



IQWiG-Berichte – Nr. 1097

**Pertuzumab/Trastuzumab
(Mammakarzinom,
metastasiert / lokal rezidiert;
in Kombination mit
Docetaxel) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-09
Version: 1.0
Stand: 28.04.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, metastasiert / lokal rezidiert; in Kombination mit Docetaxel) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.01.2021

Interne Auftragsnummer

A21-09

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kirsten Janke
- Charlotte Guddat
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Pertuzumab, Trastuzumab, Mammatumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Pertuzumab, Trastuzumab, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	11
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	11
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	11
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	11
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	17
3.2.1 Behandlungsdauer	17
3.2.2 Verbrauch	18
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	18
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	18
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	19
3.2.6 Versorgungsanteile	19
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	20
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	20
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	20

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	20
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
5	Literatur	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel.....	3
Tabelle 3: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel.....	6
Tabelle 5: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 6: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	20
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten
in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... 12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control

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 der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.01.2021 übermittelt.

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

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

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<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
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.01.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der subkutan verabreichten Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab (im Weiteren als Pertuzumab/Trastuzumab [s. c.] bezeichnet) in Kombination mit Docetaxel im Vergleich mit Pertuzumab in freier Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

Abweichung des pU von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung

Der pU hat abweichend von der Festlegung des G-BA Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. Darüber hinaus wählt er als Intervention nicht Pertuzumab/Trastuzumab als subkutan verabreichte Fixkombination,

sondern die freie Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab mit intravenöser Gabe, jeweils in Kombination mit Docetaxel. Der vom pU für seine Nutzenbewertung durchgeführte Vergleich entspricht damit nicht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die Abweichung des pU von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ist nicht sachgerecht. Der pU begründet seine Wahl der Vergleichstherapie damit, dass die Kombination von Trastuzumab und Taxan neben der Kombination aus Pertuzumab mit Trastuzumab und Chemotherapie weiterhin eine von Leitlinien empfohlene Therapieoption darstelle. Die Leitlinien empfehlen allerdings einheitlich vorrangig Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als bevorzugte Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie, und stützen damit die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird für diese Patientenpopulation neben der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine alternative Therapieoption beschrieben. Insgesamt kann aus den Leitlinien eine Abweichung von der Festlegung des G-BA nicht hinreichend begründet werden.

Zu seiner Wahl der Intervention argumentiert der pU, dass die freie intravenöse Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab (zusätzlich in Kombination mit Docetaxel) bio- und wirkäquivalent mit der subkutanen Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab sei. Darüber hinaus stellt er infrage, dass der Vergleich zweier Darreichungsformen mit identischen Wirkstoffen und vergleichbaren Wirkspiegeln, der durch die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA entsteht, für den Nachweis eines Zusatznutzens sinnvoll sei. Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Zwar wurde im Rahmen der Zulassung die Nichtunterlegenheit der Fixkombination gegenüber der freien Kombination bezüglich der Pharmakokinetik sowie der totalen pathologischen Komplettremission nachgewiesen, dies schließt jedoch potenzielle Vorteile der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab gegenüber der freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination mit Docetaxel) für patientenrelevante Endpunkte nicht aus. Eine hinreichende Begründung für seine Argumentation, warum für das vorliegende Anwendungsgebiet der Vergleich der unterschiedlichen Darreichungsformen bei identischen Wirkstoffen und vergleichbaren Wirkspiegeln für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht sinnvoll sein soll, legt der pU nicht vor.

Die Argumentation des pU, wonach der Vergleich der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab und Docetaxel gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) geeignet sein soll, ist nicht sachgerecht. Daher erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung für Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vom pU vorgelegte Evidenz ist für die Bewertung nicht geeignet

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung die Studie CLEOPATRA zum Vergleich der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Placebo + Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, heran. Die Studie weicht sowohl bezüglich der Intervention als auch bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ab und ist deshalb für die Bewertung nicht geeignet.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel.

Tabelle 3: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der subkutan verabreichten Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab (im Weiteren als Pertuzumab/Trastuzumab [s. c.] bezeichnet) in Kombination mit Docetaxel im Vergleich mit Pertuzumab in freier Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

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

Abweichung des pU von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung

Der pU hat abweichend von der Festlegung des G-BA Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. Darüber hinaus wählt er als Intervention nicht Pertuzumab/Trastuzumab als subkutan verabreichte Fixkombination, sondern die freie Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab mit intravenöser Gabe, jeweils in Kombination mit Docetaxel. Der vom pU für seine Nutzenbewertung durchgeführte Vergleich entspricht damit nicht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die Abweichung des pU von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ist nicht sachgerecht, dies wird im Folgenden erläutert.

Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU begründet seine Wahl der Vergleichstherapie damit, dass die Kombination von Trastuzumab und Taxan neben der Kombination aus Pertuzumab mit Trastuzumab und

Chemotherapie weiterhin eine von Leitlinien empfohlene Therapieoption darstelle und bezieht sich dabei auf die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) [3], der European School of Oncology (ESO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) [4] sowie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [5]. Diese Leitlinien empfehlen jedoch ebenso wie die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [6] und auch die Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) [7] vorrangig Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als bevorzugte Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie, und stützen damit die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In der S3-Leitlinie der AWMF wird für diese Patientenpopulation neben der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine alternative Therapieoption beschrieben. Insgesamt kann aus den Leitlinien eine Abweichung von der Festlegung des G-BA nicht hinreichend begründet werden.

Abweichung des pU von der Intervention

Der pU zieht als Intervention für die Nutzenbewertung die intravenös verabreichte freie Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab (zusätzlich in Kombination mit Docetaxel) heran. Er begründet das damit, dass die freie intravenöse Kombination bio- und wirkäquivalent mit der subkutanen Fixkombination sei. Darüber hinaus stellt er infrage, dass der Vergleich zweier Darreichungsformen mit identischen Wirkstoffen und vergleichbaren Wirkspiegeln, der durch die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA entsteht, für den Nachweis eines Zusatznutzens sinnvoll sei.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Aus unterschiedlichen Darreichungsformen können sich potenziell Unterschiede für alle Kategorien patientenrelevanter Endpunkte ergeben, die beispielsweise einen Zusatznutzen für Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) gegenüber der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, begründen könnten. Eine Studie zum Vergleich der unterschiedlichen Darreichungsformen wäre für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) daher geeignet, sofern patientenrelevante Endpunkte erhoben werden. Der pU stellt im Dossier selbst ergänzend Ergebnisse aus der laufenden Studie FeDeriCa [8] dar, in der neben der Nichtunterlegenheit bezüglich der Pharmakokinetik und der totalen pathologischen Komplettremission auch patientenrelevante Endpunkte untersucht werden (z. B. Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse). In dieser Studie wird der Vergleich der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit der freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination mit Chemotherapie) untersucht, allerdings in einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden Patientenpopulation (Patientinnen und Patienten mit operablem oder lokal fortgeschrittenem, entzündlichem frühen HER2-positivem Mammakarzinom). Die Studie ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant. Auf Basis der bislang aus der Studie vorliegenden Ergebnisse wurde im Rahmen der Zulassung die Nichtunterlegenheit der Fixkombination gegenüber der freien Kombination bezüglich der Pharmakokinetik und der

totalen pathologischen Komplettremission nachgewiesen [9]. Dies schließt jedoch potenzielle Vorteile der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab gegenüber der freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination mit Docetaxel) für patientenrelevante Endpunkte nicht aus. Eine hinreichende Begründung für seine Argumentation, warum für das vorliegende Anwendungsgebiet der Vergleich der unterschiedlichen Darreichungsformen bei identischen Wirkstoffen und vergleichbaren Wirkspiegeln für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht sinnvoll sein soll, legt der pU nicht vor.

Fazit

Die Argumentation des pU, wonach der Vergleich der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab und Docetaxel gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) geeignet sein soll, ist nicht sachgerecht. Daher erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung für Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pertuzumab/Trastuzumab (Stand zum 16.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Pertuzumab/Trastuzumab (letzte Suche am 16.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pertuzumab/Trastuzumab (letzte Suche am 17.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pertuzumab/Trastuzumab (letzte Suche am 17.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pertuzumab/Trastuzumab (letzte Suche am 09.02.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung die Studie CLEOPATRA [10] zum Vergleich der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Placebo + Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem

Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, heran. Ergänzend stellt der pU Ergebnisse aus der laufenden Studie PUFFIN [11] dar, die denselben Vergleich in einer chinesischen Patientenpopulation untersucht, sowie metaanalytisch zusammengefasste Ergebnisse aus den Studien CLEOPATRA und PUFFIN. Die Studie CLEOPATRA wurde für die Nutzenbewertung zu Pertuzumab (Nutzenbewertung zum Auftrag A13-10 [12]) herangezogen, in der die freie Kombination aus Pertuzumab mit Trastuzumab und Docetaxel bewertet wurde.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Vergleich der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Placebo + Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, sind für die Bearbeitung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.2).

Darüber hinaus stellt der pU ergänzend Ergebnisse aus der Studie FeDeriCa dar, die den Vergleich der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Chemotherapie, bei Patientinnen und Patienten mit operablem oder lokal fortgeschrittenem, entzündlichen frühen HER2-positiven Mammakarzinom untersucht. Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da die untersuchte Patientenpopulation vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweicht (siehe Abschnitt 2.2).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Mammakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab [13] im vorliegenden Anwendungsgebiet als Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. Gemäß Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab ist die Zielpopulation zusätzlich auf Erwachsene beschränkt.

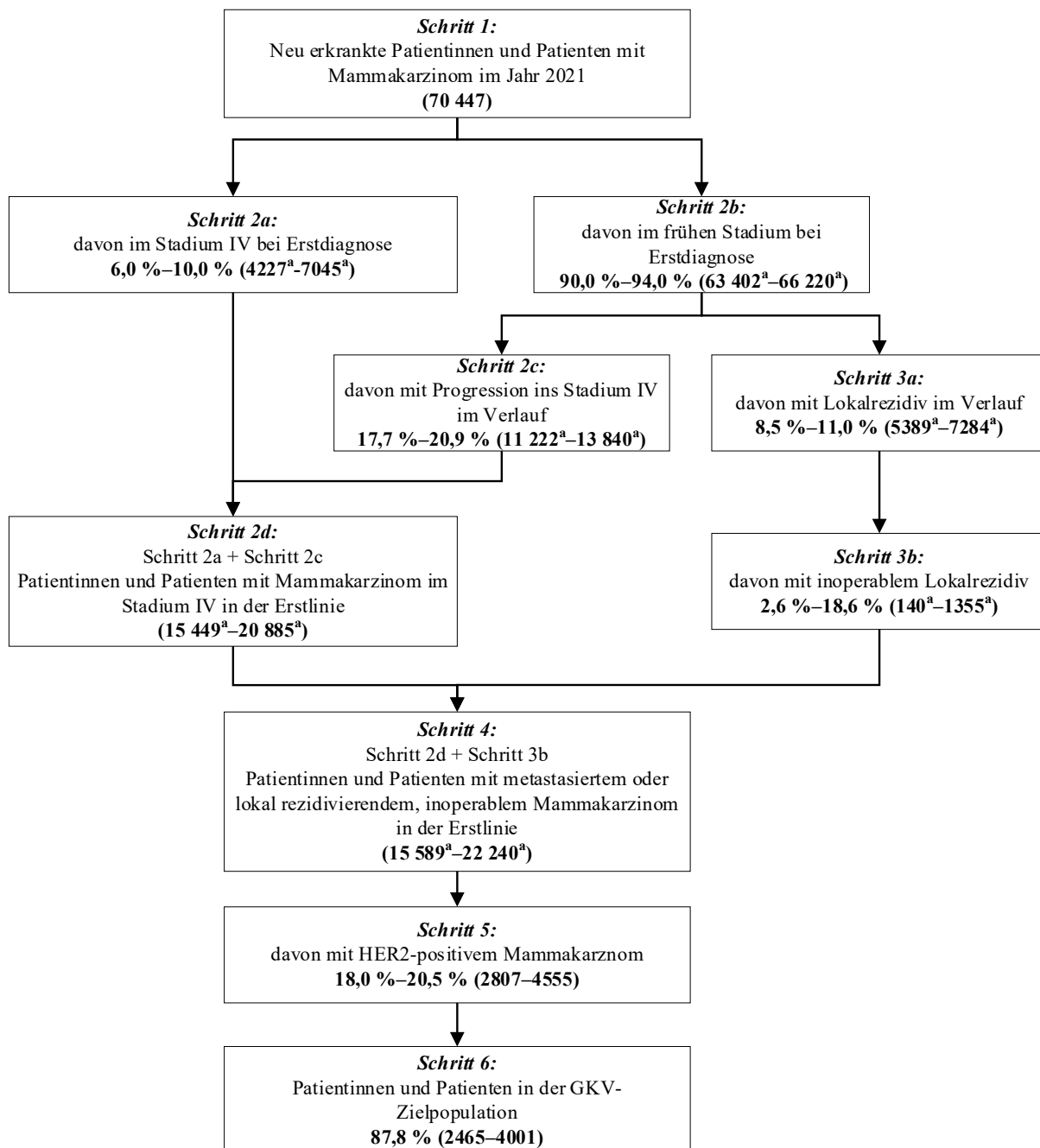
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass es für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom aktuell keinen kurativen Behandlungsansatz gibt. Daher beschreibt er für diese Patientengruppe einen großen therapeutischen Bedarf für eine möglichst wirksame palliative Therapieoption mit dem Ziel der Verlängerung des Gesamtüberlebens, einer möglichst langen Kontrolle der Tumorerkrankung sowie dem Hinauszögern der Krankheitsprogression.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stellt sowohl eine Herleitung zur aus seiner Sicht plausibelsten Anzahl als auch eine Herleitung zur Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) dar. In der vorliegenden Bewertung wird ausschließlich die Herleitung der Spanne dargestellt und kommentiert, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt.

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnungen auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Neuerkrankungen an Mammakarzinom in Deutschland im Jahr 2021

Den Angaben des pU zufolge wurden basierend auf der Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.

(GEKID) die bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Mammakarzinoms für die Jahre 2017 bis 2026 prognostiziert:

- Die Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen des Jahres 2016 wurden laut pU konstant fortgeschrieben. Der pU begründet dies damit, dass der transiente Effekt der Einführung des Mammografie-Screenings nicht überproportional berücksichtigt werden solle.
- Die Inzidenzraten der verbleibenden Altersgruppen und aller Altersgruppen der Männer wurden laut pU anhand einer Joinpoint-Regressionsanalyse vorhergesagt. Der pU gibt an, dass für diese Altersgruppen die Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2016 als Basisdatensatz dienten und die mittlere jährliche Veränderung beginnend im Jahr 2017 bis ins Jahr 2026 fortgeschrieben wurde.

Anschließend wurden den Angaben des pU zufolge für das Jahr 2021 die dafür vorhergesagten Inzidenzraten mit den durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 ermittelten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes nach Geschlecht und Altersgruppen multipliziert. Insgesamt schätzt der pU eine Anzahl von 70 447 Neuerkrankungen an Mammakarzinom in Deutschland im Jahr 2021. Diese Schätzung liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie die vom RKI für das Jahr 2020 prognostizierte Anzahl von 70 450 Neuerkrankungen an Mammakarzinom in Deutschland (eigene Berechnung auf Basis der Prognose des RKI: 69 700 Frauen und 750 Männer [14]).

Schritt 2a: von Schritt 1 diejenigen mit Mammakarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose

Der pU operationalisiert das metastasierte Mammakarzinom als Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Mit Verweis auf Auswertungen verschiedener Landeskrebsregister [15-23] setzt der pU für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose eine Spanne in Höhe von 6,0 % bis 10,0 % an.

Anhand dieser Spanne ergibt sich entsprechend berechnet eine Spanne von 4227 bis 7045 Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose.

Schritt 2b: von Schritt 1 diejenigen mit Mammakarzinom in einem frühen Stadium (I bis III) bei Erstdiagnose

Der pU führt aus, dass bei alleiniger Betrachtung der Inzidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet diejenigen Patientinnen und Patienten vernachlässigt würden, die aus früheren Stadien im Krankheitsverlauf eine Progression in Form von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen erleiden. Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf eine entsprechende Progression aufweisen, wie folgt:

Entsprechend der in Schritt 2a dargestellten Anteilswerte auf Basis der Auswertung verschiedener Krebsregister [15-23] gibt der pU an, dass sich 90,0 % bis 94,0 % der Patientinnen und Patienten

mit Mammakarzinom bei Erstdiagnose in den Stadien I bis III befinden. Entsprechend berechnet ergibt dies eine Spanne von 63 402 bis 66 220 Patientinnen und Patienten.

Schritt 2c: von Schritt 2b diejenigen Patientinnen und Patienten mit Progression ins Stadium IV im Krankheitsverlauf

Für diesen Schritt verweist der pU auf eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zu 49 409 Patientinnen der Diagnosejahre 1998 bis 2017, die bei Erstdiagnose keine Metastasierung aufwiesen [24]. Dieser Publikation entnimmt er den Anteil der Patientinnen mit Progression ins Stadium IV innerhalb von 10 Jahren (17,7 %) als Untergrenze bzw. innerhalb von 15 Jahren (20,9 %) als Obergrenze.

Übertragen auf das Ergebnis aus dem vorherigen Schritt ergibt dies eine Spanne von 11 222 bis 13 840 Patientinnen und Patienten mit Progression ins Stadium IV.

Schritt 2d: Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IV in der Erstlinie

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 2a und 2c. Entsprechend berechnet ergibt sich eine Gesamtzahl von 15 449 bis 20 885 Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IV, die sich den Angaben des pU zufolge in der Erstlinie befinden.

Schritt 3a: von Schritt 2b diejenigen Patientinnen und Patienten mit Lokalrezidiv im Krankheitsverlauf

Für diesen Schritt verweist der pU auf die gleiche Auswertung des TRM, die auch in Schritt 2c herangezogen wird [24]. Anhand dieser Publikation setzt er den Anteil der Patientinnen mit Lokalrezidiv innerhalb von 10 Jahren (8,5 %) als Untergrenze bzw. innerhalb von 15 Jahren (11,0 %) als Obergrenze an. Entsprechend berechnet ergibt sich eine Spanne von 5389 bis 7284 Patientinnen und Patienten mit Lokalrezidiv im Krankheitsverlauf.

Schritt 3b: von Schritt 3a diejenigen mit inoperablem Lokalrezidiv

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, deren Lokalrezidiv inoperabel ist, weist der pU eine Spanne von 2,6 % bis 18,6 % aus.

Für die Untergrenze verweist der pU auf eine monozentrische US-amerikanische Studie [25], in der u. a. das Auftreten von Lokalrezidiven bei insgesamt 2038 Patientinnen untersucht wurde, die vor dem Jahr 1999 mit einer brusterhaltenden Operation plus Strahlentherapie behandelt wurden. Dabei wiesen 166 Patientinnen im Verlauf innerhalb einer medianen Follow-up-Periode von 20 Jahren ein ipsilaterales Rezidiv auf, von denen 4 Rezidive als inoperabel eingestuft wurden.

Für die Obergrenze zieht der pU eine Publikation zu einer monozentrischen französischen Studie heran [26]. In dieser wurde für 586 oder 596 (abweichende Angaben in der Publikation) Patientinnen (und ggf. Patienten), die zwischen Januar 1975 und Dezember 1983 mit brusterhaltender Operation und Strahlentherapie behandelt wurden, für eine mediane Follow-

up-Periode von 71 Monaten eine Anzahl von 70 Lokalrezidiven berichtet, von denen 13 als inoperabel eingestuft wurden.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3a lässt sich entsprechend eine Spanne von 140 bis 1355 Patientinnen und Patienten ermitteln, bei denen den Angaben des pU zufolge ein inoperables Lokalrezidiv im Krankheitsverlauf vorliegt.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom in der Erstlinie

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 2d und 3b. Entsprechend berechnet ergibt sich eine Gesamtzahl von 15 589 bis 22 240 Patientinnen und Patienten mit – den Angaben des pU zufolge – metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom in der Erstlinie.

Schritt 5: von Schritt 4 diejenigen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom weist der pU eine Spanne von 18,0 % bis 20,5 % aus.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation von Rüschoff et al. [27] zu einer vom pU unterstützten Biomarker-Studie heran, der er einen Anteil von 18,0 % mit HER2-Positivität bezogen auf 272 in den Jahren 2013 und 2014 eingeschlossene Patientinnen und ggf. Patienten entnimmt, für die Angaben zum Metastasenstatus vorlagen und die Fernmetastasen aufwiesen.

Für die obere Grenze verweist der pU auf eine weitere Auswertung der Daten des TRM von Schrodi et al. [28]. Dieser entnimmt der pU einen Anteilswert in Höhe von 20,5 % mit HER2-Positivität bezogen auf 2031 eingeschlossene Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom und primärer Fernmetastasierung der Diagnosejahre 2004 bis 2015.

Bezogen auf den vorherigen Schritt weist der pU insgesamt eine Spanne von 2807 bis 4555 Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom aus.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,8 % [29,30] schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 2465 bis 4001 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Insbesondere folgende Aspekte sind dabei jedoch zu berücksichtigen, da sie insgesamt zu Unsicherheit für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation führen:

Zu den Schritten 2c und 3a

Der pU weist korrekt darauf hin, dass durch diese beiden Schritte Patientinnen und Patienten potenziell doppelt erfasst werden, die im Krankheitsverlauf sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine Progression ins Stadium IV aufweisen. Zudem ist der zugrunde liegenden Quelle [24] zu entnehmen, dass die Ergebnisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein können.

Zu Schritt 3b

In diesem Schritt führen die folgenden Aspekte zu Unsicherheiten: Erstens werden in den herangezogenen Studien [25,26] ausschließlich Rezidive bei Patientinnen nach primär brusterhaltender Operation betrachtet, während Rezidive bei Patientinnen nach Mastektomie von der Beobachtung ausgeschlossen waren. Gemäß S3-Leitlinie [6] wird eine modifiziert radikale Mastektomie jedoch immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich ist bzw. die Tumorgrößenausdehnung und damit das Rezidivrisiko erhöht sind. Zweitens handelt es sich bei den Probanden in den herangezogenen Studien [25,26] um Patientinnen und Patienten, die entweder in 1 US-amerikanischen Zentrum bis zum Jahr 1999 oder in 1 französischen Zentrum bis zum Jahr 1983 behandelt wurden. Daher lassen sich diese Anteile nicht ohne Weiteres auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext anwenden.

Zu Schritt 5

Die vom pU veranschlagte Spanne bezieht sich laut den herangezogenen Quellen [27,28] ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. Der pU gibt an, diese Spanne mangels alternativer Quellen auch für diejenigen Patientinnen und Patienten mit inoperablem Lokalrezidiv anzusetzen. Die unklare Übertragbarkeit führt zu Unsicherheit in diesem Schritt.

Vergleich mit Patientenzahlen aus dem früheren Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet

Im Dossier aus dem Jahr 2013 zu Pertuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [31] hat der pU für die GKV-Zielpopulation eine Spanne (3299 bis 5121 Patientinnen und Patienten) hergeleitet, die höher liegt als die Spanne im aktuellen Dossier zu Pertuzumab/Trastuzumab (2465 bis 4001 Patientinnen und Patienten). Die maßgeblichen Gründe dafür sind

- die Verwendung eines inzidenzbasierten Modells im aktuellen Dossier im Vergleich zu einem mortalitätsbasierten Ansatz im früheren Verfahren sowie
- die Verwendung einer abweichenden Spanne für den Anteil der HER2-positiven Patientinnen und Patienten (18,0 % bis 20,5 % im aktuellen Dossier statt 20,6 % bis 30,6 % im früheren Verfahren).

Die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basiert auf einem im Vergleich zum früheren Verfahren plausibleren Ansatz sowie auf einer aktuelleren Datenlage (insbesondere hinsichtlich der HER2-Positivität). Dementsprechend ist die im vorliegenden Verfahren geschätzte Anzahl unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheit als plausibler zu erachten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der Schritte 1 bis 5 (siehe oben) geht der pU davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Veranschlagung des GKV-Anteils) von 2807 bis 4555 im Jahr 2021 auf 2811 bis 4561 im Jahr 2026 leicht steigen wird.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

Der pU gibt die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten für die zu bewertende Therapie an. Er macht allerdings keine Angaben für die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie. Stattdessen liefert der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zu Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel). Diese Angaben werden nicht dargestellt und nicht kommentiert, da sie nicht der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer von Pertuzumab/Trastuzumab entsprechen der Fachinformation [13]. Für Pertuzumab/Trastuzumab setzt der pU eine ganzjährige Behandlungsdauer von 17,4 Zyklen à 3 Wochen an. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Für Docetaxel in Kombination mit Pertuzumab/Trastuzumab setzt der pU eine Behandlungsdauer von 8 Zyklen à 3 Wochen an. Dies entspricht laut pU der medianen Anzahl an Zyklen in der CLEOPATRA-Studie. In den Fachinformationen [13,32] ist für Docetaxel in Kombination mit Pertuzumab/Trastuzumab keine maximale Behandlungsdauer angegeben. Wird rechnerisch eine Behandlungsdauer von 1 Jahr angenommen, ergibt sich eine höhere Anzahl an Zyklen und Behandlungstagen mit Docetaxel als vom pU veranschlagt (17,4 statt 8 Zyklen bzw. Behandlungstage).

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pertuzumab/Trastuzumab sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel und entsprechen der Fachinformation [13]. Ab dem 2. Behandlungsjahr ist der Jahresverbrauch etwas niedriger, da ausschließlich Erhaltungsdosen verabreicht werden.

Der Verbrauch von Docetaxel richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel sowie die durchschnittlichen Körpermaße von Frauen (≥ 18 Jahre) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [33].

Für Docetaxel in Kombination mit Pertuzumab/Trastuzumab setzt der pU für den Verbrauch eine Spanne von 75 mg/m² KOF bis 100 mg/m² KOF pro Gabe an. Dies ist plausibel, da laut Fachinformation [13] Docetaxel in Kombination mit Pertuzumab/Trastuzumab mit einer Dosis von 75 mg/m² KOF begonnen und diese nachfolgend bis auf 100 mg/m² KOF gesteigert werden kann oder Docetaxel ab Behandlungsbeginn mit einer Dosis von 100 mg/m² KOF alle 3 Wochen verabreicht werden kann. Wird für Docetaxel eine Behandlungsdauer von 1 Jahr angenommen (siehe Abschnitt 3.2.1), fällt ein entsprechend höherer Jahresverbrauch an als vom pU angegeben.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU berücksichtigt bei seinen Angaben zu den Kosten für alle Wirkstoffe den bis zum 31.12.2020 gesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [34]).

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pertuzumab/Trastuzumab entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2021, der erstmaligen Listung, bei Berücksichtigung eines Mehrwertsteuersatzes in Höhe von 16 %.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Docetaxel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2020 wieder. Für Docetaxel ist eine wirtschaftlichere Wirkstärke verfügbar als vom pU veranschlagt, die jedoch eine größere Anzahl an Durchstechflaschen erfordern würde.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Pertuzumab/Trastuzumab und Docetaxel Gebührenordnungspositionen (GOP) gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab an.

Für Pertuzumab/Trastuzumab berücksichtigt der pU Kosten für die Überprüfung der Herzfunktion mittels Duplex-Echokardiografie (GOP 33022) 5-mal pro Jahr. Dies ist auf Basis der Fachinformation [13] für das 1. Behandlungsjahr plausibel.

Für Docetaxel setzt der pU Kosten für eine wöchentliche Überprüfung des vollständigen Blutstatus an (GOP 32122). In diesem Zusammenhang weist der pU korrekt darauf hin, dass der Fachinformation [32] keine Operationalisierung der Untersuchungsfrequenz zu entnehmen

ist. Zusätzlich nimmt der pU für Docetaxel in Übereinstimmung mit der Fachinformation an, dass vor jedem Behandlungszyklus Leberfunktionstests durchgeführt werden sollten und setzt hierfür die GOP für die Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GOP 32070), der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOP 32069), der alkalischen Phosphatase (GOP 32068) und des Gesamtbilirubins (GOP 32058) an. Wird für Docetaxel eine Behandlungsdauer von 1 Jahr angenommen (siehe Abschnitt 3.2.1), fallen die angesetzten Leistungen bei sonst gleicher Operationalisierung entsprechend häufiger an als vom pU veranschlagt.

Der pU gibt an, dass für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel keine Kosten für die praxisklinische Betreuung anfallen. Es können jedoch Kosten für die Infusionstherapie (GOP 02101) angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU setzt für Docetaxel pro Gabe korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Wird für Docetaxel eine Behandlungsdauer von 1 Jahr angenommen (siehe Abschnitt 3.2.1), fallen höhere Kosten gemäß Hilfstaxe an als vom pU veranschlagt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 97 865,07 € bis 100 123,55 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Bei Annahme einer für Docetaxel höheren Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) stellen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten eine Unterschätzung dar. Zudem fallen dann – bei der vom pU vorgenommenen Operationalisierung – höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und höhere Kosten gemäß Hilfstaxe an. Des Weiteren können zusätzliche Kosten für die Infusionstherapie angesetzt werden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen dar. Er weist darauf hin, dass für Pertuzumab/Trastuzumab Überempfindlichkeiten gegen die Wirkstoffe oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels zu berücksichtigen sind. Dies entspricht den Kontraindikationen gemäß Fachinformation [13]. Der pU weist korrekt darauf hin, dass Docetaxel für Patientinnen und Patienten mit einer Neutrophilenzahl < 1500 Zellen/mm³ und mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert ist [32].

Der pU erwartet zudem, dass eine Therapie mit Pertuzumab/Trastuzumab überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben	Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pertuzumab/Trastuzumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	2465–4001	Die Schätzung des pU ist rechnerisch insgesamt nachvollziehbar und liegt in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, ist jedoch mit Unsicherheit versehen.
a. Angabe des pU. Der pU gibt zusätzlich eine aus seiner Sicht plausibelste Anzahl an, die innerhalb der Spanne liegt. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Pertuzumab/ Trastuzumab + Docetaxel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	97 012,92 ^b – 99 271,40 ^b	204,15	648,00	97 865,07– 100 123,55	Bei Annahme einer für Docetaxel höheren Anzahl an Behandlungstagen sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe unterschätzt. Des Weiteren können zusätzliche Kosten für die Infusionstherapie angesetzt werden.
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-

a. Angabe des pU
b. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Diagnostik

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

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

Dosierung

Dosierungsempfehlungen für Phesgo bei frühem und metastasiertem Brustkrebs sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 1-14: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo

	Dosierung (unabhängig vom Körpergewicht)	Ungefähre Dauer der subkutanen Injektion	Beobachtungszeit^{a, b}
Initialdosis	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	8 Minuten	30 Minuten
Erhaltungsdosis (alle 3 Wochen)	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	5 Minuten	15 Minuten
^a Die Patienten müssen auf injektionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden ^b Die Beobachtung sollte nach Verabreichung von Phesgo beginnen und vor jeder nachfolgenden Anwendung einer Chemotherapie abgeschlossen sein			

Metastasierter Brustkrebs

Phesgo ist in Kombination mit Docetaxel zu verabreichen. Die Behandlung mit Phesgo kann bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität weitergeführt werden, auch wenn die Gabe von Docetaxel beendet wird.

Die Initialdosis und die Erhaltungsdosis sollten über 8 bzw. 5 Minuten verabreicht werden.

Eine Dosisreduktion von Phesgo wird nicht empfohlen. Ein Absetzen der Behandlung mit Phesgo kann nach Ermessen des Arztes erforderlich sein.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, injektionsbedingten Reaktionen/ Infusionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie, febriler Neutropenie, Diarrhö oder pulmonalen Ereignissen fasst die Fachinformation besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zusammen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie mit Phesgo und für 7 Monate nach der letzten Dosis von Phesgo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit Phesgo und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2020. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf.
4. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31(12): 1623-1649. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 6.2020 [online]. 2020. URL: <https://www.nccn.org>.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [online]. 2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf.
7. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36(26): 2736-2740. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.79.2697>.
8. Tan AR, Im S-A, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(1): 85-97. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30536-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30536-2).
9. European Medicines Agency. Phesgo; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/phesgo-epar-public-assessment-report_en.pdf.

10. Swain SM, Miles D, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 519-530. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0).
11. Xu B, Li W, Zhang Q et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for Chinese patients with previously untreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PUFFIN): a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 182(3): 689-697. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-020-05728-w>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 05.07.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. Roche. Fachinformation PHESGO [online]. 2020. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
15. Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2010 – 2012 [online]. 2015. URL: <https://epub.sub.uni-hamburg.de/epub/volltexte/2015/42961/pdf/krebsdokumentation.pdf>.
16. Bremer Krebsregister. Jahresbericht 2016 des Bremer Krebsregisters [online]. 2020. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2016.pdf>.
17. Epidemiologisches Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Kurzbericht für die Jahre 2012/2013 [online]. 2017. URL: https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2012_2013.pdf.
18. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen. Jahresbericht 2019 mit Datenreport 2016 [online]. 2019. URL: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2019_mit_Datenreport_2016/EKN-KKN%20Jahresbericht%202019%20Gesamt.pdf.
19. Gemeinsames Krebsregister-- der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht [online]. 2015. URL: <https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/>.
20. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013 [online]. 2017. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2017.pdf.

21. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19 [online]. 2018. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Veroeffentlichungen/Bericht_Krebsregister_RLP_2018.pdf.
22. Krebsregister Schleswig-Holstein - Institut für Krebs epidemiologie. Krebs in Schleswig-Holstein. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014 [online]. 2017. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-11-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2012-bis-2014-dreijahresbericht>.
23. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Jahresbericht Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2016 [online]. 2017. URL: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR_Jahresbericht_2016.pdf.
24. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival [online]. 2020. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
25. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3): 845-851. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.035>.
26. Kurtz JM, Jacquemier J, Brandone H et al. Inoperable recurrence after breast-conserving surgical treatment and radiotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172(5): 357-361.
27. Rüschoff J, Lebeau A, Kreipe H et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer. *Mod Pathol* 2017; 30(2): 217-226. <https://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2016.164>.
28. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D et al. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten [online]. 2017. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_20_20170629_OutmodSubtypPoster.pdf.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 14. April 2020 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
30. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). Zeitraum 2011 - 2019. Stand: 23.06.2020 [online]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:26635315D>.

31. Roche Pharma. Pertuzumab (Perjeta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2013 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/#tab/dossier>.
32. Sanofi Mature. Fachinformation TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020118>.
33. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
34. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.