pU beschrieben, dass für die neoadjuvante Therapie von Brustkrebs kein spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität existiere und die Entwicklung eines solchen Fragebogens als kritisch anzusehen sei. Aus seiner Sicht stehe bei der Bewertung eines Arzneimittels in der Neoadjuvanz nicht im Vordergrund, inwieweit dieses zum Erhalt oder zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitrage. Da die neoadjuvante Behandlung parallel zur Verarbeitung der psychischen Belastungen aufgrund der Diagnosestellung verlaufe, bilde die Messung der Lebensqualität aus Sicht des pU darüber hinaus die psychische Belastung infolge der Diagnose und die Belastung durch Nebenwirkungen der Behandlung ab. Es könnten keine Aussagen getroffen werden, inwieweit sich die Wirksamkeit eines Arzneimittels auch in der Lebensqualität widerspiegele.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Die Erhebung der Lebensqualität unter einer Therapie stellt einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar, der – unabhängig von der Therapiesituation – ein bedeutsamer Bestandteil einer umfänglichen Bewertung einer

Therapie ist. Darüber hinaus ist es unverständlich, dass der pU die Betrachtung der gesundheitsbezogener Lebensqualität ausschließlich auf die neoadjuvante Therapiesituation beschränkte. Für die Bewertung wären die Daten von Bedeutung, die über die gesamte Beobachtung erhoben worden wären und damit ermöglicht hätten, den Therapieeffekt der untersuchten Therapieregime auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu beurteilen.

Nebenwirkungen

Der pU legte Auswertungen zu Nebenwirkungen für unterschiedliche Behandlungsphasen vor: gesamte Studie, neoadjuvante Studienphase, adjuvante Studienphase (für kardiale UE zusätzlich für die Nachbeobachtungsphase). Darüber hinaus hat er Analysen für unterschiedliche medikamentenbezogene Behandlungsphasen (Docetaxel, FEC-Regime, Trastuzumab) vorgelegt. Dabei betrachtete der pU für den Großteil der ausgewählten UE als vorrangig die Ergebnisse für die neoadjuvante Studienphase und ergänzend die zur gesamten Behandlungsphase. Er begründete dies damit, dass die direkten, akut auftretenden UE der Pertuzumab-Behandlung im Fokus standen. In der Nutzenbewertung wurden demgegenüber ausschließlich die Auswertungen zur gesamten Behandlungsphase berücksichtigt, da damit die Beurteilung der untersuchten Therapieregime während des größtmöglichen Beobachtungszeitraums möglich ist.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 : eingeschlossen
- schwere CTCAE-Grad 3, 4, 5: nicht eingeschlossen

Schwere UE der CTCAE-Grade 3, 4 oder 5 (jeweils Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis in der jeweiligen Kategorie) sind bereits über den Endpunkt schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Gesamtrate) abgebildet und wurden nicht separat berücksichtigt.

- häufige schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 : nicht eingeschlossen

Der Anteil der Patientinnen mit häufigen schweren UE CTCAE-Grad ≥ 3 (in einzelnen bevorzugten Begriffen des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) wurde nicht als eigenständiger Endpunkt eingeschlossen. Die häufigen Ereignisse wurden jedoch anhand des Datenschnitts 2 vom 09.03.2012 zur Identifikation von spezifischen UE gesichtet (siehe Anhang B, Tabelle 23).

- spezifische UE: nicht eingeschlossen

Der pU subsummierte in Modul 4 A unter den spezifischen UE (vom pU als „ausgewählte UE“ benannt) eine Reihe von UE nach Standardised MedDRA Queries (SMQ), Adverse events group terms (AEGT) oder ausgewählten bevorzugten Begriffen (Preferred Terms). Dies sind: kardiale Dysfunktion; SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten; UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten; Leukopenie; Neutropenie; febrile Neutropenie; neutropenische Infektion; hypersensitive / anaphylaktische Reaktionen; interstitielle Lungenerkrankung; Diarrhö; Mukositis des Gastrointestinaltrakts; Exanthem; die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörungen; thromboembolisches Ereignis. Diese Auswahl hat der pU auf Basis der Nebenwirkungsprofile von Pertuzumab und Trastuzumab sowie verfügbaren Daten zu Pertuzumab aus Phase-I- und Phase-II-Studien getroffen. Das Vorgehen wurde für die Nutzenbewertung nicht übernommen. Stattdessen wurden die Anteile der Patientinnen mit den in der Studie NeoSphere häufig aufgetretenen UE extrahiert und gesichtet (siehe Anhang B). Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Dabei wurden keine spezifischen UE identifiziert.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtete in Abschnitt 4.2.5.5 (Modul 4 A) folgende Subgruppenmerkmale:

- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (kaukasisch / schwarz / orientalisch / andere)
- Brustkrebstyp (früh / lokal fortgeschritten / entzündlich)
- Hormonrezeptorstatus (PR+ und / oder ER+ / PR– und ER–)
- geografische Region (Asien-Pazifik / Europa / Amerika)

Zudem gab der pU an, für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben eine Subgruppenanalyse nach dem Merkmal totale pCR (ja / nein) durchzuführen.

Die Subgruppenmerkmale Brustkrebstyp und Hormonrezeptorstatus waren in der Studie NeoSphere Stratifizierungsfaktoren und daher prädefiniert. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass der im Dossier vom pU als „früh“ benannte Brustkrebstyp in den Studienunterlagen als „operabel“ bezeichnet wird. Die weiteren Subgruppenmerkmale wurden vom pU post hoc definiert beziehungsweise speziell für das Dossier ausgewertet.

Die Auswahl der Subgruppenmerkmale durch den pU ist im Grundsatz nachvollziehbar beschrieben. In der vorliegenden Bewertung wurden alle Subgruppenmerkmale berücksichtigt – bis auf die totale pCR für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben, da die totale pCR ein Merkmal darstellt, welches erst nach Therapiebeginn erhoben wurde.

Die Ausführungen des pU zu Subgruppenanalysen, die aus Sicht des pU die Patientpopulation im Hinblick auf unterschiedliche Ausprägungen des Rezidivrisikos untersuchen

und ebenfalls in Abschnitt 4.2.5.5 (Modul 4 A) dargestellt wurden, werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

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 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU hat anhand der in einer Richtlinie der European Medicines Agency (EMA) [19] angegebenen Kriterien überprüft, ob die Studie NeoSphere die regulatorischen Anforderungen erfüllt, um auf Basis einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen. Hinreichende Ergebnissicherheit entspricht laut pU in diesem Fall einem Beleg. Aus den Ergebnissen seiner Überprüfung schloss der pU, dass die Studie NeoSphere hinreichend für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit ist.

Auch wenn die Gesamteinschätzung des pU geteilt wird, dass die Studie geeignet ist, maximal Hinweise z. B. auf einen Zusatznutzen abzuleiten, wird der Einschätzung nicht für jedes Kriterium gefolgt. Nachfolgend werden maßgebliche Abweichungen dargestellt. Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt darüber hinaus anhand der im Methodenpapier des IQWiG beschriebenen Kriterien [8].

Der pU bewertete das Verzerrungspotenzial auf Studien- und auf Endpunktebene als niedrig. Der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde gefolgt. Hinsichtlich der Einschätzung für einige der eingeschlossenen Endpunkte wurde abweichend ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Hinsichtlich der externen Validität gab es aus Sicht des pU keinen Anlass daran zu zweifeln, dass die Therapieeffekte in der Zielpopulation jenen in der Studienpopulation ähnlich sind. Er begründete diese Einschätzung mit der Ähnlichkeit der untersuchten Patientenpopulation hinsichtlich des Alters und der Ethnie sowie mit der Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation (insbesondere Nachbehandlung in der adjuvanten Studienphase mit FEC + Trastuzumab, welche eine der möglichen Behandlungsoptionen darstelle). Im Kriterium Hypothesenplausibilität legte der pU dar, dass die Studie NeoSphere eine Studie mit einer Überlegenheitshypothese zum Therapiestandard sei und damit die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel sei. Wie bereits in Abschnitten 2.3.2 und 2.7.2.4.1 beschrieben, ist jedoch fraglich, ob die Studienergebnisse in Bezug auf die untersuchten Therapieregime auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Anwendung der Chemotherapie in der Studie, die im deutschen Versorgungskontext als eher unüblich gesehen wird, wirkt sich auch auf das Kriterium Hypothesenplausibilität aus. Denn die Einschätzung des pU, dass in der Studie ein Therapiestandard untersucht wurde, wird nicht geteilt.

In den Kriterien statistische Signifikanz, klinische Relevanz und interne Konsistenz bezog sich der pU auf den aus seiner Sicht relevanten Wirksamkeitseffekt, der für den von ihm betrachteten Endpunkt totale pCR erreicht wurde. In die vorliegende Nutzenbewertung wurde dieser Endpunkt nicht eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

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

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

Der pU leitete in der Gesamtschau aus den Ergebnissen der Studie NeoSphere einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Pertuzumab ab. Er begründete den Zusatznutzen insbesondere durch einen statistisch signifikanten Effekt im Endpunkt totale pCR, der aus Sicht der pU ein beträchtliches Ausmaß erreicht. Aufgrund des laut pU hohen prognostischen Werts der pCR für das Gesamtüberleben zog er diesen Endpunkt als Surrogatparameter zur Bewertung der Gesamtmortalität heran. Wegen fehlender formaler Validierung leitete der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Aus den vorangegangenen Abschnitten und Kommentaren (hauptsächlich Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3) ergaben sich für die vorliegende Bewertung Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens. Diese werden hier aufgeführt, jedoch nicht neu begründet. Die Endpunkte pCR, klinisches Tumorsprechen, progressionsfreies Überleben sowie spezifische Endpunkte zum Schaden wurden nicht eingeschlossen. Für die Bewertung der brusterhaltenden Operationen wurde eine andere Operationalisierung

herangezogen. Unter dem Endpunkt Rezidiv wurde neben dem krankheitsfreien Überleben der Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (Rezidivrate) betrachtet. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, brusterhaltende Operationen und Abbruch wegen UE wurde abweichend vom pU als hoch eingeschätzt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann nur mit Einschränkungen festgestellt werden. Die Beleglage wird in Abschnitt 2.4 präsentiert. Eine 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 weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pertuzumab herangezogen.

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentierte im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Endpunkt pCR. Aus Sicht des pU stellt dieser Endpunkt einen patientenrelevanten Endpunkt für die Morbidität dar. Dieser Einschätzung wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Aus Sicht des pU verfüge dieser Endpunkt darüber hinaus aufgrund einer hohen Assoziation auf patientenindividueller Ebene mit der Gesamtmortalität über Eigenschaften eines Surrogatendpunkts. Der pU gab in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) an, dass Surrogatendpunkte im Rahmen der Nutzenbewertung vonseiten des IQWiG [8] nur dann in Betracht gezogen würden, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen validiert worden seien. Nachfolgend beschrieb der pU aktuelle Untersuchungen zur Validierung der pCR als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben (Cortazar 2014 [17], International Drug Development Institute, IDDI 2015 [20]). Cortazar 2014 kommen anhand von Meta-Analysen zu dem Ergebnis, dass der aktuelle Stand nicht ausreichend ist, um die pCR als validen

Surrogatendpunkt für die Gesamtmortalität anzusehen. Zum selben Ergebnis kommen IDDI 2015, die bei ihrer Untersuchung auf die Methodik des IQWiG zurückgreifen.

Aus Sicht des pU sei die von Cortazar 2014 durchgeführte Analyse aufgrund einer Reihe von Limitationen nicht auf die deutsche Nutzenbewertung nach Vorgaben des G-BA und des IQWiG anwendbar (u. a. Heterogenität der Populationen und Behandlungen). Der pU schlussfolgerte, dass eine separate Analyse auf Basis einer HER2-positiven Population sowie einer Behandlung nur mit Antikörpern zur Etablierung der pCR als Surrogat für das Gesamtüberleben nötig sei. Dennoch führte der pU in Abschnitt 4.2.5.2 des Moduls 4 A aus, dass eine hohe Assoziation der pCR mit der Gesamtmortalität auf patientenindividueller Ebene (die in der Studie Cortazar 2014 gezeigt wurde [17]) als Hinweis auf eine Erhöhung der Überlebenschancen des Patienten durch Erreichen einer pCR liefere, auch wenn die exakte Übertragbarkeit zur Quantifizierung des Überlebensvorteils nicht gegeben sei.

In der Gesamtschau betrachtete der pU die pCR als einen Surrogatendpunkt für die Bewertung der Gesamtmortalität.

Der Einschätzung des pU, dass die Validierung eines Endpunkts als Surrogatendpunkt anhand geeigneter statistischer Methoden zu erfolgen hat, wird gefolgt. Für eine Validierung der pCR als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben sind jedoch Daten aus Therapievergleichen nötig, deren Ergebnisse sich auf den in dieser Bewertung relevanten Vergleich übertragen lassen. Assoziationen eines Endpunkts mit Langzeitendpunkten auf patientenindividueller Ebene, wie der pU sie beschrieben hat, sind für die Validierung als Surrogatendpunkt nicht ausreichend. Die Analysen von Cortazar 2014 zeigen, dass mit den derzeit zur Verfügung stehenden Daten keine valide Surrogatvalidierung möglich ist. Die pCR wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatendpunkt unklarer Validität eingestuft.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Angaben des pU zur Erkrankung sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar und plausibel. Laut Fachinformation ist Pertuzumab „in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert“ [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein Therapiebedarf mit kurativer Zielsetzung für die Patientinnen im Anwendungsgebiet. Diesem Ziel käme man durch die komplementäre Anwendung von Pertuzumab und Trastuzumab näher, da eine umfassendere Blockade der Signalwege erreicht werde.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert zunächst, dass es sich im Anwendungsgebiet um Patientinnen zur Erstbehandlung handelt. Daher wird ein Ansatz über die Inzidenz gewählt. In 3 Schritten wird die Zielpopulation ermittelt.

Schritt 1: Auf Basis der aktuellen Zahlen zur Inzidenz des Brustkrebs der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [21] im Abgleich mit den Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) [22] schätzt der pU, dass im Jahr 2015 75 876 Frauen neu an Brustkrebs erkranken.

Schritt 2: Das Anwendungsgebiet bestehend aus den Entitäten des lokal fortgeschrittenen, des entzündlichen und des frühen Brustkrebs operationalisiert der pU folgendermaßen: Der lokal fortgeschrittene Brustkrebs kann laut pU nach der Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) [5] in Rückgriff auf die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) der USA [6] als pT2-3, N2 oder N3, M0 sowie alle pT4a-c, alle N, M0 nach TNM-Klassifikation charakterisiert werden (siehe Tabelle 3-5 im Modul 3 A, S. 43 f.), was wiederum den Stadien IIIA bis IIIC nach Union for International Cancer Control (UICC) entspricht. Der entzündliche Brustkrebs wird durch folgende Kriterien der TNM-Klassifikation aufgegriffen: pT4d, alle N, M0 (Stadien III und IV). Der frühe Brustkrebs, der im Durchmesser mehr als 2 cm messen muss, wird bei Indikationsstellung in die TNM-Stadien pT2-3, N0-1, M0 (Stadien IIA-III A) eingeordnet.

Daten für die Anzahl von Patientinnen in diesen Stadien bei Diagnosestellung unter allen neu entdeckten Fällen mit Brustkrebs eines Jahres entnimmt der pU dem Tumorregister München [23]. In den Jahren 1998 bis 2012 wurden für 21 469 von insgesamt 23 681 beobachteten Frauen Angaben zu pTNM erfasst. Daraus ergibt sich, dass sich 37,9 % der Frauen bei Erstdiagnose in einem der im vorherigen Abschnitt angeführten Tumorstadien befinden.

Schritt 3: Den Anteil der Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs entnimmt der pU einer Auswertung des AQUA-Instituts [24], in die mehr als 65 000 Frauen mit primär operativer Therapie eingeschlossen wurden. Daraus ergeben sich für das Jahr 2013 15 %.

Insgesamt sind damit laut pU bei einem GKV-Anteil von 89 % 3839 Patientinnen in der Zielpopulation. Unter Berücksichtigung von Unsicherheiten in den Schritten 2 und 3 rechnet der pU mit 2909 Patientinnen als Unter- bzw. 4850 Patientinnen als Obergrenze.

Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt ist das Vorgehen nachvollziehbar und plausibel, da es weitgehend auf repräsentativen Daten aus Deutschland basiert. Inwieweit mit der Operationalisierung der 3 Brustkrebsentitäten jedoch tatsächlich alle davon betroffenen Patientinnen eines Jahres eingeschlossen werden, bleibt letztlich unsicher und kann nicht quantifiziert werden. So bestehen Abweichungen und Unschärfen in der Definition des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses [5], die aber in ihrer Auswirkung auf die tatsächliche Zahl nicht quantifiziert werden können. Ebenso kann das hohe Rezidivrisiko, das nach der Fachinformation bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs vorliegen muss, durch verschiedene Faktoren bedingt sein, die hier nicht dargestellt wurden.

Unsicherheit, wie der pU selbst zugibt, resultiert im Schritt 2 daraus, dass für 9,3 % der Frauen keine Stadienangabe vorliegt. Für den Schritt 3 liegen aus dem AQUA-Bericht für das Jahr 2012 etwas höhere Angaben vor als vom pU angegeben (15,5 %). Allerdings gilt für die Angaben in beiden Schritten, dass das vom pU gewählte Unsicherheitsintervall größer als ein auf Grundlage der Normalverteilungsapproximation einer Binomialverteilung errechenbares 95 %-Konfidenzintervall ist. Somit scheint der Unsicherheit dieser Angaben weitgehend Rechnung getragen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass sich die Zahl an Patientinnen in der Zielpopulation den nächsten Jahren leicht erhöht.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des G-BA sieht Folgendes vor:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist: ein Therapie-schema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.

Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.

Der pU stellt die Kosten für verschiedene Therapieschemata, unterteilt in neoadjuvant und adjuvant (laut pU: postneoadjuvant), dar. Dies begründet er damit, dass laut Fachinformation von Pertuzumab die Patienten im Anschluss an die Operation weiterhin Trastuzumab bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt 1 Jahr erhalten [3].

Für die Berechnung der Kosten der zu bewertenden Therapie berücksichtigt der pU alle Therapieschemata der Studien NeoSphere Arm B (neoadjuvant: Pertuzumab für 4 Zyklen, Trastuzumab, Docetaxel und adjuvant: Trastuzumab, 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid [FEC]) und TRYPHAENA Arm A bis C (A: neoadjuvant: Pertuzumab für 6 Zyklen, Trastuzumab, FEC, Docetaxel und adjuvant: Trastuzumab; B: neoadjuvant: Pertuzumab für 3 Zyklen, Trastuzumab, FEC, Docetaxel und adjuvant: Trastuzumab; C: neoadjuvant: Pertuzumab für 6 Zyklen, Trastuzumab, Docetaxel, Carboplatin und adjuvant: Trastuzumab); siehe Abschnitt 5.1 Fachinformation [3].

Für die Berechnung der Kosten der zVT berücksichtigt der pU Kosten eines Therapieschemas, das dem Arm B der Studie NeoSphere ohne Pertuzumab entspricht (Trastuzumab, Docetaxel und FEC). Zusätzlich stellt er für die zVT Kosten weiterer Therapieschemata dar, indem er Docetaxel (neoadjuvant) gegen Paclitaxel bzw. Epirubicin (adjuvant) gegen Doxorubicin bzw. beide Wirkstoffe austauscht.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pertuzumab und Trastuzumab entsprechen den Fachinformationen [3,4]. Pertuzumab „sollte über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit neoadjuvanter Gabe von Trastuzumab und Chemotherapie als Teil eines Behandlungsschemas des frühen Brustkrebses verabreicht werden“. Für Trastuzumab ist sowohl bei der zu

bewertenden Therapie als auch bei der zVT laut Fachinformation eine Behandlungsdauer von 1 Jahr vorgesehen.

Die Behandlungsdauer der Wirkstoffe der Chemotherapien (sowohl neoadjuvant als auch adjuvant) entnimmt der pU den Studien NeoSphere (Arm B) und TRYPHAENA (Arm A bis C) (siehe Abschnitt 5.1 Fachinformation [3]) und für die zVT entsprechend der Studie NeoSphere (Arm B) ohne Pertuzumab. Für die zVT mit Paclitaxel bzw. Doxorubicin legt der pU die gleichen Anwendungsschemata und die gleiche Anzahl an Zyklen zugrunde wie für Docetaxel bzw. Epirubicin der Studie NeoSphere (Arm B) ohne Pertuzumab.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zur Dosierung von Pertuzumab und Trastuzumab entsprechen den Fachinformationen [3,4]. Der pU legt für Trastuzumab eine 1-malige Verabreichung alle 3 Wochen zugrunde. Der Verbrauch richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU berücksichtigt das durchschnittliche Körpergewicht für Frauen über 18 Jahren der aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [25]. Die empfohlene Initialdosis von Trastuzumab beträgt 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg. Pertuzumab wird initial mit 840 mg verabreicht, gefolgt von Erhaltungsdosen zu je 420 mg, jeweils im Abstand von 3 Wochen.

Die Dosierung der Wirkstoffe der Chemotherapien richtet sich, mit Ausnahme von Carboplatin, nach der Körperoberfläche, welche der pU anhand der Dubois-Formel und aktuellen Mikrozensus-Daten für Frauen über 18 Jahren des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet [25]. Die Dosierungen der Bestandteile der Chemotherapien entsprechen den Dosierungen der herangezogenen Studien. Für Carboplatin entnimmt der pU der Studie TRYPHAENA eine mediane verabreichte Dosis von 707,5 mg.

Den Verbrauch für die Erhaltungsdosis von Docetaxel (außer in Kombination mit Carboplatin) berechnet der pU mit der laut Fachinformation höchstmöglichen Dosierung von 100 mg/m^2 , bei einer Dosierungsspanne von 75 mg/m^2 bis 100 mg/m^2 [3]. Für Paclitaxel im Austausch gegen Docetaxel gibt der pU korrekt eine Dosierung von 175 mg/m^2 (bei der Kombination mit Trastuzumab) an [26]. Für die Darstellung der gesamten Jahrestherapiekosten betrachtet der pU für Doxorubicin die laut Fachinformation höchstmöglichen Dosierung von 60 mg/m^2 , bei einer Dosierungsspanne von 30 mg/m^2 bis 60 mg/m^2 [27].

Der pU berechnet jeglichen Verbrauch ohne Verwurf. Dabei legt er für nahezu alle Wirkstoffe Packungen mit einer höchstmöglichen Wirkstoffstärke und Größe zugrunde.

3.2.3 Kosten

Der pU legt für nahezu alle Wirkstoffe Packungen mit einer höchstmöglichen Wirkstoffstärke und Größe zugrunde. Die Angaben zu den Kosten der gewählten Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.05.2015 wieder. Für 5-Fluorouracil und Doxorubicin berücksichtigt der pU nicht den Festbetrag.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kostenpositionen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Der pU entnimmt die Angaben den Fachinformationen [3,4,26-31], wobei folgende Punkte anzumerken sind:

- Die Häufigkeit der Blut-, Leber- und Nierenkontrollen sind in den Fachinformationen nicht konkretisiert. Hier nimmt der pU eine eigene Einschätzung vor.
- Die Kosten für eine Überprüfung der Herzfunktion auch nach Behandlungsende von Trastuzumab alle 6 Monate für 24 Monate stellt der pU nicht dar.
- Die Kostenpositionen für die engmaschige Prüfung der Herztätigkeit des Patienten vor und während der Behandlung von Epirubicin, wie sie in der aktuelleren Fachinformation von Epirubicin gefordert ist, führt der pU nicht auf [32]; ebenso nicht die Kostenpositionen für ggf. zusätzliche engmaschige Kontrollen der kardialen Funktionen bei einer Kombination von Epirubicin bzw. Doxorubicin und Trastuzumab wie die Bestimmung der zVT des G-BA vorsieht (siehe Abschnitt 3.2).
- Die vom pU berechnete Gabe von Dexamethason als Begleitmedikation zu Docetaxel ist nicht zwingend für alle Patienten nach Fachinformation erforderlich.

Der pU berücksichtigt korrekt Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient wie folgt:

1) Zu bewertende Therapie:

- a) NeoSphere Arm B: 63 761,44 €
- b) TRYPHAENA Arm A: 68 865,11 €
- c) TRYPHAENA Arm B: 59 052,46 €
- d) TRYPHAENA Arm C: 72 214,59 €

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) Trastuzumab, Docetaxel und FEC: 47 696,09 €
- b) Trastuzumab, Docetaxel und 5-Fluorouracil, Doxorubin, Cyclophosphamid:
48 079,00 €
- c) Trastuzumab, Paclitaxel und FEC: 46 633,46 €
- d) Trastuzumab, Paclitaxel und 5-Fluorouracil, Doxorubin, Cyclophosphamid:
47 016,37 €

Die Kostenpositionen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU keinen Verwurf berücksichtigt hat. Beispielhaft werden dazu folgende Neuberechnungen durchgeführt:

Für die zu bewertende Therapie ermittelt eine Neuberechnung Arzneimittelkosten (Pertuzumab für 3 bis 6 Zyklen und Trastuzumab für 1 Jahr) pro Patient und Jahr in Höhe von 54 054,76 € bis 63 414,16 € versus 50 450,12 € bis 59 890,52 € nach Berechnungen des pU. Hinzu kommen Kosten für die Chemotherapie und für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ermittelt eine Neuberechnung Arzneimittelkosten (Trastuzumab für 1 Jahr) pro Patient und Jahr in Höhe von 41 575,56 € versus 37 970,92 € nach Berechnungen des pU. Zusätzlich fallen Arzneimittelkosten für weitere Bestandteile eines Therapieschemas (ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend) sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass 13,6 % der Patienten in der Zielpopulation neoadjuvant mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden. Dieser Anteil basiert auf vom pU beauftragten Dokumentationen zur Versorgungsstruktur von Patienten mit primären Brustkrebs sowie internen Annahmen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar und plausibel, da es weitgehend auf repräsentativen Daten aus Deutschland basiert. Inwieweit mit der Operationalisierung der 3 Brustkrebsentitäten jedoch tatsächlich alle davon betroffenen Patientinnen eines Jahres eingeschlossen werden, bleibt letztlich von unterschiedlichen Definitionen und Einschlusskriterien abhängig und ist damit unsicher. Diese Unsicherheit kann aber mit den im vorliegenden Dossier angegebenen Daten nicht quantifiziert werden.

Es liegt eine Unterschätzung der Arzneimittelkosten vor, da der pU jeglichen Verbrauch ohne Verwurf berechnet. Die Kostenpositionen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt.

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, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie 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 Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Pertuzumab und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln dar, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus richtig dar.

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

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

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. Fach- und Gebrauchsinformation, Informationen zum Risk-Management-Plan sowie Anhang IIB des EPAR [European Public Assessment Report]) ergeben. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Da der EPAR zu Pertuzumab keinen Annex IV zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, enthält, wurden vom pU keine entsprechenden Angaben gemacht.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Metastasierter Brustkrebs

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.

Neoadjuvante Behandlung von Brustkrebs

Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf den zweiten Teil des Anwendungsgebiets, die Anwendung von Pertuzumab in der Neoadjuvanz.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Pertuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert.	ein Therapieschema, Trastuzumab , ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend ^b	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

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)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie	erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	2909 bis 4850 ^a	Insgesamt ist das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar und plausibel, da es weitgehend auf repräsentativen Daten aus Deutschland basiert. Inwieweit mit der Operationalisierung der 3 Brustkrebsentitäten jedoch tatsächlich alle davon betroffenen Patientinnen eines Jahres eingeschlossen werden, bleibt letztlich von unterschiedlichen Definitionen und Einschlusskriterien abhängig und ist damit unsicher. Diese Unsicherheit kann aber mit den im vorliegenden Dossier angegebenen Daten nicht quantifiziert werden.
<p>a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{ab}	Kommentar
<i>NeoSphere Arm B</i> (neoadjuvant: Pertuzumab für 4 Zyklen, Trastuzumab, Docetaxel; adjuvant: Trastuzumab, FEC)	erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	63 761,44 €	Es liegt eine Unterschätzung der Arzneimittelkosten vor, da der pU jeglichen Verbrauch ohne Verwurf berechnet. Die Kostenpositionen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt.
<i>TRYPHAENA Arm A</i> (neoadjuvant: Pertuzumab für 6 Zyklen, Trastuzumab, FEC, Docetaxel adjuvant: Trastuzumab)		68 865,11 €	
<i>TRYPHAENA Arm B</i> (neoadjuvant: FEC, Pertuzumab für 3 Zyklen, Trastuzumab, Docetaxel adjuvant: Trastuzumab)		59 052,46 €	
<i>TRYPHAENA Arm C</i> (neoadjuvant: Pertuzumab für 6 Zyklen, Trastuzumab, Docetaxel, Carboplatin adjuvant: Trastuzumab)		72 214,59 €	
<i>Therapieschema mit Trastuzumab, Docetaxel und FEC</i> (neoadjuvant: Trastuzumab, Docetaxel, adjuvant: Trastuzumab, FEC)		47 696,09 €	
<i>Therapieschema mit Trastuzumab, Docetaxel und 5- Fluorouracil, Doxorubin, Cyclophosphamid</i> (neoadjuvant: Trastuzumab, Docetaxel adjuvant: Trastuzumab und 5-Fluorouracil, Doxorubin, Cyclophosphamid)		48 079,00 €	

(Fortsetzung)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patient in € ^{ab}	Kommentar
<i>Therapieschema mit Paclitaxel und FEC</i> (neoadjuvant: <i>Trastuzumab, Paclitaxel</i> , adjuvant: <i>Trastuzumab, FEC</i>)		46 633,46 €	
<i>Therapieschema mit Trastuzumab, Paclitaxel und 5-Fluorouracil, Doxorubin, Cyclophosphamid</i> (neoadjuvant: <i>Trastuzumab, Paclitaxel</i> adjuvant: <i>Trastuzumab und 5-Fluorouracil, Doxorubin, Cyclophosphamid</i>)		47 016,37 €	
<p>a: Angaben des pU b: inklusive Kosten für Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Behandlungsdauer

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

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

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

Dosisanpassungen / Therapieunterbrechungen

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 21.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Roche. Perjeta 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 28.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Roche. Herceptin i.v.: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 07.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Kreienberg R, Albert US, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 10.07.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer; version 2.2015 [online]. 11.03.2015 [Zugriff: 10.07.2015]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. 08.04.2015 [Zugriff: 10.07.2015]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf.
10. Wörmann B, Aebi S, Greil R, Harbeck N, Overkamp F, Rick O et al. Mammakarzinom der Frau [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 01.2013 [Zugriff: 10.07.2015]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
11. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): vi7-vi23.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) [online]. 20.11.2014 [Zugriff: 07.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-963/DMP-RL_2014-11-20_iK-2015-01-07.pdf.
13. Ratiopharm. Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 02.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. European Medicines Agency. Perjeta: European public assessment report; variation EMEA/H/C/002547/II/0010 [online]. 25.06.2015 [Zugriff: 28.08.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002547/WC500191986.pdf.
15. European Medicines Agency. The role of the pathological complete response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 10.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165781.pdf.
16. Food and Drug Administration. Guidance for industry: pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer; use as an endpoint to support accelerated approval [online]. 10.2014 [Zugriff: 10.04.2015]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>.
17. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164-172.
18. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1796-1804.
19. European Medicines Agency. Points to consider on application with 1. meta-analysis, 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 10.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
20. Saad ED, Burzykowski T, Buyse M. Pathologic complete response as an endpoint in early breast cancer [unveröffentlicht]. 2015.
21. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Raten (pro 100.00) und Fallzahlen für Deutschland: Inzidenz Brustkrebs (C50) [online]. 12.2013 [Zugriff: 27.01.2015]. URL: <http://www.gekid.de/>.

22. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Brustdrüse (C50); Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland; beide Geschlechter; Altersgruppen 0 - 75+; Intervall-Länge in Jahren 5; Jahre 2009-2011 [online]. 25.03.2015 [Zugriff: 21.04.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
23. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben; C50 Mammakarzinom (Frauen) [online]. 25.03.2014 [Zugriff: 21.04.2015]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf.
24. Aqua-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. 18/1 - Mammachirurgie: Qualitätsindikatoren; Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013 [online]. 07.05.2014 [Zugriff: 23.04.2015]. URL: https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu_Gesamt_18N1-MAMMA_2013.pdf.
25. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Frauen; Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 05.11.2015]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
26. Accord. Paclitaxel Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 04.2015 [Zugriff: 13.08.2015]. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_PaclitaxelAccord_MR_2_9.04.2015.pdf.
27. Accord. Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 13.08.2015]. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/FI_DoxorubicinAccord_14_02_2014.pdf.
28. Accord. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 07.2014 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_DocetaxelAccord_MR_14.7.2014.pdf.
29. Zyo Pharma. Epirubicin Zyo: Fachinformation [online]. 03.2010. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Ribosepharm. Ribofluor: Fachinformation [online]. 09.2012 [Zugriff: 03.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Accord. Carboplatin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_CarboplatinAccord_MR_13.4.2015.pdf.

32. Hospira. Epirubicinhydrochlorid Hospira 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 07.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Überlebenszeitanalyse

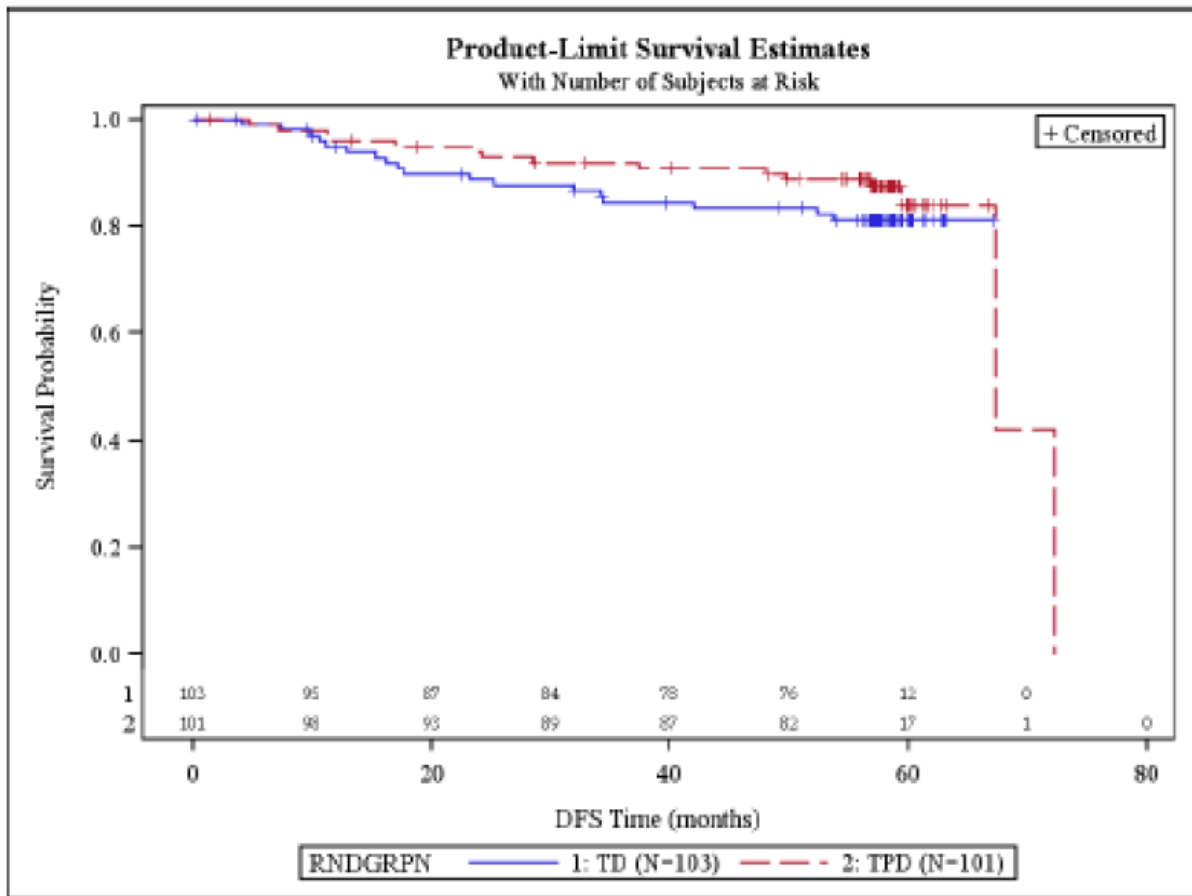


Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse für den Endpunkt Rezidive (ausgewertet über das krankheitsfreie Überleben; Morbidität: Zeit von der Operation bis zum Auftreten eines Krankheitsrezidivs [in den Studienunterlagen als Krankheitsprogression bezeichnet] oder dem Tod) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (TPD) vs. Trastuzumab + Docetaxel (TD), Studie NeoSphere

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 20: Häufige UE (bei $\geq 10\%$ der Patientinnen in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N = 107	Trastuzumab + Docetaxel N = 107
NeoSphere (Datenschnitt 09.03.2012)		
Gesamtrate UE	105 (98,1)	107 (100,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	95 (88,8)	87 (81,3)
Übelkeit	71 (66,4)	70 (65,4)
Diarrhö	55 (51,4)	41 (38,3)
Erbrechen	39 (36,4)	31 (29,0)
Stomatitis	22 (20,6)	12 (11,2)
Obstipation	14 (13,1)	12 (11,2)
Abdominalschmerz	11 (10,3)	9 (8,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	87 (81,3)	86 (80,4)
Alopezie	73 (68,2)	75 (70,1)
Ausschlag	30 (28,0)	26 (24,3)
Nagelerkrankung	13 (12,1)	17 (15,9)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	86 (80,4)	83 (77,6)
Ermüdung	35 (32,7)	35 (32,7)
Schleimhautentzündung	33 (30,8)	28 (26,2)
Asthenie	29 (27,1)	22 (20,6)
Fieber	24 (22,4)	16 (15,0)
Ödem peripher	7 (6,5)	15 (14,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	75 (70,1)	87 (81,3)
Neutropenie	68 (63,6)	80 (74,8)
Leukopenie	13 (12,1)	24 (22,4)
febrile Neutropenie	12 (11,2)	10 (9,3)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	63 (58,9)	58 (54,2)
Myalgie	25 (23,4)	24 (22,4)
Arthralgie	18 (16,8)	16 (15,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	13 (12,1)	13 (12,1)
Knochenschmerzen	11 (10,3)	13 (12,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Häufige UE (bei ≥ 10 % der Patientinnen in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N = 107	Trastuzumab + Docetaxel N = 107
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (40,2)	52 (48,6)
Infektion der oberen Atemwege	9 (8,4)	12 (11,2)
Nasopharyngitis	8 (7,5)	12 (11,2)
Erkrankungen des Nervensystems	43 (40,2)	49 (45,8)
Kopfschmerz	14 (13,1)	17 (15,9)
Geschmacksstörung	16 (15,0)	16 (15,0)
periphere sensorische Neuropathie	10 (9,3)	14 (13,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	35 (32,7)	35 (32,7)
Hautschädigung durch Strahlen	19 (17,8)	21 (19,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	32 (29,9)	30 (28,0)
Husten	9 (8,4)	11 (10,3)
Epistaxis	11 (10,3)	7 (6,5)
Gefäßerkrankungen	33 (30,8)	24 (22,4)
Hitzewallung	12 (11,2)	11 (10,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (20,6)	24 (22,4)
Appetit vermindert	18 (16,8)	19 (17,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	17 (15,9)	20 (18,7)
Körpersystem nicht definiert ^b	15 (14,0)	18 (16,8)
psychiatrische Erkrankungen	18 (16,8)	17 (15,9)
Schlaflosigkeit	13 (12,1)	14 (13,1)
Untersuchungen	15 (14,0)	20 (18,7)
Herzkrankungen	22 (20,6)	8 (7,5)
Augenerkrankungen	19 (17,8)	11 (10,3)
a: MedDRA Version: 15.0		
b: Eigene Übersetzung; in den Studienunterlagen als „body system not defined“ benannte Kategorie, die jedoch in der verwandten MedDRA-Version weder eine bekannte SOC noch PT ist. Für die darunter gefassten Ereignisse gibt es keine Informationen.		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patientinnen in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 21: Häufige SUE (im SOC bei $\geq 3\%$ und im PT bei $\geq 1\%$ der Patientinnen in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N = 107	Trastuzumab + Docetaxel N = 107
NeoSphere (Datenschnitt 09.03.2012)		
Gesamtrate SUE	22 (20,6)	21 (19,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (12,1)	11 (10,3)
febrile Neutropenie	8 (7,5)	10 (9,3)
Neutropenie	6 (5,6)	1 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (4,7)	6 (5,6)
akute Pyelonephritis	2 (1,9)	0 (0)
Wundinfektion	0 (0)	2 (1,9)
Herzerkrankungen	4 (3,7)	0 (0)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	3 (2,8)	0 (0)
a: MedDRA Version: 15.0 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patientinnen in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 22: Häufige UE, die zum Abbruch geführt haben (bei mindestens 1 Patientin in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N = 107	Trastuzumab + Docetaxel N = 107
NeoSphere (Datenschnitt 09.03.2012)		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	6 (5,6) ^b	0 (0)
Herzerkrankungen	4 (3,7) ^b	0 (0)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	4 (3,7) ^b	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,9)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,9)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,9)	0 (0)
abdominale Hernie mit Strangulation	1 (0,9)	0 (0)
a: MedDRA Version: 15.0		
b: eigene Berechnung auf Basis der Angaben in den Studienunterlagen des pU zu Patientinnen mit Abbruch wegen UE		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patientinnen in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 (im SOC bei $\geq 5\%$ und im PT bei $\geq 1\%$ der Patientinnen in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N = 107	Trastuzumab + Docetaxel N = 107
NeoSphere (Datenschnitt 09.03.2012)		
Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	78 (72,9)	87 (81,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66 (61,7)	80 (74,8)
Neutropenie	59 (55,1)	71 (66,4)
febrile Neutropenie	12 (11,2)	10 (9,3)
Leukopenie	6 (5,6)	13 (12,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (4,7)	9 (8,4)
Menstruation unregelmäßig	4 (3,7)	6 (5,6)
Amenorrhoe	0 (0)	2 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (8,4)	7 (6,5)
Diarrhö	7 (6,5)	4 (3,7)
Erbrechen	0 (0)	3 (2,8)
Übelkeit	1 (0,9)	2 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (6,5)	8 (7,5)
Harnwegsinfektion	2 (1,9)	2 (1,9)
Wundinfektion	0 (0)	2 (1,9)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (5,6)	1 (0,9)
Asthenie	2 (1,9)	1 (0,9)
Schleimhautentzündung	2 (1,9)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (2,8)	3 (2,8)
Hautschädigung durch Strahlen	2 (1,9)	2 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (2,8)	5 (4,7)
Ausschlag	1 (0,9)	2 (1,9)
Gefäßerkrankungen	3 (2,8)	1 (0,9)
Hitzewallung	2 (1,9)	0 (0)
a: MedDRA Version: 15.0 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patientinnen in der Auswertung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – 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 „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

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

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?