



IQWiG-Berichte – Nr. 1483

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

Dossierbewertung

Auftrag: A22-102
Version: 1.0
Stand: 23.12.2022

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

29.09.2022

Interne Auftragsnummer

A22-102

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

- Volker Heilmann, Praxis Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabelle Paulußen
- Katharina Frangen
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Philip Kranz
- Jona Lilienthal
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Pertuzumab, Trastuzumab, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT01358877

Keywords

Pertuzumab, Trastuzumab, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01358877

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Verabreichung ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung 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.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.01.2021 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.07.2021 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2022 aus [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pertuzumab/Trastuzumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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.

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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.

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

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

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 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
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und 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 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis.....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.18
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.18
I 3.2 Studiencharakteristika	I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.33
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.33
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.36
I 4.3 Ergebnisse	I.38
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.51
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.59
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.59
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.69
I 6 Literatur	I.73
I Anhang A Suchstrategien	I.76
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven	I.77
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.78
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.92

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie	I.8
Tabelle 3: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie	I.16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie.....	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie.....	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie.....	I.22
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	I.27
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	I.28
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	I.30
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	I.31
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	I.34
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	I.37
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	I.39
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten).....	I.42

Tabelle 16: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	I.45
Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	I.52
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	I.60
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie	I.70
Tabelle 20: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.72
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	I.79
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	I.86
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	I.87
Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)	I.89

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie APHINITY	I.24
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, 3. Datenschnitt (10.01.2022)	I.77
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, 3. Datenschnitt (10.01.2022)	I.77

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BICR	unabhängige zentrale Überprüfung (Blinded independent central Review)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
iDFS	Invasive Disease-free Survival (invasiv-krankheitsfreies Überleben)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LVEF	linksventrikuläre Auswurffraktion
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

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.

I 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 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 4 dargestellte Fragestellung.

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, jedoch können potenzielle Vor- oder 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 [5] 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.

I 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 18.07.2022)
- bibliografische Recherche zu Pertuzumab/Trastuzumab (letzte Suche am 18.07.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pertuzumab/Trastuzumab (letzte Suche am 18.07.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pertuzumab/Trastuzumab (letzte Suche am 18.07.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pertuzumab (letzte Suche am 24.10.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 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 ^c	ja	nein	ja [6,7]	ja [8-12]	ja [3,13,14]

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 weitere öffentlich verfügbare Quellen
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.
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 (Nutzenbewertung A18-41 [15] und zugehöriges Addendum A18-76 [16]) sowie der Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) (Nutzenbewertung A21-11 [5]) herangezogen. Für die Nutzenbewertung ist nur eine Teilpopulation (Population mit hohem Rezidivrisiko: nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung) der Studie relevant.

I 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	Studien-design	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 mit ECOG-PS 0 oder 1, die eine adjuvante Therapie erhalten	<p>Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 2400)</p> <p>Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 2404)</p> <p>davon relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, da nodalpositiv oder HR-negativ^c):</p> <p>Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (n = 1811)</p> <p>Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (n = 1823)</p>	<p>Operation bis Beginn der Behandlung: maximal 8 Wochen</p> <p>Behandlung bis zum Rezidiv, UEs, Rückzug der Einverständniserklärung, Entscheidung der Ärztin / des Arztes, maximal bis 64 Wochen^d</p> <p>Beobachtung^e: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie^f</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^g:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 19.12.2016 (primärer Datenschnitt) ▪ 19.06.2019 (2. OS-Interimsanalyse) ▪ 10.01.2022 (3. OS-Interimsanalyse) 	<p>primär: invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben (DFS), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

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

Studie	Studien- design	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. Bei Behandlung mit der Anthrazyklinfreien Chemotherapie beträgt die maximale Behandlungsdauer 52 Wochen.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Die Studie endet ungefähr 15 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>g. Zusätzlich wurden 2 Datenschnitte für Sicherheitsendpunkte am 30.11.2012 und 22.02.2013 und ein Datenschnitt für den 3-Monats-Safety-Report am 15.05.2017 durchgeführt.</p> <p>DFS: krankheitsfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

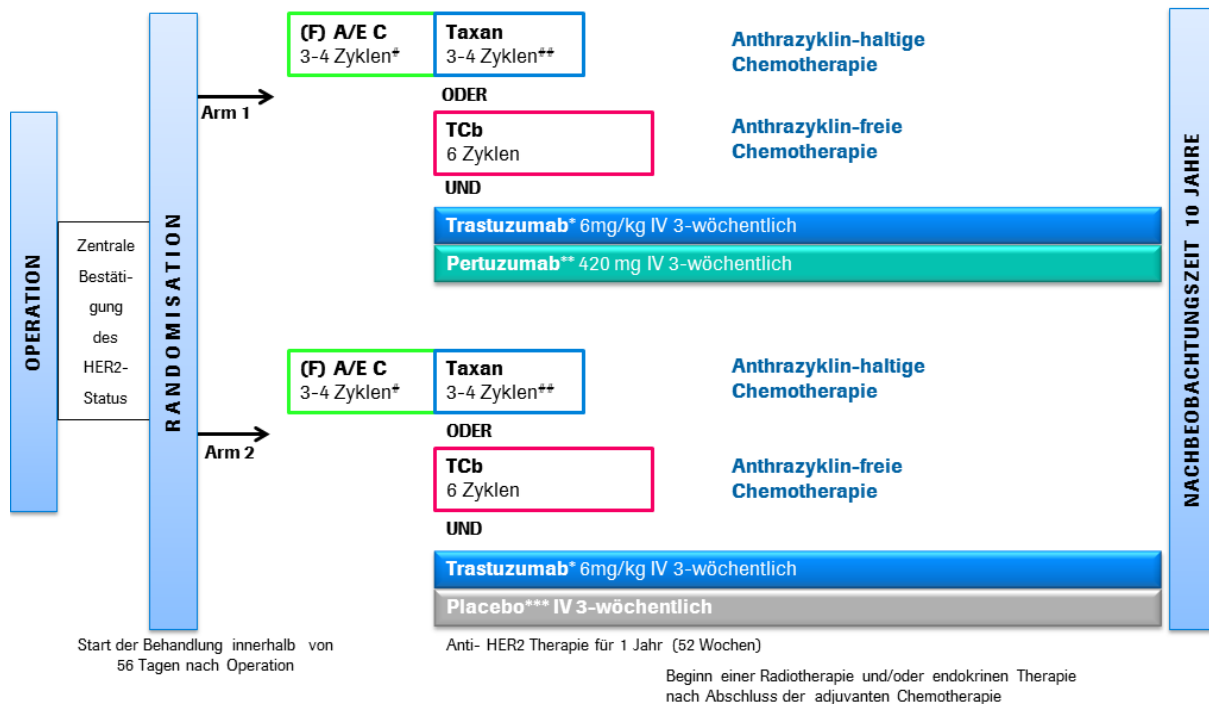
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (mehrsseitige Tabelle)

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		
Mögliche Chemotherapien (beide Behandlungsarme)		
<u>Anthrazyklinhaltige Chemotherapie^b:</u>		
<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 		
<u>Anthrazyklinfreie Chemotherapie^d:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Zyklen Docetaxel + Carboplatin i. v., q3w 		
Vor- und Begleitbehandlung		
<u>Verbotene Vortherapien:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-HER2-Therapien ▪ systemische Chemotherapien ▪ Strahlentherapien 		
<u>Verbotene Begleittherapien (bis zum Rezidiv):</u>		
<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 ▪ Östrogensatztherapie 		
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 (mehrsseitige 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 (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. Dabei wurde nach Nodalstatus, Art des adjuvanten Chemotherapie regimes, Hormonrezeptorstatus, geografischer Region und Protokollversion stratifiziert (ab Protokollversion B erfolgte kein Einschluss nodalnegativer Patientinnen und Patienten mehr).



A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; 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 [17]. Dies traf auf etwa 3 Viertel der Studienpopulation zu. Der pU stellt in Modul 4 A 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. Hormonrezeptor-positive 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 Dossier 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 Auswurffraktion (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 A nicht vor (siehe dazu auch weiter unten). 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 Dossier 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 6 Datenschnitte vor (30.11.2012, 22.02.2013, 19.12.2016, 15.05.2017, 19.06.2019, 10.01.2022). 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 angefordert wurde.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen zu folgenden 3 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 (OS), 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
- 3. Datenschnitt (10.01.2022, 3. OS-Interimsanalyse): a priori geplante Analyse, ca. 5 Jahre nach der Primäranalyse, zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen

Für die Nutzenbewertung zieht der pU für alle patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Auswertungen zum 1. Datenschnitt (19.12.2016) heran. Die anderen Endpunkte der Kategorie Morbidität, sowie die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen basieren auf dem 3. Datenschnitt (10.01.2022).

Für die Nutzenbewertung wird der jeweils aktuellste Datenschnitt herangezogen. Somit basieren die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität (Rezidive) sowie Nebenwirkungen auf dem 3. Datenschnitt (10.01.2022). Zur Analyse der Morbidität (Symptomatik) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird 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.

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 15 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten
Morbidität	
Rezidive	bis 15 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten
Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	nach letzter Dosis der Studienmedikation in der Follow-up-Phase bis Monat 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 bis Monat 36 (jeweils ± 28 Tage) nach Studienbeginn
Nebenwirkungen	
UEs	bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^a
<p>a. Ausgenommen hiervon sind SUE, 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 UEs wurden bis zu ihrer 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 des Gesamtüberlebens sowie der Rezidive wurde nach der Nutzenbewertung A21-11 in Protokollversion E von 10 Jahre auf 15 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten erhöht.

Die Beobachtung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgte zwar nicht über den gesamten Studienzeitraum, immerhin aber bis 36 Monate nach Randomisierung. Bei einer geplanten Studiendauer von ca. 15 Jahren sind diese Beobachtungszeiten im Vergleich zum Gesamtüberleben dennoch deutlich verkürzt.

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 sowie Studien- / Therapieabbruch – 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 / < 1	> 99 / < 1
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	1252 (69)	1255 (69)
schwarz	25 (1)	31 (2)
asiatisch	477 (26)	484 (27)
sonstige	52 (3)	51 (3)
geografische Region, n (%)		
USA / Kanada	265 (15)	260 (14)
Westeuropa	827 (46)	822 (45)
Asien-Pazifik	490 (27)	512 (28)
Lateinamerika	43 (2)	47 (3)
andere	186 (10)	182 (10)
weiblicher Reproduktionsstatus, n (%)		
prämenopausal	873 (48)	885 (49)
postmenopausal	933 (52)	929 (51)
unbekannt	3 (< 1)	2 (< 1)
Hormonrezeptorstatus, n (%)		
negativ (ER und PgR-negativ)	864 (48)	858 (47)
positiv (ER und / oder PgR-positiv)	947 (52)	965 (53)
Nodalstatus, n (%)		
N0 und Tumor ≤ 1 cm	51 (3)	43 (2)
N0 und Tumor > 1 cm	257 (14)	278 (15)
N1-3 positive Lymphknoten	907 (50)	900 (49)
N ≥ 4 positive Lymphknoten	596 (33)	602 (33)
Art der adjuvanten Chemotherapie, n (%)		
anthrazyklinhaltig	1439 (79)	1448 (79)
anthrazyklinfrei	372 (21)	375 (21)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – 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
lokoregionäre Radiotherapie (nach adjuvanter Chemotherapie), n (%)	1347 (74)	1350 (74)
Therapieabbruch, n (%) ^b	278 (15)	241 (13)
Behandlungsphase abgeschlossen, n (%)	1533 (85)	1582 (87)
Studienabbruch, n (%) ^c	470 (26) ^d	532 (29) ^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. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: unerwünschtes Ereignis (47 % vs. 49 %), Patientenwunsch (14 % vs. 15 %), Non-Compliance (12 % vs. 10 %).</p> <p>c. Während der Follow-up-Phase bis zum 3. Datenschnitt; Angaben ohne Todesfälle. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Rezidiv (34 % vs. 44 %), Patientenwunsch (38 % vs. 31 %), Lost to follow-up (12 % vs. 11 %). Die Gesamtzahl der Studienabbrecher geht aus Modul 4 A nicht hervor.</p> <p>d. eigene Berechnung der Prozentangabe</p> <p>ER: Östrogenrezeptor; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; 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 Tumorgöße 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 im Dossier 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 [18].

Bei etwa 14 % der Patientinnen und Patienten wurde die Therapie mit Pertuzumab oder Placebo nicht zu Ende geführt. Ca. 28 % der Patientinnen und Patienten 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 ^b und Rezidive		
Median [Min; Max]	99,7 [0; 120,1]	99,8 [0; 117,3]
Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	36 [0; 36] ^c	36 [0; 36] ^c
Anzahl der Patientinnen und Patienten in der letzten Auswertung zu Monat 36 (%) ^d	1327 (73)	1298 (71)
Nebenwirkungen ^e		
Median [Min; Max]	14,9 [0,1; 18,5] ^f	15,0 [0; 112,8] ^f
Anzahl Patientinnen und Patienten, die die Anti- HER2-Behandlung vollendet haben (%)	1533 (85)	1582 (87)
<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 [15]).</p> <p>b. Die Beobachtungsdauer ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod oder bis zum 3. Datenschnitt, sofern die Patientin bzw. der Patient zu diesem Zeitpunkt noch am Leben war.</p> <p>c. Eigene Berechnung anhand der Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die zu den Erhebungszeitpunkten Daten vorlagen.</p> <p>d. Eigene Berechnung, Angabe bezieht sich auf den EORTC-Fragebogen mit geringster Rücklaufquote zu Monat 36.</p> <p>e. Angaben für UEs, die bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation erhoben wurden. In der Follow-up-Phase beträgt die Nachbeobachtungszeit zum 3. Datenschnitt 99,9 (0,1; 120,1) vs. 99,7 (0; 117,3) Monate für die Safety-Population.</p> <p>f. Die Angabe bezieht sich auf die Safety-Population der Studie (1783 vs. 1822 Patientinnen und Patienten).</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</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.

Die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben ist im Median fast 3-mal so lang wie die Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte und fast 7-mal so lang wie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen. Somit sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben deutlich verkürzt. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

Angaben zu Folgetherapien

Gemäß den Studienunterlagen konnten Folgetherapien nach dem Auftreten eines Rezidivs ohne Einschränkungen verabreicht werden und sollten im elektronischen Prüfbogen (eCRF) notiert werden. Der pU legt jedoch in seinem Dossier keine entsprechenden Auswertungen zu Folgetherapien vor.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben werden nicht nur durch die initiale Studienmedikation, sondern auch durch die nach einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst. Der Einsatz adäquater Folgetherapien ist daher von großer Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben. Für die Studie APHINITY ist aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nicht beurteilbar, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen eine adäquate Folgetherapie erhalten haben. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

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.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 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 Dossier (Modul 4 A) 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	Weitere 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. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs herangezogen.

Die Diagnose eines Rezidivs oder 2. primären Tumors beruhte dabei auf der Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers – eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung (BICR)

war nicht vorgesehen. Eine Beurteilung mittels BICR wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) explizit empfohlen [19]. Die fehlende Auswertung mittels BICR bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz.

Responderanalysen zu den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BR23 Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [20,21] 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 seine Zusatzmodule 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 Begründung siehe [22]).

In der Studie APHINITY wurden die jeweiligen Anteile der Responder zu verschiedenen ausgewählten Zeitpunkten ausgewertet, wobei Responder von früheren Zeitpunkten nicht berücksichtigt wurden (u. a. Ende der Taxantherapie, Ende der Anti-HER2-Therapie, 18-Monats-Follow-up und 36-Monats-Follow-up; siehe dazu auch Modul 4 A [23] zur Nutzenbewertung von Pertuzumab [A18-41]). Der pU stellt, basierend auf der Nutzenbewertung zu A18-41 [15] in Modul 4 A Auswertungen zu 2 ausgewählten Zeitpunkten (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 und A21-11, diese Zeitpunkte zur Nutzenbewertung herangezogen. Die hier dargestellten Ergebnisse sind identisch zu denen in den vorangegangenen Nutzenbewertungen A18-41 und A21-11, da weiterhin die Auswertungen zum 1. Datenschnitt (19.12.2016) herangezogen werden (zur Begründung für die Verwendung des 1. Datenschnitts siehe Abschnitt I 3.2).

Anmerkungen zu Nebenwirkungen

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen umfassten laut Studienprotokoll den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 28 Tage. In der anschließenden Follow-up-Phase wurden nur noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die als mit der Behandlung in Verbindung stehend angesehen wurden, sowie kardiale Ereignisse und sekundäre Krebserkrankungen (ohne Mammakarzinom) erfasst. Gemäß den Angaben in Modul 4 A beinhaltet der Analysezeitraum für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ausschließlich die doppelblinde Behandlungsphase mit der zugehörigen 28 Tage Nachbeobachtungszeit.

Zum 1. Datenschnitt (19.12.2016) hatten alle Patientinnen und Patienten die Behandlungsphase mit der darüber hinausgehenden 28 Tage Nachbeobachtung abgeschlossen und somit lag bereits

damals für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ein vollständiger Datensatz vor (siehe Abschnitt I 3.2). In der Dossierbewertung A21-11 wurden dennoch zwischen 1. und 2. Datenschnitt geringfügige quantitative Abweichungen in den Ereigniszahlen bei den übergeordneten Endpunkten zu Nebenwirkungen sowie bei einigen UEs / SUEs auf SOC- und PT-Ebene festgestellt. Die aktualisierte Auswertung zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) weist teilweise erneut geringfügige quantitative Abweichungen in den Ereignisanzahlen im Vergleich zum 2. Datenschnitt auf. Es ist weiterhin unklar, wie diese Abweichungen zustande kommen. In der Stellungnahme zur Nutzenbewertung A21-11 hat der pU beschrieben, dass laut Protokoll sowohl UEs jeglichen Schweregrads als auch SUEs, für die ein kausaler Zusammenhang zur Therapie angenommen wird, nach Behandlungsende zuzüglich 28 Tage weiterhin erfasst werden und sich die beschriebenen Abweichungen zwischen den Auswertungen zum 1. und 2. Datenschnitt dadurch erklären ließen [24]. Die Aussage des pU zur verlängerten Nachbeobachtung für UEs jeglichen Schweregrads in der Stellungnahme entspricht jedoch nicht den Angaben in den Studienunterlagen (siehe oben und Tabelle 8). Allerdings liegen in Anhang G des Modul 4 A Auswertungen zu UEs jeglichen Schweregrads nach Behandlungsende vor, wobei unklar bleibt, warum diese UEs jeglichen Schweregrads nach Abschluss der 28-tägigen Nachbeobachtung abweichend von den Vorgaben im Studienprotokoll erhoben wurden. Dass selektiv Ereignisse mit potenziellem Kausalzusammenhang zur Therapie in die Auswertung eingehen (wie vom pU in seiner Stellungnahme beschrieben), wäre darüber hinaus für die Nutzenbewertung nicht sachgerecht und widerspricht den Angaben zum Analysezeitraum in Modul 4 A. Da es sich bei den Auswertungen zwischen den 3 Datenschnitten jeweils nur um geringfügige quantitative Abweichungen handelt, werden die Ergebnisse zu den Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen zum 3. Datenschnitt trotz der beschriebenen Unklarheiten zur Nutzenbewertung herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen in den Dossierbewertungen A18-41 und A21-11 [5,15].

I 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 hormonrezeptorneegative 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	Weitere spezifische UEs ^{b, d}
APHINITY	N	H ^e	N ^f	H ^g	H ^g	N	N	N	N

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

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

c. Behandlungsabbruch einer Wirkstoffkomponente (Chemotherapie, Trastuzumab, Pertuzumab oder Placebo)

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).

e. fehlende Angaben zu den bei den Patientinnen und Patienten eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien (siehe weitere Erläuterung im Abschnitt I 3.2).

f. Für die Rezidivrate liegt aufgrund des hohen Anteils an Studienabbrechern und daraus resultierenden unvollständigen Beobachtungszeiten ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Da jedoch die Anteile an Studienabbrechern 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.

g. Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden

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

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Rezidive, SUEs, schwere 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 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.

I 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 dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	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 (3. Datenschnitt: 10.01.2022)					
Gesamtüberleben	1811	140 (7,7) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	1823	175 (9,6) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	HR ^a : 0,798 [0,638; 0,996]; 0,046
Morbidität (3. Datenschnitt: 10.01.2022)					
Rezidive					
Rezidivrate ^b	1811	256 (14,1)	1823	347 (19,0)	0,74 [0,64; 0,86]; < 0,001 ^c
ipsilaterales invasives lokales Mammakarzinom- rezidiv	1811	16 (6,3) ^d	1823	38 (11,0) ^d	–
ipsilaterales invasives regionäres Mammakarzinom- rezidiv	1811	11 (4,3) ^d	1823	14 (4,0) ^d	–
Fernrezidiv	1811	132 (51,6) ^d	1823	174 (50,1) ^d	–
kontralaterales invasives Mammakarzinom	1811	22 (8,6) ^d	1823	25 (7,2) ^d	–
sekundäres Primärkarzinom (kein Mammakarzinom)	1811	43 (16,8) ^d	1823	52 (15,0) ^d	–
DCIS (ipsilateral oder kontralateral)	1811	7 (2,7) ^d	1823	16 (4,6) ^d	–
Tod jedweder Ursache	1811	25 (9,8) ^d	1823	28 (8,1) ^d	–
krankheitsfreies Überleben ^c	1811	256 (14,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	1823	347 (19,0) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	HR ^a : 0,72 [0,62; 0,85]; < 0,001

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	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 (3. Datenschnitt: 10.01.2022)^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	1142 (64,0)	1822	1056 (58,0)	1,11 [1,05; 1,16]; < 0,001 ^h
Abbruch wegen UEs ⁱ	1783	220 (12,3)	1822	219 (12,0)	1,03 [0,86; 1,22]; 0,770 ^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	261 (14,6)	1822	163 (8,9)	1,64 [1,36; 1,97]; < 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 [1,00; 2,06]; 0,047 ^c
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) ^g	1783	92 (5,2)	1822	65 (3,6)	1,45 [1,06; 1,97]; 0,019 ^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, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptorneegative Patientinnen und Patienten) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	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 [25])</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. bzw. 2. Datenschnitt, Ursachen unklar (siehe Abschnitt I 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; 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; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; 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) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	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 ^a
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) (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 (%)	
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 [25])</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
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

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 (%)	
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 das Gesamtüberleben und 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 für bzw. auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 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 Kapitel I 5).

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 (siehe dazu auch Abschnitt I 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. 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. 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. 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

Unerwünschte Ereignisse der unterschiedlichen Darreichungsformen

In der Nutzenbewertung A21-11 wurde festgestellt, dass die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen der Studie APHINITY auf die Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) übertragen werden können [5].

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 (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 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 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.

I 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 Tumorgröße (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 Modul 4 A 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 Patientinnen und Patienten und / oder in den Responderanalysen weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden. Dies entspricht nicht den Methoden des IQWiG [20]. 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.

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 einer 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 (1. Datenschnitt: 19.12.2016)						
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 (1. Datenschnitt: 19.12.2016)						
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) (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
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
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

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
Nebenwirkungen (3. Datenschnitt: 10.01.2022)						
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	518 (63,6)	824	520 (63,1)	1,01 [0,94; 1,09]	0,824
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
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; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidität

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. Es 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. Es 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. Es 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. Es 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. Es 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. In der vorliegenden Datensituation wird in Annäherung an den deutschen Versorgungskontext maßgeblich die Region Westeuropa betrachtet. 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. Es 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 ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es 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.

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. In der vorliegenden Datensituation wird in Annäherung an den deutschen Versorgungskontext maßgeblich die Region Westeuropa betrachtet. 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. In der vorliegenden Datensituation wird in Annäherung an den deutschen Versorgungskontext maßgeblich die Region Westeuropa betrachtet. 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. In der vorliegenden Datensituation wird in Annäherung an den deutschen Versorgungskontext maßgeblich die Region Westeuropa betrachtet, 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. In der vorliegenden Datensituation wird in Annäherung an den deutschen Versorgungskontext maßgeblich die Region Westeuropa betrachtet, für diese liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es 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. Es 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. Es 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.

I 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 [20].

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.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 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

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung 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.

Es liegen keine Informationen vor, die eine Zuordnung in eine Schweregradkategorie für die Symptomatik, 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.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptorneegative 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: 0,798 [0,638; 0,996] p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität $0,95 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Morbidität		
Rezidive	14,1 % vs. 19,0 % RR: 0,74 [0,64; 0,86] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_0 < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Krankheitsfreies Überleben	14,1 % vs. 19,0 % HR: 0,72 [0,62; 0,85] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
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 $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ 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) (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
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 $0,80 \leq KI_o < 0,90$ 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) (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
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 $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ 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 % RR: 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 ₀ < 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) (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
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 ≤ KI ₀ < 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 ≤ KI ₀ < 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	63,6 % vs. 63,1 % RR: 1,01 [0,94; 1,09] p = 0,824	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	12,3 % vs. 12,0 % RR: 1,03 [0,86; 1,22] p = 0,770	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)	14,6 % vs. 8,9 % RR: 1,64 [1,36; 1,97] 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 hormonrezeptorneegative 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
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)	5,2 % vs. 3,6 % RR: 1,45 [1,06; 1,97] RR: 0,69 [0,51; 0,94] ^c p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	4,99 % 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: beträchtlich

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 Knochenkrankungen (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; n. e.: nicht erreicht; 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>		

I.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 (mehrseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering 	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidive: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich 	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
–	Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen (Ende der Anti-HER2-Therapie): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter \geq 65: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ Appetitlosigkeit (Ende der Anti-HER2-Therapie): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter \geq 65: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rollenfunktion (36-Monats-Follow-up): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter $<$ 65: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ emotionale Funktion (36-Monats-Follow-up): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ körperliche Funktion (Ende der Anti-HER2-Therapie): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter \geq 65: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs (schwere UEs): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UEs (SUEs): <ul style="list-style-type: none"> - Herzinsuffizienz: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ spezifische UEs (schwere UEs): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Stomatitis: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: <ul style="list-style-type: none"> - 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

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

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pruritus: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 ≥ 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 ≥ 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 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	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>		

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.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz) [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4928/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 13.12.2022]. 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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-11_pertuzumab-trastuzumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
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, 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 1116688; study BO25126 (APHINITY); Update Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
8. 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>.

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. 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.
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. 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>.
13. 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>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie) [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/645/>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 30.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-41_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab (Mammakarzinom); Addendum zum Auftrag A18-41 [online]. 2018 [Zugriff: 30.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-76_Pertuzumab_Addendum-zum-Auftrag-A18-41_V1-0.pdf.
17. Roche. PHESGO [online]. 2022 [Zugriff: 30.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

18. 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.
19. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials [online]. 2012 [Zugriff: 30.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-40_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
23. 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>.
24. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1096: Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) [online]. 2021 [Zugriff: 30.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8023/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_ZD.pdf.
25. 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).

I Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov***

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(pertuzumab OR RG-1273) AND AREA[ConditionSearch] (breast OR mamma)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(pertuzumab* OR RG-1273 OR RG1273 OR (RG 1273)) AND (mamma* OR breast*)

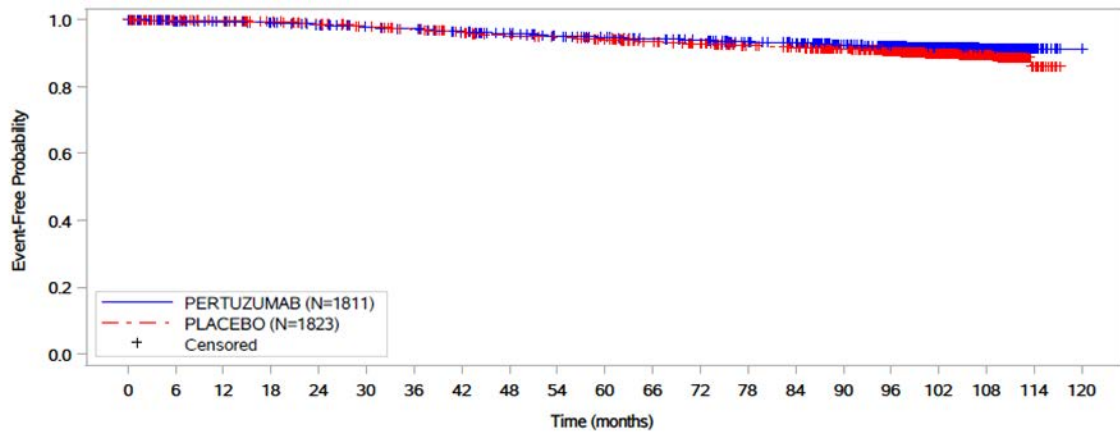
3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(pertuzumab OR RG-1273 OR RG1273 OR RG 1273) AND (mamma OR breast)

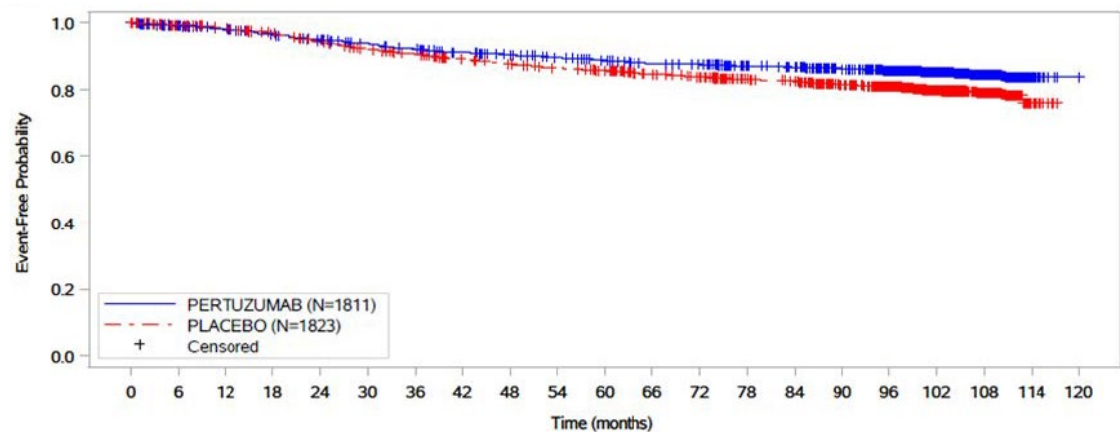
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven



Patients at risk	1811	1753	1739	1720	1704	1682	1668	1645	1622	1595	1582	1564	1552	1517	1503	1437	1358	722	511	23	1	
PERTUZUMAB	1823	1782	1771	1752	1729	1707	1684	1650	1629	1616	1594	1556	1536	1499	1481	1435	1356	702	487	27	NE	
Patients censored																						
PERTUZUMAB	0	48	61	74	80	91	94	104	118	129	138	148	155	181	190	247	320	953	1160	1648	1670	
PLACEBO	0	37	46	60	71	80	89	105	111	117	125	152	163	191	198	238	307	953	1165	1621	NE	

Clinical cut-off: 10/JAN/2022

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, 3. Datenschnitt (10.01.2022)



Patients at risk	1811	1743	1714	1674	1641	1609	1578	1548	1525	1502	1477	1453	1443	1400	1387	1315	1236	635	468	18	1	
PERTUZUMAB	1823	1766	1742	1704	1648	1604	1568	1528	1498	1471	1449	1401	1378	1331	1314	1254	1175	601	423	15	NE	
Patients censored																						
PERTUZUMAB	0	50	63	74	79	92	95	108	119	129	138	149	154	188	196	259	333	928	1089	1537	1554	
PLACEBO	0	42	51	63	71	79	88	103	108	115	123	154	164	199	207	251	320	882	1056	1461	NE	

Clinical cut-off: 10/JAN/2022

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, 3. Datenschnitt (10.01.2022)

I Anhang C 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 werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 2 Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
SOC^b		
PT^b		
APHINITY		
Gesamtrate UEs (3. Datenschnitt: 10.01.2022)	1782 (> 99,9)	1813 (99,5)
Blood and lymphatic system disorder	942 (52,8)	885 (48,6)
Anaemia	504 (28,3)	433 (23,8)
Febrile neutropenia	212 (11,9)	190 (10,4)
Granulocytopenia	15 (0,8)	19 (1,0)
Leukopenia	167 (9,4)	189 (10,4)
Neutropenia	468 (26,2)	431 (23,7)
Thrombocytopenia	75 (4,2)	67 (3,7)
Cardiac disorder	208 (11,7)	198 (10,9)
Cardiac failure	25 (1,4)	13 (0,7)
Palpitations	77 (4,3)	79 (4,3)
Tachycardia	44 (2,5)	32 (1,8)
Ear and labyrinth disorder	122 (6,8)	131 (7,2)
Tinnitus	29 (1,6)	30 (1,6)
Vertigo	57 (3,2)	64 (3,5)
Endocrine disorder	17 (1,0)	24 (1,3)
Eye disorder	455 (25,5)	452 (24,8)
Dry eye	93 (5,2)	80 (4,4)
Lacrimation increased	228 (12,8)	247 (13,6)
Vision blurred	40 (2,2)	44 (2,4)
Visual impairment	37 (2,1)	21 (1,2)
Gastrointestinal disorder	1687 (94,6)	1630 (89,5)
Abdominal discomfort	18 (1,0)	27 (1,5)
Abdominal distension	56 (3,1)	41 (2,3)
Abdominal pain	200 (11,2)	189 (10,4)
Abdominal pain upper	175 (9,8)	156 (8,6)
Angular cheilitis	18 (1,0)	14 (0,8)
Aphthous ulcer	26 (1,5)	21 (1,2)
Constipation	506 (28,4)	548 (30,1)
Diarrhoea	1255 (70,4)	824 (45,2)
Dry mouth	107 (6,0)	102 (5,6)
Dyspepsia	243 (13,6)	246 (13,5)
Dysphagia	56 (3,1)	44 (2,4)
Flatulence	33 (1,9)	32 (1,8)

Tabelle 21: 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
	Gastritis	44 (2,5)
Gastrointestinal pain	19 (1,1)	9 (0,5)
Gastrooesophageal reflux disease	90 (5,0)	82 (4,5)
Haemorrhoidal haemorrhage	23 (1,3)	16 (0,9)
Haemorrhoids	134 (7,5)	96 (5,3)
Mouth ulceration	53 (3,0)	59 (3,2)
Nausea	1233 (69,2)	1187 (65,1)
Oesophagitis	24 (1,3)	17 (0,9)
Oral pain	27 (1,5)	34 (1,9)
Rectal haemorrhage	24 (1,3)	17 (0,9)
Stomatitis	515 (28,9)	430 (23,6)
Toothache	38 (2,1)	43 (2,4)
Vomiting	605 (33,9)	566 (31,1)
General disorders and administration site condition	1500 (84,1)	1476 (81,0)
Asthenia	380 (21,3)	367 (20,1)
Axillary pain	30 (1,7)	22 (1,2)
Chest discomfort	26 (1,5)	33 (1,8)
Chest pain	51 (2,9)	56 (3,1)
Chills	70 (3,9)	77 (4,2)
Face oedema	24 (1,3)	33 (1,8)
Fatigue	866 (48,6)	806 (44,2)
Influenza like illness	100 (5,6)	91 (5,0)
Malaise	55 (3,1)	73 (4,0)
Mucosal dryness	32 (1,8)	22 (1,2)
Mucosal inflammation	405 (22,7)	315 (17,3)
Oedema	111 (6,2)	117 (6,4)
Oedema peripheral	304 (17,0)	368 (20,2)
Pain	126 (7,1)	114 (6,3)
Peripheral swelling	31 (1,7)	36 (2,0)
Pyrexia	359 (20,1)	346 (19,0)
Hepatobiliary disorder	54 (3,0)	60 (3,3)
Hepatic function abnormal	13 (0,7)	22 (1,2)
Immune system disorder	99 (5,6)	80 (4,4)
Drug hypersensitivity	23 (1,3)	11 (0,6)
Hypersensitivity	53 (3,0)	52 (2,9)

Tabelle 21: 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
	Infections and infestation	1084 (60,8)
Bronchitis	57 (3,2)	73 (4,0)
Candida infection	24 (1,3)	20 (1,1)
Cellulitis	34 (1,9)	33 (1,8)
Conjunctivitis	110 (6,2)	93 (5,1)
Cystitis	63 (3,5)	48 (2,6)
Eye infection	11 (0,6)	18 (1,0)
Folliculitis	26 (1,5)	14 (0,8)
Gastroenteritis	33 (1,9)	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)
Infection	34 (1,9)	27 (1,5)
Influenza	45 (2,5)	61 (3,3)
Localised infection	18 (1,0)	9 (0,5)
Lower respiratory tract infection	19 (1,1)	15 (0,8)
Mastitis	22 (1,2)	18 (1,0)
Nail infection	23 (1,3)	21 (1,2)
Nasopharyngitis	234 (13,1)	214 (11,7)
Oral candidiasis	23 (1,3)	34 (1,9)
Oral herpes	30 (1,7)	32 (1,8)
Paronychia	67 (3,8)	40 (2,2)
Pharyngitis	73 (4,1)	68 (3,7)
Pneumonia	40 (2,2)	35 (1,9)
Rash pustular	18 (1,0)	10 (0,5)
Respiratory tract infection	24 (1,3)	16 (0,9)
Rhinitis	105 (5,9)	81 (4,4)
Sinusitis	46 (2,6)	51 (2,8)
Skin infection	39 (2,2)	30 (1,6)
Upper respiratory tract infection	139 (7,8)	136 (7,5)
Urinary tract infection	139 (7,8)	126 (6,9)
Vaginal infection	23 (1,3)	27 (1,5)
Viral infection	17 (1,0)	14 (0,8)
Vulvovaginal candidiasis	18 (1,0)	6 (0,3)
Vulvovaginal mycotic infection	24 (1,3)	15 (0,8)
Injury, poisoning and procedural complication	474 (26,6)	448 (24,6)

Tabelle 21: 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
	Contusion	20 (1,1)
Infusion related reaction	71 (4,0)	65 (3,6)
Radiation injury	43 (2,4)	41 (2,3)
Radiation skin injury	244 (13,7)	204 (11,2)
Investigation	755 (42,3)	804 (44,1)
Alanine aminotransferase increased	176 (9,9)	196 (10,8)
Aspartate aminotransferase increased	119 (6,7)	130 (7,1)
Blood alkaline phosphatase increased	31 (1,7)	40 (2,2)
Blood lactate dehydrogenase increased	26 (1,5)	18 (1,0)
Ejection fraction decreased	87 (4,9)	112 (6,1)
Gammaglutamyltransferase increased	18 (1,0)	35 (1,9)
Haemoglobin decreased	55 (3,1)	59 (3,2)
Neutrophil count decreased	262 (14,7)	265 (14,5)
Platelet count decreased	63 (3,5)	64 (3,5)
Transaminases increased	17 (1,0)	18 (1,0)
Weight decreased	140 (7,9)	66 (3,6)
Weight increased	46 (2,6)	104 (5,7)
White blood cell count decreased	203 (11,4)	169 (9,3)
Metabolism and nutrition disorder	633 (35,5)	560 (30,7)
Decreased appetite	427 (23,9)	373 (20,5)
Dehydration	61 (3,4)	39 (2,1)
Fluid retention	17 (1,0)	10 (0,5)
Hyperglycaemia	27 (1,5)	37 (2,0)
Hypocalcaemia	34 (1,9)	22 (1,2)
Hypokalaemia	108 (6,1)	81 (4,4)
Hypomagnesaemia	107 (6,0)	60 (3,3)
Hyponatraemia	14 (0,8)	18 (1,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorder	1116 (62,6)	1185 (65,0)
Arthralgia	534 (29,9)	583 (32,0)
Back pain	156 (8,7)	183 (10,0)
Bone pain	173 (9,7)	192 (10,5)
Muscle spasms	159 (8,9)	85 (4,7)
Muscular weakness	25 (1,4)	32 (1,8)
Musculoskeletal chest pain	51 (2,9)	55 (3,0)
Musculoskeletal pain	103 (5,8)	125 (6,9)
Musculoskeletal stiffness	19 (1,1)	33 (1,8)

Tabelle 21: 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
	Myalgia	461 (25,9)
Neck pain	32 (1,8)	34 (1,9)
Osteopenia	22 (1,2)	13 (0,7)
Osteoporosis	27 (1,5)	24 (1,3)
Pain in extremity	181 (10,2)	202 (11,1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	22 (1,2)	37 (2,0)
Nervous system disorder	1255 (70,4)	1221 (67,0)
Disturbance in attention	21 (1,2)	15 (0,8)
Dizziness	215 (12,1)	210 (11,5)
Dysaesthesia	23 (1,3)	18 (1,0)
Dysgeusia	306 (17,2)	257 (14,1)
Headache	398 (22,3)	424 (23,3)
Hypoaesthesia	65 (3,6)	63 (3,5)
Lethargy	21 (1,2)	27 (1,5)
Memory impairment	29 (1,6)	23 (1,3)
Neuralgia	20 (1,1)	20 (1,1)
Neuropathy peripheral	284 (15,9)	268 (14,7)
Neurotoxicity	39 (2,2)	40 (2,2)
Paraesthesia	200 (11,2)	188 (10,3)
Peripheral sensory neuropathy	320 (17,9)	322 (17,7)
Polyneuropathy	41 (2,3)	40 (2,2)
Syncope	31 (1,7)	21 (1,2)
Taste disorder	149 (8,4)	124 (6,8)
Psychiatric disorder	479 (26,9)	457 (25,1)
Anxiety	109 (6,1)	77 (4,2)
Depression	82 (4,6)	78 (4,3)
Insomnia	285 (16,0)	301 (16,5)
Mood altered	18 (1,0)	13 (0,7)
Sleep disorder	22 (1,2)	18 (1,0)
Renal and urinary disorder	138 (7,7)	143 (7,8)
Dysuria	53 (3,0)	55 (3,0)
Pollakiuria	21 (1,2)	25 (1,4)
Reproductive system and breast disorder	322 (18,1)	312 (17,1)
Amenorrhoea	31 (1,7)	30 (1,6)
Breast oedema	21 (1,2)	16 (0,9)

Tabelle 21: 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
	Breast pain	76 (4,3)
Menstruation irregular	30 (1,7)	37 (2,0)
Vaginal discharge	29 (1,6)	21 (1,2)
Vulvovaginal dryness	65 (3,6)	64 (3,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder	849 (47,6)	791 (43,4)
Cough	285 (16,0)	283 (15,5)
Dysphonia	25 (1,4)	17 (0,9)
Dyspnoea	194 (10,9)	204 (11,2)
Dyspnoea exertional	23 (1,3)	33 (1,8)
Epistaxis	304 (17,0)	238 (13,1)
Nasal congestion	36 (2,0)	48 (2,6)
Nasal dryness	40 (2,2)	27 (1,5)
Nasal inflammation	17 (1,0)	13 (0,7)
Oropharyngeal pain	168 (9,4)	135 (7,4)
Productive cough	19 (1,1)	17 (0,9)
Rhinitis allergic	27 (1,5)	29 (1,6)
Rhinorrhoea	142 (8,0)	93 (5,1)
Upper-airway cough syndrome	20 (1,1)	17 (0,9)
Skin and subcutaneous tissue disorder	1566 (87,8)	1534 (84,2)
Acne	23 (1,3)	21 (1,2)
Alopecia	1206 (67,6)	1229 (67,5)
Dermatitis	81 (4,5)	73 (4,0)
Dermatitis acneiform	62 (3,5)	33 (1,8)
Dry skin	227 (12,7)	190 (10,4)
Eczema	33 (1,9)	20 (1,1)
Erythema	189 (10,6)	170 (9,3)
Nail discolouration	136 (7,6)	141 (7,7)
Nail disorder	221 (12,4)	204 (11,2)
Nail dystrophy	13 (0,7)	18 (1,0)
Nail ridging	41 (2,3)	35 (1,9)
Nail toxicity	53 (3,0)	36 (2,0)
Night sweats	18 (1,0)	23 (1,3)
Onychoclasia	26 (1,5)	26 (1,4)
Onycholysis	54 (3,0)	71 (3,9)
Onychomadesis	80 (4,5)	73 (4,0)
Pain of skin	20 (1,1)	13 (0,7)

Tabelle 21: 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
	Palmarplantar erythrodysesthesia syndrome	158 (8,9)
Pruritus	261 (14,6)	163 (8,9)
Rash	461 (25,9)	368 (20,2)
Rash maculo-papular	60 (3,4)	44 (2,4)
Skin exfoliation	30 (1,7)	28 (1,5)
Skin fissures	26 (1,5)	24 (1,3)
Skin hyperpigmentation	79 (4,4)	69 (3,8)
Skin toxicity	18 (1,0)	12 (0,7)
Urticaria	28 (1,6)	29 (1,6)
Vascular disorder	630 (35,3)	676 (37,1)
Flushing	59 (3,3)	59 (3,2)
Hot flush	333 (18,7)	353 (19,4)
Hypertension	74 (4,2)	97 (5,3)
Hypotension	40 (2,2)	30 (1,6)
Lymphoedema	124 (7,0)	155 (8,5)
Phlebitis	31 (1,7)	36 (2,0)
Vasculitis	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 Modul 4 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 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Patientinnen und Patienten)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1783	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie N = 1822
SOC^b		
PT^b		
APHINITY		
Gesamtrate SUEs (3. Datenschnitt: 10.01.2022)	509 (28,5)	446 (24,5)
Blood and lymphatic system disorder	192 (10,8)	186 (10,2)
Febrile neutropenia	154 (8,6)	143 (7,8)
Neutropenia	18 (1,0)	21 (1,2)
Cardiac disorder	36 (2,0)	29 (1,6)
Cardiac failure	25 (1,4)	13 (0,7)
Gastrointestinal disorder	86 (4,8)	56 (3,1)
Diarrhoea	41 (2,3)	14 (0,8)
General disorders and administration site condition	45 (2,5)	54 (3,0)
Pyrexia	26 (1,5)	37 (2,0)
Infections and infestation	126 (7,1)	112 (6,1)
Pneumonia	16 (0,9)	21 (1,2)
Injury, poisoning and procedural complication	24 (1,3)	18 (1,0)
Investigation	19 (1,1)	13 (0,7)
Metabolism and nutrition disorder	30 (1,7)	13 (0,7)
Nervous system disorder	25 (1,4)	16 (0,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder	20 (1,1)	26 (1,4)
Vascular disorder	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 Modul 4 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 23: 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; 3. Datenschnitt: 10.01.2022)	1142 (64,0)	1056 (58,0)
Blood and lymphatic system disorder	580 (32,5)	539 (29,6)
Anaemia	120 (6,7)	86 (4,7)
Febrile neutropenia	212 (11,9)	190 (10,4)
Leukopenia	79 (4,4)	97 (5,3)
Neutropenia	300 (16,8)	284 (15,6)
Thrombocytopenia	17 (1,0)	23 (1,3)
Cardiac disorder	28 (1,6)	24 (1,3)
Gastrointestinal disorder	268 (15,0)	169 (9,3)
Diarrhoea	168 (9,4)	71 (3,9)
Nausea	36 (2,0)	43 (2,4)
Stomatitis	38 (2,1)	18 (1,0)
Vomiting	30 (1,7)	33 (1,8)
General disorders and administration site condition	126 (7,1)	123 (6,8)
Asthenia	22 (1,2)	34 (1,9)
Fatigue	69 (3,9)	49 (2,7)
Mucosal inflammation	23 (1,3)	12 (0,7)
Infections and infestation	125 (7,0)	124 (6,8)
Injury, poisoning and procedural complication	30 (1,7)	30 (1,6)
Investigation	294 (16,5)	297 (16,3)
Ejection fraction decreased	29 (1,6)	30 (1,6)
Neutrophil count decreased	180 (10,1)	187 (10,3)
Platelet count decreased	19 (1,1)	10 (0,5)
White blood cell count decreased	92 (5,2)	65 (3,6)
Metabolism and nutrition disorder	89 (5,0)	47 (2,6)
Dehydration	17 (1,0)	3 (0,2)
Hypokalaemia	33 (1,9)	14 (0,8)
Hypomagnesaemia	17 (1,0)	1 (< 0,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorder	33 (1,9)	55 (3,0)
Arthralgia	13 (0,7)	22 (1,2)
Myalgia	13 (0,7)	21 (1,2)

Tabelle 23: 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
Nervous system disorder	79 (4,4)	59 (3,2)
Syncope	19 (1,1)	13 (0,7)
Psychiatric disorder	17 (1,0)	11 (0,6)
Reproductive system and breast disorder	32 (1,8)	37 (2,0)
Menstruation irregular	19 (1,1)	22 (1,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder	24 (1,3)	23 (1,3)
Skin and subcutaneous tissue disorder	63 (3,5)	36 (2,0)
Palmarplantar erythrodysesthesia syndrome	20 (1,1)	6 (0,3)
Vascular disorder	40 (2,2)	57 (3,1)
Hypertension	23 (1,3)	33 (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 Modul 4 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 24: Häufige 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 (3. Datenschnitt: 10.01.2022)	220 (12,3)	219 (12,0)
Blood and lymphatic system disorder	14 (0,8)	18 (1,0)
Anaemia	3 (0,2)	3 (0,2)
Febrile neutropenia	6 (0,3)	5 (0,3)
Leukopenia	0 (0)	6 (0,3)
Neutropenia	2 (0,1)	5 (0,3)
Thrombocytopenia	2 (0,1)	3 (0,2)
Cardiac disorder	27 (1,5)	27 (1,5)
Angina pectoris	0 (0)	3 (0,2)
Cardiac failure	22 (1,2)	12 (0,7)
Myocardial infarction	0 (0)	2 (0,1)
Palpitations	1 (< 0,1)	2 (0,1)
Ear and labyrinth disorder	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Vertigo	2 (0,1)	0 (0)
Gastrointestinal disorder	42 (2,4)	14 (0,8)
Constipation	0 (0)	2 (0,1)
Diarrhoea	26 (1,5)	6 (0,3)
Nausea	3 (0,2)	2 (0,1)
Stomatitis	4 (0,2)	0 (0)
Vomiting	4 (0,2)	1 (< 0,1)
General disorders and administration site condition	14 (0,8)	20 (1,1)
Asthenia	2 (0,1)	4 (0,2)
Chest pain	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Fatigue	5 (0,3)	7 (0,4)
General physical health deterioration	1 (< 0,1)	3 (0,2)
Oedema	0 (0)	2 (0,1)
Pyrexia	2 (0,1)	2 (0,1)
Hepatobiliary disorder	1 (< 0,1)	3 (0,2)
Hepatic function abnormal	1 (< 0,1)	2 (0,1)
Immune system disorder	11 (0,6)	5 (0,3)
Anaphylactic reaction	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Drug hypersensitivity	4 (0,2)	0 (0)
Hypersensitivity	5 (0,3)	3 (0,2)

Tabelle 24: Häufige 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
	Infections and infestation	17 (1,0)
Pneumonia	2 (0,1)	3 (0,2)
Injury, poisoning and procedural complication	1 (< 0,1)	7 (0,4)
Infusion related reaction	0 (0)	4 (0,2)
Investigation	42 (2,4)	64 (3,5)
Alanine aminotransferase increased	1 (< 0,1)	8 (0,4)
Aspartate aminotransferase increased	2 (0,1)	6 (0,3)
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0)	2 (0,1)
Blood bilirubin increased	2 (0,1)	0 (0)
Blood lactate dehydrogenase increased	0 (0)	2 (0,1)
Ejection fraction decreased	32 (1,8)	47 (2,6)
Neutrophil count decreased	2 (0,1)	2 (0,1)
Platelet count decreased	2 (0,1)	3 (0,2)
Transaminases increased	0 (0)	2 (0,1)
Weight decreased	2 (0,1)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorder	8 (0,4)	3 (0,2)
Dehydration	3 (0,2)	0 (0)
Hypokalaemia	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Hypomagnesaemia	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorder	4 (0,2)	5 (0,3)
Musculoskeletal pain	0 (0)	3 (0,2)
Pain in extremity	2 (0,1)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,1)	4 (0,2)
Nervous system disorder	50 (2,8)	38 (2,1)
Cerebral haemorrhage	2 (0,1)	0 (0)
Headache	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Neuropathy peripheral	13 (0,7)	9 (0,5)
Paraesthesia	8 (0,4)	6 (0,3)
Peripheral sensory neuropathy	15 (0,8)	17 (0,9)
Polyneuropathy	5 (0,3)	2 (0,1)
Psychiatric disorder	1 (< 0,1)	6 (0,3)
Insomnia	0 (0)	2 (0,1)
Renal and urinary disorder	2 (0,1)	3 (0,2)
Acute kidney injury	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Reproductive system and breast disorder	2 (0,1)	0 (0)

Tabelle 24: Häufige 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
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder	7 (0,4)	14 (0,8)
Dyspnoea	0 (0)	6 (0,3)
Pneumonitis	3 (0,2)	2 (0,1)
Skin and subcutaneous tissue disorder	22 (1,2)	10 (0,5)
Nail toxicity	2 (0,1)	0 (0)
Onycholysis	0 (0)	2 (0,1)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	4 (0,2)	2 (0,1)
Pruritus	2 (0,1)	2 (0,1)
Rash	6 (0,3)	1 (< 0,1)
Vascular disorder	1 (< 0,1)	2 (0,1)

a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 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

I Anhang D 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 1-15: 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 Taxan-basierte Standardchemotherapie einschließen. Phesgo ist an Tag 1 des ersten Taxan-haltigen 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 linksventrikulärer Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz), 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.13
II 2.2 Verbrauch	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.20
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.25
II 3 Literatur	II.26

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Therapieregime aus der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY	II.12
Tabelle 4: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.20

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Doxorubicin + Cyclophosphamid
EC	Epirubicin + Cyclophosphamid
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)
i. v.	intravenös
KOF	Körperoberfläche
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg
pTNM-Klassifikation	Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation
pU	pharmazeutischer Unternehmer
q1w	1-mal pro Woche
q3w	alle 3 Wochen
RKI	Robert Koch-Institut
s. c.	subkutan
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 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 einem Humanen-epidermalen-Wachstumsfaktor-rezeptor-2(HER2)-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, definiert als solche mit nodalpositiver oder hormonrezeptornegativer Erkrankung [1]. Gemäß Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab ist die Zielpopulation zusätzlich auf Erwachsene beschränkt.

II 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. Weiterhin war laut pU etwa jede 3. Patientin bzw. jeder 3. Patient mit einem HER2-positiven frühen Mammakarzinom nach 10 Jahren trotz adjuvanter Standardtherapie mit Trastuzumab nicht mehr krankheitsfrei und benötigte eine zumeist palliative Therapie.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: 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 2022	–	67 548
2	Patientinnen und Patienten, die in einem frühen Stadium erst-diagnostiziert werden	90,0–93,3 ^b	60 793–63 022 ^c
3	Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante Behandlung infrage kommt	Subtraktion: 24 009–26 711 ^d	34 082–39 013 ^c
4	Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom	12,1–13,9 ^b	4110–5430 ^c
5	Patientinnen und Patienten, die ein hohes Rezidivrisiko aufweisen	52,9–64,1 ^b	2173–3478
6	Patientinnen und Patienten in der GKV	88,1	1914–3064
<p>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 2022 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</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pTNM-Klassifikation: Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Schritt 1: Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2022

Den Angaben des pU zufolge wurden basierend auf der Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) [2] mittels einer Joinpoint-Regressionsanalyse auf Basis von geschlechts- und altersgruppen-spezifischen loglinearen Modellen Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten des Mammakarzinoms ermittelt. Die mittlere jährliche Änderung wurde gemäß pU beginnend im Jahr 2019 bis ins Jahr 2027 fortgeschrieben. Der pU gibt abschließend an, dass die prognostizierten Inzidenzraten für die Jahre 2019 bis 2027 mit den entsprechenden Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes der 14. Koordinierten Bevölkerungsprognose (Variante 2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) verrechnet wurden.

Insgesamt schätzt der pU eine Anzahl von 67 548 Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2022. Diese Schätzung liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie die vom RKI für das Jahr 2022 prognostizierte Anzahl von 67 570 Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland (eigene Berechnung auf Basis der Prognose des RKI: 66 800 Frauen und 770 Männer [2]).

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

Das Anwendungsgebiet ist gemäß Fachinformation beschränkt auf das frühe Mammakarzinom [1]. 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 93,3 %) an allen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelt der pU auf Basis von Berichten von Landeskrebsregistern [3-11]. 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 sein Vorgehen in einem von ihm im Jahr 2021 zum Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab eingereichtes Dossier [12]. Den Anteil von Patientinnen mit Tumorstadium M0 und T2, T3 oder T4 (37,5 %; eigene Berechnung) an allen Patientinnen mit pTNM-Klassifikation zum Diagnosezeitpunkt ermittelt der pU auf Basis von Daten des Tumorregisters München (TRM) [13] zu den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020. Der pU variiert den oben genannten Anteilswert um ± 2 Prozentpunkte. Die sich daraus ergebende Spanne (35,5 % bis 39,5 %; eigene Berechnung) multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 1 und ermittelt eine Anzahl von 24 009 bis 26 711 Patientinnen und Patienten, für die aus Sicht des pU 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. [14] 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. [15] zu Daten des 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 [14] heran. Den Angaben des pU zufolge zeige die zugehörige Biomarkerstudie, dass von den analysierten Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom 52,9 % ein hohes Rezidivrisiko aufwiesen.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Auswertung der Datenbank des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT) [16] 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 Mammakarzinom, 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 88,1 % [17,18] ermittelt der pU eine Anzahl von 1914 bis 3064 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 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 2021 zu Pertuzumab/Trastuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [19]. Dementsprechend gelten die damaligen Unsicherheiten und die zu Schritt 1 beschriebene Unterschätzung auch für die aktuelle Herleitung der Patientenzahlen durch den pU. 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: Mammakarzinom-Neuerkrankungen

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 handele, 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 [20,21]. Der pU liefert in Modul 3 A 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: adjuvante Behandlung

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 [1] ist eine Behandlung bei frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko sowohl neoadjuvant – unter Berücksichtigung von Tumorgroße, 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 [21].

Zu Schritt 5: hohes Rezidivrisiko

Für die untere Grenze zum hohen Rezidivrisiko gibt der pU an, in der Biomarkerstudie seien 155 Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom 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 [14] 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 ein frühes Mammakarzinom für diese Auswertung operationalisiert wurde.

Vergleich mit Patientenzahlen aus den früheren Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet

Im Dossier aus dem Jahr 2021 zu Pertuzumab/Trastuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [19] hat der pU für die GKV-Zielpopulation eine Spanne (1972 bis 3197 Patientinnen und Patienten) hergeleitet, die breiter ist als die Spanne im aktuellen Dossier zu Pertuzumab/Trastuzumab (1914 bis 3064 Patientinnen und Patienten), aber insgesamt in einer vergleichbaren Größenordnung liegt.

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

- eine für das Jahr 2022 im Vergleich zum Jahr 2021 vom pU niedrigere prognostizierte Anzahl an Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland, die allerdings in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Prognose des RKI für das Jahr 2022 liegt,
- (teilweise) aktuellere Daten für die Anteilswerte zum frühen Stadium und zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die aus Sicht des pU eine neoadjuvante Behandlung infrage kommt, und
- ein für das Jahr 2022 angenommener und im Vergleich zum früheren Verfahren etwas höher liegender GKV-Anteil (88,1 % gegenüber 87,8 %).

Obwohl die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf einer im Vergleich zum früheren Verfahren aktualisierten Datenlage basiert, stellt sie wegen des (nahezu identischen) 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. Dies gilt auch für die Spanne aus einem früheren Verfahren zu Pertuzumab im gleichen Anwendungsgebiet (1635 bis 3979 Patientinnen und Patienten) [22,23].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der prognostizierten Inzidenzraten des Mammakarzinoms (siehe Abschnitt II 1.3.1, Schritt 1) geht der pU implizit davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von 2173 bis 3478 im Jahr 2022 rückläufig ist und im Jahr 2027 eine Anzahl von 2055 bis 3288 Patientinnen und Patienten beträgt (jeweils vor Veranschlagung eines GKV-Anteils).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	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 (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	1914–3064 ^a	Die Angabe stellt – bei bestehenden Unsicherheiten – eine Unterschätzung dar. Auch die im Dossier aus dem Jahr 2021 zu Pertuzumab/Trastuzumab und im Dossier aus dem Jahr 2018 zu Pertuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [19,22] bei im wesentlichen gleicher Methodik angegebenen Anzahlen (1972–3197 Patientinnen und Patienten bzw. 1635–3979 Patientinnen und Patienten) wurden als (potenziell) unterschätzt bewertet.
<p>a. 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>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

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 3 aufgeführten Therapieregimen aus der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY. In dieser Studie wurden Pertuzumab und Trastuzumab intravenös (i. v.) als freie Kombination (Pertuzumab + Trastuzumab i. v.) statt als Fixkombination (Pertuzumab/Trastuzumab) und Trastuzumab ausschließlich i. v. statt zusätzlich subkutan (s. c.) verabreicht.

Tabelle 3: 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) sowie für Trastuzumab zur s. c.-Anwendung, die nicht Bestandteil der Pertuzumab-Zulassungsstudie APHINITY waren.

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 [20,21,24,25].

Vom pU nicht dargestellte Therapieregime

Den Angaben in Modul 4 A 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 [1] 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 4 Behandlungszyklen im Anschluss an eine AC-Therapie“, wobei davon ausgegangen wird, dass in der Fachinformation die Abkürzung AC für Anthrazyklone und Cyclophosphamid steht [26]. Folglich kann Paclitaxel q3w auch nach den in Tabelle 3 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 [1], stellt der pU keine taxanfreien Therapieprotokolle dar. Dies begründet er damit, dass spezifische Empfehlungen der Leitlinien für die Behandlung des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms taxanhaltige Therapieregime umfassten [20,21,24,25]. Zudem stellt der pU nicht die Kombinationen von Paclitaxel mit Trastuzumab und Pertuzumab sowie von Trastuzumab mit Docetaxel und Cyclophosphamid dar, die gemäß Leitlinie unter bestimmten Umständen infrage kommen [25].

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. Weiterhin wird übereinstimmend mit den Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass die Gabe von Trastuzumab über einen Zeitraum von 1 Jahr erfolgen sollte.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der in Kapitel II 2 bis vor dem vorliegenden Abschnitt 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 die zweckmäßige Vergleichstherapie ist gemäß Fachinformationen für Trastuzumab i. v. [27,28] 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.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zur Dosierung der in Kapitel II 2 bis vor Abschnitt II 2.1 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 Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [29] sowie ggf. die DuBois-Formel zugrunde. Für Männer kann der Verbrauch entsprechend höher liegen.

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 [1] ist eine Steigerung auf diese Erhaltungsdosis jedoch nicht zwingend. Zusätzlich ist der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab [1] 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 [20,21,24,25,27,28,30] 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 [26]. Zusätzlich veranschlagt der pU als obere Grenze eine Dosis von 225 mg/m² KOF. Laut pU gehöre diese Dosis gemäß der S3-Leitlinie [21] 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 [1], lässt sich der Fachinformation von Trastuzumab i. v. [27] ausschließlich die vom pU als untere Grenze angesetzte Dosis für Paclitaxel im Rahmen eines Therapieprotokolls in Abschnitt 5.1 entnehmen. Da den Quellen [1,20,21,24-27,30] 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 [27,30] 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 [27,30] 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 [31]. 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 [32] 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 [31] eine empfohlene Dosis von 400 mg/m² KOF angegeben.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für alle Wirkstoffe stellen die Angaben des pU den Stand der Lauer-Steuer vom 01.07.2022 dar. Diese Angaben sind – mit Ausnahme von Doxorubicin in der Wirkstärke 10 mg (siehe nächsten Absatz) – korrekt.

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 ist eine wirtschaftlichere Wirkstärke verfügbar als vom pU veranschlagt, die jedoch eine größere Anzahl an Durchstechflaschen erfordern würde.

Für 5-Fluorouracil veranschlagt der pU für die Wirkstärke von 2500 mg einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht zu veranschlagen ist, da für diese Wirkstärke ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht.

Für Epirubicin zieht der pU für die Wirkstärken 20 mg und 200 mg Präparate heran, die eine gebrauchsfertige Lösung und somit insgesamt die wirtschaftlichste Option darstellen, wenn hierfür keine Zubereitungspauschale veranschlagt wird (siehe jedoch auch Abschnitt II 2.4).

Für Docetaxel ist eine Wirkstärke verfügbar, die eine geringere Anzahl an Durchstechflaschen erfordert, jedoch weniger wirtschaftlich ist.

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.).

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Paclitaxel veranschlagt der pU Kosten für eine Begleitmedikation. Dabei zieht er für Dexamethason die größte Packung heran (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 Cimetidin) berücksichtigt er keinen Verwurf, da seine Berechnung auf der Anzahl verbrauchter Ampullen statt ganzer Packungen basiert.

Es entstehen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Dazu zählen beispielsweise die Überwachung der Herzfunktion, Kontrollen des Blutbilds, Kosten für Infusionen sowie die praxisklinische Betreuung [1,26-28,30,31,33-35].

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 in den Wirkstärken 20 mg und 200 mg [35] veranschlagt er die Zubereitungspauschale für jede Behandlung, obwohl diese Präparate gebrauchsfertige Lösungen sind, für die eine Verdünnung nicht zwingend ist.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für die in Kapitel II 2 bis vor Abschnitt II 2.1 aufgeführten Therapieregime. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 4 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten, Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe und – bei Therapieregimen, die Paclitaxel beinhalten – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

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 die vom pU vorgenommene Trennung der Darreichungsformen von Trastuzumab (siehe Abschnitt II 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

Für alle carboplatinfreien Therapieregime, die Docetaxel umfassen, liegt bei Veranschlagung einer Spanne der Dosis von Docetaxel (siehe Abschnitt II 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 II 2.3) zu beachten.

Für die Therapieregime, die FEC oder FAC und Paclitaxel q1w umfassen, sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten trotz des nicht zu veranschlagenden Rabatts auf Basis des Festbetrags für 5-Fluorouracil in der Wirkstärke 2500 mg (siehe Abschnitt II 2.3) in der Größenordnung plausibel. Weiterhin sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für das Therapieregime, das EC und Paclitaxel q1w umfasst, plausibel.

Für die Kombination mit AC gefolgt von Paclitaxel q1w und die untere Grenze in 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 II 2.2) überschätzt.

Für das carboplatinhaltige Therapieregime sind die Angaben des pU bei der von ihm veranschlagten Dosierung von Carboplatin (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel.

Trastuzumab + Kombinationspartner

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 II 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 [27,30] angegebenen maximalen kumulativen Dosierungen überschritten werden (siehe Abschnitt II 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 II 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 II 2.2) plausibel.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Der pU veranschlagt für Therapieregime, die Paclitaxel umfassen, Kosten für eine Begleitmedikation. Für alle vom pU dargestellten Therapieregime entstehen Kosten für (weitere) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 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 für die Wirkstärken 20 mg und 200 mg 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.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 4: 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 zu bewertenden Therapie ^a bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{a, b}	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € ^c	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leis- tungen in € ^c	Kosten für sonstige GKV-Leis- tungen (ge- mäß Hilfs- taxe) in € ^c	Jahres- therapie- kosten in € ^c	Kommentar
zu bewertende Therapie ^a : Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit						
FEC, Docetaxel	adjuvant behandelbare	89 655,11– 91 708,86	0	729,00– 972,00	90 384,11– 92 680,86	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Dosis (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. ^d Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind weitgehend korrekt. Für die vom pU gewählten Epirubicin-Präparate der Wirkstärken 20 mg und 200 mg 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	erwachsene Patientinnen und Patienten	89 101,67– 90 321,22	0	729,00– 972,00	89 830,67– 91 293,22	
EC, Docetaxel	mit HER2- positivem	90 080,22– 91 625,58	0	567,00– 648,00	90 647,22– 92 273,58	
AC, Docetaxel	frühem Mamma- karzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormon- rezeptor- negativ)	89 488,06– 90 383,70	0	567,00– 648,00	90 055,06– 91 031,70	

Tabelle 4: 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 zu bewertenden Therapie ^a bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{a, b}	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^c	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^c	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^c	Jahres-therapiekosten in € ^c	Kommentar
FEC, Paclitaxel q1w	siehe oben	92 318,30– 93 476,41	171,97	1458,00– 1620,00	93 948,27– 95 268,38	Für die Therapieregime, die Paclitaxel q1w umfassen, sowie für die untere Grenze bei Kombination mit AC, Paclitaxel q3w sind die Arzneimittelkosten (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. ^d Es entstehen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind weitgehend korrekt. Für die vom pU gewählten Epirubicin-Präparate der Wirkstärken 20 mg und 200 mg 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		91 764,86– 92 063,29	171,97	1458,00– 1620,00	93 394,83– 93 855,26	
EC, Paclitaxel q1w		92 743,41– 93 393,13	171,97	1296,00	94 211,38– 94 861,10	
AC, Paclitaxel q1w		92 151,25	171,97	1296,00	93 619,22	
AC, Paclitaxel q3w		90 787,89– 91 496,73	57,32	648,00	91 493,21– 92 202,05	
Docetaxel, Carboplatin		91 689,01	0	972,00	92 661,01	

Tabelle 4: 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 zu bewertenden Therapie ^a bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{a, b}	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^c	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^c	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^c	Jahres-therapiekosten 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 (nodalpositiv oder hormonrezeptor-negativ)	41 640,57– 43 694,32	0	2007,00– 2250,00	43 647,57– 45 944,32	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 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 und Paclitaxel überschätzt. Für die Therapieregime, die FAC und Paclitaxel umfassen, sind die Angaben zu Arzneimittelkosten für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer und Trennung von Trastuzumab i. v. und s. c. als untere Grenze plausibel und für die obere Grenze in der Größenordnung plausibel. Bei der wöchentlichen Verabreichung von Trastuzumab i. v. können die Arzneimittelkosten von den Angaben des pU abweichen. ^d Es entstehen Kosten für (weitere) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe je Behandlung sind weitgehend korrekt. Für die vom pU gewählten Epirubicin-Präparate der Wirkstärken 20 mg und 200 mg ist – abweichend vom Vorgehen des pU – die Zubereitungs-pauschale 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.		50 816,56– 52 870,31	0	729,00– 972,00	51 545,56– 53 842,31	
FAC, Docetaxel, Trastuzumab i. v.		41 087,13– 42 306,68	0	2007,00– 2250,00	43 094,13– 44 556,68	
FAC, Docetaxel, Trastuzumab s. c.		50 263,12– 51 482,67	0	729,00– 972,00	50 992,12– 52 454,67	
EC, Docetaxel, Trastuzumab i. v.		42 065,68– 43 611,04	0	1845,00– 1926,00	43 910,68– 45 537,04	
EC, Docetaxel, Trastuzumab s. c.		51 241,67– 52 787,03	0	567,00– 648,00	51 808,67– 53 435,03	
AC, Docetaxel, Trastuzumab i. v.		41 473,52– 42 369,16	0	1845,00– 1926,00	43 318,52– 44 295,16	
AC, Docetaxel, Trastuzumab s. c.		50 649,51– 51 545,15	0	567,00– 648,00	51 216,51– 52 193,15	
FEC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.		44 303,76– 45 461,87	171,97	2736,00– 2898,00	47 211,73– 48 531,84	
FEC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab s. c.		53 479,75– 54 637,86	171,97	1458,00– 1620,00	55 109,72– 56 429,83	
FAC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.		43 750,32– 44 074,23	171,97	2736,00– 2898,00	46 658,29– 47 144,20	
FAC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab s. c.		52 926,31– 53 250,22	171,97	1458,00– 1620,00	54 556,28– 55 042,19	

Tabelle 4: 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 zu bewertenden Therapie ^a bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{a, b}	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^c	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^c	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^c	Jahres-therapiekosten in € ^c	Kommentar
EC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.	siehe oben	44 728,87– 45 378,59	171,97	2574,00	47 474,84– 48 124,56	siehe oben
EC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab s. c.		53 904,86– 54 554,58	171,97	1296,00	55 372,83– 56 022,55	
AC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab i. v.		44 136,71	171,97	2574,00	46 882,68	
AC, Paclitaxel q1w, Trastuzumab s. c.		53 312,70	171,97	1296,00	54 780,67	
AC, Paclitaxel q3w, Trastuzumab i. v.		42 773,35– 43 482,19	57,32	1926,00	44 756,67– 45 465,51	
AC, Paclitaxel q3w, Trastuzumab s. c.		51 949,34– 52 658,18	57,32	648,00	52 654,66– 53 363,50	
Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab i. v.		43 864,91	0	2250,00	46 114,91	
Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab s. c.	53 040,90	0	972,00	54 012,90		
<p>a. Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie zieht der pU die Chemotherapieregime der Studie APHINITY (siehe Tabelle 3) sowie die Chemotherapieregime 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.</p> <p>c. Angaben des pU</p> <p>d. Bei positivem Hormonrezeptorstatus können Kosten für eine zusätzliche endokrine Therapie entstehen, zu denen der pU keine Angaben macht.</p>						

Tabelle 4: 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 zu bewertenden Therapie ^a bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{a, b}	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^c	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^c	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^c	Jahres-therapie-kosten in € ^c	Kommentar
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						

II 2.7 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.

II 3 Literatur

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

1. Roche Registration. Fachinformation PHESGO [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023235>.
2. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe [online]. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017_2018/krebs_in_deutschland_2017_2018.pdf?__blob=publicationFile.
3. Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz, Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2010 – 2012 [online]. 2015. URL: <https://epub.sub.uni-hamburg.de/epub/volltexte/2015/42961/pdf/krebsdokumentation.pdf>.
4. Bremer Krebsregister. Jahresbericht 2016 des Bremer Krebsregisters [online]. 2017. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/datenauswertung/berichte.html>.
5. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen, Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen. Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018 [online]. 2020. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/de-de/veroeffentlichungen/jahresberichte>.
6. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Jahresbericht Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2018 [online]. 2021. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/veroeffentlichungen/berichte/>.
7. 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.
8. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016 [online]. 2020. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.
9. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/21 [online]. 2020. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020_Web.pdf.
10. Krebsregister Schleswig-Holstein, Institut für Krebs Epidemiologie. Krebs in Schleswig-Holstein. Inzidenz, Mortalität Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017. Band 12 [online]. 2021. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-11-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2015-bis-2017-dreijahresbericht>.

11. 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/>.
12. Roche Pharma. Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/644/#dossier>.
13. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
14. 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>.
15. 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.
16. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg. Datenbank des NCT Heidelberg - Abschlussbericht zu Projekt High RiskHER2 eBC HD. 2017.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf.
18. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2021: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2022. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1658394182913&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0040&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
19. Roche Pharma. Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/645/#dossier>.
20. 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>.

21. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [online]. 2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
22. Roche Pharma. Pertuzumab (Perjeta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 06.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/376/#tab/dossier>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 06.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-41_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
24. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2022.1 [online]. 2022. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf.
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 4.2022 [online]. 2022. URL: <https://www.nccn.org>.
26. onkavis. Fachinformation Paclitaxel onkavis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011956>.
27. Roche Registration. Fachinformation Herceptin i.v [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004044>.
28. Sanofi Mature. Fachinformation TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020118>.
29. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
30. Roche Registration. Fachinformation Herceptin s.c [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014882>.
31. Teva. Fachinformation Carboplatin-GRY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006830>.
32. Bundesministerium der Justiz, Verbraucherschutz. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 28. Juni 2022 (BGBl. I S. 969) geändert worden ist [online]. 2022. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html.

33. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728>.

34. Teva. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012535>.

35. onkovis. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011613>.