

I 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 Fixdosiskombination Pertuzumab/Trastuzumab (in Kombination mit Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2022 übermittelt.

Die Befristung erfolgte, da für die Studie APHINITY weitere klinische Daten (insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven) vom geplanten Datenschnitt ca. 5 Jahre nach der Primäranalyse erwartet wurden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der subkutan (s. c.) verabreichten Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab (im Weiteren als Pertuzumab/Trastuzumab [s. c.] bezeichnet) zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 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 des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

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.</p> <p>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, jedoch können potenzielle Vor- und Nachteile der subkutan applizierten Fixkombination gegenüber der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab für patientenrelevante Endpunkte somit nicht berücksichtigt werden. In der Nutzenbewertung A21-11 wurde bereits festgestellt, dass die Ergebnisse der Studie APHINITY auf die Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) übertragen werden können und die Studie APHINITY somit zur Nutzenbewertung geeignet ist.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

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 (eine Patientin wurde aufgrund von vorsätzlichen Falschangaben nach der Randomisierung ausgeschlossen) 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. Hormonrezeptorpositive 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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie APHINITY als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Rezidive, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere unerwünschte Ereignisse (UEs), Abbruch wegen UEs sowie weitere spezifische UEs als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nicht beurteilbar ist, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen adäquate antineoplastische Folgetherapien erhalten haben. Für die Ergebnisse von Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23 (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.

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 zum Gesamtüberleben zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie für diesen Endpunkt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) in beiden Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie 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. Es 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. Es 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. Es 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. Es 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. Es 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. Es 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. Es 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

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Es 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 3. Datenschnitt (10.01.2022) 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 vorliegende Datensituation als Annäherung an den deutschen Versorgungskontext maßgeblichen 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 höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Für folgende UEs zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + 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, UEs), Pruritus (PT, UEs)

Es 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. Es 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. Es 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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der subkutan verabreichten Fixdosiskombination Pertuzumab/Trastuzumab (in

Kombination mit Chemotherapie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive und mehrere negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes oder eines Hinweises.

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 Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen geringen und für Rezidive einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für ein spezifisches UE zeigt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden, zudem zeigen sich 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.
- 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).

Insgesamt überwiegen zum 3. Datenschnitt für beide Altersgruppen die positiven Effekte, insbesondere durch die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben und bei den Rezidiven. Es ergibt sich daher für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Studie APHINITY wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie lediglich 8 männliche Patienten eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 sowie auf männliche Patienten übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; s. c.: subkutan</p>		

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