



IQWiG-Berichte – Nr. 1096

**Pertuzumab/Trastuzumab
(Mammakarzinom, adjuvant) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-11
Version: 1.0
Stand: 28.04.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

19.01.2021

Interne Auftragsnummer

A21-11

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

- Jana Göbel
- Ulrich Grouven
- Charlotte Hecker
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Daniela Preukschat
- Annette Pusch-Klein
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Pertuzumab, Trastuzumab, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT01358877

Keywords: Pertuzumab, Trastuzumab, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01358877

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	25
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	25
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	30
2.4.3 Ergebnisse	32
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	47
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	55
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	55
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	65
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	69
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	69
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	69
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	69
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	69
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	74
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	74
3.2.1 Behandlungsdauer	76
3.2.2 Verbrauch	77

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	80
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	81
3.2.6	Versorgungsanteile.....	83
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	84
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	84
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	85
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	86
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
5	Literatur	93
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....	100
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	101

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie	3
Tabelle 3: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie.....	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie.....	16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	24
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	25
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	27
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	31
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	34
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	37

Tabelle 16: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	40
Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	48
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	56
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie	66
Tabelle 20: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	68
Tabelle 21: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	70
Tabelle 22: Therapieregime aus der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY	75
Tabelle 23: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	84
Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	85
Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	86
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	102
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	109
Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	110
Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	112

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie APHINITY	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten, RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie, 2. Datenschnitt (19.06.2019)	100
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) – nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten, RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie, 2. Datenschnitt (19.06.2019)	100

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Doxorubicin + Cyclophosphamid
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease-free Survival (krankheitsfreies Überleben)
EC	Epirubicin + Cyclophosphamid
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30
FAC	5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid
FEC	5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
iDFS	Invasive Disease-free Survival (invasiv-krankheitsfreies Überleben)
i. v.	intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pTNM-Klassifikation	Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation
pU	pharmazeutischer Unternehmer
q1w	1-mal pro Woche
q3w	alle 3 Wochen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut

s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
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 19.01.2021 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.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<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	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <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 19.01.2021 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) zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung). Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) wird ausschließlich in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht.

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem, frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Gabe von Trastuzumab sollte über einen Zeitraum von 1 Jahr erfolgen. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten. Eine adjuvante Strahlentherapie ist als patientenindividuelle Maßnahme möglich.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; s. c.: subkutan</p>	

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

Im Rahmen der Zulassung wurde die Bio- und Wirkäquivalenz der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) und der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab auf Basis der Studie FeDeriCa zum Nachweis der Nichtunterlegenheit der Pharmakokinetik nachgewiesen. Der pU leitet den Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) daher unabhängig von der Darreichungsform ab und stellt die Ergebnisse der Studie FeDeriCa ergänzend dar. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar, die Studie schließt jedoch potenzielle Vorteile der subkutan applizierten Fixkombination gegenüber der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab für patientenrelevante Endpunkte nicht aus. Zudem wird insbesondere für UEs die Übertragung der Ergebnisse für die freie intravenöse Kombination geprüft.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU in Modul 4 C des Dossiers vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiencharakteristika

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

Die Zulassung von Pertuzumab umfasst Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung. Dies traf auf etwa 3 Viertel der Studienpopulation zu. Soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich alle folgenden Angaben auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation.

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

Sofern indiziert, erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante Strahlentherapie parallel zur Anti-HER2-Behandlung nach Abschluss der Chemotherapie. Hormonrezeptor-positive Patientinnen sollten außerdem für mindestens 5 Jahre mit einer endokrinen Therapie behandelt werden.

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

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie APHINITY als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist für die Ergebnisse der meisten Endpunkte niedrig. Lediglich für die Ergebnisse von Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch die Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben wurden, wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Dies ist mit einem Anteil von über 10 % an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation begründet, die nicht in die Auswertung eingingen. Auf Basis der verfügbaren Daten können für die patientenberichteten Endpunkte, die mit den Skalen der EORTC-Fragebogen erhoben wurden, aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte und für alle weiteren Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Ausgehend von der Studie APHINITY werden die Ergebnisse für die Behandlungsarme der Studie APHINITY und der Zusatznutzen auf Endpunktebene beschrieben (Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie). Die anhand der Studie APHINITY beschriebenen Effekte für die intravenöse freie Kombination werden im Folgenden für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert als Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigte sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie

im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt.

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Die Symptomatik wird zu 2 Zeitpunkten betrachtet. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu den Zeitpunkten Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up betrachtet. Diese Auswertungen lagen bereits zum 1. Datenschnitt (19.12.2016) vor.

Fatigue, Diarrhö, Symptome im Brustbereich

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

Appetitlosigkeit

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

Übelkeit und Erbrechen

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

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu den 2 Zeitpunkten Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up betrachtet. Diese Auswertungen lagen bereits zum 1. Datenschnitt (19.12.2016) vor.

Emotionale Funktion

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

Körperliche Funktion

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

Rollenfunktion

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

Weitere Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Allerdings zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region. Dabei unterscheidet sich das Ergebnis in der für die Nutzenbewertung bedeutsamen Region Westeuropa vom Ergebnis für die Gesamtpopulation. Für die Region Westeuropa liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Aufgrund des Ergebnisses für die Region Westeuropa ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für schwere UEs daher nicht belegt.

Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen von Pertuzumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Für folgende UEs zeigt sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie:

- SUEs oder schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3):
Herzinsuffizienz (Preferred Term [PT], SUEs), Anämie (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Stomatitis (PT, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (System Organ Class [SOC], schwere UEs)
- nicht schwere/ nicht schwerwiegende UEs:
Diarrhö (PT), Pruritus (PT)

Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs) zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Da das Alter einen über mehrere Endpunkte konsistenten Effektmodifikator darstellt, werden nachfolgend die Ergebnisse zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre zunächst getrennt beschrieben:

- Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergeben sich in der Gesamtschau positive und negative Effekte. Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Rezidive sowie für ein spezifisches UE jeweils einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Schaden, zudem für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen Hinweise auf negative Effekte geringen, beträchtlichen und erheblichen Ausmaßes bei SUEs und spezifischen UEs. Diese sind in der Behandlungsphase teilweise auch durch die patientenberichtete Symptomatik (Diarrhöen) abgebildet. Es bestehen somit Nachteile während der Behandlungsphase (UE-Erhebung bis Behandlungsende), wobei zumindest ein Teil der berichteten SUEs (insbesondere ein relevanter Anteil der schwerwiegenden Herzinsuffizienzen) auch über die Behandlung hinaus bestehen bleibt. Insgesamt wiegen in dieser Situation die negativen Effekte die positiven Effekte von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) auf.
- Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergeben sich neben den für die jüngere Altersgruppe (< 65 Jahre) beschriebenen positiven und negativen Effekten weitere negative Effekte, welche stärkere Belastungen durch die Therapien zeigen. So ergeben sich für die Behandlungsphase zusätzliche Anhaltspunkte für Belastungen durch die Symptomatik in 2 Endpunkten (Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit) geringen und beträchtlichen Ausmaßes sowie der körperlichen Funktion als 1 von 9 erhobenen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ausmaß: gering). Im Vergleich

zur vorherigen Nutzenbewertung A18-41 basieren jedoch die positiven Effekte für den Endpunkt Rezidive auf einem längerem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Jahren und es zeigen sich etwas größere absolute Unterschiede zwischen den Rezidivraten in den Behandlungsgruppen (3,6 % vs. 2,4 %). Im vorliegenden Datenschnitt überwiegen deshalb die negativen Effekte von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) nicht mehr gegenüber den positiven Effekten. Die negativen Effekte wiegen jedoch die positiven auf.

Zusammenfassend ist für beide Patientengruppen (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko ein Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) als adjuvante Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend, nicht belegt.

Die anhand der Studie APHINITY beschriebenen Effekte für die intravenöse freie Kombination werden für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) herangezogen.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem, frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; s. c.: subkutan		

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 der subkutan verabreichten Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab (im Weiteren als Pertuzumab/Trastuzumab [s. c.] bezeichnet) zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung). Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) wird ausschließlich in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht.

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt ist.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem, frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Gabe von Trastuzumab sollte über einen Zeitraum von 1 Jahr erfolgen. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten. Eine adjuvante Strahlentherapie ist als patientenindividuelle Maßnahme möglich.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; s. c.: subkutan</p>	

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

Im Rahmen der Zulassung [3] wurde die Bio- und Wirkäquivalenz der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) und der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab auf Basis der Studie FeDeriCa [4] zum Nachweis der Nichtunterlegenheit der Pharmakokinetik nachgewiesen. Der pU leitet den Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) daher unabhängig von der Darreichungsform ab und stellt die Ergebnisse der Studie FeDeriCa ergänzend dar. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar, die Studie schließt jedoch potenzielle Vorteile der subkutan applizierten Fixkombination gegenüber der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab für patientenrelevante

Endpunkte nicht aus. Zudem wird insbesondere für UEs die Übertragung der Ergebnisse für die freie intravenöse Kombination geprüft (siehe Abschnitt 2.4.3).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU in Modul 4 C des Dossiers vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

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 zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
BIG-4-11 / BO25126 / TOC4939G (APHINITY ^d)	ja ^e	ja	nein	ja [5,6]	ja [7-11]	ja [12-20]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und EPAR
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Studie zur Zulassung der freien i. v.-Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab.
EPAR: European public Assessment Report; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) können Ergebnisse für die freie intravenöse Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab herangezogen werden. Daraus ergibt sich, dass der Studienpool der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der RCT APHINITY, die zur Zulassung der freien intravenösen Kombination vorgelegt wurde, besteht und mit dem Studienpool des pU übereinstimmt. Die Behandlungsarme der RCT APHINITY werden dazu im Folgenden mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie und Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie bezeichnet.

Die RCT APHINITY wurde bereits im Rahmen der Nutzenbewertung der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab herangezogen (Nutzenbewertung A18-41 [21] und zugehöriges Addendum A18-76 [22]). Für die Nutzenbewertung ist nur eine Teilpopulation (Population mit hohem Rezidivrisiko: nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung) der Studie relevant.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
APHINITY	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit frühem komplett reseziertem, HER2-positivem ^b Mammakarzinom, die eine adjuvante Therapie erhalten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 2400) ▪ Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 2404) <p>davon relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, da nodalpositiv oder HR-negativ^c):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (n = 1811) ▪ Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (n = 1823) 	<p>Operation bis Beginn der Behandlung: maximal 8 Wochen</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: 3–4 Zyklen vor Beginn der Anti-HER2-Behandlung ▪ 52 Wochen Anti-HER2-Behandlung (Pertuzumab + Trastuzumab) <p>Beobachtung^d: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie^e</p>	<p>548 Zentren in 42 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark Deutschland, El Salvador, Frankreich, Guatemala, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Panama, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Slowenien, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>11/2011–laufend</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30.11.2012 (nur Sicherheitsendpunkte) ▪ 22.02.2013 (nur Sicherheitsendpunkte) ▪ 19.12.2016 (primärer Datenschnitt) ▪ 15.05.2017 (3-Monats-Safety-Report) ▪ 19.06.2019 (2. OS-Interimsanalyse) 	<p>primär: invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)</p> <p>sekundär: krankheitsfreies Überleben (DFS), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtüberleben, UEs</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. HER2-Status mittels Immunhistochemie und / oder mittels In-situ-Hybridisierung durch ein Zentrallabor bestimmt</p> <p>c. HR-Status mittels Nachweis von Östrogenrezeptor (ER) und / oder Progesteronrezeptor (PgR) durch Zentrallabor bestimmt</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. Die Studie endet ungefähr 10 Jahre nach der Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten, vorausgesetzt die Studienziele wurden bis dahin erreicht. Dies kann (muss aber nicht) zeitlich mit der ereignisgesteuerten OS-Analyse zusammenfallen, die stattfindet, wenn 640 Patientinnen und Patienten verstorben sind.</p> <p>HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

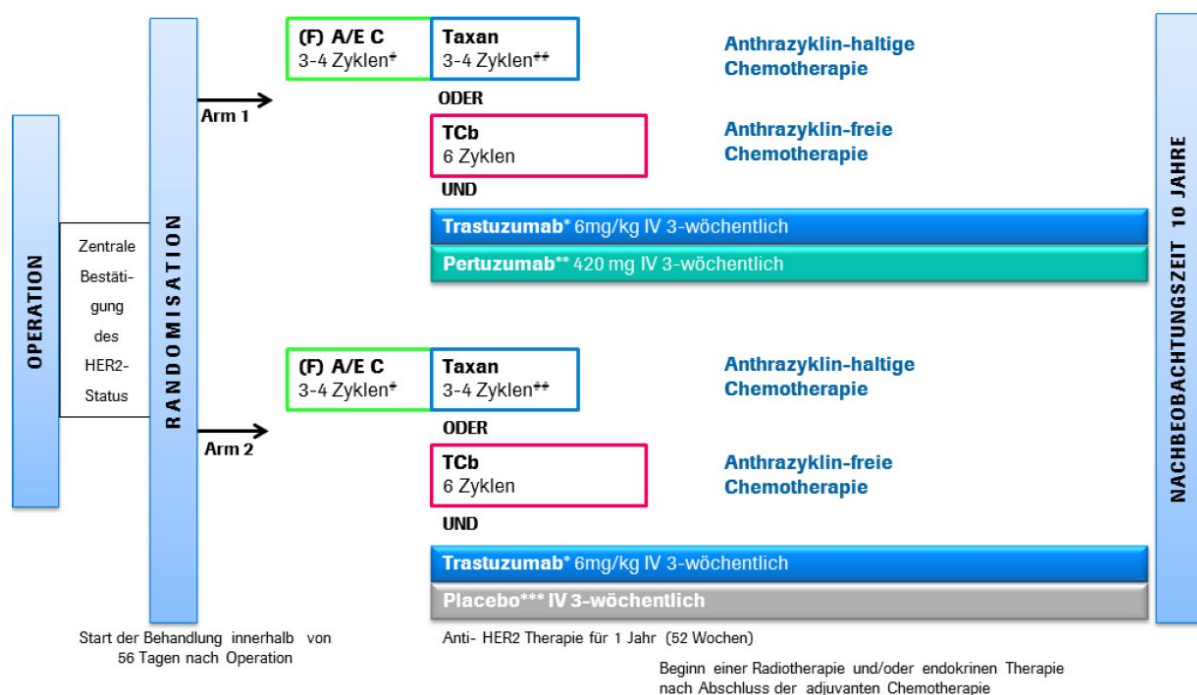
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
APHINITY	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pertuzumab^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 840 mg i. v. ▫ Zyklus 2 bis maximal 18: 420 mg i. v., q3w ▪ Trastuzumab^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 8 mg/kg, i. v. ▫ Zyklus 2 bis maximal 18: 6 mg/kg, i. v., q3w 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1 bis maximal 18: i. v., q3w ▪ Trastuzumab^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 8 mg/kg, i. v. ▫ Zyklus 2 bis maximal 18: 6 mg/kg, i. v., q3w
beginnend mit der taxanhaltigen Chemotherapie beginnend mit der taxanhaltigen Chemotherapie		
Mögliche Chemotherapien (beide Behandlungsarme)		
Anthrazyklinhaltige Chemotherapie^b:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 bis 4 Zyklen FEC oder FAC (beides i. v. q3w) oder ▪ 4 Zyklen AC oder EC (beides i. v. q3w oder dosisdicht q2w) 		
jeweils gefolgt von:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 bis 4 Zyklen Docetaxel i. v., q3w^c oder ▪ 12 Zyklen Paclitaxel i. v., wöchentlich 		
Anthrazyklinfreie Chemotherapie^d:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Zyklen Docetaxel + Carboplatin i. v., q3w 		
Vor- und Begleitbehandlung		
Verbotene Vortherapien:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-HER2-Therapien ▪ systemische Chemotherapien ▪ Strahlentherapien 		
Verbotene Begleittherapien (bis zum Rezidiv):		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere zytotoxische Chemotherapien, Strahlentherapie (außer adjuvanter Strahlentherapie), Immuntherapien, biologische Krebstherapien und Krebstherapien, die auch zur Behandlung rheumatoider Arthritis eingesetzt werden (z. B. Methotrexat) ▪ zielgerichtete Krebstherapien (z. B. Lapatinib, Neratinib) ▪ chronische Behandlung mit Steroiden oder kurzzeitige Behandlung mit über 20 mg Dexamethason pro Tag über 7 Tage (oder Äquivalent) ▪ Neubeginn einer Phytotherapie nach Studienbeginn ▪ hormonelle Empfängnisverhütung außer bereits vorhandener progesteronhaltiger Intrauterinpressare ▪ Östrogensersatztherapie 		
a. keine Dosisreduktion erlaubt		
b. Dosierung: 5-Fluorouracil: 500 bis 600 mg/m ² , Epirubicin: 90 bis 120 mg/m ² , Doxorubicin: 50 mg/m ² (wenn mit Fluorouracil verabreicht) oder 60 mg/m ² (wenn ohne Fluorouracil verabreicht), Cyclophosphamid: 500 bis 600 mg/m ² , Docetaxel: 75 bis 100 mg/m ² , Paclitaxel: 80 mg/m ² ; maximale kumulative Dosis 360 mg/m ² Doxorubicin und 720 mg/m ² Epirubicin		
c. mehrere Schemata möglich: 75 mg/m ² über 4 Zyklen, oder 75 mg/m ² im 1. Zyklus, dann Eskalation auf 100 mg/m ² in den Folgezyklen, oder 100 mg/m ² in 3 bis 4 Zyklen		
d. Dosierung: Docetaxel: 75 mg/m ² , Carboplatin: AUC 6 mg/ml/min, maximal 900 mg		

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

Studie	Intervention	Vergleich
	AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid; AUC: Area under the Curve; EC: Epirubicin + Cyclophosphamid; FAC: 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid; FEC: 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; i. v.: intravenös; q2w: alle 2 Wochen; q3w: alle 3 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

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



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

Abbildung 1: Design der Studie APHINITY

Die Studie begann im November 2011 und ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen.

Die Zulassung von Pertuzumab umfasst Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung [23]. Dies traf auf etwa 3 Viertel der Studienpopulation zu. Der pU stellt in Modul 4 C des Dossiers Studienergebnisse für die relevante Teilpopulation dar. Soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich alle folgenden Angaben auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten nach der Operation eine adjuvante Chemotherapie. Diese konnte anthrazyklinhaltig oder anthrazyklinfrei sein. Im Falle einer Anthrazyklinbehandlung erhielten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zunächst für 3 bis 4 Zyklen (8 bis 12 Wochen) eine Kombination aus Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid, mit oder ohne 5-Fluorouracil (im letzteren Fall über 4 Zyklen). Daran schloss sich eine taxanbasierte Chemotherapie an. Diese konnte über 3 bis 4 Zyklen mit Docetaxel oder über 12 wöchentliche Zyklen mit Paclitaxel erfolgen. Im Falle einer anthrazyklinfreien Chemotherapie erhielten die Patientinnen und Patienten 6 Zyklen (18 Wochen) einer kombinierten Therapie aus Docetaxel und Carboplatin. Diese Chemotherapieregime wurden gleichermaßen in beiden Behandlungsarmen angewendet.

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

Sofern indiziert, erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante Strahlentherapie parallel zur Anti-HER2-Behandlung nach Abschluss der Chemotherapie. Hormonrezeptorpositive Patientinnen sollten außerdem für mindestens 5 Jahre mit einer endokrinen Therapie behandelt werden.

Sowohl für Anthrazykline als auch für Anti-HER2-Antikörper besteht das Risiko kardiotoxischer Nebenwirkungen. Angaben dazu, für welche Patientinnen und Patienten eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie infrage kam, finden sich im Modul 4 C des pU nicht. Die Auswahl der Chemotherapie erfolgte durch den Prüfarzt vor Randomisierung. Allerdings wurden in die Studie keine Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen oder einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) unter 55 % eingeschlossen. Die LVEF wurde während des Studienverlaufs überwacht. Im Studienprotokoll wurde ein Algorithmus festgelegt, nach dem die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab unterbrochen oder abgebrochen werden sollte. Danach führte ein anhaltender Abfall der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte und unter 50 % insgesamt zum Abbruch der Behandlung.

Nach Auftreten eines operablen Rezidivs konnte nach Einschätzung des Studienarztes eine erneute Behandlung mit Trastuzumab begonnen werden. Die Ergebnisse dieser Behandlung

wurden nicht mehr im Rahmen der Studie erfasst. Angaben dazu, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Rezidiv oder Behandlungsabbruch erhalten haben, liegen in Modul 4 C nicht vor. Grundsätzlich konnten Folgetherapien nach Rezidiv jedoch ohne Einschränkung verabreicht werden. Gesonderte Angaben dazu, wie bei Auftreten eines Rezidivs während der 52-wöchigen Anti-HER2-Therapie zu verfahren ist, finden sich im Modul 4 C des pU nicht.

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

Datenschnitte und vorliegende Auswertungen

Für die Studie APHINITY liegen bisher 5 Datenschnitte vor (30.11.2012, 22.02.2013, 19.12.2016, 15.05.2017, 19.06.2019). Zu den Datenschnitten am 30.11.2012 und 22.02.2013 wurden Endpunkte zu Nebenwirkungen ausgewertet. Weiterhin handelte es sich beim Datenschnitt vom Mai 2017 um ein 3-Monats-Sicherheitsupdate, das von der Food and Drug Administration (FDA) angefordert wurde.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen zu folgenden 2 Datenschnitten Auswertungen vor:

- 1. Datenschnitt (19.12.2016, Primäranalyse): a priori geplante Wirksamkeitsanalyse erfolgte nach 381 Ereignissen zum iDFS, gleichzeitig fanden weitere Analysen zum Gesamtüberleben, Wirksamkeit und Nebenwirkungen statt
- 2. Datenschnitt (19.06.2019, 2. OS-Interimsanalyse): a priori geplante Analyse, 2,5 Jahre nach der Primäranalyse, zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen

Für die Nutzenbewertung zieht der pU für alle Morbiditäts-Endpunkte und Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Auswertungen zum 1. Datenschnitt (19.12.2016) heran. Die Endpunkte Mortalität und Nebenwirkungen basieren auf dem 2. Datenschnitt (19.06.2019).

Abweichend zum Vorgehen des pU wird für die Nutzenbewertung der jeweils aktuellste Datenschnitt herangezogen. Somit basieren die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität (Rezidive) sowie Nebenwirkungen auf dem 2. Datenschnitt (19.06.2019). Zur Analyse der Morbidität (Symptomatik) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der primäre Datenschnitt verwendet, da alle Patientinnen und Patienten bereits zu diesem Zeitpunkt sowohl die Behandlungsphase abgeschlossen als auch die letzte geplante Erhebung der Fragebogen zu Monat 36 nach Randomisierung durchlaufen hatten. Somit wurden bereits beim 1. Datenschnitt (19.12.2016) alle verfügbaren Daten der Patientinnen und Patienten berücksichtigt.

Nach der Nutzenbewertung von Pertuzumab (intravenöse Applikation, A18-41) auf Grundlage der APHINITY-Studie wurde der Beschluss vom G-BA ursprünglich bis zum 02.01.2022

befristet [17], um dann Daten zur 3. Interimsanalyse von APHINITY zu bewerten. Der pU hat den G-BA jedoch informiert, dass die 5 Jahre nach der Primäranalyse vom 19.12.2016 geplante Interimsanalyse (3. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben) erst am 10.01.2022 stattfinden wird. Um eine Einbeziehung dieser Daten in die Nutzenbewertung von Pertuzumab nach Fristablauf zu ermöglichen, wurde deshalb die Befristung bis zum 01.10.2022 verlängert [19]. Unabhängig von dieser geplanten Bewertung der intravenösen Applikation von Pertuzumab wird die APHINITY-Studie in der vorliegenden Bewertung der subkutanen Applikation der Fixkombination von Pertuzumab und Trastuzumab berücksichtigt (siehe oben).

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
APHINITY	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis 10 Jahre nach Randomisierung
Morbidität	
Rezidive	bis 10 Jahre nach Randomisierung
Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	nach letzter Dosis der Studienmedikation in der Follow-up-Phase zu Monat 18, 24 und 36 (jeweils ± 28 Tage) nach Studienbeginn
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	nach letzter Dosis der Studienmedikation in der Follow-up-Phase zu Monat 18, 24 und 36 (jeweils ± 28 Tage) nach Studienbeginn
Nebenwirkungen	
UEs	bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^a
<p>a. Ausgenommen hiervon sind SUEs, die als mit der Behandlung in Verbindung stehend angesehen wurden, sowie unabhängig von einem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation kardiale Ereignisse und sekundäre Krebserkrankungen (ohne Mammakarzinom); diese wurden über die 28-Tage-Frist hinaus erfasst. Sämtliche Nebenwirkungen wurden bis zur Rückbildung oder bis zum Ende der Studie nachverfolgt.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

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

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie, bis auf wenige Ausnahmen wie kardiale Ereignisse, lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben und die Rezidive – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

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

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N^a = 1811	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N^a = 1823
APHINITY		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	52 (11)	51 (11)
Median [Min, Max]	51 [24; 86]	51 [19; 85]
Geschlecht [w / m], %	99,9 / 0,1	99,7 / 0,3
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	1252 (69,3)	1255 (68,9)
schwarz	25 (1,4)	31 (1,7)
asiatisch	477 (26,4)	484 (26,6)
sonstige	52 (2,9)	51 (2,8)
geografische Region		
USA/Kanada	265 (14,6)	260 (14,3)
Westeuropa	827 (45,7)	822 (45,1)
Asien-Pazifik	490 (27,1)	512 (28,1)
Lateinamerika	43 (2,4)	47 (2,6)
andere	186 (10,3)	182 (10,0)
weiblicher Reproduktionsstatus, n (%)		
prämenopausal	873 (48,3)	885 (48,7)
postmenopausal	933 (51,6)	929 (51,2)
unbekannt	3 (0,2)	2 (0,1)
Hormonrezeptorstatus		
negativ (ER und PgR-negativ)	864 (47,7)	858 (47,1)
positiv (ER und / oder PgR-positiv)	947 (52,3)	965 (52,9)
Nodalstatus		
N0 und Tumor ≤ 1 cm	51 (2,8)	43 (2,4)
N0 und Tumor > 1cm	257 (14,2)	278 (15,2)
N1–3 positive Lymphknoten	907 (50,1)	900 (49,4)
N ≥ 4 positive Lymphknoten	596 (32,9)	602 (33,0)
Art der adjuvanten Chemotherapie		
anthrazyklinhaltig	1439 (79,5)	1448 (79,4)
anthrazyklinfrei	372 (20,5)	375 (20,6)
lokoregionäre Radiotherapie (nach adjuvanter Chemotherapie)		
ja	1347 (74,4)	1350 (74,1)
nein	464 (25,6)	473 (25,9)
Therapieabbruch ^b , n (%)	278 (15,4)	241 (13,2)

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N ^a = 1811	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N ^a = 1823
Behandlungsphase abgeschlossen, n (%)	1533 (84,6)	1582 (86,8)
Studienabbruch ^c , n (%)	362 (20,0) ^d	434 (23,8) ^d
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Abbruch von Pertuzumab oder Placebo; häufigste Abbruchgründe: UE, Patientenwunsch und Non-Compliance</p> <p>c. Während der Follow-up-Phase bis zum 2. Datenschnitt, wobei die häufigsten Gründe Rezidiv und Patientenwunsch waren; Angaben ohne Todesfälle. Der Abbruch erfolgte bei 147 (8,1 %) vs. 210 (11,5 %) der Patientinnen und Patienten aufgrund eines Rezidivs und bei 215 (11,9 %) vs. 224 (12,3 %) der Patientinnen und Patienten nicht aufgrund eines Rezidivs; Angaben ohne Todesfälle. Die Gesamtzahl der Studienabbrecher geht aus Modul 4 C nicht hervor.</p> <p>d. eigene Berechnung der Prozentangabe</p> <p>ER: Östrogenrezeptor; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PgR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Indikationsbedingt besteht die Studienpopulation der APHINITY-Studie fast ausschließlich aus Frauen. Im Mittel sind die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation etwa 51 Jahre alt. Beinahe 70 % sind weiß, weitere 26 % asiatischer Herkunft. Schwerpunktmäßig kommen die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit fast der Hälfte der Population aus Westeuropa, zu etwa 1 Viertel aus dem asiatisch-pazifischen Raum und zu knapp 15 % aus Nordamerika. Weitere Länder und Regionen sind mit geringen Anteilen vertreten.

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

Etwa 80 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie. Eine lokoregionäre Radiotherapie wurde bei 3 Viertel der Patientinnen und Patienten durchgeführt. Angaben zu endokrinen Therapien finden sich in Modul 4 C des pU für die relevante Teilpopulation nicht. In der Gesamtpopulation erhielten im Behandlungsarm 87,3 % und im Vergleichsarm 85,8 % der Patientinnen und Patienten eine adjuvante endokrine Therapie [15].

Bei etwa 14 % der Patientinnen und Patienten wurde die Therapie mit Pertuzumab oder Placebo nicht zu Ende geführt. Etwas mehr als 20 % brachen die Studie während der Follow-up-Phase ab.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1811	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1823
APHINITY		
Behandlungsdauer [Wochen], Median [Min; Max]	k. A. ^a	k. A. ^a
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben und Rezidive		
Median [Min; Max]	73,6 [0; 89,0]	73,2 [0; 88,5]
Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	36 [0; 36] ^b	36 [0; 36] ^b
Anzahl der Patientinnen und Patienten in der letzten Auswertung zu Monat 36 (%) ^c	1327 (73,3)	1298 (71,2)
Nebenwirkungen ^d		
Median [Min; Max]	14,9 [0,1; 18,5] ^e	15,0 [0; 85,8] ^e
Anzahl Patientinnen und Patienten, die die Anti- HER2-Behandlung vollendet haben (%)	1533 (84,6)	1582 (86,8)
<p>a. Angaben liegen nur für die Gesamtpopulation vor (gesamt: 64 [4; 80] vs. 64 [4; 74] Wochen, davon anthrazyklinhaltige Chemotherapie: 11 [4; 26] vs. 13 [4; 18] Wochen und Pertuzumab / Placebo + Trastuzumab (+ Taxane): 55 [4; 59] vs. 55 [4; 70] Wochen [21])</p> <p>b. Eigene Berechnung anhand der Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die zu den Erhebungszeitpunkten Daten vorlagen.</p> <p>c. Eigene Berechnung, Angabe bezieht sich auf den EORTC-Fragebogen mit geringster Rücklaufquote zu Monat 36.</p> <p>d. Angaben für UEs, die bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation erhoben wurden. In der Follow-up-Phase beträgt die Nachbeobachtungszeit zum 2. Datenschnitt 73,6 (0,1; 89,0) vs. 73,1 (0; 87,9) Monate für die Safety-Population</p> <p>e. Die Angabe bezieht sich auf die Safety-Population der Studie (1783 vs. 1822 Patientinnen und Patienten).</p> <p>HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Beobachtungsdauer in der Studie APHINITY war für alle Endpunkte in beiden Behandlungsarmen im Median gleich lang. In der Gesamtpopulation war die Behandlungsdauer vergleichbar (Median 64 Monate). Daher ergeben sich bei der Interpretation der Ergebnisse keine Einschränkungen aus unterschiedlichen Beobachtungsdauern.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
APHINITY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 C die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext anhand der Merkmale Geschlecht, Alter, Abstammung, Allgemeinzustand, Histologie des Karzinoms und Art der Chemotherapie regime der in die Studie APHINITY eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem

EORTC – Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23
(EORTC QLQ-BR23)

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Modul 4 C weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UE _s ^b	Abbruch wegen UE _s ^c	Spezifische UE _s ^{b, d}
APHINITY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse ipsilaterales invasives lokales Mammakarzinomrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Mammakarzinomrezidiv, Fernrezidiv, kontralaterales invasives Mammakarzinom, sekundäres Primärkarzinom (kein Mammakarzinom), DCIS (ipsilateral oder kontralateral) und Tod aufgrund jeglicher Ursache</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Behandlungsabbruch einer Wirkstoffkomponente (Chemotherapie, Trastuzumab, Pertuzumab oder Placebo)</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Diarrhö (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs), Herzinsuffizienz (PT, SUEs), Anämie (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Stomatitis (PT, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: duktales Karzinom in situ; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Rezidive: Betrachtung von Ereignisrate und Ereigniszeitanalyse

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten ipsilaterales invasives lokales Mammakarzinomrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Mammakarzinomrezidiv, Fernrezidiv, kontralaterales invasives Mammakarzinom, sekundäres Primärkarzinom (kein Mammakarzinom), duktales Karzinom in situ (DCIS; ipsilateral oder kontralateral) und Tod jeglicher Ursache. Angaben zu den in den kombinierten Endpunkt eingehenden aufgetretenen Ereignissen für die Einzelkomponenten liegen für den hier relevanten 2. Datenschnitt nicht vor, Angaben zum 1. Datenschnitt finden sich in der Dossierbewertung A18-41. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs herangezogen.

Verwendung von Surrogatendpunkten: DFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben

Der pU zieht darüber hinaus in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben heran und leitet daraus einen Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie für das Gesamtüberleben im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie ab. Die dazu vom pU in Modul 4 C (Abschnitt 4.5.4) dargestellte Surrogatvalidierung SV2 (Surrogatvalidierung basierend auf Saad 2019 [24]) hat der pU bereits in identischer Form für die Dossierbewertung A20-07 [25] vorgelegt. Diese Surrogatvalidierung ergänzt der pU nun um eine aktualisierte Informationsbeschaffung [26], in der er jedoch keine weiteren Studien mit verfügbaren Ergebnissen fand.

Die Einschlusskriterien der Validierungsstudie (siehe dazu auch A20-07) sind für eine Surrogatvalidierung in der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet. In der vorliegenden Fragestellung wird ein Vergleich von Anti-HER2-Therapien (in Kombination mit Chemotherapie) mit hinreichender Therapiedauer und -dosis untersucht. Durch die Definition der Vergleichstherapie in den Einschlusskriterien der Validierungsstudie werden jedoch Studien, in den Anti-HER2-Therapien in zugelassenen Dosierung und Therapiedauer miteinander verglichen werden (wie z. B. die Studie PUMCH-BREAST-AH), systematisch ausgeschlossen. Zudem ist es bei dem vom pU gewählten korrelationsbasierten Ansatz adäquat auch die Studie APHINITY selbst in die Surrogatvalidierung miteinzubeziehen, dabei ist eine Auswertung mit bzw. ohne zu bewertende Studie zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse sinnvoll. Inwiefern über die benannten Studien hinaus noch weitere relevante Studien vorhanden sind, lässt sich auf Grundlage der im Dossier vorliegenden Unterlagen nicht beurteilen. Die vom pU vorgelegte aktualisierte Informationsbeschaffung beruht ebenfalls auf den nicht geeigneten Einschlusskriterien aus Saad 2019 und ist deshalb bereits allein aus diesem Grund nicht geeignet, um relevante Studien in der für die Nutzenbewertung vorliegenden Fragestellung zu identifizieren.

Des Weiteren wurden in den Studienpool der Surrogatvalidierung SV2 mehrere Studien eingeschlossen, bei denen im Vergleichsarm ausschließlich eine Behandlung mit Chemotherapie angeboten wurde oder keine aktive Behandlung, sondern lediglich Beobachtung, erfolgte. Der pU macht hierzu keine Angaben und legt auch keine Sensitivitätsanalysen vor, die es ermöglichen könnten, einen Einfluss dieser Therapien in der Surrogatvalidierung abzuschätzen.

Zudem legt der pU abweichend zu Saad 2019 in der Surrogatvalidierung SV2 keine Analysen vor, die die für die vorliegende Fragestellung relevante Subpopulation der Hochrisikopatientinnen und -patienten (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ) betrachtet. Darüber hinaus errechnet der pU im vorliegenden Modul 4 C keinen Surrogate Threshold Effect für einen Abgleich mit dem DFS-Effekt der Studie APHINITY.

Die vom pU vorgelegte Surrogatvalidierung SV2 ist somit in der vorliegenden Situation nicht geeignet, Aussagen zur Validität des DFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt

Gesamtüberleben abzuleiten und wird folglich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Responderanalysen zu den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt in Modul 4 C für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BR23 jeweils Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [27,28] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BR23 wird die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe [29]).

In der Studie APHINITY wurden die jeweiligen Anteile der Responder zu 4 ausgewählten Zeitpunkten erhoben (Ende der Taxantherapie, Ende der Anti-HER2-Therapie, 18-Monats-Follow-up und 36-Monats-Follow-up; siehe dazu auch Modul 4 A [16] zur Nutzenbewertung von Pertuzumab [A18-41]). Der pU stellt, basierend auf der Nutzenbewertung zu A18-41 [21], in Modul 4 C 2 ausgewählte Zeitpunkte (Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up [36 Monate nach Randomisierung]) dar. In der vorliegenden Bewertung werden, entsprechend dem Vorgehen in A18-41, diese Zeitpunkte herangezogen.

Anmerkungen zu Nebenwirkungen

Der pU legt für die Bewertung der Nebenwirkungen erstmals neben den Gesamtraten für die übergeordneten Endpunkte (UEs, SUEs, schwere UEs [operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3], Abbruch wegen UEs) eine vollständige Aufschlüsselung der Nebenwirkungen auf SOC- / PT-Ebene vor. Eine umfassende Bewertung schwerer Nebenwirkungen war aufgrund einer unvollständigen Aufstellung aller schweren UEs nach SOC und PT in der vorherigen Nutzenbewertung von Pertuzumab A18-41 nicht möglich (siehe [21]). Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen umfassten den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage). Über diese 28-Tage-Frist hinaus (in der sogenannten Follow-up-Phase) erfasste der pU nur noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die als mit der Behandlung in Verbindung stehend angesehen wurden, sowie kardiale Ereignisse und sekundäre Krebserkrankungen (ohne Mammakarzinom). Zum 1. Datenschnitt (19.12.2016) hatten alle Patientinnen und Patienten die Behandlungsphase mit der darüber hinausgehenden 28-Tage-Frist abgeschlossen und somit lag für die Auswertung der Behandlungsphase (Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 28 Tage) bereits damals für UEs und SUEs ein vollständiger Datensatz vor (siehe Abschnitt 2.3.2). Die aktualisierte Darstellung zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) weist geringfügige quantitative Abweichungen in den Ereignisanzahlen für die übergeordneten Endpunkte zu Nebenwirkungen (am deutlichsten bei

den schweren UEs) und bei einigen UEs / SUEs auf SOC- bzw. PT-Ebene auf (z. B. beim PT Herzinsuffizienz, in der SOC Untersuchungen [jeweils SUE] oder in der SOC gastrointestinale Beschwerden [UE]). Es ist unklar, wie sich diese Abweichungen begründen lassen. Der pU beschreibt in Modul 4 C, dass die akkumulierten Sicherheitsdaten alle 6 Monate durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee beurteilt wurden und für die vorliegende Datenauswertung der aktuellste Datenschnitt berücksichtigt wird, um die Verträglichkeit anhand der neuesten Daten abbilden zu können.

Die Ereignisse zu SUEs während der Follow-up-Phase, die in vermutetem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden vom pU im Modul 4 C (Anhang 4 G) separat dargestellt. Separate Auswertungen zu kardialen UEs und sekundären Krebserkrankungen während der Follow-up-Phase sind in Modul 4 C nicht vorhanden. Darüber hinaus findet sich in einer Publikation zum hier relevanten 2. Datenschnitt, dass seit der Primäranalyse in der Gesamtpopulation 1 weiteres primäres kardiologisches Ereignis im Pertuzumab-Arm aufgetreten ist und jeweils 1 Patientin oder Patient im Pertuzumab- und Placeboarm 1 sekundäres kardiologisches Ereignis erlitt [14]. Die genannten Operationalisierungen primäres und sekundäres kardiologisches Ereignis werden allerdings für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (zur Begründung siehe Dossierbewertung A18-41 [21]). Für das in A18-41 und in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtete spezifische SUE Herzinsuffizienz (PT) liegen keine separaten Auswertungen für die Follow-up-Phase vor und es ist unklar, ob die Ergebnisse in Tabelle 14 nur Ereignisse während der Behandlung + 28 Tage erfassen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Spezifische UEs ^{b, d}
APHINITY	N	N	N ^e	H ^f	H ^f	N	N	N	N
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse ipsilaterales invasives lokales Mammakarzinomrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Mammakarzinomrezidiv, Fernrezidiv, kontralaterales invasives Mammakarzinom, sekundäres Primärkarzinom (kein Mammakarzinom), DCIS (ipsilateral oder kontralateral) und Tod aufgrund jeglicher Ursache</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Behandlungsabbruch einer Wirkstoffkomponente (Chemotherapie, Trastuzumab, Pertuzumab oder Placebo)</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Diarrhö (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs), Herzinsuffizienz (PT, SUEs), Anämie (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Stomatitis (PT, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs).</p> <p>e. Für die Rezidivrate liegt aufgrund des hohen Anteils an Studienabbruchern und daraus resultierenden unvollständigen Beobachtungszeiten ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Da jedoch die Anteile an Studienabbruchern zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar sind und die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zum krankheitsfreien Überleben sehr ähnlich sind, werden die Ergebnisse als ausreichend robust eingeschätzt. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Rezidive insgesamt als niedrig eingestuft.</p> <p>f. Anteil an Patientinnen und Patienten ($> 10\%$), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: duktales Karzinom in situ; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist für die Ergebnisse der meisten Endpunkte niedrig. Lediglich für die Ergebnisse von Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch die Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben wurden, wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Dies ist mit einem Anteil von über 10 % an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation begründet,

die nicht in die Auswertung eingingen. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auch für diese Ergebnisse ein geringes Verzerrungspotenzial sieht.

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Aus Sicht des pU lässt sich aus der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie APHINITY ein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten. Hierzu zitiert er Anforderungen aus den Allgemeinen Methoden des IQWiG [27], wonach für die Ableitung eines Beleges die vorliegende Studie multizentrisch, mit ≥ 10 Studienzentren und mindestens 1000 Patientinnen und Patienten in jedem Studienarm, sein muss. Dies sei in der Studie APHINITY erfüllt. Zudem seien aus Sicht des pU weitere Kriterien zu erfüllen, die in der Europäische-Arzneimittel-Agentur(EMA)-Guideline „Points to Consider on Application with: 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study“ aufgeführt sind [30], der pU betrachtet diese Punkte sämtlich als erfüllt.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt, insbesondere bezüglich der statistischen Signifikanz und Effekte der Studienzentren. Der pU betrachtet den p-Wert von 0,0188, wie er für den Effekt im Endpunkt DFS zum 1. Datenschnitt errechnet wurde, als deutliches Unterschreiten des 5 %-Niveaus. In den Allgemeinen Methoden des IQWiG wird als Voraussetzung für einen Beleg jedoch eine Schwelle von $< 0,001$ angesetzt. Von den Endpunkten, die in die vorliegende Bewertung eingeschlossen werden, zeigen sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (schwere UEs, Diarrhö [UE und schweres UE], Pruritus [UE], Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen [schweres UE]) vereinzelt niedrige p-Werte in der Größenordnung von $< 0,001$. Darüber hinaus müssen die Ergebnisse innerhalb einer Studie konsistent sein, d. h. für die interessierende (Teil-)Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Eine Subgruppenauswertung nach Region, wie sie im Modul 4 C des pU vorliegt, kann diese Anforderung unter Umständen erfüllen. Allerdings zeigen sich für den übergeordneten Endpunkt schwere UEs sowohl eine signifikante Interaktion als auch unterschiedliche Effekte für einzelne Regionen. Aufgrund dieser maßgeblichen Heterogenität in einem übergeordneten Endpunkt kann nicht von einer Konsistenz über alle Zentren ausgegangen werden und somit auch in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen maximal ein Hinweis auf Endpunktebene abgeleitet werden.

Zusammenfassend kann somit aus der Studie APHINITY auf Studienebene maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie mit Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit frühem, HER2-positivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko zusammen. Die Daten aus Modul 4 C des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang B dargestellt.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
APHINITY					
Mortalität (2. Datenschnitt: 19.06.2019)					
Gesamtüberleben	1811	108 (6,0) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	1823	130 (7,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	HR ^a : 0,82 [0,64; 1,06] 0,136
Morbidität (2. Datenschnitt: 19.06.2019)					
Rezidive					
Rezidivrate ^b	1811	219 (12,1)	1823	287 (15,7)	0,77 [0,65; 0,905] 0,002 ^c
ipsilaterales invasives lokales Mammakarzinom- rezidiv	1811	k. A. ^d	1823	k. A. ^d	—
ipsilaterales invasives regionäres Mammakarzinom- rezidiv	1811	k. A. ^d	1823	k. A. ^d	—
Fernrezidiv	1811	k. A. ^d	1823	k. A. ^d	—
kontralaterales invasives Mammakarzinom	1811	k. A. ^d	1823	k. A. ^d	—
sekundäres Primärkarzinom (kein Mammakarzinom)	1811	k. A. ^d	1823	k. A. ^d	—
DCIS (ipsilateral oder kontralateral)	1811	k. A. ^d	1823	k. A. ^d	—
Tod jedweder Ursache	1811	k. A. ^d	1823	k. A. ^d	—
krankheitsfreies Überleben ^e	1811	219 (12,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	1823	287 (15,7) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	HR ^a : 0,75 [0,63; 0,90] 0,002

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt: 19.06.2019)^f					
UEs (ergänzend dargestellt)	1783	1782 (> 99,9)	1822	1813 (99,5)	-
SUEs	1783	509 (28,5)	1822	446 (24,5)	1,17 [1,05; 1,30] 0,006 ^h
schwere UEs ^g	1783	1141 (64,0)	1822	1055 (57,9)	1,11 [1,05; 1,16] < 0,001 ^h
Abbruch wegen UEs ⁱ	1783	219 (12,3)	1822	219 (12,0)	1,02 [0,86; 1,22] 0,809 ^h
Diarrhö (PT, UEs)	1783	1255 (70,4)	1822	824 (45,2)	1,56 [1,47; 1,65] < 0,001 ^c
Pruritus (PT, UEs)	1783	258 (14,5)	1822	162 (8,9)	1,63 [1,35; 1,96] < 0,001 ^c
Herzinsuffizienz (PT, SUEs)	1783	25 (1,4)	1822	13 (0,7)	1,97 [1,01; 3,83] 0,043 ^c
Anämie (PT, schwere UEs) ^g	1783	120 (6,7)	1822	86 (4,7)	1,43 [1,09; 1,87] 0,010 ^c
Diarrhö (PT, schwere UEs) ^g	1783	168 (9,4)	1822	71 (3,9)	2,42 [1,85; 3,17] < 0,001 ^c
Stomatitis (PT, schwere UEs) ^g	1783	38 (2,1)	1822	18 (1,0)	2,16 [1,24; 3,77] 0,006 ^c
Ermüdung (PT, schwere UEs) ^g	1783	69 (3,9)	1822	49 (2,7)	1,44 [1,004; 2,06] 0,047 ^c
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) ^g	1783	91 (5,1)	1822	65 (3,6)	1,43 [1,05; 1,95] 0,024 ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) ^g	1783	89 (5,0)	1822	47 (2,6)	1,94 [1,37; 2,74] < 0,001 ^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs) ^g	1783	33 (1,9)	1822	55 (3,0)	0,61 [0,40; 0,94] 0,023 ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs) ^g	1783	63 (3,5)	1822	36 (2,0)	1,79 [1,19; 2,68] 0,004 ^c

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Cox-Modell stratifiziert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>b. Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt</p> <p>c. eigene Berechnung, 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [31])</p> <p>d. qualifizierende Ereignisse, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen.</p> <p>e. operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate</p> <p>f. geringfügige Abweichungen zum 1. Datenschnitt, Ursachen unklar (siehe Abschnitt 2.4.1)</p> <p>g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>h. unstratifizierte Analyse, modellbasiert, p-Wert aus Wald-Test</p> <p>i. Behandlungsabbruch einer Wirkstoffkomponente (Chemotherapie, Trastuzumab, Pertuzumab oder Placebo)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: duktales Karzinom in situ; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
APHINITY					
Morbidität (1. Datenschnitt: 19.12.2016)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Fatigue					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1538	703 (45,7)	1597	642 (40,2)	1,14 [1,05; 1,24] 0,001
36-Monats-Follow-up	1361	437 (32,1)	1327	474 (35,7)	0,90 [0,81; 1,00] 0,054
Übelkeit und Erbrechen					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1542	184 (11,9)	1598	176 (11,0)	1,08 [0,89; 1,32] 0,411
36-Monats-Follow-up	1363	125 (9,2)	1328	132 (9,9)	0,92 [0,73; 1,15] 0,453
Schmerz					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1541	420 (27,3)	1597	461 (28,9)	0,94 [0,84; 1,05] 0,297
36-Monats-Follow-up	1362	316 (23,2)	1328	318 (23,9)	0,97 [0,84; 1,11] 0,643
Dyspnoe					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1539	392 (25,5)	1592	375 (23,6)	1,08 [0,96; 1,22] 0,214
36-Monats-Follow-up	1361	278 (20,4)	1321	303 (22,9)	0,90 [0,78; 1,03] 0,133
Schlaflosigkeit					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1538	430 (28,0)	1591	405 (25,5)	1,10 [0,98; 1,24] 0,104
36-Monats-Follow-up	1362	318 (23,3)	1322	333 (25,2)	0,93 [0,81; 1,06] 0,279
Appetitlosigkeit					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1538	235 (15,3)	1594	180 (11,3)	1,35 [1,13; 1,62] 0,001
36-Monats-Follow-up	1361	121 (8,9)	1326	125 (9,4)	0,95 [0,75; 1,20] 0,647

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Verstopfung					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1538	202 (13,1)	1593	248 (15,6)	0,84 [0,71; 1,00] 0,055
36-Monats-Follow- up	1363	219 (16,1)	1321	201 (15,2)	1,06 [0,89; 1,26] 0,537
Diarrhö					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1532	458 (29,9)	1590	213 (13,4)	2,23 [1,92; 2,58] < 0,001
36-Monats-Follow- up	1358	100 (7,4)	1322	128 (9,7)	0,76 [0,59; 0,97] 0,031
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1535	416 (27,1)	1591	426 (26,8)	1,02 [0,91; 1,14] 0,742
36-Monats-Follow- up	1358	313 (23,0)	1321	318 (24,1)	0,96 [0,83; 1,10] 0,522
Symptome im Brustbereich					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1532	292 (19,1)	1580	246 (15,6)	1,23 [1,05; 1,43] 0,009
36-Monats-Follow- up	1355	154 (11,4)	1318	141 (10,7)	1,06 [0,85; 1,31] 0,610
Symptome im Armbereich					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1532	417 (27,2)	1581	454 (28,7)	0,94 [0,84; 1,05] 0,296
36-Monats-Follow- up	1355	320 (23,6)	1320	336 (25,5)	0,92 [0,81; 1,05] 0,227
Belastung durch Haarausfall					
Ende der Anti- HER2-Therapie	57	10 (17,5)	54	16 (29,6)	0,59 [0,29; 1,19] 0,137 ^b
36-Monats-Follow- up	73	18 (24,7)	77	20 (26,0)	0,89 [0,50; 1,58] 0,696

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. RR und p-Wert aus Log-Binomial-Regression adjustiert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion</p> <p>b. eigene Berechnung: RR, 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [31])</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
APHINITY					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt: 19.12.2016)					
EORTC QLQ-C30 – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
globaler Gesundheitsstatus					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1532	428 (27,9)	1589	421 (26,5)	1,05 [0,94; 1,18] 0,416
36-Monats-Follow- up	1357	295 (21,7)	1320	320 (24,2)	0,89 [0,78; 1,02] 0,106
körperliche Funktion					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1543	358 (23,2)	1597	361 (22,6)	1,03 [0,90; 1,17] 0,664
36-Monats-Follow- up	1363	236 (17,3)	1329	234 (17,6)	0,98 [0,83; 1,15] 0,800
Rollenfunktion					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1540	383 (24,9)	1594	368 (23,1)	1,08 [0,95; 1,22] 0,221
36-Monats-Follow- up	1362	216 (15,9)	1327	243 (18,3)	0,87 [0,73; 1,03] 0,098
emotionale Funktion					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1535	388 (25,3)	1593	393 (24,7)	1,02 [0,91; 1,16] 0,715
36-Monats-Follow- up	1359	302 (22,2)	1324	337 (25,5)	0,87 [0,76; 1,00] 0,047
kognitive Funktion					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1536	607 (39,5)	1592	632 (39,7)	1,00 [0,91; 1,09] 0,923
36-Monats-Follow- up	1360	490 (36,0)	1324	494 (37,3)	0,96 [0,87; 1,06] 0,436

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
soziale Funktion					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1535	349 (22,7)	1590	376 (23,6)	0,96 [0,85; 1,09] 0,540
36-Monats-Follow-up	1360	209 (15,4)	1323	237 (17,9)	0,86 [0,73; 1,02] 0,085
EORTC QLQ-BR23 – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Körperbild					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1521	407 (26,8)	1573	472 (30,0)	0,90 [0,80; 1,00] 0,056
36-Monats-Follow-up	1342	272 (20,3)	1304	300 (23,0)	0,88 [0,76; 1,02] 0,086
sexuelle Aktivität					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1456	336 (23,1)	1509	358 (23,7)	0,97 [0,85; 1,11] 0,680
36-Monats-Follow-up	1279	258 (20,2)	1251	269 (21,5)	0,93 [0,80; 1,09] 0,377
Freude an Sex					
Ende der Anti-HER2-Therapie	437	147 (33,6)	481	159 (33,1)	1,02 [0,85; 1,23] 0,829
36-Monats-Follow-up	383	113 (29,5)	402	118 (29,4)	1,03 [0,83; 1,27] 0,822
Zukunftsperspektive					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1518	272 (17,9)	1576	292 (18,5)	0,97 [0,84; 1,13] 0,697
36-Monats-Follow-up	1340	191 (14,3)	1304	188 (14,4)	0,99 [0,82; 1,19] 0,918
a. RR und p-Wert aus Log-Binomial-Regression adjustiert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die patientenberichteten Endpunkte, die mit den Skalen der EORTC-Fragebogen erhoben wurden, aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte und für alle weiteren Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2). Die anhand der Studie APHINITY beschriebenen Effekte für die intravenöse freie Kombination werden im Folgenden für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) herangezogen (siehe Abschnitt 2.5).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für das Gesamtüberleben einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Abgesehen davon, dass die erforderlichen Kriterien für die Ableitung eines Belegs aus einer einzigen Studie in diesem Fall nicht erfüllt sind (siehe Abschnitt 2.4.2), beruht die Einschätzung des pU nicht auf den Ergebnissen für das Gesamtüberleben selbst, sondern auf dem krankheitsfreien Überleben (DFS), das der pU als valides Surrogat für das Gesamtüberleben darstellt. Der pU legt hierzu eine von ihm finanzierte Validierungsstudie vor [24,26,32]. Die Verwendung von Surrogatendpunkten, insbesondere DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben, wird in Abschnitt 2.4.1 beschrieben.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigte sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) in beiden Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dass er einen Beleg für einen Zusatznutzen auf Basis von Ereigniszeitanalysen zu Rezidiven allgemein und Fernrezidiven (fernrezidivfreies Intervall [DRFI]) ableitet und die Rezidivrate nur ergänzend und nur für den 1. Datenschnitt darstellt.

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Die Symptomatik wird zu 2 Zeitpunkten betrachtet. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um

≥ 10 Punkte zu den Zeitpunkten Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up betrachtet (siehe dazu auch Abschnitt 2.4.1 [Responderanalysen]). Diese Auswertungen lagen bereits zum 1. Datenschnitt (19.12.2016) vor. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte der Symptomatik beschrieben, für die sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zu mindestens einem Zeitpunkt zeigen.

Fatigue, Diarrhö, Symptome im Brustbereich

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

Appetitlosigkeit

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

Übelkeit und Erbrechen

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

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für die weiteren Endpunkte Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall zeigt sich jeweils für beide Zeitpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu den 2 Zeitpunkten Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up betrachtet. Diese Auswertungen lagen bereits zum 1. Datenschnitt (19.12.2016) vor. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte beschrieben, für die sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zu mindestens einem Zeitpunkt zeigen.

Emotionale Funktion

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

Körperliche Funktion

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

Rollenfunktion

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

Weitere Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

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

Nebenwirkungen*Unerwünschte Ereignisse der unterschiedlichen Darreichungsformen*

Für die vorliegende Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen der subkutanen Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) bewertet werden. Grundsätzlich werden dazu die Ergebnisse der Studie APHINITY auf die vorliegende Fragestellung übertragen. Insbesondere für UEs wurde die Übertragung geprüft. Die Ergebnisse der Studie APHINITY bilden ausschließlich UEs der freien intravenösen Darreichungsform ab. Gegebenenfalls könnte das Nebenwirkungsprofil einer subkutanen Gabe davon abweichen. Dies gilt beispielsweise für unerwünschte Ereignisse, die direkt auf die Art der Anwendung zurückzuführen sind (z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle oder infusionsbedingte Reaktionen). Die Ergebnisse der Studie FeDeriCa zeigen jedoch, dass die Nebenwirkungsprofile der beiden Darreichungsformen größtenteils vergleichbar sind. Dies betrifft insbesondere die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), schweren UEs und Abbrüche wegen UEs sowie kardiovaskuläre UEs und die meisten häufig auftretenden nicht schweren / nicht schwerwiegenden UEs. Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen der Studie APHINITY können daher auf die Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) übertragen werden.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

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

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Allerdings zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region. Dabei unterscheidet sich das Ergebnis in der für die Nutzenbewertung bedeutsamen

Region Westeuropa vom Ergebnis für die Gesamtpopulation. Für die Region Westeuropa liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen von Pertuzumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Für folgende UEs zeigt sich zum 2. Datenschnitt (19.06.2019) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie:

- SUEs oder schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3):
Herzinsuffizienz (PT, SUEs), Anämie (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs),
Stomatitis (PT, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt
(PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)
- nicht schwere / nicht schwerwiegende UEs:
Diarrhö (PT), Pruritus (PT)

Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs) zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab +

Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)
- geografische Region (USA / Kanada, Westeuropa, Asien-Pazifik, Lateinamerika, andere)
- Nodalstatus und Tumorgroße (N0 und Tumor \leq 1 cm, N0 und Tumor > 1 cm, N 1 bis 3 positive Lymphknoten, N \geq 4 positive Lymphknoten)

Der pU stellt in seinem Modul 4 C zu diesen Merkmalen vollständige Subgruppenanalysen für alle Endpunkte dar. Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da in der relevanten Teilpopulation insgesamt nur 8 männliche Patienten vertreten sind. Der pU hat laut seiner Methodik einige Interaktionen als nicht interpretierbar gewertet, unter anderem wenn in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten und / oder in den Responderanalysen weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden. Dies entspricht nicht den Methoden des IQWiG [27]. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Interaktionstests herangezogen, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Unter Anwendung der Methoden des IQWiG werden daher die bereits in der vorherigen Nutzenbewertung A18-41 [21] berücksichtigten Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest dargestellt.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 17 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung) zusammen.

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

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

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

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

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

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
soziale Funktion (Ende der Anti-HER2-Therapie)						
geografische Region						
USA / Kanada	213	45 (21,1)	224	45 (20,1)	1,05 [0,73; 1,52]	0,789
Westeuropa	661	178 (26,9)	674	181 (26,9)	1,00 [0,84; 1,20]	0,976
Asien-Pazifik	461	95 (20,6)	487	90 (18,5)	1,12 [0,86; 1,44]	0,409
Lateinamerika	38	6 (15,8)	42	15 (35,7)	0,44 [0,19; 1,02]	0,057
andere	162	25 (15,4)	163	45 (27,6)	0,56 [0,36; 0,87]	0,009
Gesamt					Interaktion:	0,019
Nebenwirkungen						
schwere UEs ^a						
geografische Region						
USA / Kanada	262	182 (69,5)	252	141 (56,0)	1,24 [1,08; 1,42]	0,002
Westeuropa	814	517 (63,5)	824	519 (63,0)	1,01 [0,94; 1,09]	0,825
Asien-Pazifik	482	340 (70,5)	517	305 (59,0)	1,20 [1,09; 1,31]	< 0,001
Lateinamerika	42	20 (47,6)	45	24 (53,3)	0,89 [0,59; 1,36]	0,596
andere	183	82 (44,8)	184	66 (35,9)	1,25 [0,97; 1,61]	0,083
Gesamt					Interaktion:	0,009
Diarrhö (PT, UEs)						
geografische Region						
USA / Kanada	262	220 (84,0)	252	168 (66,7)	1,26 [1,14; 1,39]	< 0,001
Westeuropa	814	614 (75,4)	824	379 (46,0)	1,64 [1,51; 1,78]	< 0,001
Asien-Pazifik	482	307 (63,7)	517	213 (41,2)	1,55 [1,37; 1,75]	< 0,001
Lateinamerika	42	25 (59,5)	45	16 (35,6)	1,67 [1,05; 2,67]	0,030
andere	183	89 (48,6)	184	48 (26,1)	1,86 [1,40; 2,48]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,002

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

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs) ^a						
Alter						
< 65 Jahre	1564	59 (3,8)	1601	29 (1,8)	2,08 [1,34; 3,23]	0,001
≥ 65 Jahre	219	4 (1,8)	221	7 (3,2)	0,58 [0,17; 1,94]	0,374
Gesamt					Interaktion:	0,046
a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidity

Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Übelkeit und Erbrechen

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

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

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

Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Appetitlosigkeit

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Körperliche Funktion

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

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

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

Rollenfunktion

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

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich nur für die Region „andere“, die Osteuropa, Australien, Neuseeland und Südafrika umfasst. Dieser fällt zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie aus. In anderen Regionen, einschließlich Westeuropa, zeigt sich wie auch für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Region Westeuropa von Bedeutung. Daher ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist für Patientinnen und Patienten für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

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

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

Kognitive Funktion

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

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

Soziale Funktion

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

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

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

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

Spezifische UEs

Diarrhö (UEs)

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

Statistisch signifikante Unterschiede, jeweils zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie, zeigen sich für alle Regionen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Region Westeuropa von Bedeutung, für diese liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten aus Westeuropa für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter.

In der Altersgruppe < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [27].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

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

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus Modul 4 C hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Der Endpunkt Rezidive wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Das Wiederauftreten der Krebserkrankung kann lebensbedrohend sein, bzw. zeigt, dass der kurative Therapieansatz bei einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung nicht erfolgreich war. Außerdem geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache als Komponente in den kombinierten Endpunkt Rezidive ein.

Das entspricht der Einschätzung des pU.

In Modul 4 C des pU liegen keine Informationen vor, die eine Zuordnung in eine Schweregradkategorie für die Symptomatik oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, die durch den EORTC QLQ-C30 sowie den EORTC QLQ-BR23 erfasst werden, zulassen. Daher werden diese Skalen jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU nimmt keine Zuordnung für die genannten Endpunkte zu einer Schweregradkategorie vor.

Bei Endpunkten zu spezifischen UEs werden bevorzugt Ereignisse mit schweren bzw. schwerwiegenden Ausprägungen (CTCAE-Grad ≥ 3 bzw. SUEs) betrachtet. Alle übrigen Endpunkte zu spezifischen Nebenwirkungen mit statistisch signifikanten Effekten werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU unterteilt die UEs in schwerwiegende UEs und schwere UEs, Letztere basierend auf dem CTCAE-Grad.

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,82 [0,64; 1,06] p = 0,136	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidivrate	12,1 % vs. 15,7 % RR: 0,77 [0,65; 0,905] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00
krankheitsfreies Überleben	12,1 % vs. 15,7 % HR: 0,75 [0,63; 0,90] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)		
Fatigue Ende der Anti-HER2- Therapie	45,7 % vs. 40,2 % RR: 1,14 [1,05; 1,24] RR: 0,88 [0,81; 0,95] ^c p = 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
36-Monats-Follow-up	32,1 % vs. 35,7 % RR: 0,90 [0,81; 1,00] p = 0,054	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Übelkeit und Erbrechen Ende der Anti-HER2- Therapie Alter < 65 Jahre	11,1 % vs. 11,3 % RR: 0,98 [0,80; 1,21] p = 0,855	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	18,2 % vs. 8,6 % RR: 2,13 [1,20; 3,78] RR: 0,47 [0,26; 0,83] ^c p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
36-Monats-Follow-up	9,2 % vs. 9,9 % RR: 0,92 [0,73; 1,15] p = 0,453	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz Ende der Anti-HER2- Therapie	27,3 % vs. 28,9 % RR: 0,94 [0,84; 1,05] p = 0,297	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up	23,2 % vs. 23,9 % RR: 0,97 [0,84; 1,11] p = 0,643	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe Ende der Anti-HER2- Therapie	25,5 % vs. 23,6 % RR: 1,08 [0,96; 1,22] p = 0,214	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up	20,4 % vs. 22,9 % RR: 0,90 [0,78; 1,03] p = 0,133	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit Ende der Anti-HER2- Therapie	28,0 % vs. 25,5 % RR: 1,10 [0,98; 1,24] p = 0,104	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up	23,3 % vs. 25,2 % RR: 0,93 [0,81; 1,06] p = 0,279	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Appetitlosigkeit Ende der Anti-HER2- Therapie Alter < 65 Jahre	14,1 % vs. 11,6 % RR: 1,22 [1,00; 1,48] RR: 0,82 [0,68; 1,00] ^c p = 0,049	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
≥ 65 Jahre	23,9 % vs. 8,6 % RR: 2,79 [1,61; 4,83] RR: 0,36 [0,21; 0,62] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
36-Monats-Follow-up	8,9 % vs. 9,4 % RR: 0,95 [0,75; 1,20] p = 0,647	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung Ende der Anti-HER2- Therapie	13,1 % vs. 15,6 % RR: 0,84 [0,71; 1,00] p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up	16,1 % vs. 15,2 % RR: 1,06 [0,89; 1,26] p = 0,537	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö Ende der Anti-HER2- Therapie	29,9 % vs. 13,4 % RR: 2,23 [1,92; 2,58] RR: 0,45 [0,39; 0,52] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
36-Monats-Follow-up	7,4 % vs. 9,7 % RR: 0,76 [0,59; 0,97] p = 0,031	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d

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

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

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

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

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

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
soziale Funktion Ende der Anti-HER2- Therapie geografische Region Westeuropa 36-Monats-Follow-up	26,9 % vs. 26,9 % RR: 1,00 [0,84; 1,20] p = 0,976 15,4 % vs. 17,9 % RR: 0,86 [0,73; 1,02] p = 0,085	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild Ende der Anti-HER2- Therapie 36-Monats-Follow-up	26,8 % vs. 30,0 % RR: 0,90 [0,80; 1,00] p = 0,056 20,3 % vs. 23,0 % RR: 0,88 [0,76; 1,02] p = 0,086	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Aktivität Ende der Anti-HER2- Therapie 36-Monats-Follow-up	23,1 % vs. 23,7 % RR: 0,97 [0,85; 1,11] p = 0,680 20,2 % vs. 21,5 % RR: 0,93 [0,80; 1,09] p = 0,377	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex Ende der Anti-HER2- Therapie 36-Monats-Follow-up	33,6 % vs. 33,1 % RR: 1,02 [0,85; 1,23] p = 0,829 29,5 % vs. 29,4 % RR: 1,03 [0,83; 1,27] p = 0,822	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Zukunftsperspektive Ende der Anti-HER2- Therapie	17,9 % vs. 18,5 % RR: 0,97 [0,84; 1,13] p = 0,697	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
36-Monats-Follow-up	14,3 % vs. 14,4 % RR: 0,99 [0,82; 1,19] p = 0,918	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	28,5 % vs. 24,5 % RR: 1,17 [1,05; 1,30] RR: 0,85 [0,77; 0,95] ^c p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) geografische Region Westeuropa	63,5 % vs. 63,0 % RR: 1,01 [0,94; 1,09] p = 0,825	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	12,3 % vs. 12,0 % RR: 1,02 [0,86; 1,22] p = 0,809	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö (UEs)		
geografische Region Westeuropa	75,4 % vs. 46,0 % RR: 1,64 [1,51; 1,78] RR: 0,61 [0,56; 0,66] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pruritus (UEs)	14,5 % vs. 8,9 % RR: 1,63 [1,35; 1,96] RR: 0,61 [0,51; 0,74] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Herzinsuffizienz (SUEs)	1,4 % vs. 0,7 % RR: 1,97 [1,01; 3,83] RR: 0,51 [0,26; 0,99] ^c p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Anämie (schwere UEs)	6,7 % vs. 4,7 % RR: 1,43 [1,09; 1,87] RR: 0,70 [0,53; 0,92] ^c p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Diarrhö (schwere UEs)	9,4 % vs. 3,9 % RR: 2,42 [1,85; 3,17] RR: 0,41 [0,32; 0,54] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Stomatitis (schwere UEs)	2,1 % vs. 1,0 % RR: 2,16 [1,24; 3,77] RR: 0,46 [0,27; 0,81] ^c p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Ermüdung (schwere UEs)	3,9 % vs. 2,7 % RR: 1,44 [1,004; 2,06] RR: 0,69 [0,49; 0,996] ^c p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs)	5,1 % vs. 3,6 % RR: 1,43 [1,05; 1,95] RR: 0,70 [0,51; 0,95] ^c p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	5,0 % vs. 2,6 % RR: 1,94 [1,37; 2,74] RR: 0,52 [0,36; 0,73] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs)	1,9 % vs. 3,0 % RR: 0,61 [0,40; 0,94] p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs) Alter < 65 Jahre	3,8 % vs. 1,8 % RR: 2,08 [1,34; 3,23] RR: 0,48 [0,31; 0,746] ^c p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	1,8 % vs. 3,2 % RR: 0,58 [0,17; 1,94] p = 0,374	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire Core 30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität schwerwiegende /schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Rezidive: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß gering	-
-	Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Übelkeit und Erbrechen (Ende der Anti-HER2-Therapie): ▫ Alter ≥ 65 : Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ Appetitlosigkeit (Ende der Anti-HER2-Therapie): ▫ Alter ≥ 65 : Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Rollenfunktion (36-Monats-Follow-up): ▫ Alter < 65 : Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ emotionale Funktion (36-Monats-Follow-up): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ körperliche Funktion (Ende der Anti-HER2-Therapie): ▫ Alter ≥ 65 : Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ spezifische UEs (schwere UEs): ▫ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ spezifische UEs (SUEs): - Herzinsuffizienz: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ spezifische UEs (schwere UEs): ▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Stomatitis: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: - Alter < 65 : Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Anämie, Ermüdung, Leukozytenzahl erniedrigt: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Diarrhö (abgebildet in UEs, schwere UEs und Symptomskala Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30 [Ende der Anti-HER2-Therapie]): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
-	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ spezifische UEs: ▫ Pruritus: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UEs: unerwünschte Ereignis	

Da das Alter einen über mehrere Endpunkte konsistenten Effektmodifikator darstellt, werden nachfolgend die Ergebnisse zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und \geq 65 Jahre zunächst getrennt beschrieben:

- Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergeben sich in der Gesamtschau positive und negative Effekte. Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Rezidive sowie für ein spezifisches UE jeweils einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Schaden, zudem für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen Hinweise auf negative Effekte geringen, beträchtlichen und erheblichen Ausmaßes bei SUEs und spezifischen UEs. Diese sind in der Behandlungsphase teilweise auch durch die patientenberichtete Symptomatik (Diarrhöen) abgebildet. Es bestehen somit Nachteile während der Behandlungsphase (UE-Erhebung bis Behandlungsende), wobei zumindest ein Teil der berichteten SUEs (insbesondere ein relevanter Anteil der schwerwiegenden Herzinsuffizienzen) auch über die Behandlung hinaus bestehen bleibt. Insgesamt wiegen in dieser Situation die negativen Effekte die positiven Effekte von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) auf.
- Für Patientinnen und Patienten \geq 65 Jahre ergeben sich neben den für die jüngere Altersgruppe (< 65 Jahre) beschriebenen positiven und negativen Effekten weitere negative Effekte, die stärkere Belastungen durch die Therapien zeigen. So ergeben sich für die Behandlungsphase zusätzliche Anhaltspunkte für Belastungen durch die Symptomatik in 2 Endpunkten (Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit) geringen und beträchtlichen Ausmaßes sowie der körperlichen Funktion als 1 von 9 erhobenen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ausmaß: gering). Im Vergleich zur vorherigen Nutzenbewertung A18-41 basieren jedoch die positiven Effekte für den Endpunkt Rezidive auf einem längerem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Jahren und es zeigen sich etwas größere absolute Unterschiede zwischen den Rezidivraten in den Behandlungsgruppen (3,6 % vs. 2,4 %). Im vorliegenden Datenschnitt überwiegen deshalb die negativen Effekte von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) nicht mehr gegenüber den positiven Effekten. Die negativen Effekte wiegen jedoch die positiven auf.

Zusammenfassend ist für beide Patientengruppen (< 65 Jahre, \geq 65 Jahre) mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko ein Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) als adjuvante Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend, nicht belegt.

Die anhand der Studie APHINITY beschriebenen Effekte für die intravenöse freie Kombination werden für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) herangezogen.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem, frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; s. c.: subkutan</p>		

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

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

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 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (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 in Übereinstimmung mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab als adjuvant behandelbare Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, definiert als solche mit nodalpositiver oder hormonrezeptornegativer Erkrankung [33]. Gemäß Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab ist die Zielpopulation zusätzlich auf Erwachsene beschränkt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 21 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 21: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] ^a	Ergebnis (Patientenzahl) ^b
1	Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2021	-	70 447
2	Patientinnen und Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden	90,0–94,0 ^b	63 402–66 188 ^c
3	Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante Behandlung infrage kommt	Subtraktion: 25 374–28 191 ^d	35 211–40 814 ^c
4	Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom	12,1–13,9 ^b	4247–5681 ^c
5	Patientinnen und Patienten, die ein hohes Rezidivrisiko aufweisen	52,9–64,1 ^b	2245–3640
6	Patientinnen und Patienten in der GKV	87,8 ^b	1972–3197

a. sofern nicht anders angegeben
b. Die Berechnung basiert auf ungerundeten Werten, angegeben hingegen sind gerundete Werte.
c. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU
d. Spanne der Patientinnen und Patienten, die gemäß pU im Jahr 2021 neu an einem Mammakarzinom erkranken und zum Erkrankungszeitpunkt das Tumorstadium M0 und T2, T3 oder T4 gemäß pTNM-Klassifikation aufweisen und für die somit – aus Sicht des pU – eine neoadjuvante Behandlung infrage kommt

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;
pTNM-Klassifikation: Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Mammakarzinom-Neuerkrankungen 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 Mammografiescreenings nicht überproportional berücksichtigt werden sollte.
- 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 Mammakarzinom-Neuerkrankungen 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 Mammakarzinom-Neuerkrankungen in

Deutschland (eigene Berechnung auf Basis der Prognose des RKI: 69 700 Frauen und 750 Männer [34]).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden

Das Anwendungsgebiet ist gemäß Fachinformation beschränkt auf das frühe Mammakarzinom [33]. Der pU operationalisiert dies über das Tumorstadium M0 und T1, T2, T3 oder T4 gemäß Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen(pTNM)-Klassifikation sowie – da nicht in jedem Fall Angaben gemäß pTNM-Klassifikation vorhanden sind – über das Stadium I, II oder III gemäß Union for International Cancer Control (UICC).

Den Anteil von Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom (90,0 % bis 94,0 %) an allen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelt der pU auf Basis von Berichten von Landeskrebsregistern [35-43]. Der pU multipliziert die oben angegebene Spanne mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante Behandlung infrage kommt

Der pU verweist auf ein von ihm parallel eingereichtes Modul [44]. Darin wurde eine Spanne von 25 374 bis 28 191 Patientinnen und Patienten hergeleitet, die gemäß pU im Jahr 2021 neu an einem Mammakarzinom erkranken und zum Erkrankungszeitpunkt das Tumorstadium M0 und T2, T3 oder T4 gemäß pTNM-Klassifikation aufweisen. Dabei handelt es sich aus Sicht des pU um Patientinnen und Patienten, für die eine neoadjuvante Behandlung infrage kommt. Die Subtraktion der zugehörigen Anzahl von der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden (Ergebnis aus Schritt 2), ergibt aus Sicht des pU die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante Behandlung infrage kommt.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom

Für die untere Grenze des Anteilswerts für das HER2-positive Mammakarzinom zieht der pU eine Publikation von Rüschoff et al. [45] zu einer vom pU unterstützten Biomarkerstudie heran. Von 15 332 Proben aus den Jahren 2013 und 2014 war für 738 Proben das Tumorstadium M0 bekannt. Bei diesen Proben betrug der Anteil mit HER2-Positivität 12,1 %.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Auswertung von Schrodi et al. [46] zu Daten des Tumorregisters München (TRM) heran. Diese umfasst Angaben zum Subtyp und zum Fernmetastasenstatus bei 32 450 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom, diagnostiziert in den Jahren 2004 bis 2015. Auf Basis der Auswertung für Patientinnen mit Tumorstadium M0 ermittelt der pU für die HER2-Positivität einen Anteilswert von 13,9 %.

Der pU multipliziert die Werte beider Grenzen mit dem Ergebnis aus Schritt 3.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die ein hohes Rezidivrisiko aufweisen

Für die untere Grenze des Anteilswerts für ein hohes Rezidivrisiko zieht der pU die zu Schritt 4 genannte Publikation von Rüschoff et al. aus dem Jahr 2017 [45] heran. Den Angaben des pU zufolge zeige die zugehörige Biomarkerstudie, dass von den analysierten Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs 52,9 % ein hohes Rezidivrisiko aufwiesen.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Auswertung der Datenbank des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT) [47] heran. In die Auswertung gingen Daten von 6473 Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom ein, die sich im Zeitraum 01.01.2003 bis 31.03.2017 im NCT vorgestellt und ihre Behandlung begonnen hatten. Darunter sind 682 ausgewertete Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, von denen 64,1 % ein hohes Rezidivrisiko aufwiesen.

Der pU multipliziert die Werte beider Grenzen mit dem Ergebnis aus Schritt 4.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [48,49] ermittelt der pU eine Anzahl von 1972 bis 3197 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es entspricht methodisch im Wesentlichen seinem Vorgehen im Dossier aus dem Jahr 2018 zu Pertuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [16]. Dementsprechend gelten die damaligen Unsicherheiten und die zu Schritt 1 beschriebene Unterschätzung auch für die aktuelle Herleitung der Patientenzahlen durch den pU. Darüber hinaus liegt nun – im Gegensatz zum damaligen Dossier [16] – die Herleitung der vom pU in Schritt 3 abgezogenen Patientenzahlen vor. Das methodische Vorgehen des pU führt dazu, dass die von ihm angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – bei bestehenden Unsicherheiten – insgesamt als unterschätzt bewertet wird. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden beschrieben.

Zu Schritt 1

Für die Ausgangspopulation zieht der pU ausschließlich die Anzahl der Mammakarzinom-Neuerkrankungen heran. Der pU gibt an, Prävalenzdaten seien zur Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet, da es sich im Anwendungsgebiet um neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten handle, die nach der Diagnose adjuvant therapiert würden. Für diese Angabe liefert der pU keine Quelle. Es ist nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten, die vor dem aktuellen Jahr diagnostiziert wurden, im aktuellen Jahr die Kriterien des Anwendungsgebiets von Pertuzumab/Trastuzumab in der Adjuvanz erfüllen. Hierzu zählen Patientinnen und Patienten mit lokalem Rezidiv, für die eine adjuvante Chemotherapie eine Therapieoption darstellt [50,51]. Der pU liefert in Modul 3 C keine Angaben zur Anzahl dieser Patientinnen

und Patienten. Da der pU sie in der Ausgangspopulation nicht berücksichtigt, unterschätzt er die Ausgangspopulation in diesem Schritt.

Zu Schritt 3

Durch das Vorgehen des pU, alle Patientinnen und Patienten auszuschließen, für die aus seiner Sicht eine neoadjuvante Behandlung **infrage** kommt, berücksichtigt er nicht, dass für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten eine adjuvante Behandlung ebenfalls eine mögliche Therapiealternative darstellt. Gemäß Fachinformation [33] ist eine Behandlung bei frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko sowohl neoadjuvant – unter Berücksichtigung von Tumorgröße, Grading, Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen – als auch adjuvant – bei nodalpositiver oder hormonrezeptornegativer Erkrankung – möglich. Die Kriterien für die Risikobewertung sind demnach zwar für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung nicht identisch, sie überschneiden sich jedoch. Dementsprechend trägt das Vorgehen des pU, alle neoadjuvant behandelbaren Patientinnen und Patienten auszuschließen, maßgeblich zur Unterschätzung bei.

Die Unterschätzung zeigt sich auch bei Betrachtung der vom pU vorgenommenen Operationalisierungen: Indem er von der Anzahl aller Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium M0 und T1, T2, T3 oder T4 (Schritt 2) die Anzahl derjenigen mit Tumorstadium M0 und T2, T3 oder T4 abzieht (Schritt 3), stellt das Ergebnis von Schritt 3 die Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium M0 und T1 dar. Für Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium M0 und > T1 kommt jedoch auch eine adjuvante Behandlung infrage [51].

Zu Schritt 5

Für die untere Grenze zum hohen Rezidivrisiko gibt der pU an, in der Biomarkerstudie seien 155 Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs eingeschlossen, von denen 52,9 % einen positiven Nodalstatus oder einen negativen Nodalstatus mit hormonrezeptornegativer Erkrankung aufwiesen. Für diese Zahlen besteht eine Unsicherheit, da sie der vom pU zitierten Quelle [45] nicht zu entnehmen sind.

Für die obere Grenze zum hohen Rezidivrisiko besteht ebenfalls eine Unsicherheit: Es gingen in die Auswertung nicht nur adjuvant, sondern auch neoadjuvant behandelte Patientinnen und Patienten ein. Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Anteile mit hohem Rezidivrisiko zwischen beiden Populationen unterscheiden. Darüber hinaus ist unklar, wie früher Brustkrebs für diese Auswertung operationalisiert wurde.

Vergleich mit Patientenzahlen aus dem früheren Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet

Im Dossier aus dem Jahr 2018 zu Pertuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [16] hat der pU für die GKV-Zielpopulation eine Spanne (1635 bis 3979 Patientinnen und Patienten) hergeleitet, die breiter ist als die Spanne im aktuellen Dossier zu Pertuzumab/Trastuzumab (1972 bis 3197 Patientinnen und Patienten), aber insgesamt in vergleichbarer Größenordnung liegt.

Abweichungen zwischen den Vorgehensweisen in den beiden Nutzenbewertungsverfahren zeigen sich in folgenden Aspekten:

- eine für das Jahr 2021 im Vergleich zum Jahr 2018 vom pU niedrigere prognostizierte Anzahl an Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland, die allerdings in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Prognose des RKI für das Jahr 2020 liegt,
- (teilweise) aktuellere Daten für die Anteilswerte zum frühen Stadium, zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die aus Sicht des pU eine neoadjuvante Behandlung infrage kommt, und zur HER2-Positivität,
- eine veränderte Reihenfolge der Schritte 3 und 4, sodass die aus Sicht des pU für eine neoadjuvante Behandlung infrage kommenden Patientinnen und Patienten nicht zuerst auf diejenigen mit HER2-positivem Mammakarzinom eingeschränkt wurden, und
- ein für das Jahr 2021 angenommener und im Vergleich zum früheren Verfahren etwas höher liegender GKV-Anteil (87,8 % gegenüber 86,3 %).

Obwohl die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf einer im Vergleich zum früheren Verfahren besseren und aktualisierten Datenlage basiert, stellt sie wegen des methodischen Vorgehens des pU keine bessere Schätzung dar als die im damaligen Dossier angegebene. Der Grund hierfür ist, dass sowohl die damaligen als auch die aktuellen Anzahlen (potenzielle) Unterschätzungen darstellen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von 2245 bis 3640 im Jahr 2021 nahezu unverändert bleibt und 2248 bis 3645 im Jahr 2026 beträgt (jeweils vor Veranschlagung eines GKV-Anteils).

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 23 in Verbindung mit Tabelle 24.

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU liefert für den Wirkstoff Trastuzumab zur intravenösen (i. v.) Anwendung Angaben für das originale sowie für 1 biosimilares Präparat. Im Folgenden werden ausschließlich die Angaben des pU zum biosimilaren Präparat dargestellt und kommentiert, da es sich dabei um die wirtschaftlichere Option bei gleicher Zweckmäßigkeit handelt. Weiterhin liefert der pU Angaben zu 1 Trastuzumab-Präparat zur subkutanen Anwendung, die ebenfalls dargestellt und kommentiert werden.

Vom pU dargestellte Therapieregime

Bei der Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs sowie der Kosten orientiert sich der pU sowohl für Pertuzumab/Trastuzumab als auch für Trastuzumab im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie an den in der Tabelle 22 aufgeführten Therapieregimen aus der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY. In dieser Studie wurden Pertuzumab und Trastuzumab i. v. als freie Kombination (Pertuzumab + Trastuzumab i. v.) statt als Fixkombination (Pertuzumab/Trastuzumab) und Trastuzumab ausschließlich i. v. statt zusätzlich s. c. verabreicht.

Tabelle 22: Therapieregime aus der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY

Therapieregime mit Pertuzumab	Therapieregime ohne Pertuzumab
FEC, Docetaxel, Pertuzumab + Trastuzumab i. v.	FEC, Docetaxel, Trastuzumab i. v.
FAC, Docetaxel, Pertuzumab + Trastuzumab i. v.	FAC, Docetaxel, Trastuzumab i. v.
EC, Docetaxel, Pertuzumab + Trastuzumab i. v.	EC, Docetaxel, Trastuzumab i. v.
AC, Docetaxel, Pertuzumab + Trastuzumab i. v.	AC, Docetaxel, Trastuzumab i. v.
Docetaxel, Carboplatin, Pertuzumab + Trastuzumab i. v.	Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab i. v.
FEC, Paclitaxel q1w, Pertuzumab + Trastuzumab i. v.	FEC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.
FAC, Paclitaxel q1w, Pertuzumab + Trastuzumab i. v.	FAC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.
EC, Paclitaxel q1w, Pertuzumab + Trastuzumab i. v.	EC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.
AC, Paclitaxel q1w, Pertuzumab + Trastuzumab i. v.	AC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.
AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid; EC: Epirubicin + Cyclophosphamid; FAC: 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid; FEC: 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid; i. v.: intravenös; q1w: 1-mal pro Woche	

Zusätzlich macht der pU Angaben sowohl für Pertuzumab/Trastuzumab als auch für Trastuzumab jeweils in Kombination mit Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC) gefolgt von Paclitaxel alle 3 Wochen (q3w), das nicht Bestandteil der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY war.

Die vom pU berücksichtigten Therapieregime decken sich seinen Angaben zufolge mit den in relevanten Leitlinien empfohlenen Schemata und Dosierungen.

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Therapieprotokolle mit den Angaben in den Fachinformationen abgeglichen. Ist den Fachinformationen für das jeweilige

Therapieregime kein Protokoll zu entnehmen oder liegen Abweichungen von den Angaben des pU vor, so erfolgt ein zusätzlicher Abgleich mit Empfehlungen in Leitlinien [50-53].

Vom pU nicht dargestellte Therapieregime

Den Angaben in Modul 4 C des Dossiers ist zu entnehmen, dass in der Studie APHINITY AC und Epirubicin + Cyclophosphamid (EC) nicht nur q3w wie vom pU dargestellt, sondern auch dosisdicht alle 2 Wochen mit zusätzlicher Gabe von Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) über 4 Zyklen gegeben werden konnten, wobei hierzu in der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab [33] keine Angaben vorliegen. Zu diesen Therapieregimen macht der pU keine Kostenangaben.

Es ist unklar, weshalb der pU die Behandlung mit Paclitaxel q3w auf die Vorbehandlung mit AC beschränkt. Der Fachinformation von Paclitaxel ist zur Dosierung zu entnehmen: „in dreiwöchigem Abstand über vier Behandlungszyklen im Anschluss an eine AC-Therapie“, wobei davon ausgegangen wird, dass in der Fachinformation die Abkürzung AC für Anthrazykline und Cyclophosphamid steht [54]. Folglich kann Paclitaxel q3w auch nach den in Tabelle 22 aufgeführten anthrazyklinbasierten Behandlungen angewendet werden, d. h. nach

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

Auch wenn für Pertuzumab/Trastuzumab die Kombination mit einem Taxan nicht zwingend ist [33], stellt der pU keine taxanfreien Therapieprotokolle dar. Dies begründet er damit, dass spezifische Empfehlungen der Leitlinien für die Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs taxanhaltige Therapieregime umfassten [50-53]. Zudem stellt der pU nicht die Kombination von Trastuzumab mit Docetaxel und Cyclophosphamid dar, die gemäß Leitlinie unter bestimmten Umständen infrage kommt [52].

In der vorliegenden Bewertung wird übereinstimmend mit den Angaben des G-BA bei positivem Hormonrezeptorstatus von einer zusätzlichen endokrinen Therapie ausgegangen. Zu den dadurch entstehenden Kosten macht der pU keine Angaben.

3.2.1 Behandlungsdauer

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

Für Therapieregime, die eine anthrazyklinbasierte Behandlung umfassen, beträgt die Dauer der gesamten Behandlung – sofern kein Therapieabbruch im 1. Jahr vorliegt – mehr als 1 Jahr. Hierbei fällt ein Teil der Behandlung mit Pertuzumab/Trastuzumab bzw. Trastuzumab in das 2. Jahr. Der pU nimmt keine Aufteilung der Behandlung auf das 1. und 2. Jahr vor.

Für Pertuzumab/Trastuzumab und Trastuzumab gibt der pU jeweils 17,4 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr an. Stattdessen sollte die in der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab angegebene Behandlungsdauer von bis zu 18 Zyklen (entsprechend bis zu 18 Behandlungen) veranschlagt werden [33].

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist gemäß Fachinformationen für Trastuzumab i. v. [55,56] zusätzlich die wöchentliche Verabreichung (q1w), zu der der pU keine Angaben macht, statt ausschließlich q3w zu berücksichtigen. Für Trastuzumab i. v. können demnach bei q1w entsprechend mehr Behandlungstage anfallen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zur Dosierung der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe in den jeweiligen Therapieregimen decken sich unter Berücksichtigung der von ihm angesetzten Anzahl an Behandlungen – sofern zu entnehmen – weitgehend mit den Fachinformationen und Leitlinien.

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

Abhängigkeit des Verbrauchs von Körpergewicht und Körperoberfläche

Der Verbrauch von Trastuzumab i. v. richtet sich nach dem Körpergewicht. Der Verbrauch von 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin, Epirubicin und ggf. Carboplatin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße von Frauen (≥ 18 Jahre) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [57] sowie ggf. die Du Bois-Formel zugrunde. Für Männer kann der Verbrauch entsprechend höher liegen.

Pertuzumab/Trastuzumab und Trastuzumab

Für diese Wirkstoffe kann bei einer höheren Anzahl an Behandlungstagen als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.1) ein höherer Verbrauch entstehen.

Docetaxel in carboplatinfreien Therapieregimen als Kombinationspartner von Pertuzumab/Trastuzumab

Für Docetaxel veranschlagt der pU eine Initialdosis von 75 mg/m^2 KOF und eine Erhaltungsdosis von 100 mg/m^2 KOF. Gemäß der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab [33] ist eine Steigerung auf diese Erhaltungsdosis jedoch nicht zwingend. Zusätzlich ist der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab [33] zu entnehmen, dass alternativ Docetaxel ab Behandlungsbeginn mit einer Dosis von 100 mg/m^2 KOF verabreicht werden kann. Somit wäre es angemessener gewesen, für die Kombination mit

Pertuzumab/Trastuzumab in carboplatinfreien Therapieregimen als untere Grenze des Verbrauchs eine durchgehende Dosis von 75 mg/m² KOF sowie als obere Grenze eine durchgehende Dosis von 100 mg/m² KOF zu veranschlagen.

Docetaxel in carboplatinfreien Therapieregimen als Kombinationspartner von Trastuzumab q3w

Für die carboplatinfreien Therapieregime mit Docetaxel als Kombinationspartner von Trastuzumab q3w sind den Quellen [50-53,55,56,58] keine expliziten Angaben zur zugelassenen Dosis im adjuvanten Setting zu entnehmen. Die Angaben des pU basieren auf der Studie APHINITY. Dabei veranschlagt der pU für Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab q3w den gleichen Verbrauch wie in Kombination mit Pertuzumab/Trastuzumab in carboplatinfreien Therapieregimen (siehe vorigen Absatz). Es wäre angemessener gewesen, als untere Grenze des Verbrauchs eine durchgehende Dosis von 75 mg/m² KOF sowie als obere Grenze eine durchgehende Dosis von 100 mg/m² KOF zu veranschlagen. Diese Dosierungen waren auch gemäß Therapieprotokoll der Studie APHINITY möglich.

Paclitaxel

Für Paclitaxel q3w gibt der pU als untere Grenze die in der Fachinformation empfohlene Dosis von 175 mg/m² KOF an [54]. Zusätzlich veranschlagt der pU als obere Grenze eine Dosis von 225 mg/m² KOF. Laut pU gehöre diese Dosis gemäß der S3-Leitlinie [51] ebenfalls zum Therapiestandard. Der Leitlinie ist diese Dosis jedoch nicht zu entnehmen. Während für die Kombination mit Pertuzumab/Trastuzumab keine Angaben zu Paclitaxel q3w vorliegen [33], lässt sich der Fachinformation von Trastuzumab i. v. [55] ausschließlich die vom pU als untere Grenze angesetzte Dosis für Paclitaxel im Rahmen eines Therapieprotokolls in Abschnitt 5.1 entnehmen. Da den Quellen [33,50-55,58] für die Kombinationen mit Pertuzumab/Trastuzumab bzw. Trastuzumab keine Hinweise auf eine Dosis von 225 mg/m² KOF zu entnehmen sind, wird auf Basis dieser Quellen in der vorliegenden Bewertung für Paclitaxel q3w ausschließlich die Dosis von 175 mg/m² KOF herangezogen. Dementsprechend stellt die obere Grenze des vom pU ermittelten Verbrauchs für Paclitaxel q3w eine Überschätzung dar.

Doxorubicin

Für Doxorubicin veranschlagt der pU gemäß Protokoll der Studie APHINITY je Behandlung eine Dosis von 50 mg/m² KOF (betrifft Therapieregime mit FAC) bzw. 60 mg/m² KOF (betrifft Therapieregime mit AC). Dies führt zumindest in Kombination mit Trastuzumab zu einer Überschätzung des Verbrauchs bei Veranschlagung von 4 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient, weil dadurch die in den Fachinformationen von Trastuzumab [55,58] angegebene maximale kumulative Doxorubicin-Dosis von 180 mg/m² KOF überschritten wird. Dies betrifft die obere Grenze des Doxorubicin-Verbrauchs innerhalb der FAC-Therapieregime sowie generell den Doxorubicin-Verbrauch innerhalb der AC-Therapieregime.

Epirubicin

Für Epirubicin veranschlagt der pU gemäß Protokoll der Studie APHINITY eine Dosis von 90 mg/m² bis 120 mg/m² KOF pro Verabreichung. Die obere Grenze stellt bei den dafür vom pU veranschlagten 4 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient eine Überschätzung zumindest in Kombination mit Trastuzumab dar, weil dadurch die in den Fachinformationen von Trastuzumab [55,58] angegebene maximale kumulative Epirubicin-Dosis von 360 mg/m² KOF überschritten wird.

Carboplatin

Für Carboplatin gibt der pU an, die Dosis werde anhand der Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verwendet. Die Berechnung der Dosis anhand der Calvert-Formel ist auch der Fachinformation von Carboplatin zu entnehmen [59]. Gemäß pU sei die GFR individuell sehr unterschiedlich und nehme ab einem Alter von 20 bis 30 Jahren um ca. 1 ml/min/1,73 m² pro Jahr ab, wobei dies der vom pU zitierten Quelle [60] nicht zu entnehmen ist. Zur Bestimmung des Verbrauchs von Carboplatin zieht der pU die mediane Dosierung für das Therapieregime mit Pertuzumab/Trastuzumab aus dem Pertuzumab-Arm (649 mg) und für die Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Vergleichsarm (660 mg) der Studie APHINITY heran. Als Alternative zur GFR-abhängigen Dosis ist in der Fachinformation [59] eine empfohlene Dosis von 400 mg/m² KOF angegeben.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Pertuzumab/Trastuzumab – stellen die Angaben des pU den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2020 dar. Diese Angaben sind – mit Ausnahme von Doxorubicin in der Wirkstärke 10 mg (siehe nächsten Absatz) – korrekt und enthalten den zu diesem Zeitpunkt gültigen Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [61]). Für Pertuzumab/Trastuzumab berechnet der pU die Kosten ebenfalls unter Anwendung eines Mehrwertsteuersatzes von 16 % – auf Basis des Stands der Lauer-Taxe vom 01.02.2021, der erstmaligen Listung.

Für Doxorubicin in der Wirkstärke 10 mg ergibt sich bei eigener Berechnung auf Grundlage des Festbetrags ein höherer Rabatt als vom pU angegeben.

Für Doxorubicin und Docetaxel sind wirtschaftlichere Wirkstärken verfügbar als vom pU veranschlagt, die jedoch eine größere Anzahl an Durchstechflaschen erfordern würden.

Für die Kombinationen mit Trastuzumab macht der pU Angaben getrennt für die Darreichungsformen i. v. und s. c. Eine wirtschaftlichere Option besteht in der Kombination aus beiden Darreichungsformen (Initialdosis s. c. und jede Erhaltungsdosis i. v.).

Für Cyclophosphamid zieht der pU ausschließlich die Darreichungsform Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung heran. Eine wirtschaftlichere Option, die allerdings Dosisrundungen erfordert, besteht bei Heranziehen von Tabletten.

Für Epirubicin zieht der pU Präparate heran, die eine gebrauchsfertige Lösung und somit insgesamt die wirtschaftlichste Option darstellen, wenn hierfür keine Zubereitungspauschale veranschlagt wird (siehe jedoch auch Abschnitt 3.2.4).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für alle vom pU dargestellten Therapieregime können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen. Die Gründe hierfür sind u. a.

- die vom pU vorgenommene Veranschlagung lediglich empfohlener – und somit nicht zwingend notwendiger – GKV-Leistungen (beispielsweise Überwachung der Leberfunktion für Doxorubicin [62]),
- die fehlende Veranschlagung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen durch den pU (beispielsweise die Beurteilung von Harnsäurespiegel, Kalium, Calciumphosphat und Kreatinin im Blut nach der 1. Behandlung für Epirubicin [63]),
- in den Fachinformationen zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht angegebene Operationalisierungen sowie Häufigkeiten, die von den Einschätzungen des pU abweichen können (beispielsweise wöchentliche Blutuntersuchung für Paclitaxel [54]),
- Zeiträume für die praxisklinische Betreuung, die von den Angaben des pU abweichen können (beispielsweise bei Berücksichtigung der oberen Grenzen von Zeitabständen der Prämedikation bei Kombinationen mit Paclitaxel [54]) und
- die vom pU ausschließlich berücksichtigten Obergrenzen der von ihm veranschlagten Behandlungsdauern (beispielsweise für FEC gefolgt von Docetaxel und Pertuzumab/Trastuzumab: praxisklinische Betreuung bei jeder FEC-Gabe insgesamt 4-mal statt 3- bis 4-mal gemäß der vom pU ausgewiesenen Spanne an Behandlungstagen).

Für Paclitaxel veranschlagt der pU zur Begleitmedikation die größte Packung für Dexamethason (50 Stück). Bei Berücksichtigung von Verwurf sind für die vom pU angesetzte Anzahl von 4 bzw. 12 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient kleinere Packungen zu veranschlagen. Auch für die weiteren vom pU herangezogenen Wirkstoffe der Begleitmedikation (Dimetindenmaleat und Ranitidin) berücksichtigt er keinen Verwurf, da seine Berechnung auf der Anzahl verbrauchter Ampullen statt ganzer Packungen basiert.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Für die von ihm gewählten Epirubicin-Präparate veranschlagt er die Zubereitungspauschale für jede Behandlung, obwohl diese Präparate gebrauchsfertige Lösungen sind [63,64], für die eine Verdünnung nicht zwingend ist. Wird – abweichend vom Vorgehen des pU – für

Cyclophosphamid die Darreichungsform Tabletten herangezogen (siehe Abschnitt 3.2.3), so fallen dafür keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für die in Abschnitt 3.2 aufgeführten Therapieregime. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 25 in Abschnitt 4.4.

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

Für alle Therapieregime können bei positivem Hormonrezeptorstatus Kosten für eine zusätzliche endokrine Therapie entstehen, zu denen der pU keine Angaben macht.

Arzneimittelkosten

Die folgenden Bewertungen gelten für den vom pU veranschlagten Mehrwertsteuersatz von 16 % sowie die von ihm vorgenommene Trennung der Darreichungsformen von Trastuzumab und die von ihm herangezogene Darreichungsform von Cyclophosphamid (siehe Abschnitt 3.2.3).

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind je Therapieregime für die vom pU angesetzte Anzahl an Behandlungen pro Patientin bzw. Patient und die von ihm angesetzte Dosis weitgehend plausibel. Es bestehen jedoch – bei Berücksichtigung der Fachinformationen – für die Anzahl an Behandlungen und für die Dosis ggf. Abweichungen, deren Konsequenzen im Folgenden erläutert werden.

Pertuzumab/Trastuzumab + Kombinationspartner

Die Arzneimittelkosten können höher liegen als vom pU veranschlagt, wenn für Pertuzumab/Trastuzumab 18 Behandlungen veranschlagt werden (siehe Abschnitt 3.2.1). Die folgenden Bewertungen gelten für die vom pU veranschlagte Anzahl von 17,4 Behandlungen.

Für alle carboplatinfreien Therapieregime, die Docetaxel umfassen, liegt bei Veranschlagung einer Spanne der Dosis von Docetaxel (siehe Abschnitt 3.2.2) die untere Grenze niedriger und die obere Grenze höher als die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten. Für die Kombination mit AC gefolgt von Docetaxel ist für Doxorubicin zudem der abweichende Rabatt auf Basis des Festbetrags (siehe Abschnitt 3.2.3) zu beachten.

Für die Therapieregime, die FEC, FAC oder EC und Paclitaxel q1w umfassen, sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Für die Kombination mit AC gefolgt von Paclitaxel q1w und die untere Grenze bei Kombination mit AC gefolgt von Paclitaxel q3w sind die Angaben des pU trotz des abweichenden Rabatts auf Basis des Festbetrags von Doxorubicin in der Größenordnung plausibel. Die als obere Grenze bei Kombination mit AC gefolgt von

Paclitaxel q3w angegebenen Arzneimittelkosten sind insbesondere aufgrund der vom pU herangezogenen Dosis von Paclitaxel (siehe Abschnitt 3.2.2) überschätzt.

Für das carboplatinhaltige Therapieregime sind die Angaben des pU bei der von ihm veranschlagten Dosierung von Carboplatin (siehe Abschnitt 3.2.2) plausibel.

Trastuzumab + Kombinationspartner

Die Arzneimittelkosten können höher liegen als vom pU veranschlagt, wenn für Trastuzumab 18 Behandlungen veranschlagt werden (siehe Abschnitt 3.2.1). Die folgenden Bewertungen gelten für die vom pU veranschlagte Anzahl von 17,4 Behandlungen.

Für die carboplatinfreien Therapieregime, die Docetaxel umfassen, weichen die Arzneimittelkosten von den Angaben des pU ab. Ein Grund dafür ist die zu veranschlagende Spanne der Dosis von Docetaxel (siehe Abschnitt 3.2.2). Ein weiterer Grund ist die vom pU für die obere Grenze veranschlagte Dosis von Epirubicin bzw. Doxorubicin, weil dadurch die in den Fachinformationen von Trastuzumab [55,58] angegebenen maximalen kumulativen Dosierungen überschritten werden (siehe Abschnitt 3.2.2).

Für die Therapieregime, die FEC oder EC und Paclitaxel umfassen, sind die vom pU als untere Grenzen ausgewiesenen Arzneimittelkosten plausibel. Die als obere Grenzen angegebenen Arzneimittelkosten sind aufgrund der vom pU veranschlagten Dosis von Epirubicin (siehe vorigen Absatz) überschätzt. Für die Therapieregime, die FAC und Paclitaxel umfassen, sind die vom pU als untere Grenzen ausgewiesenen Arzneimittelkosten plausibel. Die vom pU als obere Grenzen angegebenen Arzneimittelkosten sind trotz der von ihm veranschlagten Dosis von Doxorubicin (siehe vorigen Absatz) in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für die Therapieregime mit AC gefolgt von Paclitaxel sind insbesondere aufgrund der vom pU veranschlagten Dosis von Doxorubicin und – gilt ausschließlich für q3w – Paclitaxel überschätzt.

Zusätzlich können bei der wöchentlichen Verabreichung von Trastuzumab i. v. (siehe Abschnitt 3.2.1) die Arzneimittelkosten von den Angaben des pU abweichen, da diese auf einer Verabreichung alle 3 Wochen basieren.

Für das carboplatinhaltige Therapieregime sind die Angaben des pU bei der von ihm veranschlagten Dosierung von Carboplatin (siehe Abschnitt 3.2.2) plausibel.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Für alle vom pU dargestellten Therapieregime können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe gibt der pU je Behandlung weitgehend korrekt an. Für die vom pU gewählten Epirubicin-Präparate ist – abweichend vom Vorgehen des pU – die

Zubereitungspauschale nicht zwingend zu veranschlagen, da es sich bei diesen Präparaten um gebrauchsfertige Lösungen handelt, für die eine Verdünnung lediglich optional ist.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Pertuzumab/Trastuzumab im Versorgungsalltag verordnet bekommen werden, deutlich geringer sein wird als die von ihm für die GKV-Zielpopulation angegebene Spanne. Dies führt der pU z. B. auf die Verfügbarkeit von Pertuzumab + Trastuzumab als freie Kombination zurück. Als weiteren Grund nennt der pU Kontraindikationen der Chemotherapien, die in Kombination mit Pertuzumab/Trastuzumab verabreicht werden. Quantitative Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Pertuzumab/Trastuzumab behandelt werden, liefert der pU nicht.

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie sind je nach Alter der Patientinnen und Patienten unterschiedlich.

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem, frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; s. c.: subkutan		

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

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

Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Pertuzumab/Trastuzumab	adjuvant behandelbare erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko ^a	1972–3197 ^b	Die Angabe stellt – bei bestehenden Unsicherheiten – eine Unterschätzung dar. Auch die im Dossier aus dem Jahr 2018 zu Pertuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [16] angegebenen Anzahlen (1635–3979 Patientinnen und Patienten) wurden als (potenziell) unterschätzt bewertet.
<p>a. definiert als das Vorliegen einer nodalpositiven oder hormonrezeptornegativen Erkrankung [33]</p> <p>b. Angabe des pU. Der pU gibt zusätzlich eine aus seiner Sicht plausibelste Anzahl an, die innerhalb der Spanne liegt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel ^a , zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b})	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{c, d}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^c	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^c	Jahres-therapiekosten in € ^c	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel ^a : Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit						
FEC, Docetaxel	adjuvant behandelbare erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	93 740,27– 96 272,65	501,02	1296,00	95 537,29– 98 069,67	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer, Dosis und Darreichungsform (in der Größenordnung) plausibel. Bei Veranschlagung einer Spanne der Dosis von Docetaxel liegt die untere Grenze niedriger und die obere Grenze höher als die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten. Die Arzneimittelkosten können höher liegen als vom pU veranschlagt, wenn für Pertuzumab/Trastuzumab 18 Behandlungen veranschlagt werden. ^c Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe je Behandlung sind weitgehend korrekt. Für die vom pU gewählten Epirubicin-Präparate ist – abweichend vom Vorgehen des pU – die Zubereitungspauschale nicht zwingend zu veranschlagen. Ein Teil der vom pU angegebenen Kosten, die durch Pertuzumab/Trastuzumab entstehen, fällt erst im 2. Jahr an.
FAC, Docetaxel		93 202,55– 94 924,21	568,48	1296,00	95 067,03– 96 788,69	
EC, Docetaxel		94 199,54– 96 207,85	501,02	972,00	95 672,56– 97 680,87	
AC, Docetaxel		93 623,34– 95 000,17	568,48	972,00	95 163,82– 96 540,65	

Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel ^a , zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b})	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{c, d}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^e	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^e	Jahrestherapiekosten in € ^e	Kommentar
FEC, Paclitaxel q1w	siehe oben	94 984,17– 96 173,00	1247,69	1944,00	98 175,86– 99 364,69	Für die Therapieregime, die FEC, FAC, EC oder AC und Paclitaxel q1w umfassen, sowie für die untere Grenze bei Kombination mit AC, Paclitaxel q3w sind die Arzneimittelkosten für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer und Darreichungsform (in der Größenordnung) plausibel. Die als obere Grenze bei Kombination mit AC, Paclitaxel q3w angegebenen Arzneimittelkosten sind insbesondere aufgrund der vom pU herangezogenen Dosis von Paclitaxel überschätzt. Die Arzneimittelkosten können höher liegen als vom pU veranschlagt, wenn für Pertuzumab/Trastuzumab 18 Behandlungen veranschlagt werden. ^e Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe je Behandlung sind weitgehend korrekt. Für die vom pU gewählten Epirubicin-Präparate ist – abweichend vom Vorgehen des pU – die Zubereitungspauschale nicht zwingend zu veranschlagen. Ein Teil der vom pU angegebenen Kosten, die durch Pertuzumab/Trastuzumab entstehen, fällt erst im 2. Jahr an.
FAC, Paclitaxel q1w		94 446,45– 94 824,56	1315,15	1944,00	97 705,60– 98 083,71	
EC, Paclitaxel q1w		95 443,44– 96 108,20	1247,69	1620,00	98 311,13– 98 975,89	
AC, Paclitaxel q1w		94 867,24– 94 900,52	1315,15	1620,00	97 802,39– 97 835,67	
AC, Paclitaxel q3w		93 529,44– 94 324,00	814,70	972,00	95 316,15– 96 110,71	
Docetaxel, Carboplatin		96 739,10	487,57	972,00	98 198,67	

Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel ^a , zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b})	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € ^{c, d}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^c	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^c	Jahrestherapiekosten in € ^c	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b} : Therapieregime mit Trastuzumab i. v. oder Trastuzumab s. c.						
FEC, Docetaxel, Trastuzumab i. v.	adjuvant behandelbare erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	40 505,83– 43 038,21	1441,93	2531,40	44 479,16– 47 011,54	Für die Therapieregime, die Docetaxel umfassen, weichen die Arzneimittelkosten von den Angaben des pU ab. Für die Therapieregime, die FEC oder EC und Paclitaxel umfassen, sind die für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer, Darreichungsform und Trennung von Trastuzumab i. v. und s. c. als untere Grenzen angegebenen Arzneimittelkosten plausibel und die oberen Grenzen sowie die Arzneimittelkosten für die Therapieregime mit AC, Paclitaxel überschätzt. Für die Therapieregime, die FAC und Paclitaxel umfassen, sind die Angaben zu Arzneimittelkosten für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer, Darreichungsform und Trennung von Trastuzumab i. v. und s. c. (in der Größenordnung) plausibel. Die Arzneimittelkosten können höher liegen als vom pU veranschlagt, wenn für Trastuzumab 18 Behandlungen veranschlagt werden. Bei der wöchentlichen Verabreichung von Trastuzumab i. v. können die Arzneimittelkosten von den Angaben des pU abweichen. ^e Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe je Behandlung sind weitgehend korrekt. Für die vom pU gewählten Epirubicin-Präparate ist – abweichend vom Vorgehen des pU – die Zubereitungspauschale nicht zwingend zu veranschlagen. Ein Teil der vom pU angegebenen Kosten, die durch Trastuzumab entstehen, fällt erst im 2. Jahr an.
FEC, Docetaxel, Trastuzumab s. c.		47 781,50– 50 313,88	1441,93	1296,00	50 519,43– 53 051,81	
FAC, Docetaxel, Trastuzumab i. v.		39 968,11– 41 689,77	1509,39	2531,40	44 008,90– 45 730,56	
FAC, Docetaxel, Trastuzumab s. c.		47 243,78– 48 965,44	1509,39	1296,00	50 049,17– 51 770,83	
EC, Docetaxel, Trastuzumab i. v.		40 965,10– 42 973,41	1441,93	2207,40	44 614,43– 46 622,74	
EC, Docetaxel, Trastuzumab s. c.		48 240,77– 50 249,08	1441,93	972,00	50 654,70– 52 663,01	
AC, Docetaxel, Trastuzumab i. v.		40 388,90– 41 765,73	1509,39	2207,40	44 105,69– 45 482,52	
AC, Docetaxel, Trastuzumab s. c.		47 664,57– 49 041,40	1509,39	972,00	50 145,96– 51 522,79	
FEC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.		41 749,73– 42 938,56	2135,34	3179,40	47 064,47– 48 253,30	
FEC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab s. c.		49 025,40– 50 214,23	2135,34	1944,00	53 104,74– 54 293,57	
FAC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.		41 212,01– 41 590,12	2202,80	3179,40	46 594,21– 46 972,32	
FAC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab s. c.		48 487,68– 48 865,79	2202,80	1944,00	52 634,48– 53 012,59	

Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel ^a , zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b})	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{c, d}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^e	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^e	Jahrestherapiekosten in € ^e	Kommentar
EC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.	siehe oben	42 209,00– 42 873,76	2202,80	2855,40	47 267,20– 47 931,96	siehe oben
EC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab s. c.		49 484,67– 50 149,43	2202,80	1620,00	53 307,47– 53 972,23	
AC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.		41 632,80– 41 666,08	2202,80	2855,40	46 691,00– 46 724,28	
AC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab s. c.		48 908,47– 48 941,75	2202,80	1620,00	52 731,27– 52 764,55	
AC, Paclitaxel q3w, Trastuzumab i. v.		40 295,00– 41 089,56	1702,35	2207,40	44 204,75– 44 999,31	
AC, Paclitaxel q3w, Trastuzumab s. c.		47 570,67– 48 365,23	1702,35	972,00	50 245,02– 51 039,58	
Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab i. v.		43 688,44	1136,46	2207,40	47 032,30	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Dosierung von Carboplatin sowie der von ihm vorgenommenen Trennung der Darreichungsformen von Trastuzumab plausibel, können jedoch höher liegen als vom pU veranschlagt, wenn für Trastuzumab 18 Behandlungen veranschlagt werden. ^e Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe je Behandlung sind plausibel.
Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab s. c.		50 964,11	1136,46	972,00	53 072,57	

Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel ^a , zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b})	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € ^{c, d}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leis- tungen in € ^e	Kosten für sonstige GKV-Leis- tungen (ge- mäß Hilfs- taxe) in € ^e	Jahres- therapie- kosten in € ^e	Kommentar
<p>a. Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie zieht der pU die Chemotherapie regime der Studie APHINITY sowie die Chemotherapie regime AC, Paclitaxel q3w mit Pertuzumab/Trastuzumab bzw. Trastuzumab heran.</p> <p>b. Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: ein Therapieschema; Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend. Für Trastuzumab i. v. werden ausschließlich die Angaben des pU zum biosimilaren Präparat dargestellt und kommentiert, da es sich dabei um die wirtschaftlichere Option bei gleicher Zweckmäßigkeit handelt.</p> <p>c. Angaben des pU</p> <p>d. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>e. Bei positivem Hormonrezeptorstatus können Kosten für eine zusätzliche endokrine Therapie entstehen, zu denen der pU keine Angaben macht.</p> <p>AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid; EC: Epirubicin + Cyclophosphamid; FAC: 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid; FEC: 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor 2; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; q1w: 1-mal pro Woche; q3w: alle 3 Wochen; s. c.: subkutan</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit 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 1-42: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo

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

Brustkrebs im Frühstadium

Im adjuvanten Setting ist Phesgo für insgesamt ein Jahr (bis zu 18 Zyklen oder bis zum Rezidiv oder bis zum Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt) als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas bei Brustkrebs im Frühstadium, unabhängig vom Zeitpunkt der Operation, zu verabreichen. Die Behandlung sollte eine anthrazyklin- und/oder eine taxanbasierte Standardchemotherapie einschließen. Phesgo ist an Tag 1 des ersten taxanhaltigen Zyklus zu starten und sollte auch dann weitergeführt werden, wenn die Chemotherapie 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 linksventrikuläre 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. European Medicines Agency. Phesgo: European public assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/phesgo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Tan AR, Im SA, 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).
5. F. Hoffmann-La Roche. Primary Clinical Study Report - BIG 4 11/BO25126/TOC4939g - A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Report No. 1075429 [unveröffentlicht]. 2017.
6. F. Hoffmann-La Roche. Update CSR Study BO25126, (APHINITY) A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Report No. 1097835 [unveröffentlicht]. 2020.
7. F. Hoffmann-La Roche. A randomized multicenter, double-blind, placebocontrolled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer; study BO25126; Report according to § 42b (1) German Drug Law [online]. 2017 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
8. F. Hoffmann-La Roche. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer [online]. [Zugriff: 15.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022902-41.

9. F. Hoffmann-La Roche, Genentech. A Randomized Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Placebo Versus Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab as Adjuvant Therapy in Patients with Operable Her2-Positive Primary Breast Cancer [online]. [Zugriff: 15.02.2021]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=092-11>.
10. Hoffmann-La Roche. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Participants With Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2)-Positive Primary Breast Cancer [online]. 2020 [Zugriff: 15.02.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358877>.
11. Chugai Pharmaceutical. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Herceptin (Trastuzumab) as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer [online]. 2020 [Zugriff: 15.02.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121794>.
12. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2017; 377(2): 122-131. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>.
13. Bines J, Procter M, Restuccia E et al. Incidence and Management of Diarrhea With Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2020; 20(2): 174-181 e173. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2019.06.016>.
14. Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol 2021; JCO2001204. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.01204>.
15. European Medicines Agency. Perjeta; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) extension of indication variation assessment report [online]. 2018 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/perjeta-h-c-002547-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
16. Roche Pharma. Pertuzumab (Perjeta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/376/#tab/dossier>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [online]. 2018 [Zugriff: 09.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) vom 20.12.2018 [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie) [online]. 2021 [Zugriff: 09.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7238/2021-01-21_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie) [online]. 2021 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4665/2021-01-21_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 02.10.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-41_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab (Mammakarzinom): Addendum zum Auftrag A18-41 [online]. 2018 [Zugriff: 04.01.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-76_pertuzumab_addendum-zum-auftrag-a18-41_v1-0.pdf.
23. Roche Registration. Fachinformation Perjeta [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014535>.
24. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019; 20(3): 361-370. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30750-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30750-2).
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 13.05.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-07_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

26. HealthEcon. DFS validation: short report of the systematic search in clinical trial registries and bibliographic databases [unveröffentlicht]. 2020.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
30. European Medicines Agency. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 2001 [Zugriff: 28.03.2018]. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/a1ab/121b54404998e4e5d08044eb8f47a2364911.pdf>.
31. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
32. Burzykowski T, Buyse M, Quinaux E et al. Evaluation of disease-free survival and other time-to-event endpoints as surrogates for overall survival in the systemic therapy of HER-2-positive early breast cancer. *Statistical Report 5* [unveröffentlicht]. 2019.
33. Roche Registration. Fachinformation PHESGO [online]. 2020. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016 [online]. 2020. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
35. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht [online]. 2015. URL: <https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/>.
36. 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>.

37. Bremer Krebsregister. Jahresbericht 2016 des Bremer Krebsregisters [online]. 2017. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2016.pdf>.
38. Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2010 – 2012 [online]. 2015. URL: <https://epub.sub.uni-hamburg.de/epub/volltexte/2015/42961/pdf/krebsdokumentation.pdf>.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Roche Pharma. Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3B; Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko; Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/644/#dossier>].
45. 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>.

46. 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.
47. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg. Datenbank des NCT Heidelberg - Abschlussbericht zu Projekt High RiskHER2 eBC HD. 2017.
48. 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.pdfY3_17.09.2020M4_Citavi.
49. 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>.
50. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
51. 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.
52. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 6.2020 [online]. 2020. URL: <https://www.nccn.org>.
53. 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.
54. Onkovis. Fachinformation Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011956>.
55. Pfizer Europe. Trazimera Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats [online]. 2021 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
56. 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>.

57. 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.
58. Roche Registration. Fachinformation Herceptin s.c [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014882>.
59. Teva. Fachinformation Carboplatin-GRY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006830>.
60. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 311 der Verordnung vom 19. Juni 2020 (BGBl. I S. 1328) geändert worden ist) [online]. 2020. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html.
61. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.
62. Teva. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012535>.
63. Onkovis. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011613>.
64. Medac. Epimedac 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 02.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

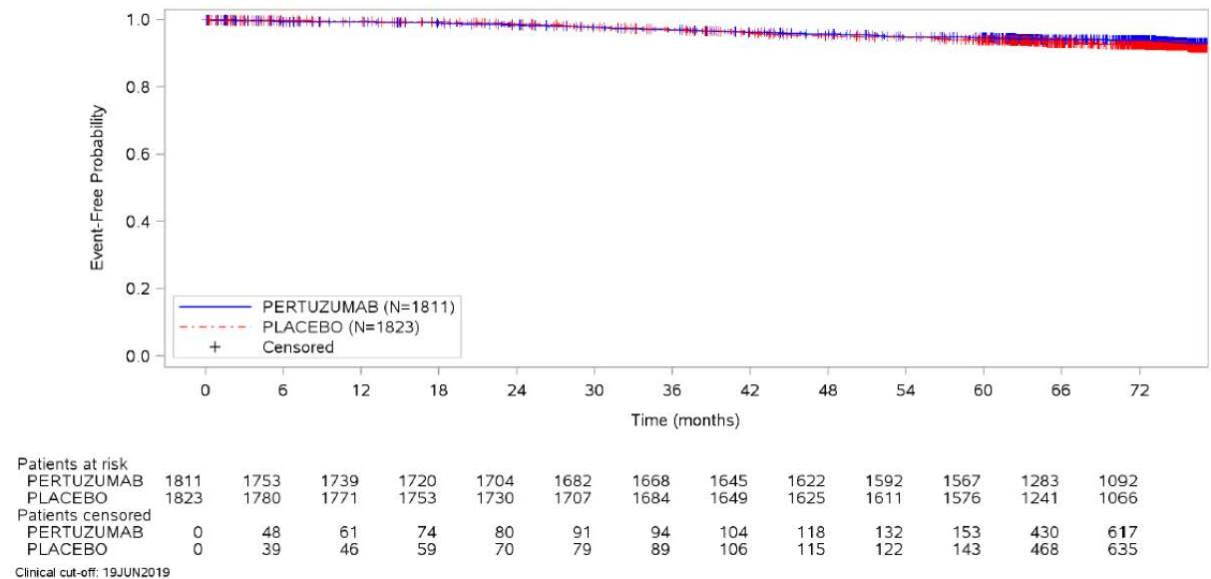


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten, RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie, 2. Datenschnitt (19.06.2019)

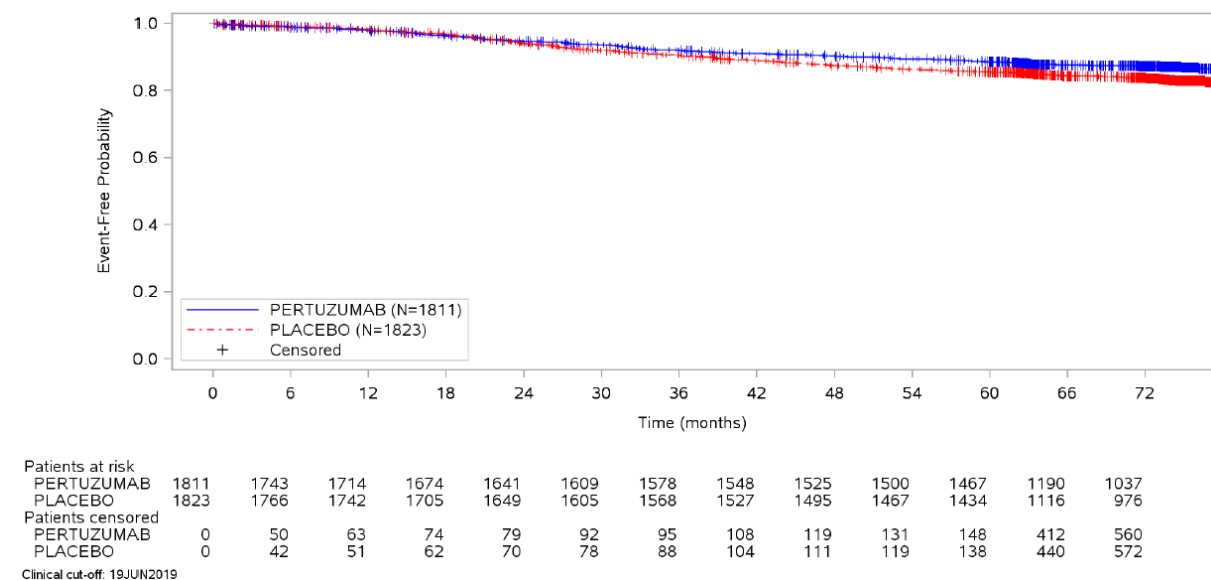


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) – nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten, RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie, 2. Datenschnitt (19.06.2019)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
APHINITY		
Gesamtrate UEs (2. Datenschnitt: 19.06.2019)	1782 (> 99,9)	1813 (99,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	942 (52,8)	885 (48,6)
Anaemie	504 (28,3)	433 (23,8)
Febrile Neutropenie	212 (11,9)	190 (10,4)
Granulozytopenie	15 (0,8)	19 (1,0)
Leukopenie	167 (9,4)	189 (10,4)
Neutropenie	467 (26,2)	431 (23,7)
Thrombozytopenie	75 (4,2)	67 (3,7)
Herzerkrankung	208 (11,7)	197 (10,8)
Herzinsuffizienz	25 (1,4)	13 (0,7)
Palpitationen	77 (4,3)	79 (4,3)
Tachykardie	44 (2,5)	32 (1,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	121 (6,8)	131 (7,2)
Tinnitus	29 (1,6)	30 (1,6)
Vertigo	56 (3,1)	64 (3,5)
Endokrine Erkrankungen	17 (1,0)	24 (1,3)
Augenerkrankungen	454 (25,5)	452 (24,8)
Trockenes Auge	93 (5,2)	80 (4,4)
Traenensekretion verstaerkt	228 (12,8)	247 (13,6)
Sehen verschwommen	40 (2,2)	44 (2,4)
Sehverschlechterung	36 (2,0)	21 (1,2)
Gastrointestinale Erkrankung	1687 (94,6)	1630 (89,5)
Abdominale Beschwerden	18 (1,0)	27 (1,5)
Bauch aufgetrieben	56 (3,1)	41 (2,3)
Abdominalschmerz	200 (11,2)	189 (10,4)
Schmerzen Oberbauch	175 (9,8)	155 (8,5)
Cheilitis angularis	18 (1,0)	14 (0,8)
Aphthoeses Ulkus	26 (1,5)	21 (1,2)
Obstipation	505 (28,3)	548 (30,1)
Diarrhoe	1255 (70,4)	824 (45,2)
Mundtrockenheit	107 (6,0)	102 (5,6)
Dyspepsie	243 (13,6)	246 (13,5)
Dysphagie	56 (3,1)	44 (2,4)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
Flatulenz	33 (1,9)	32 (1,8)
Gastritis	44 (2,5)	31 (1,7)
Gastrointestinale Schmerzen	19 (1,1)	9 (0,5)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	90 (5,0)	82 (4,5)
Haemorrhoidalblutung	23 (1,3)	16 (0,9)
Haemorrhoiden	134 (7,5)	96 (5,3)
Mundulzeration	53 (3,0)	59 (3,2)
Uebelkeit	1232 (69,1)	1187 (65,1)
Oesophagitis	24 (1,3)	17 (0,9)
Mundschmerzen	27 (1,5)	34 (1,9)
Rektalblutung	24 (1,3)	17 (0,9)
Stomatitis	515 (28,9)	430 (23,6)
Zahnschmerzen	38 (2,1)	43 (2,4)
Erbrechen	605 (33,9)	566 (31,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1500 (84,1)	1476 (81,0)
Asthenie	380 (21,3)	367 (20,1)
Schmerzen in der Achselgegend	30 (1,7)	22 (1,2)
Brustkorbbeschwerden	26 (1,5)	33 (1,8)
Brustkorbschmerz	51 (2,9)	57 (3,1)
Schuettelfrost	70 (3,9)	77 (4,2)
Gesichtsoedem	24 (1,3)	33 (1,8)
Ermuedung	865 (48,5)	806 (44,2)
Grippeaehnliche Erkrankung	100 (5,6)	91 (5,0)
Unwohlsein	58 (3,3)	76 (4,2)
Trockene Schleimhaut	32 (1,8)	22 (1,2)
Schleimhautentzuendung	406 (22,8)	315 (17,3)
Oedem	111 (6,2)	117 (6,4)
Oedem peripher	304 (17,0)	367 (20,1)
Schmerz	126 (7,1)	114 (6,3)
Periphere Schwellung	31 (1,7)	36 (2,0)
Fieber	359 (20,1)	346 (19,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	54 (3,0)	60 (3,3)
Leberfunktion anomal	13 (0,7)	22 (1,2)
Erkrankungen des Immunsystems	99 (5,6)	80 (4,4)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	23 (1,3)	11 (0,6)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
	Ueberempfindlichkeit	55 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1081 (60,6)	1056 (58,0)
Bronchitis	56 (3,1)	73 (4,0)
Candida-Infektion	24 (1,3)	20 (1,1)
Zellulitis	33 (1,9)	33 (1,8)
Konjunktivitis	110 (6,2)	93 (5,1)
Zystitis	63 (3,5)	48 (2,6)
Augeninfektion	10 (0,6)	18 (1,0)
Folikulitis	26 (1,5)	14 (0,8)
Gastroenteritis	31 (1,7)	35 (1,9)
Gingivitis	28 (1,6)	30 (1,6)
Herpes zoster	37 (2,1)	50 (2,7)
Hordeolum	16 (0,9)	20 (1,1)
Infektion	34 (1,9)	27 (1,5)
Grippe	45 (2,5)	61 (3,3)
Infektion lokalisiert	18 (1,0)	9 (0,5)
Infektion der unteren Atemwege	19 (1,1)	15 (0,8)
Mastitis	22 (1,2)	18 (1,0)
Nagelinfektion	23 (1,3)	21 (1,2)
Nasopharyngitis	234 (13,1)	214 (11,7)
Orale Candidose	23 (1,3)	34 (1,9)
Oraler Herpes	30 (1,7)	32 (1,8)
Paronychie	67 (3,8)	40 (2,2)
Pharyngitis	75 (4,2)	69 (3,8)
Pneumonie	28 (1,6)	29 (1,6)
Ausschlag pustuloes	21 (1,2)	14 (0,8)
Atemwegsinfektion	24 (1,3)	16 (0,9)
Rhinitis	105 (5,9)	81 (4,4)
Sinusitis	46 (2,6)	51 (2,8)
Hautinfektion	40 (2,2)	30 (1,6)
Infektion der oberen Atemwege	139 (7,8)	136 (7,5)
Harnwegsinfektion	139 (7,8)	126 (6,9)
Vaginalinfektion	24 (1,3)	27 (1,5)
Virusinfektion	17 (1,0)	14 (0,8)
Vulvovaginale Pilzinfektion	24 (1,3)	15 (0,8)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	474 (26,6)	448 (24,6)
Kontusion	20 (1,1)	17 (0,9)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	71 (4,0)	65 (3,6)
Verletzung durch Bestrahlung	43 (2,4)	41 (2,3)
Hautschaedigung durch Strahlen	243 (13,6)	204 (11,2)
Untersuchungen	755 (42,3)	803 (44,1)
Alaninaminotransferase erhoecht	176 (9,9)	196 (10,8)
Aspartataminotransferase erhoecht	119 (6,7)	131 (7,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoecht	31 (1,7)	40 (2,2)
Laktatdehydrogenase im Blut erhoecht	26 (1,5)	18 (1,0)
Auswurfraction verkleinert	87 (4,9)	112 (6,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhoecht	18 (1,0)	35 (1,9)
Haemoglobin erniedrigt	55 (3,1)	59 (3,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	262 (14,7)	265 (14,5)
Thrombozytenzahl vermindert	63 (3,5)	64 (3,5)
Transaminasen erhoecht	17 (1,0)	18 (1,0)
Gewicht erniedrigt	140 (7,9)	66 (3,6)
Gewicht erhoecht	46 (2,6)	104 (5,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	202 (11,3)	169 (9,3)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	634 (35,6)	560 (30,7)
Appetit vermindert	427 (23,9)	373 (20,5)
Dehydratation	61 (3,4)	39 (2,1)
Fluessigkeitsretention	17 (1,0)	10 (0,5)
Hyperglykaemie	28 (1,6)	36 (2,0)
Hypokalzaemie	34 (1,9)	22 (1,2)
Hypokaliaemie	108 (6,1)	81 (4,4)
Hypomagnesiaemie	107 (6,0)	60 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1116 (62,6)	1184 (65,0)
Arthralgie	503 (28,2)	561 (30,8)
Rueckenschmerzen	157 (8,8)	183 (10,0)
Knochenschmerzen	173 (9,7)	192 (10,5)
Muskelspasmen	158 (8,9)	85 (4,7)
Muskulaere Schwaeche	25 (1,4)	32 (1,8)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	50 (2,8)	55 (3,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	153 (8,6)	160 (8,8)
Muskuloskelettale Steifigkeit	19 (1,1)	33 (1,8)
Myalgie	461 (25,9)	528 (29,0)
Nackenschmerzen	32 (1,8)	34 (1,9)
Osteopenie	22 (1,2)	13 (0,7)
Osteoporose	27 (1,5)	24 (1,3)
Schmerz in einer Extremität	181 (10,2)	202 (11,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	22 (1,2)	37 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1257 (70,5)	1223 (67,1)
Aufmerksamkeitsstörungen	21 (1,2)	15 (0,8)
Schwindelgefühl	215 (12,1)	210 (11,5)
Dysästhesie	23 (1,3)	18 (1,0)
Dysgeusie	306 (17,2)	257 (14,1)
Kopfschmerzen	397 (22,3)	424 (23,3)
Hypoästhesie	65 (3,6)	63 (3,5)
Lethargie	21 (1,2)	27 (1,5)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	29 (1,6)	23 (1,3)
Neuralgie	20 (1,1)	20 (1,1)
Periphere Neuropathie	284 (15,9)	268 (14,7)
Neurotoxizität	39 (2,2)	40 (2,2)
Paraästhesie	200 (11,2)	188 (10,3)
Periphere sensorische Neuropathie	320 (17,9)	322 (17,7)
Polyneuropathie	41 (2,3)	40 (2,2)
Synkope	31 (1,7)	21 (1,2)
Geschmacksstörung	149 (8,4)	124 (6,8)
Psychiatrische Erkrankungen	478 (26,8)	456 (25,0)
Angst	109 (6,1)	77 (4,2)
Depression	83 (4,7)	78 (4,3)
Schlaflosigkeit	285 (16,0)	300 (16,5)
Stimmungsänderung	18 (1,0)	13 (0,7)
Schlafstörung	22 (1,2)	18 (1,0)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	138 (7,7)	143 (7,8)
Dysurie	53 (3,0)	55 (3,0)
Pollakisurie	21 (1,2)	25 (1,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	322 (18,1)	312 (17,1)
Amenorrhoe	31 (1,7)	30 (1,6)
Brustoedem	21 (1,2)	16 (0,9)
Brustschmerz	76 (4,3)	80 (4,4)
Menstruation unregelmässig	30 (1,7)	37 (2,0)
Vaginaler Ausfluss	29 (1,6)	21 (1,2)
Vulvovaginale Trockenheit	65 (3,6)	64 (3,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	850 (47,7)	790 (43,4)
Husten	285 (16,0)	283 (15,5)
Dysphonie	25 (1,4)	17 (0,9)
Dyspnoe	194 (10,9)	204 (11,4)
Belastungsdyspnoe	23 (1,3)	33 (1,8)
Epistaxis	304 (17,0)	238 (13,1)
Nasenverstopfung	36 (2,0)	48 (2,6)
Nasenschleimhaut trocken	40 (2,2)	27 (1,5)
Nasentzündung	17 (1,0)	13 (0,7)
Schmerzen im Oropharynx	168 (9,4)	135 (7,4)
Husten mit Auswurf	19 (1,1)	17 (0,9)
Allergische Rhinitis	27 (1,5)	29 (1,6)
Rhinorrhoe	142 (8,0)	93 (5,1)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	20 (1,1)	17 (0,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1565 (87,8)	1534 (84,2)
Akne	23 (1,3)	21 (1,2)
Alopezie	1205 (67,6)	1229 (67,5)
Dermatitis	81 (4,5)	74 (4,1)
Dermatitis akneiform	62 (3,5)	33 (1,8)
Trockene Haut	227 (12,7)	190 (10,4)
Ekzem	35 (2,0)	22 (1,2)
Erythem	190 (10,7)	170 (9,3)
Nagelverfärbung	136 (7,6)	141 (7,7)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
Nagelerkrankung	221 (12,4)	204 (11,2)
Nageldystrophie	13 (0,7)	18 (1,0)
Nagelfurchung	41 (2,3)	35 (1,9)
Nageltoxizität	53 (3,0)	36 (2,0)
Nächtliche Schweißausbrüche	18 (1,0)	23 (1,3)
Onychoklasie	26 (1,5)	26 (1,4)
Onycholyse	54 (3,0)	71 (3,9)
Onychomadesis	79 (4,4)	73 (4,4)
Hautschmerzen	20 (1,1)	13 (0,7)
Palmar-plantares Erythrodermaesthesiesyndrom	158 (8,9)	112 (6,1)
Pruritus	258 (14,5)	162 (8,9)
Ausschlag	459 (25,7)	367 (20,1)
Ausschlag makulo-papulöses	60 (3,4)	44 (2,4)
Exfoliation der Haut	30 (1,7)	28 (1,5)
Hautfissuren	26 (1,5)	24 (1,3)
Hauthyperpigmentierung	79 (4,4)	69 (3,8)
Hauttoxizität	18 (1,0)	12 (0,7)
Urtikaria	28 (1,6)	29 (1,6)
Gefässerkrankungen	630 (35,3)	675 (37,0)
Flush	59 (3,3)	59 (3,2)
Hitzewallung	333 (18,7)	352 (19,3)
Hypertonie	74 (4,2)	97 (5,3)
Hypotonie	40 (2,2)	30 (1,6)
Lymphödem	124 (7,0)	155 (8,5)
Phlebitis	31 (1,7)	36 (2,0)
Vaskulitis	17 (1,0)	16 (0,9)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
APHINITY		
Gesamtrate SUEs (2. Datenschnitt: 19.06.2019)	509 (28,5)	446 (24,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	192 (10,8)	186 (10,2)
Febrile Neutropenie	154 (8,6)	143 (7,8)
Neutropenie	19 (1,1)	21 (1,2)
Herzerkrankungen	36 (2,0)	29 (1,6)
Herzinsuffizienz	25 (1,4)	13 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	86 (4,8)	57 (3,1)
Diarrhoe	41 (2,3)	14 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	45 (2,5)	54 (3,0)
Fieber	26 (1,5)	37 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	125 (7,0)	111 (6,1)
Pneumonie	14 (0,8)	18 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	24 (1,3)	18 (1,0)
Untersuchungen	19 (1,1)	13 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (1,7)	13 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (1,4)	16 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (1,2)	26 (1,4)
Gefaesserkrankungen	16 (0,9)	19 (1,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
APHINITY		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3; 2. Datenschnitt: 19.06.2019)	1141 (64,0)	1055 (57,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	579 (32,5)	539 (29,6)
Anaemie	120 (6,7)	86 (4,7)
Febrile Neutropenie	212 (11,9)	190 (10,4)
Leukopenie	79 (4,4)	97 (5,3)
Neutropenie	300 (16,8)	284 (15,6)
Thrombozytopenie	17 (1,0)	23 (1,3)
Herzerkrankungen	28 (1,6)	24 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	268 (15,0)	170 (9,3)
Diarrhoe	168 (9,4)	71 (3,9)
Uebelkeit	36 (2,0)	43 (2,4)
Stomatitis	38 (2,1)	18 (1,0)
Erbrechen	30 (1,7)	33 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	126 (7,1)	123 (6,8)
Asthenie	22 (1,2)	34 (1,9)
Ermuedung	69 (3,9)	49 (2,7)
Schleimhautentzuendung	23 (1,3)	12 (0,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	123 (6,9)	123 (6,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	30 (1,7)	30 (1,6)
Untersuchungen	293 (16,4)	297 (16,3)
Auswurfraction verkleinert	29 (1,6)	30 (1,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	180 (10,1)	187 (10,3)
Thrombozytenzahl vermindert	19 (1,1)	10 (0,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	91 (5,1)	65 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	89 (5,0)	47 (2,6)
Dehydratation	17 (1,0)	3 (0,2)
Hypokaliaemie	33 (1,9)	14 (0,8)
Hypomagnesiaemie	17 (1,0)	1 (< 0,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	33 (1,9)	55 (3,0)
Arthralgie	13 (0,7)	20 (1,1)

Tabelle 28: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
Myalgie	13 (0,7)	21 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	80 (4,5)	60 (3,3)
Synkope	19 (1,1)	13 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	17 (1,0)	11 (0,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	32 (1,8)	36 (2,0)
Menstruation unregelmässig	19 (1,1)	21 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (1,3)	22 (1,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	63 (3,5)	36 (2,0)
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	20 (1,1)	6 (0,3)
Gefaesserkrankungen	40 (2,2)	55 (3,0)
Hypertonie	23 (1,3)	32 (1,8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
APHINITY		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (2. Datenschnitt: 19.06.2019)	219 (12,3)	219 (12,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (0,8)	18 (1,0)
Anaemie	3 (0,2)	3 (0,2)
Febrile Neutropenie	6 (0,3)	5 (0,3)
Leukopenie	0 (0)	6 (0,3)
Neutropenie	2 (0,1)	5 (0,3)
Thrombozytopenie	2 (0,1)	5 (0,3)
Herzerkrankungen	27 (1,5)	27 (1,5)
Angina pectoris	0 (0)	3 (0,2)
Herzinsuffizienz	22 (1,2)	12 (0,7)
Myokardinfarkt	0 (0)	2 (0,1)
Palpitationen	1 (< 0,1)	2 (0,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Vertigo	2 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	42 (2,4)	15 (0,8)
Obstipation	0 (0)	2 (0,1)
Diarrhoe	26 (1,5)	6 (0,3)
Uebelkeit	3 (0,2)	2 (0,1)
Stomatitis	4 (0,2)	0 (0)
Erbrechen	4 (0,2)	1 (< 0,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (0,8)	20 (1,1)
Asthenie	2 (0,1)	4 (0,2)
Brustkorbschmerz	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Ermuedung	5 (0,3)	7 (0,4)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (< 0,1)	3 (0,2)
Oedem	0 (0)	2 (0,1)
Fieber	2 (0,1)	2 (0,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (< 0,1)	3 (0,2)
Leberfunktion anomal	1 (< 0,1)	2 (0,1)
Erkrankungen des Immunsystems	11 (0,6)	5 (0,3)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	4 (0,2)	0 (0)

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
	Ueberempfindlichkeit	5 (0,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	15 (0,8)	14 (0,8)
Pneumonie	2 (0,1)	3 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (< 0,1)	7 (0,4)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	4 (0,2)
Untersuchungen	42 (2,4)	64 (3,5)
Alaninaminotransferase erhoecht	1 (< 0,1)	8 (0,4)
Aspartataminotransferase erhoecht	2 (0,1)	6 (0,3)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoecht	0 (0)	2 (0,1)
Bilirubin im Blut erhoecht	2 (0,1)	0 (0)
Laktatdehydrogenase im Blut erhoecht	0 (0)	2 (0,1)
Auswurfraction verkleinert	32 (1,8)	47 (2,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (0,1)	2 (0,1)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (0,1)	3 (0,2)
Transaminasen erhoecht	0 (0)	2 (0,1)
Gewicht erniedrigt	2 (0,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	8 (0,4)	3 (0,2)
Dehydratation	3 (0,2)	0 (0)
Hypokaliaemie	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Hypomagnesiaemie	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (0,2)	5 (0,3)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0 (0)	3 (0,2)
Schmerz in einer Extremitaet	2 (0,1)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,1)	4 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	50 (2,8)	38 (2,1)
Hirnblutung	2 (0,1)	0 (0)
Kopfschmerzen	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Periphere Neuropathie	13 (0,7)	9 (0,5)
Paraesthesie	8 (0,4)	6 (0,3)
Periphere sensorische Neuropathie	15 (0,8)	17 (0,9)
Polyneuropathie	5 (0,3)	2 (0,1)

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
Psychiatrische Erkrankungen	1 (< 0,1)	6 (0,3)
Schlaflosigkeit	0 (0)	2 (0,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,1)	3 (0,2)
Akute Nierenschädigung	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (0,4)	14 (0,8)
Dyspnoe	0 (0)	6 (0,3)
Pneumonitis	3 (0,2)	2 (0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	22 (1,2)	10 (0,5)
Nageltoxizität	2 (0,1)	0 (0)
Onycholyse	0 (0)	2 (0,1)
Palmar-plantares Erythroderma	4 (0,2)	2 (0,1)
Pruritus	2 (0,1)	2 (0,1)
Ausschlag	6 (0,3)	1 (< 0,1)
Gefäßerkrankungen	1 (< 0,1)	2 (0,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		